

Postoperative Wundheilungsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen: Risikofaktoren und Entwicklung eines Risikoprädiktionsmodells

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Marta Liliana Medina Estrada

aus Madrid/Spanien

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. Georg Daniel Dürr
2. Gutachter: Prof. Dr. Dieter Christian Wirtz

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.Dezember 2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Treede

Meine Eltern und Ralfonso

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Wundheilungsstörung	9
1.1.1	Einführung	9
1.1.2	Definition	9
1.1.2.1	Wundheilungsphasen	10
1.1.3	Klassifikation	11
1.1.4	Inzidenz und Mortalität	12
1.1.5	Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren	13
1.1.6	Erregerspektrum	15
1.1.7	Klinik	16
1.1.8	Diagnostik	17
1.1.9	Therapie	17
1.1.9.1	Konservative Wundbehandlung	19
1.1.9.2	Behandlung der tiefen Wundheilungsstörungen	19
1.1.9.3	Das Vacuum assisted closure (VAC) System	20
1.1.9.4	Plastische Deckung der Wunde	21
1.1.10	Bedeutung von Wundheilungsstörungen	22
1.1.10.1	Bedeutungen für den Patienten	22
1.1.10.2	Ökonomische Bedeutungen der Wundversorgung für das Krankenhaus und das Gesundheitssystem	22
1.2	Volumentherapie als möglicher Risikofaktor	23
1.2.1	Das Systemische inflammatorische Response-Syndrom nach einer Herzoperation	23
1.3	Fragestellung der Dissertation	24
2.	Material und Methoden	26
2.1	Studiendesign	26
2.2	Patientenauswahl	26
2.3	Datenerfassung	27

2.4	Statistische Auswertung	28
3.	Ergebnisse	30
3.1	Präoperative Daten	30
3.2	Dringlichkeit der Operation	31
3.3	Intraoperative Daten	32
3.4	Postoperative Daten	35
3.4.1	Postoperative Laborparameter	37
3.4.2	Postoperative Sedativa	39
3.4.3	Scores auf der Intensivstation	41
3.5	Daten zu der Therapie der Wundheilungsstörung	42
3.6	Volumen und Katecholamintherapie	43
3.7	Lokalisierung der Wundheilungsstörung	46
3.8	Logistische Regression zur Identifikation möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung	47
3.8.1	Univariate Analyse	47
3.8.2	Multivariate Analyse	49
3.8.3	ROC-Kurve	49
4.	Diskussion	51
4.1	Offene Fragen	57
5.	Zusammenfassung	59
6.	Abbildungsverzeichnis	60
7.	Tabellenverzeichnis	61
8.	Literaturverzeichnis	62
9.	Danksagung	78

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-Coronarer Venen-Bypass
BMI	Body Mass Index
BIMA	Bilateral Internal Mammarian Artery
BZ	Blutzucker
CDC	Center for Disease Control and Prevention
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CVVH/HD	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration/Hämodialyse
DM	Diabetes mellitus
DWI	Deep Wound Infection= Tiefe Wundheilungsstörung
ESC	European Society of Cardiology
HLM	Herzlungenmaschine
ICU	Intensive Care Unit= Intensivstation
IDDM	Insulin Dependent Diabetes mellitus
IMA	Internal Mammalian Artery = Arteria Mammaria Interna
LIMA	Left Internal Mammary Artery = Arteria Mammaria Interna Sinistra
MR	methicillinresistente
NI	Niereninsuffizienz
NNIS	Nosocomial Infections Surveillance
OP	Operation
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCT	Procalcitonin
PDT/OCT	Perkutane Dilatationstracheotomie oder offene chirurgische Tracheotomie
PY	Packungsjahr
ROC	Receiver Operator Characteristics

RIMA	Right Internal Mammary Artery = Arteria Mammaria Interna Dextra
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichungen
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SM	Schrittmacher
Spp.	Species pluralis
SSI	postoperative Wundinfektionen
SWI	Superficial wound infections: oberflächige Wundheilungsstörung
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TIA	transitorische ischämische Attacke
TISS10	Therapeutic Intervention Scoring System
VAC	Vacuum Assisted Closure
WHST	Wundheilungsstörung

1. Einleitung

1.1 Wundheilungsstörung

1.1.1 Einführung

Wundheilungsstörungen (WHST) im Zusammenhang mit einer Wundinfektion nach chirurgischen Eingriffen hatten vor der Einführung der antiseptischen Therapie meistens einen letalen Verlauf (Dubert et al., 2015; Ridderstolpe et al., 2001). Auch ein Jahrhundert danach und selbst im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin ist die postoperative Wundinfektion, die zu einer WHST führt, keine seltene und eine ernstzunehmende Komplikation, vor der sich Chirurgen unterschiedlicher Fachdisziplinen fürchten, da sie mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Jeder Chirurg ist verpflichtet in seiner präoperativen Aufklärung das Risiko für das Auftreten einer WHST zu erwähnen. Zitiert man den führenden französischen Wundarzt Ambroise Paré aus dem 16. Jahrhundert, verbindet zwar der Chirurg die Wunde, für die Heilung sei jedoch Gott verantwortlich. Der erste Teil dieses Satzes gilt bis heute als Verpflichtung, denn fast ein halbes Jahrtausend nach Paré sollte sich jeder Chirurg die Frage stellen, wie eine WHST zustande kommt und welche Faktoren dabei eine entscheidende Rolle spielen können. Diese Frage stellt die Grundlage der vorliegenden Dissertation, in der im Rahmen einer retrospektiven Studie an herzchirurgischen Patienten ein Risikoscore-System für Patienten, die besonders für die Entwicklung einer WHST prädestiniert sind, erstellt werden soll.

1.1.2 Definition

Eine WHST bezeichnet die Abweichung von physiologischen Wundheilungsmechanismen. Dabei verlaufen die an der primären Wundheilung beteiligten Phasen (inflammatorische Phase (Entzündung, Exsudation), proliferative Phase (Granulation, Reepithelialisierung) und Gewebeumbau nicht regulär. Das amerikanische „Center of Disease Control“ hat dabei eine detaillierte Definition zum Thema „postoperative Wundinfektion“, inklusive Klassifikationen, ausgearbeitet. Das Robert-Koch-Institut hat diese in deutscher Sprache bereits 2005 herausgegeben („Prävention postoperativer Wundinfektionen“, 2018; Berríos-Torres et al., 2017).

1.1.2.1 Wundheilungsphasen

Wundheilung ist ein physiologischer Prozess, der ohne Unterbrechung in jedem Organsystem abläuft und meist einer Defektheilung mit Auffüllung des Gewebedefektes durch Narbengewebe entspricht.

Die Wundheilung verläuft in verschiedenen Phasen ab, die sich zeitlich aneinander anschließen, teilweise aber auch überschneiden. In der kutanen Wundheilung unterscheidet man zwischen drei überlappenden Stadien: In der 1) inflammatorischen Phase kommt es zu einer Gefäßkonstriktion, Aktivierung der Gerinnungskaskade und Blutstillung, gefolgt von einer reaktiven Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität, die zu einer Exsudation des Gewebes führt. In der 2) proliferativen Phase steht die Bildung von Granulationsgewebe im Vordergrund und anschließend eine Gefäßneubildung und die Reepithelialisierung im Bereich der Wundränder durch Proliferation von Keratinozyten. Während in der 3) Gewebeumbau-Phase die Kollagensynthese mit Narbenbildung und Gewebemodellierung vorherrscht (Heinlin et al., 2010; Schreml et al., 2010). Verschiedene lokale und systemische Faktoren können das fein aufeinander abgestimmte Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau stören und die einzelnen Phasen verzögern oder gar zum Stillstand bringen, sodass eine chronische Wunde oder eine fehlerhafte Heilung resultiert.

Bei der Wundheilung können die primäre Wundheilung (*sanatio per primam intentionem*) und die sekundäre Wundheilung (*sanatio per secundam intentionem*) unterschieden werden. Grundvoraussetzung für die primäre Wundheilung ist, dass die Wundränder einander anliegen, ein möglichst geringer Blutverlust und eine schnelle Epithelisation gewährleistet ist (Boese, 1957; Gurtner et al., 2008). Bei unkomplizierter Wundheilung wird dann von primärer Wundheilung gesprochen. Hierbei handelt es sich meist um aseptische Wunden bzw. frischen Verletzungen oder um eine Wunde nach einem chirurgischen Schnitt. Im Gegensatz dazu ist die sekundäre Wundheilung ein verzögerter Prozess, wo die Sekundärheilung über den Umweg des Granulationsgewebes zum narbigen Ersatz der Gewebslücke führt, aufgrund einer Infektion, Gewebsverlust oder Atrophie.

1.1.3 Klassifikation

Zur Standardisierung der Datenerfassung unserer Studie haben wir eine Klassifikation gemäß des „Programm National Nosocomial Infections Surveillance“ (NNIS) definiert (Emori et al., 1991). Hier werden die WHST in oberflächliche oder tiefe postoperative Wundinfektionen (SSI) und Organ/Raum-SSIs unterteilt, die den Rest des Körpers mit Ausnahme der Körperwandschichten betreffen. Diese Klassifizierungen sind wie folgt definiert:

Tab. 1: Klassifikation der Wundheilungsstörung

Stadium	Beschreibung
1	Oberflächige Wundheilungsstörung mit Zeichen (Rötung und Warm im Bereich der Haut) oder mit oder ohne Sekretion im Bereich der Haut- und der Unterhautweichteile ohne Infiltration der Muskelfaszie.
2	Tiefe Wundheilungsstörung mit Sekretion und Infiltration der Faszie und ggf. der Muskulatur.
3	Tiefe Wundheilungsstörung mit Sekretion und Kompromiss der Organe (Osteomyelitis, Mediastinitis). Das Sternum kann stabil oder instabil in diesem Stadium sein.

*„Program National Nosocomial Infections Surveillance“(NNIS)

Im Gegensatz zu den oberflächigen WHST handelt es sich bei der tiefen WHST um Infektionen, welche unterhalb der Ebene des Unterhautgewebes unter Beteiligung von Muskel, Faszien, Knochen (insbesondere Brustbein) und Körperräume (insbesondere Mediastinum) liegen. Diese Infektionen entstehen typischerweise durch perioperative Kontamination (Bryan & Yarbrough, 2013).

Diese Klassifizierung hilft uns nicht nur, die Art der Infektion zu identifizieren, sondern auch, die für jede Situation geschuldeten Behandlungsformen zu standardisieren. Generell reagieren die oberflächlichen Infektionen insgesamt gut auf antimikrobielle Therapien und lokale Wundversorgung. Andererseits beinhaltet die tiefe SWI neben der oberflächlichen Wundinfektion auch die sternale Osteomyelitis mit oder ohne Infektion der retrosternalen Räumen, insbesondere des Mediastinums (El Oakley & Wright, 1996).

1.1.4 Inzidenz und Mortalität

Auch in der modernen Zeit, stellt in der Herzchirurgie die mediane Sternotomie mit ihrer übersichtlichen Darstellung des Mediastinums den wichtigsten Zugang für eine Herzoperation dar. Allerdings ist dieser Zugang auch mit einem Risiko für die Entwicklung einer WHST unterschiedlicher Tiefe verbunden. Man unterscheidet zwischen unkomplizierten oberflächlichen kutanen und subkutanen WHST bis hin zur Osteomyelitis und der schwerwiegendsten Form, der Mediastinitis, die nicht selten eine Sepsis hervorruft und einen letalen Ausgang haben kann (El Oakley & Wright, 1996; Perrault et al., 2018). Postoperative Wundinfektionen gehören zu den drei häufigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland (Steinbrecher et al., 2002). Sie gehören auch zu den häufigen Gründen, weshalb Patienten wieder ins Krankenhaus eingeliefert werden (Perrault et al., 2018). Daher ist es wichtig, die Auslöser dieser Infektionen frühzeitig zu identifizieren, um sie rechtzeitig zu verhindern und eine angemessene Behandlung vorzunehmen.

Die Inzidenz für das Auftreten von sternalen WHST variiert in der Literatur und liegt für oberflächliche sternale Wundinfektionen bei 0,3 bis 8 % und 0,5 bis 6,8 % für tiefere sternale Wundinfektionen (DWI) (L'Ecuyer et al., 1996). Die Mortalität der oberflächlichen sternalen Wundinfektionen (SWI) liegt zwischen 0,5 und 9 %. Die Rate der Krankenhaussterblichkeit bei tiefen sternalen Wundinfektionen hat eine breite Varianz und liegt zwischen 7 % und 47 %, aufgrund der Variabilität der Wundtiefe (Ridderstolpe et al., 2001; Kuroczynski et al., 2005; Kotnis-Gąska et al., 2018). Sternal WHST benötigen häufig eine Revisions-Operation (OP). Die Inzidenz liegt zwischen 12 % und 17 % (Dubert et al., 2015). Eine Osteomyelitis, also eine primäre Infektion des Sternumknochens, tritt in 1 bis 8 % aller herzchirurgischen Operationen mit einer Sternotomie auf und trägt signifikant zur Sterblichkeit nach Herzoperationen bei (Klesius et al., 2004). Wenn bei sternalen WHST mit Infektion oder bei Osteomyelitiden nicht rechtzeitig eine adäquate Therapie in die Wege geleitet wird, dann kann es im Extremfall zur Entwicklung einer Mediastinitis kommen, die mit einer hohen Mortalitätsrate (5 - 50 %) einhergeht (Ghazi et al., 2008). Eine daraus resultierende Sepsis oder ein Multiorganversagen können ebenso letal enden, wie die Entwicklung von

Nahtdehiszenzen in tieferen und kardialen Strukturen, welche durch die Infektion entstehen können. Wie auch die Sternumosteomyelitis wird die Mediastinitis durch aerobe und anaerobe Keime verursacht. Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien sind Staphylokokken und Streptokokken, meistens sogar in der multiresistenten Form (Borger et al., 1998; Ghazi et al., 2008; Schroeyers et al., 2001).

Neben der sternalen WHST stellen WHST an der Saphenektomie-Entnahmestelle eine weitere Lokalisation dar. Dabei spielt die Länge der Wunde eine entscheidende Rolle. Obwohl diese WHST nicht so gefährlich sind wie eine sternale WHST, sind sie nicht nur für eine längere Verweildauer der Patienten verantwortlich, sondern tragen zur Verminderung der postoperativen Lebensqualität mit eventuell eingeschränkter Mobilisierbarkeit, Schmerzen, Schwellungen, Blutungen und Notwendigkeit mehrerer Reoperationen bei (DeLaria et al., 1981).

Die Minimal-Invasive Chirurgie ist signifikant mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit von SSI's verbunden. Dieser Vorteil sollte bei der Beurteilung des Gesamtnutzens der minimal-invasiven Techniken berücksichtigt werden (Athanasidou et al., 2003; Gandaglia et al., 2014). Was die Radialarterienentnahme betrifft, haben mehrere Autoren über ihre geringe Assoziation zu infizierten Wunden geschrieben (Baikoussis et al., 2014), jedoch zeigten Trick et al., dass diese Infektionsraten bis zu 12,3 % erreichen können. Daten aus anderen Studien können aufgrund der geringen Intensität und Dauer der postoperativen ambulanten Überwachung verfälscht sein (Trick et al., 2000).

Eine weitere häufige Stelle für WHST ist die Leiste. Die Gefäße in der Leiste werden nicht nur für die Kanülierung bei der Herzoperation benutzt, sondern auch für den postoperativen Einsatz mechanischer Herzunterstützungssysteme.

1.1.5 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren

Die postoperativen Wundinfektionen sind in der Regel multifaktoriell beeinflusst. Für die Entstehung einer WHST spielen viele Faktoren eine entscheidende Rolle, die in exogen und endogen eingeteilt werden können. Große retrospektive und prospektive

Ergebnisstudien haben für die Entwicklung einer Wundinfektion epidemiologische Faktoren (s.u.) im Zusammenhang mit polymikrobiellen Infektionen identifiziert (Kuroczynski et al., 2005; Porubcinova et al., 2012).

Zu den endogenen Risikofaktoren gehören die patienteneigenen und damit nur bedingt beeinflussbaren Risikofaktoren. Dabei spielen nicht nur Alter, Geschlecht und Körperkonstitution eine entscheidende Rolle, sondern auch Genetik, die endogene Flora, bestehende Infektionen am Körper, Mangelernährung, Vorerkrankungen (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Diabetes mellitus (DM), Osteoporose) und die Medikation (Cortison, Methotrexat, andere Immunsuppressiva, ACE-Hemmer) eine entscheidende Rolle.

Zu den exogenen Risikofaktoren gehören unter anderem OP-assoziierte Faktoren, wie zum Beispiel die exogene Flora, nicht sachgerechte präoperative Haarentfernung, Hautreinigung bzw. -desinfektion, prä- und intraoperative Antiseptik, sowie perioperative Antibiotikaprophylaxe. Intraoperativ können exogene Risikofaktoren wie die Schnittführung (ungleiche Sternotomie), OP-Technik (in der Herzchirurgie zum Beispiel Bypass-OP mit Verwendung von Single- oder Doppelmammaria), Nachblutungen, Rethorakotomie, Nahttechnik und –material, Art des Eingriffes (z.B. Reoperationen, Notfall- oder Elektiveingriff, Kontaminationsgrad), OP-Feld, Dauer der OP bzw. Dauer der extrakorporalen Zirkulation (> 120 Minuten), Aortenklemmzeit und Hypothermie hervorgehoben werden. Hinsichtlich der Risiken, die in der postoperativen Phase auftreten, können wir Folgendes nennen: postoperative Beatmungsdauer, Verweildauer auf der Intensivstation, Dauer des präoperativen und postoperativen Krankenhausaufenthalts, sowie postoperative Risikofaktoren wie Drainage (Zahl, Art und Liegedauer), postoperative invasive Maßnahmen (z.B. Anlage von ZVK, Drainagen, Punktionen), die mit Bakteriämien einhergehen, sowie nicht sachgerechter postoperativer Wundversorgung (Cotogni et al., 2015; Greenwood et al., 2012; Kuroczynski et al., 2005; Nešpor et al., 2015; Perrault et al., 2018; Porubcinova et al., 2012; Wouters et al., 1994).

Diese Risikofaktoren aufgreifend wurde in den „Guidelines For Prevention Of Surgical Site Infection“ (Mangram et al., 1999), welche bereits 1999 publiziert wurden, eine Formel für die Abschätzung des Risikos für eine WHST vorgeschlagen:

$$\text{Infektionsrisiko} = \frac{\text{Ausmaß der bakteriellen Kontamination} \times \text{Virulenz}}{\text{Resistenz / Abwehrfähigkeit des Patienten}}$$

Diese Formel beschreibt die wichtigsten Faktoren der pathophysiologischen Entwicklung einer Wundinfektion. Einerseits spielt die bakterielle Kontamination, andererseits aber auch die Abwehrfähigkeit des Patienten eine wichtige Rolle. Hierbei gilt die intraoperative Kontamination als der wichtigste Faktor. Eintrittspforten für Keime stellen eine Infektionsgefahr dar. Diese sind unter anderem oberflächliche Wunddehiszenzen, lokale Hautdefekte, sowie auch Drainagen und Katheter.

Klinische Beobachtungen zeigen, dass Infektionen auch dann auftreten können, wenn anscheinend alle Regeln der Asepsis beachtet wurden. Hier spielt die Suche nach nicht bakteriellen Ursachen eine wichtige Rolle. Häufig sind diese Infektionen nicht eitrig, sondern treten als Serome, Hämatome und Dehiszenzen auf, bei denen Zweifel an einer maßgeblichen bakteriellen Ätiologie berechtigt erscheinen (Gierhake, 2013).

Es ist auch wichtig, daran zu denken, dass die herzchirurgischen Patienten postoperativ anfällig für Hypoperfusionen sind und häufig eine Sauerstoffspannung im subkutanen Gewebe von weniger als 50 mmHg haben, welche ein höheres Risiko für Wundkomplikationen und Infektionen prädisponieren können (Heiner et al., 2002). Der Grad der Gewebedurchblutung und der Sauerstoffgehalt zählen zu den wichtigsten Faktoren bei der Förderung einer verbesserten Wundheilung.

1.1.6 Erregerspektrum

Postoperativ sind viele Wunden mit den endogenen Krankheitserregern des Patienten infiziert. Einer der häufigsten Krankheitserreger, der aus einer oberflächlichen

Wundheilungsstörung (SWI) isoliert wird, sind grampositive Bakterien, wobei Staphylokokken mit 32 % die am häufigsten gefundenen Arten sind (Sharma et al., 2004). Die häufigsten SWI-Erreger nach einem Herzinfarkt sind *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (Kuroczynski et al., 2005).

Häufig vorkommende Mikroorganismen, die für die nosokomiale Wundinfektion verantwortlich sind, sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus species pluralis* (spp.), Anaerobier, *Enterococcus* spp. und coagulase-negative Staphylokokken. Die 2012 veröffentlichten Überwachungsdaten zur SSI aus 16 Ländern haben bewiesen, dass die häufigsten Erreger nach einer operativen Myokardrevascularisation (ACB) grampositive Kokken (60,3%), (*Staphylococcus aureus* 26,7%), Koagulase-negative Staphylokokken (24,6%) und gramnegative Bazillen Enterobacteriaceae (23,0%) sind (Greenwood et al., 2012). Aktuelle Studien zeigen eine wachsende Zahl von sternalen DWI, die durch methicillinresistente (MR) grampositive Krankheitserreger verursacht werden. Eine der häufigsten Bakterien bei der poststernotomischen Mediastinitis ist *Staphylococcus epidermidis*, wo etwa 75 % der Stämme MR sind (Cotogni et al., 2015; Lemaignen et al., 2015).

Klebsiellen sind häufige Erreger, welche auf den Mangel an routinemäßigen prophylaktischen Antibiotika für die gramnegative Abdeckung zurückzuführen sind (Moinipoor et al., 2013).

1.1.7 Klinik

Hier spielt die postoperative Wundinspektion, sowie hiermit einhergehende Hygienemaßnahmen eine wichtige Rolle. Je nach Infektionsstadium können lokale Symptome für eine Infektion wie Hyperthermie (Calor), Schmerz (Dolor), Rötung (Rubor), Schwellung (Tumor), verstärkte Wundsekretion, Wunddehiszenz und Sternuminstabilität beobachtet werden. Dabei können Sternuminstabilitäten auf eine beginnende tiefe sternale Wundinfektion hinweisen. Zeichen der Sternuminstabilität ist eine Krepitation des Sternums bei der Palpation. Die Patienten berichten nicht selten von einem „Knacken“ im

Brustbereich, das bei tiefer In- und Expiration teilweise zu hören ist oder von Schmerzen in diesem Bereich begleitet wird. Leider bleibt die Sternuminstabilität oftmals über einen längeren Zeitraum unerkannt, bis systemische Zeichen wie Fieber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost, Tachykardie und Atemnot auftreten, welche auch mit spezifischen Veränderungen im Labor wie Leukozytenanstieg, Anstieg von inflammatorischen Proteinen wie C-reaktiv Protein (CRP), Interleukin-6 und Procalcitonin (PCT) begleitet werden kann. Bei schweren Verläufen kann sich eine Sepsis durch Bakteriämie entwickeln mit resultierendem septischem Schock und möglicherweise Multiorganversagen mit letalem Ausgang.

1.1.8 Diagnostik

In vielen Fällen haben sich traditionelle Infektionsmarker wie Fieber, Erhöhung der Entzündungsparameter wie Leukozytose, CRP und PCT als unsicher erwiesen (Dörge et al., 2003; Heredia-Rodríguez et al., 2017; Howlader et al., 2009). Trotz der großen Zahl von Untersuchungen auf vielen Teilgebieten ist es bis heute nicht möglich, eine sternale WHST mit Sicherheit zu verhindern; nicht zuletzt wohl deshalb, weil die Ursache für die WHST im Einzelfall meist ungeklärt bleibt.

Je nach Art der WHST können erweiterte Untersuchungen, wie die Abnahme von Blutkulturen, sowie apparative Diagnostik wie die Computertomographie-Untersuchung (CT) essentiell sein. So können in der CT Lufteinschlüsse im Mediastinum fast ein als sicheres Zeichen für eine bakterielle Mediastinitis dienen (Bitkover et al., 1999; Yusuf et al., 2018).

1.1.9 Therapie

Die Therapie eines Wundinfektes und der damit verbundenen WHST richtet sich nach der Art der WHST. Prinzipiell muss jedoch beim Verdacht auf das Vorliegen einer WHST umgehend mit der Therapie begonnen werden, um den Progress und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden. Handelt es sich um eine SWI, so reicht es in

den meisten Fälle aus, mit einer konservativen Therapie anzufangen. Ist jedoch die Wunde tief, so muss mit einer sofortigen operativen Wundrevision mit chirurgischem Wunddebridement, Entfernung des Fremdmaterials aus dem Bereich des Sternums mit anschließender sorgfältiger Spülung und unter Umständen der Anlage eines Vakuumverbandes gerechnet werden. Diese Maßnahmen werden einen sekundären Heilungsprozess auslösen und erleichtern, wo die grundlegenden Prozesse der Wundheilung gleich wie bei der Primärheilung sind. Der Unterschied ist vor allem in der großen Masse an Granulationsgewebe, welche den Wunddefekt nach und nach auffüllt.

Infizierte Wunden an der Stelle der Bypass-Saphenektomie sind häufig von Krankheiten wie pAVK und DM betroffen. Da es in der Regel keinen direkten Kontakt mit Hohlräumen wie dem Mediastinum gibt, wird ihre Behandlung nicht nur weniger invasiv, sondern auch unkomplizierter (Hassoun-Kheir et al., 2018).

In Bezug auf die Antibiotikatherapie, ist es wichtig die lokalen Resistenzmuster von Antibiotika in jeder Klinik zu berücksichtigen, da diese einen größeren Einfluss auf die standardisierte Prophylaxe oder empirische Therapie des sternalen DWI haben (Spindler et al., 2019). Bei den tiefen sternalen WHST ist es öfter notwendig eine erweiterte Antibiotikatherapie zu verwenden, um die Wundheilung und damit gute Patientenergebnisse zu unterstützen.

Die Therapie von WHST ist die Summe der prä-, per- und postoperativen Präventionsstrategien, die die Kontrolle der Risikofaktoren des Patienten (Diabetes, Adipositas, Ateminsuffizienz), die Vorbereitung der Haut des Patienten (Körperbehaarung, präoperative Dusche, antiseptische Behandlung am Operationssitz), antimikrobielle Prophylaxe, Umweltkontrolle des Operationssaals und der Medizinprodukte, Indikationen und Eignung der OP-Techniken verbinden.

Neben der strikten Einhaltung aseptische OP-Techniken, geeigneter Antibiotikaprohylaxe und frühzeitiger Erkennung einer WHST ist es von größter Wichtigkeit, auch patientenbezogene Risikofaktoren zu respektieren. Hierbei ist auch die Planung einer auf die Risikofaktoren abgestimmten chirurgischen Strategie wichtig, z.B.

der Verzicht auf Doppel-IMA bei schlecht eingestellter Diabetes mit anzunehmender Mikrozirkulationsstörung im prästernalen Gewebe (Chan et al., 2017).

1.1.9.1 Konservative Wundbehandlung bei oberflächlichen Wundheilungsstörungen

Bei leicht seröser Sekretion aus der Wunde ohne laborchemischen Nachweis von deutlich erhöhten Infektwerten, besteht die konservative Wundbehandlung zunächst aus einer antiphlogistischen Therapie, regelmäßigen Verbandswechseln und Kühlung der Wunde. Bei erhöhten laborchemischen Infektwerten sollte insbesondere bei Patienten mit Vorhandensein von prothetischem Material (z.B. Klappenprothesen oder Gefäßprothesen) großzügiger mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden und diese an das Antibiogramm angepasst werden, sofern ein Keim aus der Wunde isoliert werden konnte.

1.1.9.2 Behandlung der tiefen Wundheilungsstörungen

Wie bereits oben erwähnt besteht die Therapie der DWIs nicht nur aus einer chirurgischen Sanierung des Infektes, sondern auch der antibiotischen Bekämpfung der für die WHST in Frage kommenden Keime. Wunddébridement mit Entfernung aller nekrotischen, infizierten Areale sowie Fremdmaterialien, inklusive Spülung der Wunde nach Gewinnung von Material für die Mikrobiologie zum Keimnachweis, sind Pfeiler der chirurgischen Sanierung. Manchmal kann bei guten und weniger tiefen Wunden nach ausgiebigem Wunddébridement eine Wunde primär verschlossen werden. In vielen Fällen ist jedoch die Anwendung eines Vakuumverbandes notwendig, die sich in den letzten Jahren weitestgehend in der chirurgischen Therapie tiefer WHST etabliert hat (Hersh et al., 2001). Im Verlauf erfolgt nach Verschwinden der Infektzeichen, Normalisierung der Laborparameter, negativer Keimabstriche und bei Nachweis guter Granulation der Wundränder ein Sekundärverschluss der Wunde (Bermúdez et al., 2017).

Im Falle von Mediastinitiden kann einerseits nach Refixation des Sternums zur Ausleitung des mediastinalen Wundsekrets ein retrosternales Spül-Saug-Drainagen-System

angelegt oder die Mediastinitis offen mit Anlage eines Vakuumverbandes mit Saug-Spülmöglichkeit behandelt werden. Die Wunde wird in beiden Fällen kontinuierlich mit antiseptischer Lösung gespült und das Wundsekret nach außen geleitet (Ennker et al., 2009; Petzina et al., 2010; Sjögren et al., 2005).

1.1.9.3 Das Vacuum assisted closure (VAC-System)

Die VAC-Therapie spielt vor allem in den Bereichen der Viszeral- und Herzchirurgie, aber auch in der Unfallchirurgie und Orthopädie eine enorme Rolle (Doss et al., 2002; Hersh et al., 2001). Nach neusten Erkenntnissen könnte die VAC-Therapie als eine der wichtigsten Therapiestrategien für Patienten mit Mediastinitis angesehen werden (Bermúdez et al., 2017; Tang et al., 2000). Nachteile sind häufige Verbandswechsel, welche im OP durchgeführt werden müssen und mit einer großen Zahl an Narkosen einhergehen. Dies kann zu hoher Morbidität und langen Krankenhausverweildauern führen (Agarwal et al., 2005).

Bei der VAC-Therapie wird auf die Wundränder ein Sog ausgeübt, wodurch die Wundheilung auf mehreren Arten gefördert wird: Einerseits sorgt die VAC-Pumpe für eine feuchtes Wundmilieu. Zum anderen reduziert sie überschüssiges Wundsekret, welches einen Nährboden für Bakterienwachstum darstellt. Gleichzeitig wird durch das Vakuumsystem eine Reduktion der Bakterienkolonisationen erzielt und die Bildung von Granulationsgewebe angeregt, die eine Voraussetzung für einen Wundverschluss stellt. Die VAC-Pumpe fördert zudem durch den Sog die Anregung der Angiogenese, welche die Durchblutung und damit auch die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert (Webster et al., 2019).

Die VAC-Pumpe sollte bestenfalls im Operationssaal unter sterilen Bedingungen erfolgen. Hierfür muss die infizierte Wunde geöffnet und ein Kunststoffschwamm angelegt werden. Nach Anlage des Schwamms wird die Wunde mit einer Wasser- und luftdichten Folie abgeklebt und an das System mit Sog angeschlossen. So kann das Sekret in einen an der Pumpe befindlichen Kanister abgeleitet werden. Die Höhe des Sogdrucks kann am Gerät individuell eingestellt werden. Zudem kann zwischen einer kontinuierlichen und

einer intermittierenden Therapie, bei der die Therapie entweder mit ständigem Unterdruck oder mit Wechsel zwischen Unterdruck und ausgeglichenem Druck auf die Wunde erfolgt, gewählt werden. Für die Versiegelung stehen je nach Indikation unterschiedliche Schwämme zur Verfügung. Diese können grob- (in der Regel schwarzer Polyurethanschwamm) oder feinporig (in der Regel weißer Polyvinylalkoholschwamm) sein. Ein Verbandwechsel ist bei schwarzen Schwämmen in 2-3-tägigen Abständen notwendig, bei weißen Schwämmen kann der Verband für 5 Tage in der Wunde verbleiben. Optional kann über die VAC-Pumpen ein Saug-Spül-System angebracht werden, welches im Falle von Mediastinitis erhebliche Vorteile aufweist, wie eine effektive Wundsäuberung und Wundheilung bei komplizierten WHST und eine rasche und breite Therapie (Hehr et al., 2019).

1.1.9.4 Plastische Deckung der Wunde

Wenn nicht ausreichend Gewebe zum Verschluss zur Verfügung steht, können plastische Deckungen der Wunde notwendig sein. Der M. pectoralis major dient in der Herzchirurgie zur Deckung von Defekten, die nach medianer Sternotomie aufgetreten sind. Erstmalig wurde diese Methode von Jurkiewicz beschrieben und gilt bis heute noch als Standardverfahren zur Behandlung dieser Komplikation (Jurkiewicz et al., 1980). Die Kombination der VAC-Therapie mit Bipectoralmuskellappenrekonstruktion zeigte eine einfache und effektive Behandlung von sternalen DWIs mit kurzen Krankenhausaufenthalten und wenigen Komplikationen (Pan et al., 2017; Wang et al., 2019).

In sehr wenigen Fällen kommen andere Muskeln bzw. Gewebe, wie zum Beispiel der M. latissimus dorsi, der M. rectus abdominis oder eine Omentoplastik zur Deckung von herzchirurgischen Wunden zur Anwendung. Normalerweise hängt die Wahl des zu verwendenden Muskels von der Größe des Defekts ab und in einigen Fällen zeigt die Kombination dieser Muskelplastiken ein besseres Ergebnis der Deckung des Defekts (Bota et al., 2019). Der gestielte Omentumlappen ist insbesondere bei Vorhandensein von künstlichem Material oder inadäquaten Muskellappenvorlagen aufgrund seiner

immunologischen Eigenschaften der vorbestimmte Lappen bei Rettungsverfahren (Spindler et al., 2017).

1.1.10 Bedeutung von Wundheilungsstörungen

1.1.10.1 Bedeutungen für den Patienten

Wie eingangs beschrieben sind mit der Entwicklung von postoperativen Wundinfektionen und WHST eine erhöhte Morbidität und Mortalität verbunden. Für Patienten bedeutet eine WHST in der Regel mehrere OPs in Allgemeinanästhesie, mögliche Intensivaufenthalte, längere Krankenhausverweildauer, Notwendigkeit von Bluttransfusionen, psychische Belastung, physische Beeinträchtigungen wie z.B. Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen. Im schlimmsten Fall können die Patienten eine Sepsis mit letalem Ausgang entwickeln (Klesius et al., 2004).

1.1.10.2 Ökonomische Bedeutungen der Wundversorgung für Krankenhaus und Gesundheitssystem

Eine Versorgung von Wundinfektionen ist verbunden mit zusätzlichen Material- und Personalkosten. Um die ökonomische Bedeutung für das Krankenhaus sowie für das Gesundheitssystem und letztendlich für die kostentragende Krankenkasse zu minimieren, sollten diese Komplikationen minimiert werden (de Lissovoy et al., 2009; Graf et al., 2010). Die Durchschnittsverweildauer von Patienten mit einer WHST beträgt bis zu ca. 42 Tage (Petzina et al., 2010). Aufgrund der unterschiedlichen Vergütung im Rahmen der Kodierung im DRG-System (Diagnosis Related Groups, seit 2003) ist die Versorgung von WHST kostenintensiv und stellt damit einen finanziellen Faktor für die herzchirurgische Abteilung dar. Die durch längere Liegedauer begrenzten Bettenkapazitäten spielen eine zusätzliche Rolle, da dies eine Einschränkung des Operationsprogramms bedeutet. In Deutschland sind die Kosten für Patienten mit einer SWI etwa dreimal höher und die Krankenhausverweildauer signifikant länger als bei unkomplizierten Verläufen (Graf et al., 2010; Hollenbeak et al., 2000). Im Endeffekt ist das Auftreten von postoperativen WHST

mit enormer finanzieller Belastung für das Gesundheitssystem und damit für die Krankenkassen verbunden (Cremer et al., 1997).

1.2 Volumetherapie als möglicher Risikofaktor

1.2.1 Das Systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) nach einer Herzoperation als Risikofaktor für Wundheilungsstörungen

Bone et al. definierten das SIRS als eine ausgewählte Kaskade von physiologischen Zeichen und Laboranomalien, die nach einem klinischen Ereignis auftreten können (Bone et al., 1992). Ca. 10 % der Patienten in der Herzchirurgie zeigen ein systemisches Entzündungsreaktionssyndrom, welches für hyperdynamische Kreislaufinstabilität und Organfunktionsstörungen verantwortlich sein kann (Cremer et al., 1996). Die Mechanismen des SIRS sind bisher noch nicht genau geklärt, sind aber mit einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 assoziiert. Dies wirkt sich im Sinne von Kreislaufdysregulation aus (L. Ma et al., 2016). Diese Dysregulation ist besonders gut mit einer Volumetherapie behandelbar, da es im Rahmen des SIRS zu einem Kapillarleck mit Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extravasal ins Gewebe und somit zu einer Hypovolämie kommt. Eine Volumetherapie mit kristalloiden Volumenersatz-Flüssigkeiten allerdings verstärkt zunächst das Gewebsödem (Jaffee et al., 2018). Hierzu kommt pathomechanizistisch außerdem eine Vasodilatation im Rahmen des SIRS (Sistino & Acell, 1999). Die notwendige Verwendung von Vasokonstriktoren wie Noradrenalin kann durch zusätzliche Gewebeminderdurchblutung ein weiterer Faktor am Prozess der WHST sein.

Aktuelle Studien haben die Beziehung der Flüssigkeitsüberladung mit nachteiligen Ergebnissen in Bezug auf Wundheilung gezeigt; folglich ist das Handhaben und das Optimieren der Flüssigkeitsbalance zum zentralen Bestandteil des Managements kritisch kranker Patienten geworden (Claire-Del Granado & Mehta, 2016).

In verschiedenen Bereichen der Chirurgie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass die zusätzliche perioperative Flüssigkeitsverabreichung die Wunddurchblutung erhöht, da

diese die Gewebepfusion und den Sauerstoffpartialdruck im Gewebe verändert kann (Heiner et al., 2002). Wie oben erwähnt kann aber ein Überschuss an Flüssigkeit, gerade bei postoperativem Kapillarleck, genau das Gegenteil bewirken (Kabon et al., 2005).

Ein postoperatives Gewebeödem in Kombination mit einer Gewebeerletzung im Rahmen der OP als mechanische Ursache kann somit eine WHST begünstigen. Die Behandlung von Flüssigkeitsüberschuss hängt von der genauen Einschätzung des individuellen Volumenstatus ab und von den Prinzipien des Flüssigkeitsmanagements mit Ultrafiltration und klaren Behandlungszielen (Claire-Del Granado & Mehta, 2016). In einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie zeigte sich, dass ein auf einem Schlagvolumenvariations- und Schlagvolumen-Optimierungsprotokoll basierendes Flüssigkeitsmanagement möglich ist, um postoperative Wundinfektionen zu verringern (Scheeren et al., 2013).

1.3 Fragestellung der Dissertation

Die Pathogenese der WHST spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Wundinfektionen. Die aktuell vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit perioperative Risikofaktoren, die eine Wundheilung gefährden, zu identifizieren, um damit eine präventive Therapie rechtzeitig einleiten zu können. Diese ermöglicht es schnell auf beginnende bzw. drohende WHST zu reagieren und damit die Entwicklung von Komplikationen zu reduzieren.

Einer der Faktoren, der bisher noch wenig untersucht wurde, ist der Einfluss der postoperative Volumentherapie auf die Entwicklung einer Wundheilungsstörung.

Die Bewertung präoperativer Risikofaktoren verbessert modifizierbare Faktoren zu identifizieren, indem sie die Wahrscheinlichkeit einer optimalen Wundheilung erhöht (Lutz et al., 2001). Auf diese Weise kann die frühzeitige Identifizierung prädisponierender Faktoren während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und die Generierung prophylaktischer Therapien die Häufigkeit dieser Art von Komplikationen verringern und somit nicht nur die Morbidität und Mortalität, sondern auch die Gesundheitskosten senken.

Diese retrospektive monozentrische Studie soll dazu dienen, nicht nur die Risikofaktoren für eine WHST zu identifizieren, sondern auch eine Korrelation der Hypervolämie in der Entwicklung von WHST zu zeigen. Die Daten sollen weiterhin dazu dienen, ein Score-System zu etablieren, um gefährdete Patienten perioperativ zu erkennen und frühzeitig einer Behandlung zuführen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine retrospektive Single-Center Studie, die an der herzchirurgischen Klinik des Universitätsklinikums in Bonn durchgeführt wurde, nachdem das Studiendesign der Ethikkommission vorgelegt und von der Kommission freigegeben wurde.

2.2 Patientenauswahl

Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die vom 1. Januar 2017 bis zum 1. Januar 2018 elektiv, dringlich oder notfallmäßig, in unserer herzchirurgischen Abteilung zu einem operativen Eingriff mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit medianer Sternotomie vorgestellt wurden. Für alle Eingriffe wurde ein Terumo® Advanced Perfusion System 1 (Terumo Cardiovascular Systems, Ann Arbor, MI, USA) als Herzlungenmaschine (HLM) verwendet.

Insgesamt wurden 676 Patienten in die Studie eingeschlossen. Patienten < 18 Jahre wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die 676 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I: WHST+ mit insgesamt 79 Patienten

Gruppe II: WHST- mit insgesamt 597 Patienten

In die Gruppe WHST+ wurden sowohl sternale WHST als auch im Falle von Bypass-Operationen WHST im Bereich der Saphenektomiewunde eingeschlossen. Außerdem wurden Patienten mit Wunden im Bereich der Leiste (z.B. im Bereich der Kanülierungen für HLM) zur Gruppe WHST+ hinzugefügt. Positiv für das Auftreten einer WHST wurden die Fälle bewertet, bei denen klinische Zeichen einer Wundinfektion vorlagen. Patienten mit kleinsten Dehiszenzen oder nichtinfizierten Seromen, die konservativ behandelt wurden, wurden nicht als WHST klassifiziert. Patienten mit einer Sternuminstabilität durch

Hypermobilität oder osteoporotischen Knochen ohne Nachweis eines Wundinfektes wurden nicht zur Gruppe WHST+ gezählt.

2.3 Datenerfassung

Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden durch die elektronischen Krankenakten (ORBIS®), OP-Dokumentation (ORBIS®, THGQims®), Anästhesie- und Intensivdokumentation (PDMS), sowie die Papierakten der HLM gewonnen und in die Studiendatenbank exportiert. Es erfolgte eine manuelle Kontrolle der Dokumentation.

Durch Auswertung der Kranken- und Computerakten wurden folgende Daten retrospektiv erfasst und tabellarisch (Excel, Microsoft™, USA) dargestellt.

- Identifizierende Daten (Patienten-ID, Fall-Nummer, Geburtsdatum) zur Zusammenführung der Stations- und OP-Dokumentation mit der Anästhesiedokumentation
- Allgemeine Parameter: Alter (Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation), Geschlecht, Körpergröße (in Metern), Körpergewicht (in Kilogramm), Body-Maß-Index (BMI)
- Datum: Operationsdatum, Aufnahme, Entlassung
- Präoperative Risikofaktoren: pAVK, DM, IDDM (Insulin Dependent Diabetes mellitus), Hämoglobin A1c (HBA1c) präoperativer Wert, Nikotinabusus, Packungsjahr (PY), chronische Niereninsuffizienz (NI), präoperatives Kreatinin, Immunosuppression, Cortisontherapie
- OP Parameter: Operation (Bezeichnung des Eingriffes), Verwendung von beiden Arteria thoracica interna (BIMA) oder von einzelnen Arteria thoracica interna, entweder sinistra (LIMA) oder dextra (RIMA), Transfusion, Dringlichkeit des Eingriffs (< 6h, > 6h, > 24h), OP-Dauer (Schnitt-Naht), HLM-Dauer, Aortenklemmzeit, Reperfusionzeit
- Volumendaten: HLM Bilanz, gesamte intraoperative Bilanz, gesamte Tagesbilanz bis zum 3. postoperativen Tag auf der Intensivstation, maximale Volumenbilanz während des intensivstationären Aufenthalts
- Score-Erfassung während des intensivstationären Aufenthalts zur Erfassung der intensivmedizinischen Komplexbehandlung: SPAS II (Simplified Acute Physiology Score) und TISS10 (Therapeutic Intervention Scoring System)

- Aufenthaltsdauer: Intensivaufenthalt (Std), Gesamtaufenthalt in der herzchirurgischen Klinik (Tage) und die Zeit zur Rehabilitation (Tage) bzw. der letzte Kontakt zum Patienten zur Erfassung des Outcomes bzgl. der Mortalität (lebend, tot)
- Postoperative Komplikationen: Kreislaufunterstützung (ECMO, IABP, Impella, oder die Kombination aus verschiedenen Systemen), Erfassung der Rethorakotomierate und des Grunds zur Rethorakotomie (Tamponade/Blutung), postoperatives Auftreten von Delirium und dessen Therapie, Notwendigkeit des Nierenersatzverfahren wie z.B. die Verwendung von Kontinuierlicher veno-venöse Hämofiltration/Hämodialyse (CVVH/HD) bzw. dauerhafte Dialyse. Auftreten von kardiopulmonaler Reanimation (CPR), von Herzrhythmusstörungen wie die Tachyarrhythmia absoluta (TAA), Notwendigkeit der Schrittmacher (SM)-Implantation, Auftreten von Apoplex, oder lediglich von transitorischen ischämischen Attacken (TIA), Auftreten von Pneumonie, Notwendigkeit der Re-Intubation oder der perkutanen Dilatationstracheotomie (PDT)
- WHST: Ort, Klassifikation, Sternuminstabilität, Ergebnisse eines Wundabstrichs, Notwendigkeit eines Zweiteingriffs, einer Re-Verdrahtung bei Sternuminstabilität oder die Hinzunahme eines plastischen Chirurgen zur plastischen Deckung. Ebenso wurden Vakuumtherapie inkl. Dauer und die konservative Therapie einer Wunde erfasst
- Beatmung: Dauer (Std), Extubationsdatum, Extubationsuhrzeit
- Verwendete postoperative Sedativa: Propofol, Sufentanol
- Postoperative Katecholamintherapie: Verlauf von Noradrenalin (Mikrogramm/kg KG/min), Verwendung von Milirinon (Corotrop®), Suprarenin oder Dobutamin bzw. Levosimendan (Simdax®)
- Erfassung verschiedener Laborparameter, insbesondere Blutzucker (BZ) und Infektparameter wie Leukozyten, CRP, PCT

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows® in der Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Auswertung der logistischen Regressionsanalyse und der ROSC-Analyse erfolgte unter Verwendung der R version 3.5.2. (R Core Team®, 2018. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Alle Daten

wurden anonymisiert und entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes („EU-Datenschutzrichtlinie (95/46/EG) | Datenschutz 2020“, o. J.) behandelt.

Die Streumaße der metrischen Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen (Mittelwert \pm SD) angegeben. Kategorische und kontinuierliche Variablen wurde als absolute (n) und relative (%) Häufigkeit gezeigt. Zunächst wurde eine Korrelationstabelle erstellt, um Korrelation und deren Signifikanz zwischen den erhobenen Variablen zu ermitteln. Die zweiseitige Signifikanz des Korrelationskoeffizienten wurde mit einem p-Wert $< 0,05$ akzeptiert. Bei einem Wahrscheinlichkeitsfaktor $p \leq 0,05$ wurden Werte als statistisch signifikant erachtet und bei $p < 0,1$ als Trend zum statistisch signifikanten Unterschied.

Kontinuierliche Variablen, die eine normale Verteilung hatten, wurden durch einen Studenten t-Test getestet, während die nicht-normalen Verteilerdaten mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test durchgeführt wurden. Die nonparametrischen oder kategorischen Daten wurden mit den Pearson Chi-Quadrat-Test getestet.

Alle Risikofaktoren, welche in der univariaten Analyse signifikant für die Entwicklung einer WHST waren, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen und mittels multipler logistischer Regressionsanalyse untersucht, um die wichtigsten Prädiktoren für eine WHST zu identifizieren. Zur Bestimmung des Risikos bezüglich des Auftretens einer WHST wurde das Odds Ratio (OR) (Quotenverhältnis oder Chancenverhältnis genannt) und 95% Konfidenzintervall (CI) mittels statistischen Standardtests bestimmt.

Die ROC (Receiver Operator Characteristics) wurden für die Evaluation unseres Vorhersagemodells verwendet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) zeigt die adäquate Vorhersagekraft eines Tests. Sie kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Je höher der Wert, desto besser die Vorhersagekraft. Ab 0,75 AUC hat ein Test eine adäquate Vorhersagekraft.

3. Ergebnisse

Für die Studie wurden 676 Patienten analysiert. 5 Patienten sind innerhalb von 24h postoperativ verstorben. In der Gruppe der WHST+ Gruppe waren 79 Patienten und in der WHST- Gruppe 597 Patienten eingeschlossen.

3.1 Präoperative Daten

Das Patientenkollektiv hatte ein Durchschnittsalter von $66 \pm 10,9$ (Mittelwert \pm SD) Jahren. Dabei waren 74 % der Patienten männlich und 26 % weiblich. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein statistischer Unterschied in Bezug auf Alter und Geschlecht. Der Body-Mass-Index (BMI), der sich aus Körpergewicht und Körpergröße berechnet, betrug im Gesamtkollektiv $27,6 \pm 5,1$ kg/m². Dabei hatten die Patienten in der WHST+ Gruppe einen signifikant höheren BMI-Wert verglichen mit der WHST- Gruppe. Alle präoperativen Daten sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Präoperative Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung

	Gesamt (n=676)	WHST+(n=79)	WHST-(n=597)	p-Wert
Alter n	66,6 \pm 10,9	68,3 \pm 10,0	66,5 \pm 11,0	0,129
Geschlecht				0,493
m (n) %	500 (74)	61 (77,2)	438 (73,6)	
w (n) %	176 (26)	18 (22,8)	157 (26,4)	
BMI (kg/m²) n	27,6 \pm 5,1	29,5 \pm 5,1	27,3 \pm 5,0	0,001
Diabetes mellitus n (%)	168/672 (25)	29/79 (36,7)	139/593 (23,4)	0,011
IDDM n (%)	60/168 (35,7)	16/29 (55,2)	44/139 (31,7)	0,016
n orale Antidiabetika n	0,8 \pm 0,8	0,6 \pm 0,9	0,8 \pm 0,7	0,068
Reoperation n (%)	48 (7,1)	16(20,3)	32 (5,4)	<0,001
Nikotinabusus n (%)	230/674 (34,1)	29/79 (36,7)	201/595 (33,8)	0,606
Pack Years n	33,9 \pm 19,4	47,5 \pm 15,0	32,4 \pm 18,7	0,079
chronische Niereninsuffizienz n (%)	92/675 (13,6)	15/79 (19)	77/594 (12,9)	0,143
Kreatininwert (mg/dl)	1,14 \pm 1,07	1,08 \pm 0,44	1,15 \pm 1,12	0,298
Dialysepflichtig n (%)	38/673 (5,6)	7/79 (8,9)	31/594 (5,2)	0,188

pAVK n (%)	85/673 (12,6)	12 (15,2)	73/594 (12,3)	0,466
Immunsuppression n (%)	31 (4,6)	0 (0)	31 (5,4)	-
Cortison n (%)	16/31 (51,6)	0 (0)	16/31 (51,6)	-

Präoperative Patientencharakteristika und Risikofaktoren zur Entwicklung einer Wundheilungsstörung. Angegeben sind die Absolutwerte und in Klammern der prozentuale Anteil bei kategorialen, bzw. der Mittelwert und die Standardabweichung bei metrischen Variablen. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung. (BMI: Body-Mass-Index, IDDM: Insulin Dependent Diabetes mellitus (insulinpflichtiger Diabetes mellitus), pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit).

Insgesamt hatten 168 Patienten (25 %) einen Diabetes mellitus, in der WHST+ Gruppe waren diese signifikant häufiger vertreten (36,7 % vs. 23,4 %; $p = 0,011$). Von den Diabetikern waren 35,7 % insulinpflichtig, auch hier waren die insulinpflichtigen Diabetiker in der Gruppe der WHST+ signifikant häufiger vertreten (55,2 % vs. 31,7 %; $p = 0,016$). Bei den Diabetikern, die nicht insulinpflichtig waren, wurde die Anzahl der oralen Antidiabetika erfasst, welche aber nicht unterschiedlich war ($p = 0,068$).

Patienten, welche sicher einer Reoperation unterziehen mussten, zeigten eine signifikant höhere Inzidenz für Entwicklung einer Wundheilungsstörung (20,3 % vs. 5,4 %; $p < 0,001$).

Die bei der Aufnahme erfassten Risikofaktoren wie Alter, pAVK, chronische Niereninsuffizienz (präoperativer Kreatininwert und dialysepflichtige Niereninsuffizienz), Nikotinabusus, Nikotinkonsum (als „Pack Years“, PY) und Immunsuppression zeigten keine statistische Signifikanz. Eine Immunsuppression schien keinen Einfluss auf die Entstehung einer WHST zu haben.

3.2 Dringlichkeit der Operation

Die Dringlichkeit der OP gliedert sich in elektiv, dringlich (< 48 Std), Notfall (< 24 Std), und Notfall (< 6 Std). 408 Patienten (61 %) wurden elektiv operiert. 49,4 % der WHST Patienten und 61,8 % der Patienten ohne WHST wurden elektiv operiert; Patienten die elektiv operiert wurden, entwickelten signifikant weniger WHST ($p = 0,034$). Bei 268

Patienten (39,6 %) handelte es sich um eine notfallmäßige bzw. dringliche OP-Indikation. Je dringlicher der Eingriff, desto höher die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer WHST (Tabelle 3). So zeigten Patienten, die Notfall (< 6h) operiert wurden, tendenziell eine höhere WHST-Rate (21,5 % vs. 13,9 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,073$).

Tab. 3: Zeitliche Indikation der Operation

	Gesamt (n=676)	WHST+(n=79)	WHST-(n=597)	p-Wert
Elektiv n (%)	408 (60,4)	39 (49,4)	369 (61,8)	0,0334
Notfall < 6 Std n (%)	100 (14,8)	17 (21,5)	83 (13,9)	0,073
Notfall > 6 Std n (%)	97 (14,3)	14 (17,7)	83 (13,9)	0,363
Dringlich > 24 Std n (%)	71 (10,5)	9 (11,4)	62 (10,4)	0,784

Zeit zwischen die Indikation der Operation und die Durchführung der Operation. Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

3.3 Intraoperative Daten

49,3 % der Patienten, die in unserer Klinik operiert wurden, erhielten eine isolierte ACB, gefolgt vom isolierten Aortenklappenersatz und Kombinationseingriffen (ACB + Klappe oder ACB + Klappe + Aortenascendensersatz) ($p < 0,05$; Tabelle 4). Eine ACB-OP hatten mehr als 60 % der Patienten in der WHST + und knapp 50 % der Patienten der WHST - Gruppe. Zur Entwicklung einer WHST scheint die ACB-OP ein Risikofaktor zu sein, da Patienten mit WHST signifikant mehr ACB-OPs erhalten haben ($p=0,032$). Demgegenüber haben Patienten mit einem Aortenklappenersatz weniger WHST entwickelt ($p=0,009$). Betrachtet man alle ACB-Patienten, das heißt auch Patienten, die im Rahmen eines Kombinationseingriffs eine Myokardrevaskularisation erhalten, so beträgt die Anzahl der durchgeführten ACBs 434 Patienten (Tabelle 5). Von diesen haben knapp 60 % eine arterielle Versorgung mittels LIMA oder RIMA erhalten und nur knapp 4 % eine arterielle Versorgung mit beiden Arteria thoracica interna (BIMA). ACB-Patienten, die eine WHST entwickelt haben, hatten in 73,4 % aller Fälle eine arterielle Versorgung mit nur einem arteriellen Graft, und 8,8 % der ACB-Patienten mit WHST

hatten eine BIMA-Versorgung. Bei ACB-Patienten ohne WHST waren dies nur 56,6 % und 3 %. Tabelle 5 zeigt somit, dass die Verwendung einer Arteria thoracica interna (egal ob LIMA oder RIMA) als auch beider Arteria thoracica interna (BIMA) signifikant häufiger zu einer WHST führte.

Wenn eine ACB als Kombinationseingriff durchgeführt wurde, so zeigten die Patienten keine vermehrte WHST-Inzidenz (Tabelle 4). 126 Patienten (18,6 %) erhielten isolierte Klappenoperationen (Aorten-, Mitral oder Trikuspidalklappenersatz). Eingriffe wie Implantationen eines Ventricular Assist Device und Entfernung von Herztumoren sind unter sonstige Eingriffe aufgeführt. Signifikant weniger Patienten mit WHST hatten einen isoliertem Aortenklappenersatz als Patienten ohne WHST (Tabelle 4). Da es sich hierbei um tendenziell kürzere Eingriffe handelt, lässt dies vermuten, dass die Länge der OP einen Einfluss auf die Inzidenz einer WHST hat.

Tab. 4: Durchgeführte Eingriffe

	Gesamt (n=676)	WHST+(n=79)	WHST-(n=597)	p-Wert
ACB n (%)	334 (49,3)	48 (60,7)	286 (48)	0,032
AKE n (%)	91 (13,4)	2 (2,5)	89 (15)	0,009
TKR n (%)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,3)	0,606
AAE n (%)	33 (4,9)	3 (3,8)	30 (5)	0,634
Sonstige n (%)	16 (2,4)	3 (3,8)	13 (2,2)	0,252
MKR/E n (%)	33 (4,9)	4 (5,1)	29 (4,9)	0,883
Kombiklappe n (%)	32 (4,7)	2 (2,5)	30 (5)	0,327
ACB+Klappe oder ACB+Klappe+AAE n (%)	93 (13,7)	12 (15,2)	81 (13,6)	0,694
ACB+AAE n (%)	7 (1)	1 (1,3)	6 (1)	0,957
AAE+AKE n (%)	35 (5,2)	4 (5,1)	31 (5,2)	0,961

Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung (AAE: Aortenascendensersatz, ACB: Aorto-coronarer Bypass, AKE: Aortenklappenersatz, MKR/E: Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz, TKR: Trikuspidalklappenrekonstruktion).

Tab. 5: Anzahl der verwendeten arteriellen IMA-Grafts bei ACB

	Gesamt (n=434)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=597)	p-Wert
Kein Graft IMA n (%)	13 (3,0)	14 (17,8)	241 (40,4)	<0,001
Einzelgraft IMA n (%)	396 (91,2)	58 (73,4)	338 (56,6)	0,004
BIMA n (%)	25 (5,8)	7 (8,8)	18 (3)	0,009

Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung (IMA: arteria mammaria-interna, BIMA: Doppelmammaria interna).

Betrachtet man nun die OP-Zeiten, so fällt auf, dass Patienten, die eine WHST entwickelt haben, eine signifikant längere OP-Dauer (335,24 min vs. 306,1 min; $p < 0,001$) bzw. eine längere HLM-Zeit (174,38 min vs. 144,77 min; $p = 0,002$) aufwiesen (Tabelle 6). Die Gabe von Transfusionsprodukten war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich, wonach die Transfusion nicht als Risikofaktor zur Entwicklung einer WHST zu fungieren scheint. Die intraoperative Volumenbilanz unterscheidet sich ebenfalls nicht zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 6).

Tab. 6: Intraoperative Daten (Zeiten, Transfusionsmenge, Volumenbilanz)

	Gesamt (n=676)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=597)	p-Wert
Operationsdauer (min)	309,55 ± 111,3	335,24 ± 96,8	306,15 ± 112,7	<0,001
Reperfusionzeit (min)	38,99 ± 22,01	46,22 ± 23,95	38,03 ± 21,59	<0,001
HLM-Dauer (min)	148,23 ± 69,76	174,38 ± 133,33	144,77 ± 55,52	0,002
Aortenklammzeit	96,55 ± 41,22	100,24 ± 40,09	96,06 ± 41,38	0,214
HLM-Bilanz (L)	0,87 ± 1,48	1,03 ± 1,33	0,85 ± 1,5	0,105
Bilanz-OP Total (L)	4,2 ± 2,3	4,3 ± 1,8	4,2 ± 2,4	0,546
Intraoperativ EK (n)	1,84 ± 2,49	1,90 ± 2,31	1,83 ± 2,51	0,484
Intraoperativ TK (n)	0,49 ± 0,91	0,62 ± 0,88	0,47 ± 0,91	0,098
Intraoperativ FFP (n)	1,74 ± 2,60	1,99 ± 2,51	1,71 ± 2,60	0,225

Intraoperative Daten, die ein Risikofaktor für der Entwicklung einer Wundheilungsstörung sein könnten. Angegeben sind der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST +: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST -: Patienten ohne Wundheilungsstörung; (EK: Erythrozytenkonzentrat, HLM: Herzlungenmaschine, TK: Thrombozytenkonzentrat).

3.4 Postoperative Daten

Betrachtet man die postoperativen Daten, so ist die Rethorakotomierate, die zumeist wegen einer Blutung oder einer Tamponade durchgeführt werden musste, in der Gruppe der WHST+ Patienten signifikant höher gewesen (16,5 % vs. 9,3 %, $p=0,046$) (Tabelle 7). Patienten die eine höhere Beatmungsdauer hatten, zeigten eine statistisch signifikante Entwicklung einer WHST (225,66 min vs. 71,68 min; $p<0,001$). Ebenso Patienten die eine postoperative Pneumonie entwickelt hatten (56,4 % vs. 38,5 %; $p=0,002$). Die Re-Intubationsrate und die Inzidenz für PDT war vergleichbar. Auffällig war, dass Patienten, die eine WHST entwickelt haben, eine deutlich höhere Sternuminstabilitätsrate aufwiesen (22,8 % vs. 0,5 %; $p<0,001$). Ein postoperatives Delirium scheint ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung einer WHST zu sein, da diese in der WHST+ Patienten signifikant häufiger auftrat als bei WHST-Patienten (54,4 % vs. 6,1 %; $p<0,001$). Die übrigen in der Tabelle 7 aufgelisteten Komplikationen (z.B. TIA, Apoplex, Notwendigkeit von kreislaufunterstützenden Systemen, SM-Implantation, CPR und Kompartmentsyndrom) waren zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Auch die Mortalitätsrate war ähnlich.

Es ist bekannt, dass Nierenfunktionsstörungen die Wundheilung beeinträchtigen (Maroz & Simman, 2013). In unserer Studie konnte ein Zusammenhang zwischen dem postoperativen Einsatz einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CVVH/HD) und der Entwicklung von WHST nicht belegt werden (p -Wert: 0,888, Tabelle 7).

Tab. 7: Postoperative Komplikationen nach einer Herzoperation

	Gesamt (n=676)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=597)	p-Wert
Rethorakotomie n (%)	68/673 (10,1)	13/79 (16,5)	55/594 (9,3)	0,046
Tamponade/Blutung n (%)	58/68 (85,3)	12/13 (92)	46/55 (86,63)	0,027
Low-Output n (%)	3/68 (4,4)	1/13 (7,7))	2/55 (3,6)	0,243
2nd Look n (%)	7/68 (10,3)	0/13 (0,0)	7/55 (12,7)	0,454
Beatmungsdauer min	94,6 ± 297,3	225,6 ± 576,9	71,7 ± 166,0	<0,001

Pneumonie n (%)	273/673 (40,6)	44/78 (56,4)	229/595 (38,5)	0,002
Re-Intubation n (%)	51/672 (7,6)	8/78 (10,3)	43/594 (7,2)	0,344
PDT/OCT n (%)	35/672 (5,2)	6/79 (7,6)	29/593 (4,9)	0,309
Sternuminstabilität n (%)	21/672 (3,2)	18/79 (22,8)	3/593 (0,5)	<0,001
Postoperative Delir n (%)	171/674 (25,4)	43/79 (54,4)	36 / 595 (6,1)	<0,001
SM-Implantation n (%)	27/674 (4)	6/79 (7,6)	21/595 (3,5)	0,083
TAA n (%)	251/672 (37,4)	33/78 (42,3)	218/594 (36,7)	0,336
Re-Intubation n (%)	51/672 (7,6)	8/78 (10,3)	43/594 (7,2)	0,344
offener Thorax n (%)	32/673(4,8)	3/79 (3,8)	29/594 (4,9)	0,67
Zeit in d	8,6 ± 7,0	3,8 ± 3,0	9,2 ± 7,2	0,119
TIA n (%)	20/674 (3)	3/79 (3,8)	17/595 (2,9)	0,644
Apoplex n (%)	31/674 (4,6)	3/79 (3,8)	28/595 (4,7)	0,717
Mortalität 30 Tage postoperativ n (%)	66/675 (9,7)	7/79 (8,8)	59/596 (9,9)	0,770
Kompartmentsyndrom n (%)	2/674 (0,3)	0/79 (0,0)	2/595 (0,3)	1
CPR n (%)	32/674 (4,8)	4/79 (5,1)	28/595 (4,2)	0,888
Kreislaufunterstützung n (%)	39/674 (5,8)	5/79 (6,3)	34/595 (5,7)	0,959
ECMO zentral	16/674 (2,4)	2/79 (2,5)	14/595 (2,4)	0,922
ECMO peripher	6/674 (0,9)	1/79 (1,3)	5/595 (0,8)	0,705
IABP	4/674 (0,6)	1/79 (1,3)	3/595 (0,5)	0,408
Impella	1/674 (0,2)	0/79 (0,0)	1/595 (0,2)	0,563
Kombi ECMO + IABP oder ECMO + Impella	11/674 (1,6)	1/79 (1,3)	10/595 (1,7)	0,785
Mortalität 30 Tage postoperativ n (%)	66/675 (9,7)	7/79 (8,8)	59/596 (9,9)	0,770
Postop. CVVH/HD n (%)	62/671 (9,2)	8/78 (10,3)	54/593 (9,1)	0,888

Postoperative Komplikationen, die ein Risikofaktor zur Entwicklung einer Wundheilungsstörung sein könnten. Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil bzw. der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung (CPR: kardiopulmonale Reanimation, OCT: offene chirurgische Tracheotomie, PDT: perkutane Dilatationstracheotomie, SM: Schrittmacher, TAA: Tachyarrhythmia absoluta, TIA: transitorische ischämische Attacke).

3.4.1 Postoperative Laborparameter

Der CRP-Wert und das PCT sind Entzündungsparameter, welche unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen dienen. Aufgrund der Spezifität des Procalcitoninwertes (Heredia-Rodríguez et al., 2017) bestimmen wir diesen Wert in der täglichen Laborkontrolle auf unserer Intensivstation. Auf unserer Überwachungs- und Normalstation werden als Entzündungsparameter in der Laborkontrolle nur CRP und die Leukozytenanzahl bestimmt. Der während des Krankenhausaufenthalts maximale CRP-Wert der Patienten lag in der Gruppe der Patienten mit einer WHST bei 154,9 mg/l und war höher als bei Patienten ohne WHST (134,52 mg/l, $p = 0,11$), obwohl ohne statistische Signifikanz. Der auf der Intensivstation (ICU) bestimmte PCT-Wert zeigte zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede über einen Verlauf von 14 postoperativen Tagen (Abbildung 1).

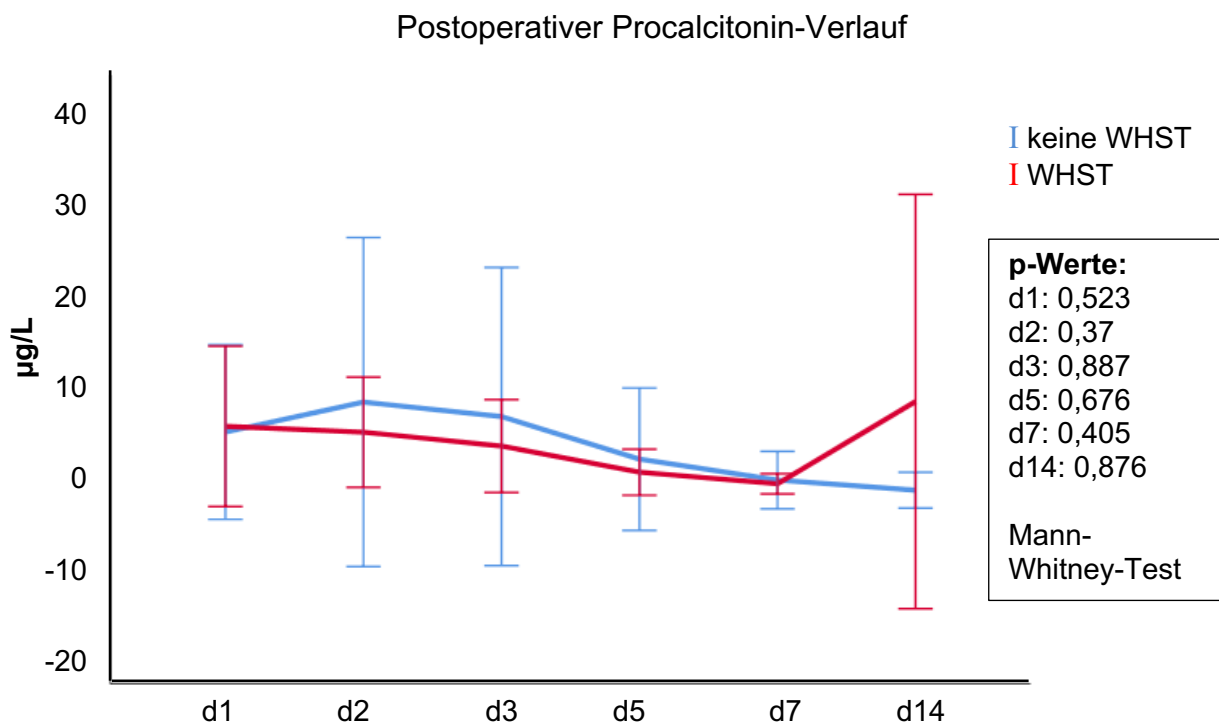


Abb. 1: Postoperativer Procalcitonin-Verlauf

Tendenz des postoperativen Procalcitonin-Verlaufs in den ersten 14 Tage nach der Herzoperation. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

Beim Leukozyten-Verlauf zeigte sich am siebten postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne WHST.

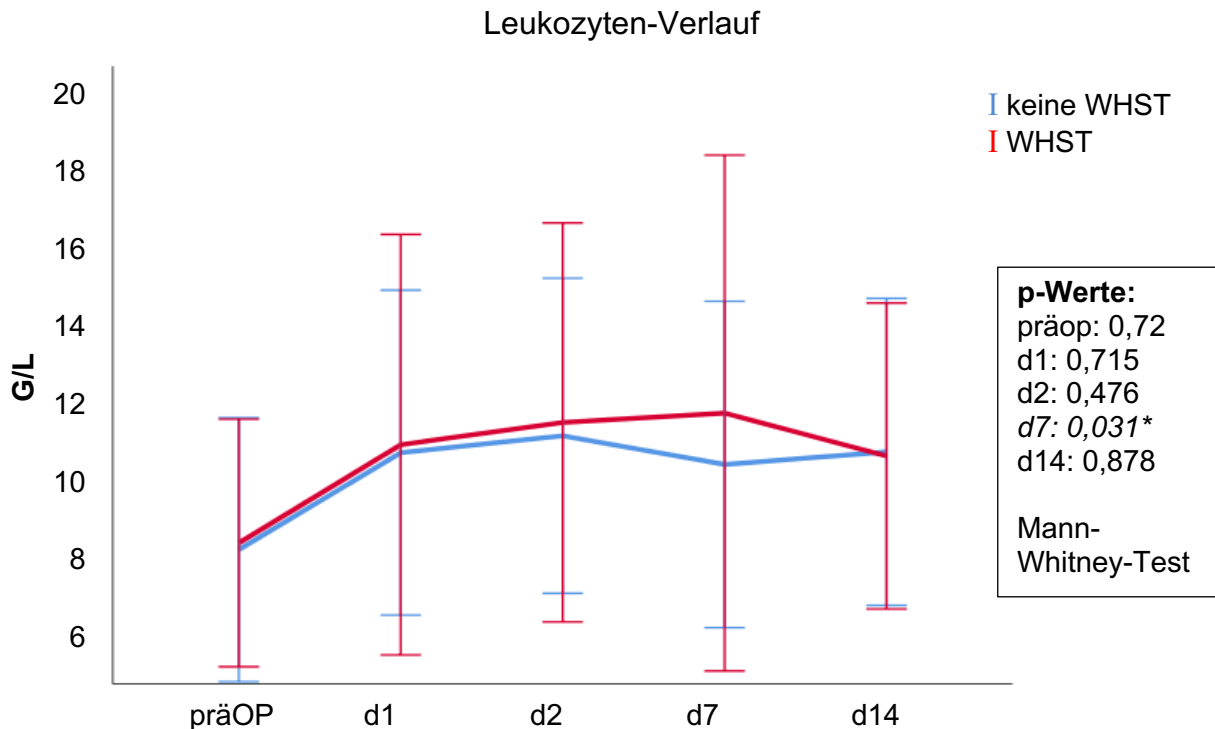


Abb. 2: Leukozyten-Verlauf

Tendenz des postoperativen Leukozytenzahl-Verlaufs in den ersten 14 Tage nach der Herzoperation. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

Ein erhöhter Blutzucker (BZ) ist mit einem erhöhten Risiko einer chirurgischen Wundinfektion verbunden. In unserer Studie bewerten wir daher nicht nur den Einfluss einer präoperativen Hyperglykämie auf das Ergebnis der Wundheilung, sondern auch, wie sich die Wunden bei unzureichender BZ-Einstellung in den ersten postoperativen Tagen entwickelten. Es wurde nicht nur der präoperative BZ-Wert ermittelt, sondern der Verlauf über 28 postoperative Tage. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine WHST entwickelt haben, zwischen dem zweiten und dem vierten postoperativen Tag und am 14. postoperativen Tag einen signifikant höheren BZ-Wert aufwiesen (Abbildung 3).

Verlauf des Nüchternblutzuckerwertes

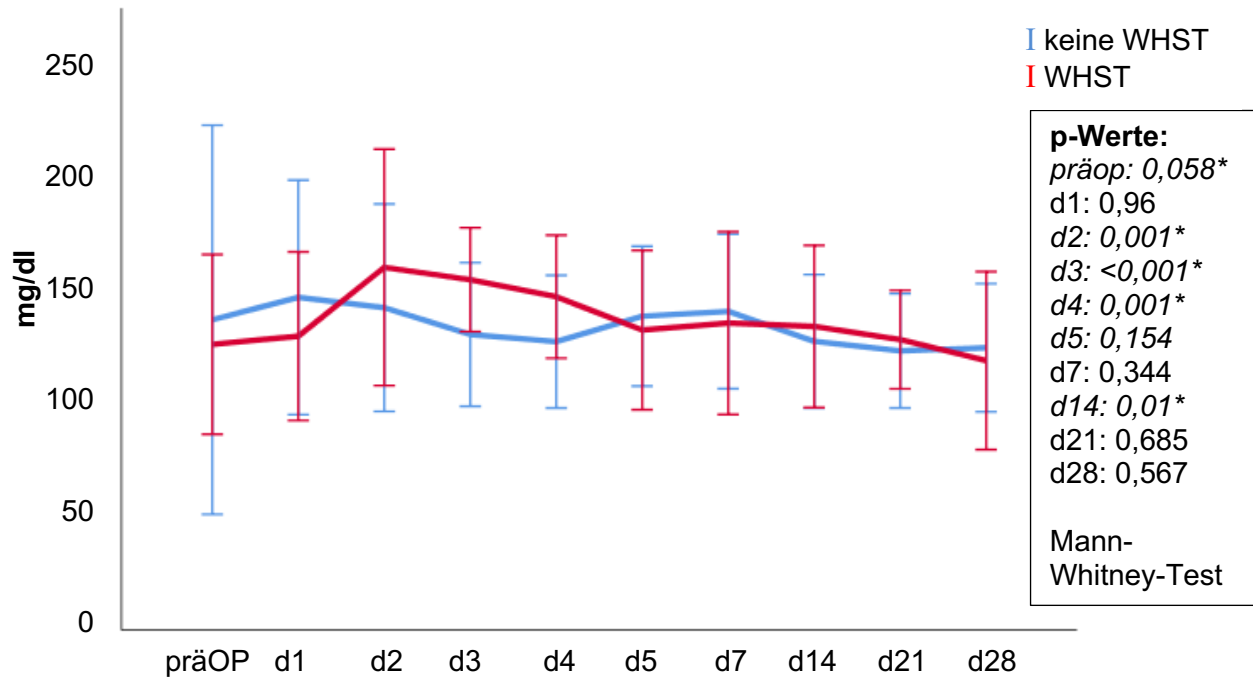


Abb. 3: Verlauf des Nüchternblutzuckerwertes

Tendenz des postoperativen Verlaufs des Nüchternblutzuckerwertes in den ersten 28 postoperativen Tagen. $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

3.4.2 Postoperative Sedativa

Hinsichtlich der Sedierung konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine WHST entwickelt haben, in den ersten 12 postoperativen Stunden signifikant höhere Sufentanyldosierungen erhielten im Vergleich zu Patienten ohne WHST ($p < 0,05$; Abbildung 4). Betrachtet man den postoperativen Verlauf von Propofol (Abbildung 5), so fällt auf, dass die Propofoldosis lediglich 12h nach der OP bei den Patienten mit WHST signifikant höher war als ohne WHST ($p = 0,006$).

Postoperativer Sufentanyl-Verlauf

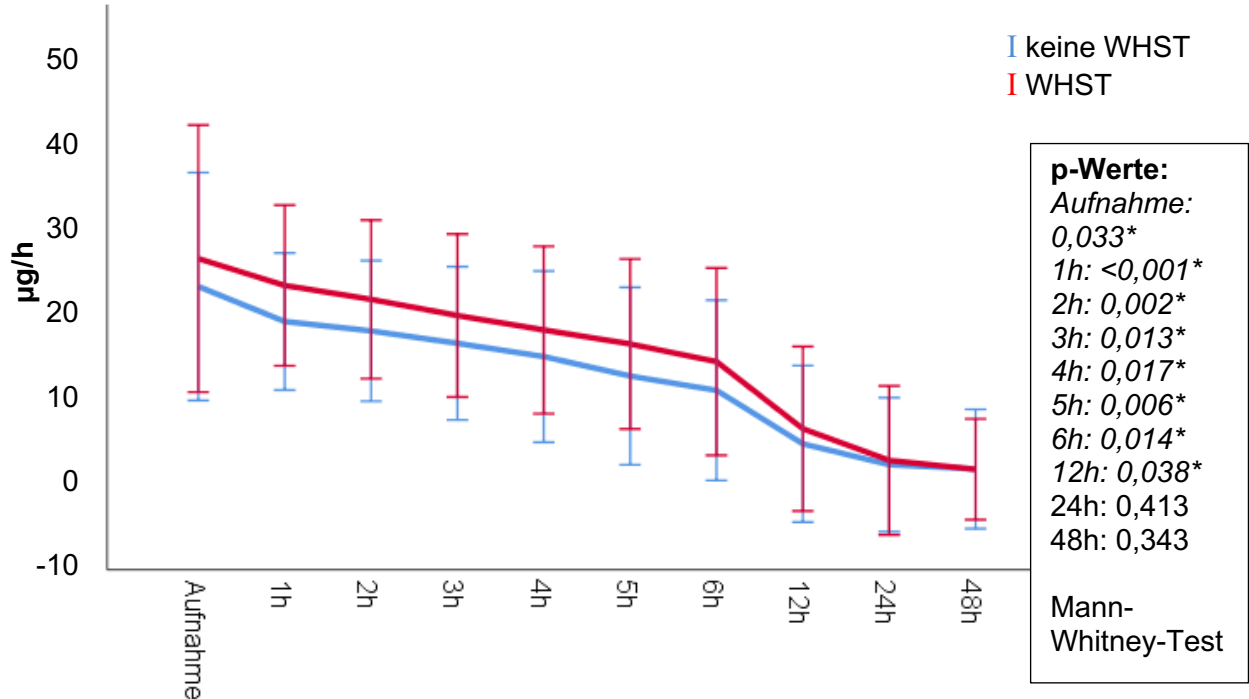


Abb. 4: Postoperativer Sufentanyl-Verlauf

Tendenz des postoperativen Sufentanyl-Verlaufs in den ersten 48 Stunden nach der Herzoperation. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

Postoperativer Propofol-Verlauf

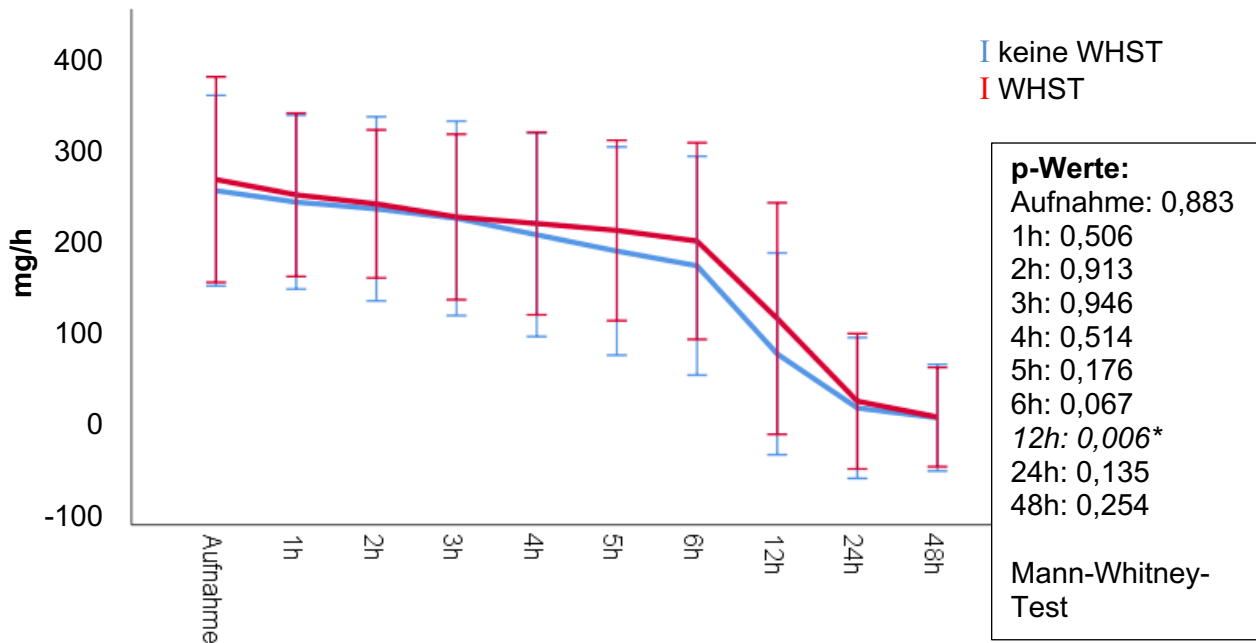


Abb. 5: Postoperativer Propofol-Verlauf

Tendenz des postoperativen Propofol-Verlaufs in den ersten 48 Stunden nach der Herzoperation. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

3.4.3 Scores auf der Intensivstation

Wir betrachteten die gängigen ICU Scoresysteme zur Abschätzung der Letalität auf ICU und der Erfassung des täglichen Pflege- und Therapieaufwandes. Der SAPS Score, der nach 24h auf ICU bestimmt wurde, zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (Tabelle 8). Der Pflegeaufwandindex TISS-10 Score war jedoch am dritten postoperativen Tag bei Patienten mit einer WHST signifikant höher (16,73 vs. 11,94; $p=0,015$).

Tab. 8: Scores auf der Intensivstation

	Gesamt	WHST + (n=79)	WHST - (n=597)	p-Wert
SAPS II 24h	38,4 ± 9,5	39,86 ± 8,4	38,13 ± 8,54	0,21
TISS10 d1	18,5 ± 6,6	20,55 ± 7,28	18,30 ± 6,55	0,415
TISS10 d3	14,0 ± 8,4	16,73 ± 8,03	11,94 ± 7,08	0,015
TISS10 lastday	10,0 ± 8,3	7,64 ± 7,35	8,22 ± 7,66	0,223

Scores für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung. Angegeben sind der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung; (SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, TISS 10: Therapeutic Intervention Scoring System)

3.5 Daten zu der Therapie der Wundheilungsstörungen

Im Verlauf der herzchirurgischen Behandlung oder nach der Entlassung sind bei 79 Patienten (11 %) WHST aufgetreten. 54 Patienten (68,4 %) wurden operativ saniert, 23 Patienten (29,1 %) wurden konservativ behandelt. Wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist, erfolgte in 64,6 % der WHST-Fälle eine VAC-Therapie. In 15,2 % der Fälle war eine plastische Deckung notwendig und in 8,8 % der Fälle wurde die plastische Chirurgie zur Hilfe geholt. In der WHST- Gruppe war bei den zwei Patienten aufgrund eines Kompartmentsyndroms am Bein eine VAC-Therapie notwendig. Die durchschnittliche Dauer der VAC-Therapie belief sich in der der WHST+ Gruppe auf 15,6 Tage. Patienten mit einer WHST hatten eine häufigere Re-Verdrahtungsrate (25,3 % vs. 8,4 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,275$).

Tab. 9: Behandlung bei Wundheilungsstörung

	Gesamt (n=674)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=595)	p-Wert
VAC-Therapie n (%)	53 (7,9)	51(64,6)	2 (0,3)	<0,001
Dauer VAC-Therapie d	16,6 ± 13,7	15,8 ± 13,3	35,5 ± 9,2	0,056
plastische Deckung n (%)	14 (2,1)	12 (15,2)	2 (0,3)	-

plastische Chirurgie n (%)	9 (0,01)	7 (8,8)	2(0,3)	<0,001
Re-Verdrahtung n (%)	22 (3,3)	20 (25,3%)	50 (8,4)	0,275

Therapiemöglichkeiten bei Wundheilungsstörung. Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil bzw. der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung (VAC: Vacuum Assisted Closure).

WHST+ Patienten hatten zudem nicht nur eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf ICU (252 hrs vs. 168 hrs; $p < 0,001$), sondern auch der Gesamtklinikaufenthalt war signifikant länger (31,5 d vs. 20,6 d; $p < 0,001$) und die stationäre Wiederaufnahme war signifikant häufiger (23,1 % vs. 0,2 %; $p < 0,001$; Tabelle 10).

Tab. 10: Postoperativer stationärer Aufenthalt auf den verschiedenen Stationen

	Gesamt (n=676)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=597)	p-Wert
ICU Time in Std	130,22 ± 169,79	252 ± 192,68	168,02 ± 159,43	<0,001
Aufenthalt HCH in Tage	20,19 ± 30,4	31,50 ± 12,67	20,64 ± 9,98	<0,001
Wiederaufnahme wegen WHST/Re-Verdrahtung n (%)	19/670 (2,8)	18/78 (23,1)	1/592 (0,2)	<0,001

Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes auf den verschiedenen herzchirurgischen Stationen. Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil bzw. der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung (HCH: Herzchirurgie, ICU: Intensivstation).

3.6 Postoperative Volumen- und Katecholamintherapie

Die postoperative Katecholamingabe, ist insbesondere bei peri- und postoperativer Kreislaufinstabilität als supportive Therapie indiziert. Katecholamine bewirken primär eine Vasokonstriktion (Noradrenalin, Suprarenin) bzw. eine positive Inotropie (Dobutamin, Corotrop) und wirken somit kreislaufunterstützend. Insbesondere im Rahmen der SIRS-

Therapie kommen beide Medikamente häufig zum Einsatz, um den Blutdruck zu stabilisieren und somit eine adäquate Organperfusion sicher zu stellen.

In unserer Studie zeigten Katecholamine, die eine inotrope Wirkung haben, wie z.B. Suprarenin, Dobutamin, Milrinon oder Levosimendan, zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 11). Demgegenüber haben alle Patienten, die eine WHST entwickelt haben, Noradrenalin als Vasokonstriktor erhalten. Die Noradrenalingabe war in dieser Gruppe signifikant häufiger als bei Patienten ohne WHST ($p=0,045$). Weiterhin zeigt Abbildung 6, dass die WHST+ Patienten fast über den gesamten beobachteten postoperativen Zeitraum von 48 h signifikant höhere Dosen an Noradrenalin verabreicht bekommen haben.

Tab. 11: Katecholamintherapie

	Gesamt (n=676)	WHST+ (n=79)	WHST- (n=597)	p-Wert
Noradrenalin n (%)	647 (95,7)	79 (100)	568 (95,1)	0,045
Suprarenin n (%)	51 (7,5)	9 (11,4)	42 (7)	0,332
Dobutamin n (%)	628 (92,8)	74 (93,7)	554 (92,7)	0,776
Milrinon n (%)	186/674 (27,6)	27 (34,2)	159/595 (26,7)	0,164
Levosimendan n (%)	20 (3)	2 (2,5)	18 (3 %)	0,812

Katecholamintherapie postoperativ. Angegeben sind die Absolutwerte und in () der prozentuale Anteil. Statistische Signifikanz lag vor, wenn $p < 0,05$ war. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und fett dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

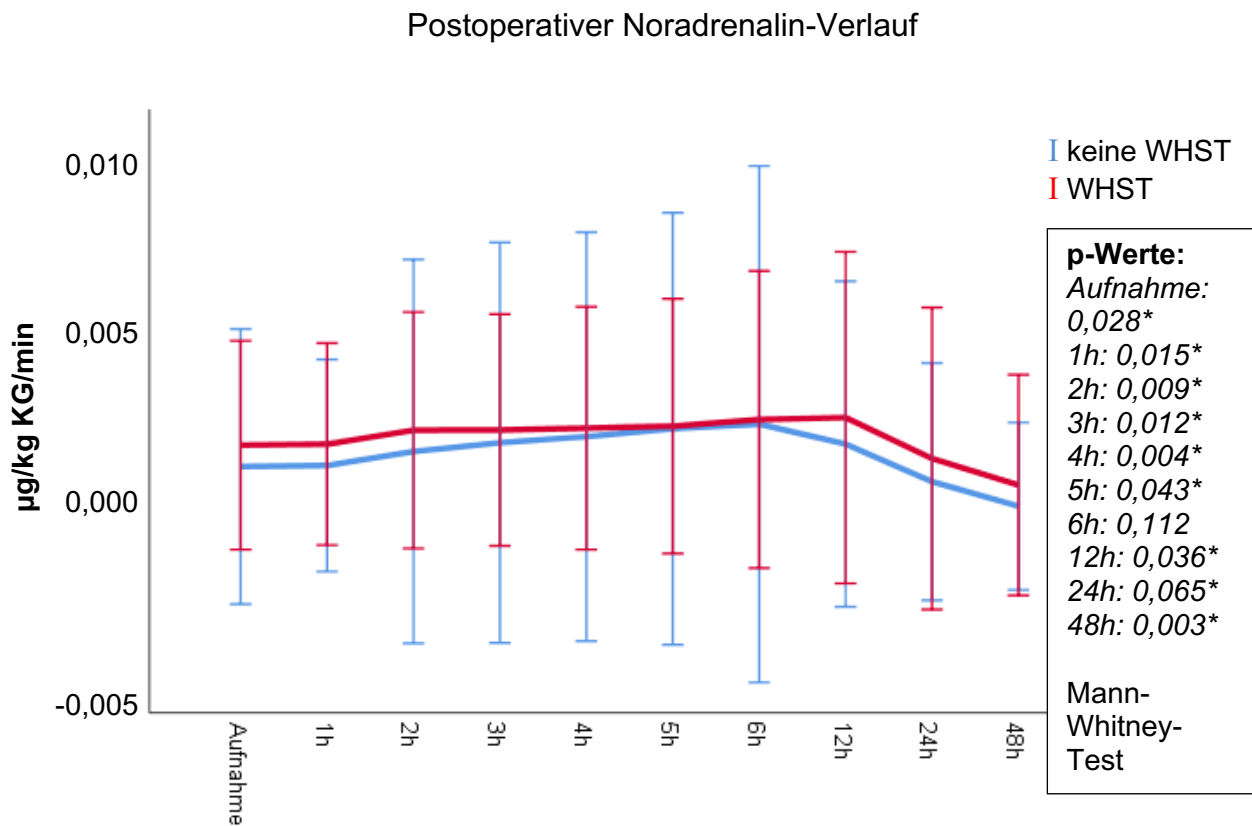


Abb. 6: Postoperativer Noradrenalin-Verlauf

Tendenz des postoperativen Noradrenalin-Verlaufs in den ersten postoperativen 48 Std. Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der Mann-Whitney-Test (§) wurde für jeden Zeitpunkt durchgeführt und $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt. WHST+: Patienten mit Wundheilungsstörung; WHST-: Patienten ohne Wundheilungsstörung.

Im Rahmen einer postoperativen hämodynamischen Instabilität zeigten die Patienten einen höheren Volumenbedarf, was nicht nur zu einem Anstieg von Katecholamine, sondern auch der Volumenbilanz führte (Abbildung 7).

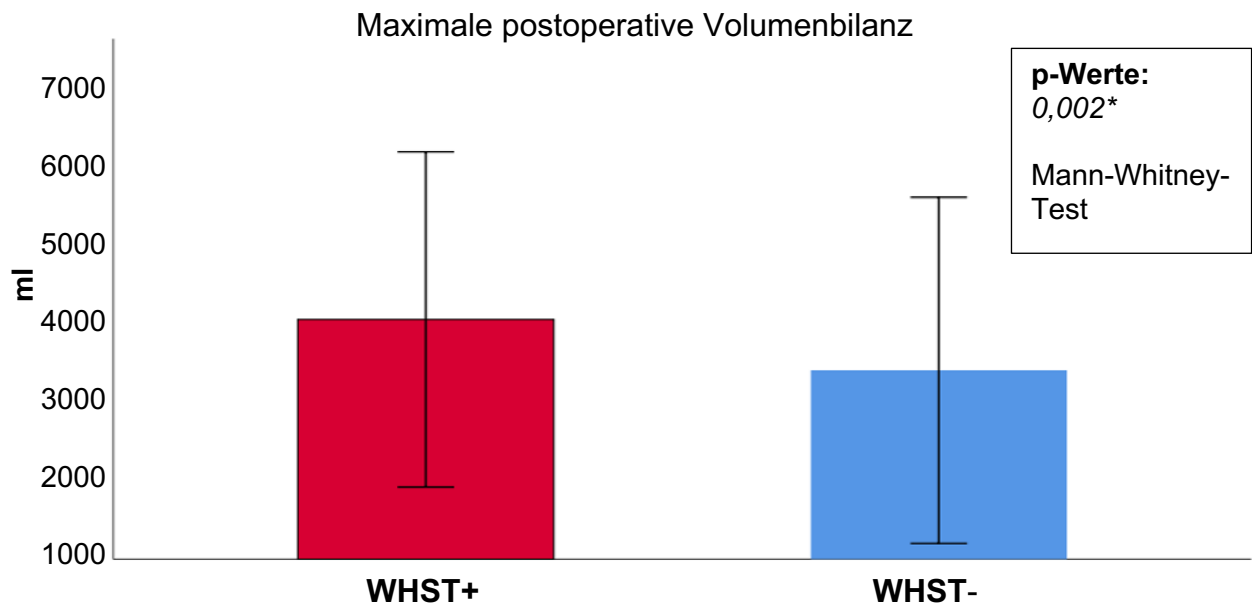


Abb. 7: Maximale postoperative Volumenbilanz

Vergleich der postoperativen maximalen Volumenbilanz in ml auf der Intensivstation bei Patienten mit Wundheilungsstörung WHST+ (Rot) und Patienten ohne Wundheilungsstörung WHST- (Blau). Die Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Signifikante Ergebnisse sind in kursiv und mit * dargestellt.

3.7 Lokalisation der WHST

Mit über 67% ist der häufigste Infektionsort eine sternale Wunde, gefolgt von der Saphenektomiewunde (ca. 27%).

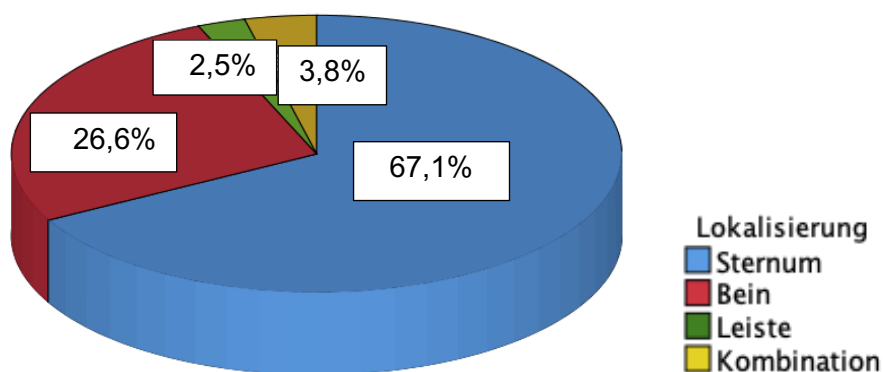


Abb. 8: Lokalisierung der Wundheilungsstörung

Übersicht über die Lokalisierung der Wundheilungsstörung und deren prozentuale Anteile.

In unserer Studie klassifizieren wir die Art der Infektion nach der Tiefe der Wunde (Emori et al., 1991). Hier wurden ausschließlich Patienten mit einer infizierten Sternotomiewunde einer weiterführenden Betrachtung unterzogen. Mehr als 76 % der sternalen WHST entwickelten sich im Bereich A1 oder A2, also im Bereich des Haut- und Unterhautgewebes. Infektionen, welche tiefer reichten, z.B. Osteomyeliten oder Mediastinitiden (A3-Infektionen), waren mit etwas mehr als 23 % deutlich seltener.

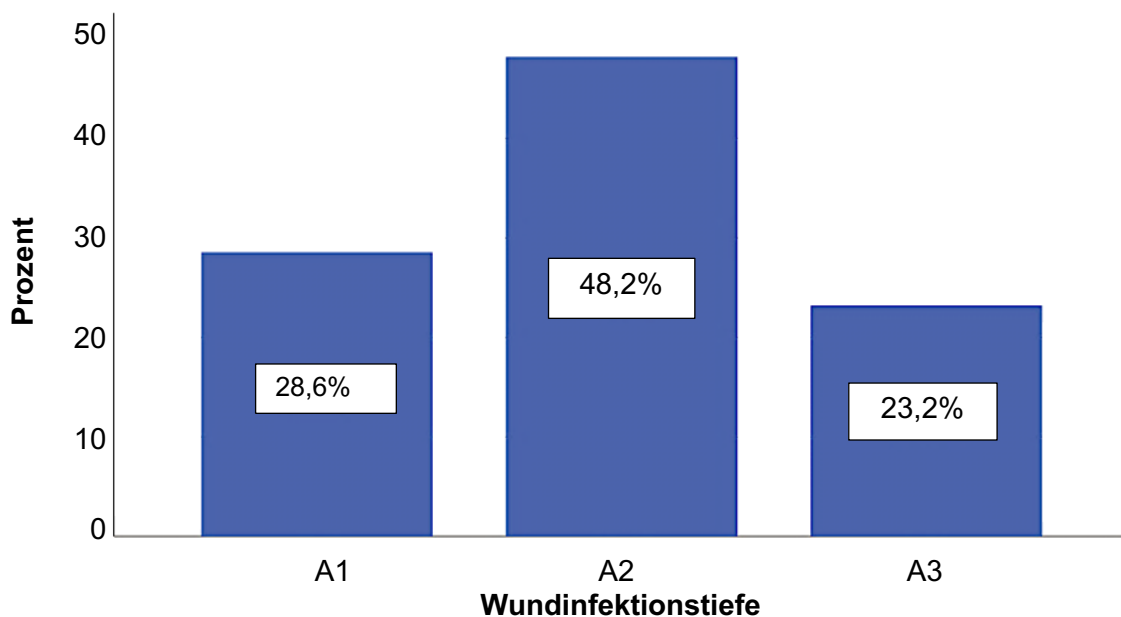


Abb. 9: Wundinfektionstiefe im Sternbereich

Übersicht über die sternale Wundinfektionstiefe und deren prozentualen Anteil

3.8 Logistische Regressionsanalyse zur Identifikation möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung

3.8.1 Univariate Analyse

Alle möglichen Risikofaktoren, die für die Entwicklung einer WHST relevant sein könnten, wurden in der univariaten Analyse auf ihre Signifikanz ($p < 0,05$) untersucht. Die ICU-Scores, die Verabreichung von Propofol, Sufentanyl und Katecholamine wurden ausgeschlossen, da diese Faktoren nicht unabhängig sind und in dieser Studie nicht relevant für die Entwicklung einer WHST waren.

Die univariate Analyse umfasst insbesondere die Dringlichkeit der Operation. In der Regel gilt, je dringlicher die Operation ist, desto mehr Komplikationen sind damit verbunden. Deswegen ist es wichtig in der logistischen Regression diese Faktoren wieder zu analysieren. Im Hinblick auf die Myokardrevaskularisation wurden alle Einzel-ACB-Operationen sowie in Kombination mit anderen Eingriffen analysiert.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der univariaten Analyse anhand zwanzig aufgeführter Risikofaktoren. Die Notfalloperationen > 6 Stunden nach Aufnahme, BZ-Wert präoperativ und am 1. postoperativen Tag waren die einzigen Variablen, die in dieser univariaten Analyse nicht signifikant waren.

Aus den Daten geht hervor, dass eine starke statistische Beziehung zwischen der Entwicklung einer WHST und einer Reoperation besteht. Wir fanden weiterhin eine signifikante Beziehung zwischen WHST und einem postoperativen Delirium.

Tab. 12: Univariate Analyse: Risikofaktoren für Wundheilungsstörung

	Odds ratio	95% CI		p-Wert
		Lower	Upper	
Sternuminstabilität	58,428	57,790	59,066	<0,0001
Reoperation	4,484	4,150	4,818	<0,0001
Delir postoperativ	2,865	2,619	3,111	<0,0001
IDDM	3,192	2,871	3,512	0,0003
ICU	1,002	1,001	1,002	0,0004
BMI (kg/m²)	1,080	0,860	1,300	0,0004
NüBZ 3. Tag postoperativ	1,011	1,008	1,015	0,0009
Pneumonie	2,079	1,836	2,323	0,0026
Reperusionszeit	1,013	1,008	1,018	0,0031
Einzelgraft IMA	2,116	1,848	2,384	0,0051
Myokardrevaskularisation	7,468	6,73	8,20	0,0060
Beatmungsdauer	1,000	1,000	1,001	0,0073
HLM Dauer	1,004	1,002	1,006	0,0078
Re-Thorakotomie	2,475	2,134	2,817	0,0079
NüBZ 2. Tag postoperativ	1,008	1,005	1,012	0,0084

Diabetes mellitus	1,893	1,640	2,145	0,0115
BIMA	3,127	2,664	3,589	0,0137
Maximale Volumenbilanz	1,000	1,000	1,000	0,0155
Notfall < 6 Std	1,705	1,171	2,238	0,0275
NüBZ praoperativ	1,004	1,001	1,006	0,0912
Notfall < 6 Std	9,487	7,237	11,737	0,1142
NüBZ 1. Tag postoperativ	1,001	0,998	1,004	0,694
Dringlich < 24 Std	<0,001	-14,316	-14,316	0,9857

BIMA=Doppel-mammaria-Bypassversorgung, BMI=Body-Mass-Index, HLM=Herzlungenmaschine, ICU= Intensiv care unit, IDDM=Insulin dependent diabetes mellitus, IMA=internal mammary artery, NüBZ= Nüchternblutzuckerwert, OR=Odds ratio, CI=confidence interval, lower=minimum, upper= maximum

3.8.2 Multivariate Analyse

Die Multivariate Analyse, die durch die in der univariaten Analyse signifikant mit Wundheilungsstörungen assoziierten Variablen berechnet wurde, ergab folgende statistisch signifikante abhängige Risikofaktoren: Adipositas, IDDM, Myokardrevaskularisation, IMA, BIMA, Reoperation, Delir und Sternuminstabilität.

Den stärksten positiven Vorhersagewert besaß die Sternuminstabilität. Patienten mit Sternuminstabilität bekamen häufiger eine Wundheilungsstörung, daher waren Variablen, die dies begünstigten, wie z.B. Adipositas (anhand des BMI erfasst) oder postoperatives Delirium, in der Regressionsanalyse signifikant.

Die Verwendung der eine Arteria mammaria interna oder beiden Arteria mammaria interna zur Myokardrevaskularisation hatte ebenfalls einen positiven Vorhersagewert für eine WHST.

Tab. 13: Multivariate logistische Regressionsanalyse für eine Wundheilungsstörung

		95% CI		
	Odds ratio	Lower	Upper	P-Wert
Intercept	0,0061	0,00113	0,0292	<0,0001
Sternuminstabilität	28,85714	8,42019	135,1327	<0,0001
Reoperation	5,391606	2,3383	12,01378	<0,0001
BIMA	3,605502	1,13155	9,95824	0,01868
IDDM	2,63326	1,23705	5,3199	0,00882
LIMA oder RIMA	2,39595	1,282112	4,70168	0,00801
Delir	2,02368	1,11107	3,621176	0,0187
BMI (IE)	1,06075	1,00864	1,11701	0,02264

Korrelationskoeffizient und Relative Wahrscheinlichkeiten für Variablen, bei denen das Signifikanzniveau $p < 0,05$ in der univariate Analyse erreicht wurde (BIMA=Doppel-mammaria-Bypassversorgung, CI: Konfidenzintervall, lower=minimum, upper= maximum, IDDM=Insulin dependent diabetes mellitus, IMA= internal mammary artery).

Wie in Tabelle 13 dargelegt, zeigten sich in unserer Studie sieben unabhängige Variablen (Sternuminstabilität, Reoperation, BIMA, IDDM, IMA, Delir, BMI) als Risikofaktoren für WHST, welche geeignet sind, um ein Score-Modell zu erstellen.

3.8.3 ROC-Analyse

Eine ROC-Analyse mit der entsprechenden ROC-Kurve wurde generiert, um die Spezifität und Sensitivität dieses Score-Modell zu erfassen. Die ROC-Analyse zeigt für unser Score-Modell eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,8036 (95 % CI, 0.7482-0.859; $p < 0.01$; Abbildung 9).

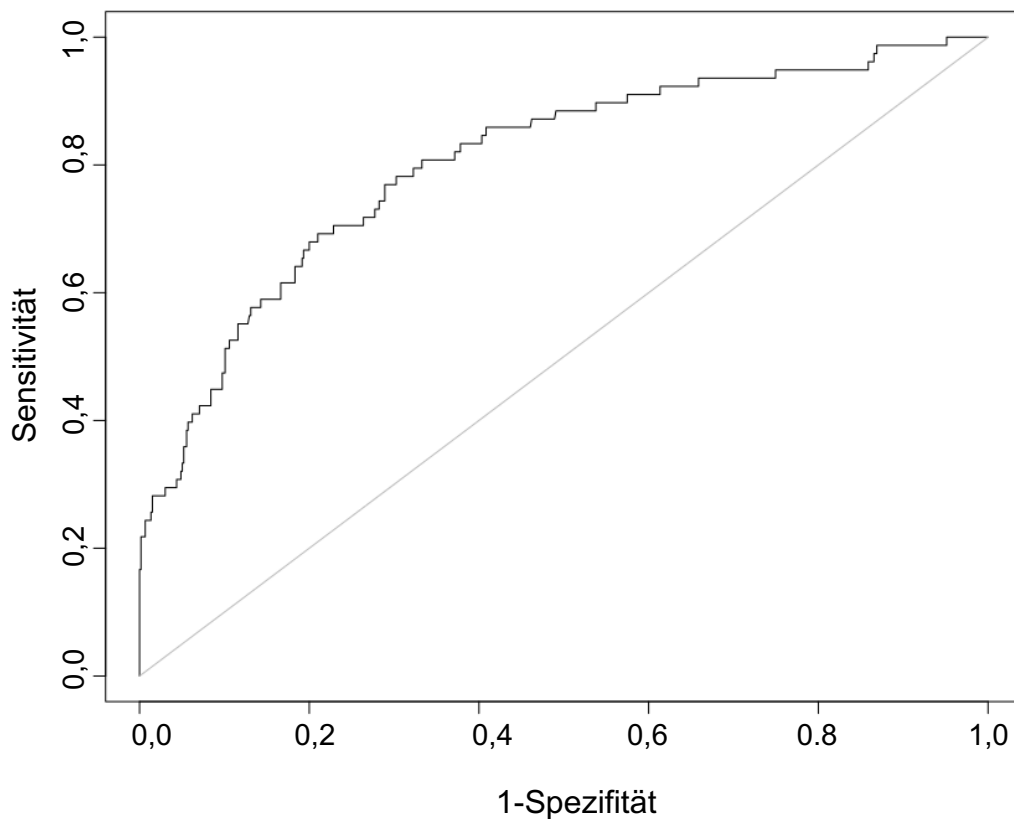


Abb. 10: ROC-Kurve

ROC-Kurve, welche das den Vorhersage-Score für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung bewertet ROC= Receiver Operating Characteristic

4. Diskussion

Postoperative WHST als Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen sind relativ häufig und oft mit langwierigen Klinikaufenthalten, Revisionsoperationen, sowie weiteren Problemen bis hin zum Tod behaftet (Ghazi et al., 2008; Klesius et al., 2004; Kuroczynski et al., 2005; Robinson et al., 2007). Die Risikofaktoren zur Entstehung von WHST nach herzchirurgischen Eingriffen, die wir evaluiert haben, sind in unserem Patientengut dieselben, die andere Autoren in ihren Studien bereits als Risikofaktoren ausfindig gemacht haben (Borger et al., 1998; Kuroczynski et al., 2005; Porubcinova et al., 2012).

Es gibt zahlreiche retro- und prospektive Studien, welche sich mit dem Thema der Knochen- und Wundheilung befassen haben und eine Vielzahl von Risikofaktoren zusammentragen, die beschreiben, dass das Auftreten von WHST eine multifaktorielle Ursache hat (Borger et al., 1998; Buja et al., 2012; J.-G. Ma & An, 2018; Nešpor et al., 2015; Yusuf et al., 2018).

Hiermit ist es in vielen Fällen schwierig, den individuellen Einfluss aller Risikofaktoren abzuschätzen, da Patienten, die eine Herzoperation bekommen, unterschiedliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen infizierten Wunde haben.

Die Stichprobengröße der Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung in unserer Studie ist signifikant, beträgt sie doch etwa 12 % der gesamten Patientenstichproben und identifiziert mehrere perioperative Risikofaktoren.

Unsere Studie identifizierte als potenzielle präoperative Risikofaktoren für eine WHST den BMI und das Vorliegen eines DM, insbesondere des IDDM. Dies entspricht den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen mit WHST (Borger et al., 1998; Howlader et al., 2009; Kubota et al., 2013; Perrault et al., 2018). Es ist noch nicht abschließend erforscht, ob eine akute Hyperglykämie, oder eher der diabetische Zustand mit langanhaltenden vaskulären Auswirkungen der Diabetes und die damit einhergehende systemische Entzündungsreaktion die erhöhte Anfälligkeit für SWI mit sich bringt (Swenne et al., 2005).

Was die Dringlichkeit der Operation betrifft, zeigte unsere univariate Analyse, dass je dringlicher der Eingriff durchgeführt wurde, desto wahrscheinlicher war es, dass sich danach eine Infektion in der Wunde entwickeln wird. In der Regel werden diese Patienten hämodynamisch instabil eingeliefert, weshalb andere Faktoren für das Auftreten einer Wundheilungsstörung eine Rolle spielen, wie zum Beispiel die Komplexität und Dauer der Operation

Bei Patienten mit einer langen OP-Zeit (bedingt durch längere HLM-Dauer oder Reperfusionzeit) zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Inzidenz einer WHST. Dieser Zusammenhang lässt sich nicht nur durch eine mögliche Verlängerung der Ischämie des Gewebes, sondern auch durch die verlängerte Expositionszeit der Wunde gegenüber Keimen im Operationssaal erklären. Weiterhin liegt die Vermutung nahe, dass

eine längere HLM-Dauer und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko (Tambe et al., 2017) das Risiko für eine Revisionsoperation erhöht, was seinerseits wiederum eine WHST begünstigen könnte.

In diesem Zusammenhang konnten wir mit Hilfe einer multivariaten Analyse bestätigen, dass eine Reoperation, insbesondere bedingt durch Blutungen/Tamponaden, das Risiko für eine WHST signifikant erhöht. Patienten, die sich einer Reoperation unterziehen, haben in der Regel ein vernarbtes und schlechter durchblutetes Gewebe und benötigen eine längere OP-Zeit, meist aufgrund von Blutungen oder instabiler Hämodynamik (Christenson et al., 1996; Eckardt et al., 2018; Retamal et al., 2016). Diese Situationen erhöhen das DWI-Risiko signifikant. Auch in unserer Studie ist die WHST-Häufigkeit bei Patienten mit Reoperation signifikant höher.

Es ist vielfach gezeigt worden, dass unter den herzchirurgischen Eingriffen die ACB-Operation als ein wesentlicher Auslöser für die Entwicklung von Wundinfektionen gilt (Hollenbeak et al., 2000; Kubota et al., 2013). Begründet wird diese Tatsache unter anderem mit der Entnahme von der A.thoracica interna links, die die Versorgung des Sternums gewährleistet (Grossi et al., 1991; Lepelletier et al., 2005). Fehlt die Versorgung, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Minderperfusion des Sternums mit daraus resultierender Sternuminstabilität höher (DeSimone et al., 2018; Gurevitch et al., 1999). Dieses wiederum führt aufgrund des mechanischen Reizes häufig zur Entwicklung einer Wundinfektion und damit einer WHST (Albert et al., 2019; Bottio et al., 2003; Dasika et al., 2003). Balachandran et al. haben in einer systematischen Auswertung von 17 Studien gezeigt, dass das instabile Sternum als wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer Wundinfektion gilt (Balachandran et al., 2016; Vestergaard et al., 2010). Werden statt eines einzelnen A. thoracica interna Grafts beide Brustwandarterien zur ACB-OP verwendet, so erhöht sich das Risiko für eine WHST deutlich (Grossi et al., 1991; Ravaux et al., 2018). Daher wurde außerdem untersucht, ob die Art der Präparation einen Einfluss auf WHST hat und es konnte gezeigt werden, dass die skelettierte Gefäßentnahme von Vorteil ist (Iribarne et al., 2018). Auch andere Studien bestätigen den Vorteil einer skelettierenten Präparation gegenüber der semi-skelettierten und pedikulären Präparation in Bezug auf die Sternumdurchblutung, da eine Minimalisierung der Gewebsmobilisation für eine bessere Restdurchblutung des Sternums sorgt (DeSimone et al., 2018; Lu et al.,

2003). In Folge dessen wurde sogar in den ESC-Leitlinien (Neumann et al., 2019) zur chirurgischen Myokardrevaskularisation empfohlen, bei Verwendung von BIMA diese in skelettierter Technik zu entnehmen. Wir haben in unserer Studie nicht erfasst, wie viele Aa. thoracicae internae in skelettierter Technik entnommen wurden. Zum Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten in unserer Studie wurde in den meisten Fällen die pedikulären Präparationstechnik angewandt. War jedoch eine BIMA indiziert, so wurde die arteriellen Grafftentnahme in skelettierter Technik durchgeführt. Da Diabetes mellitus und Adipositas ein Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung sind, die unter Umständen eine ACB-OP notwendig macht, ist bei diesem Patientenkollektiv und insbesondere dann, wenn BIMA zur Verwendung kommt, eine WHST nicht unwahrscheinlich (Kieser et al., 2014; Ravaux et al., 2018; Sajja, 2015; Wilson, 1994). Unsere Daten untermauern diese Befunde, denn auch in unserer Studie konnten wir zeigen, dass ACB-Patienten, welche als Nebenerkrankungen Diabetes mellitus oder Adipositas hatten sowie mit BIMA versorgt wurden, ein deutlich höheres WHST-Risiko hatten. Allerdings ist heutzutage eine total arterielle Revaskularisation oft wünschenswert und wird in vielen Einrichtungen bevorzugt, denn sie liefert die besseren Langzeitergebnisse im Vergleich zu venösen Grafts (Buttar et al., 2017; De Paulis et al., 2005; DeSimone et al., 2018; Iribarne et al., 2018).

Unter den postoperativen Risikofaktoren werden in der Literatur vor allem die Resternotomie, sowie die respiratorische Insuffizienz erwähnt (Listewnik et al., 2019; Robicsek et al., 2000). Wir konnten zeigen, dass es häufiger zu WHST bei den Patienten kommt, die aufgrund einer Nachblutung reoperiert werden mussten. In der Regel werden bei Sternotomie auftretende Blutungen mittels Diathermie gestillt oder es wird Knochenwachs oder andere Hämostyptika verwendet. Verschiedene Studien propagieren jedoch, dass es durch die Verwendung von Knochenwachs zu erhöhten Infektionsraten im Bereich des Sternums kommt (Mair et al., 2005; Vestergaard et al., 2010). Ob die Verwendung von Knochenwachs zu einer erhöhten WHST-Rate führt, wurde explizit in unserer Studie nicht untersucht.

Wie oben bereits erwähnt, ist die Sternuminstabilität eine Komplikation, welche neben der Verwendung von BIMA auch durch Faktoren wie einer schweren COPD, Pneumonie, Übergewicht oder postoperativem Delir beeinflusst werden kann. Erklären lässt sich dies

durch den resultierenden mechanischen Stress auf das Sternum z.B. durch Husten, was das Eindringen von Bakterien und eine verzögerte Knochenheilung begünstigen kann (Balachandran et al., 2016; Buja et al., 2012; Parish et al., 1992). Das Postkardiotomie-Delirium ist eine häufige Komplikation, die zu einer postoperativen Sternuminstabilität führen kann und ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für operative Re-Verdrahtung assoziiert (Spalding et al., 2008). Diese hier zitierte Beziehung zwischen den beiden o.g. Risikofaktoren ist wahrscheinlich verantwortlich für die statistisch signifikante Korrelation, die unsere Ergebnisse zeigen.

Eines unserer Ziele war es, den Zusammenhang zwischen der Volumentherapie und der Entwicklung einer WHST zu untersuchen. Hintergrund dafür war die Beobachtung, dass postoperativ einige Patienten mit hohem Volumenbedarf und einer erhöhten postoperativen Flüssigkeitsbilanz eine erhöhte Inzidenz für WHST zu haben schienen. Unterstützt wurde diese Vermutung auch durch die Befunde, dass ein Gewebeödem eine Wundinfektion auslösen kann (Claire-Del Granado & Mehta, 2016; Kabon et al., 2005). Unsere Untersuchungen bestätigten, dass Patienten mit einer insgesamt höheren Volumenbilanz signifikant häufiger WHST entwickelten. Der genaue Mechanismus für die Entwicklung einer WHST bei Hyperinfusion ist bisher nicht genau verstanden, wird aber durch das Gewebeödem erklärt, was vermutlich die Diffusionsstrecke für Sauerstoff im Gewebe verlängert. In unserer Studie zeigten vor allem Patienten mit hämodynamischer Instabilität oder mit SIRS einen vermehrten Volumenbedarf. Diese Patienten hatten zudem einen erhöhten Vasopressorenbedarf (Abbildung 6). Hieraus leiten wir die Hypothese ab, dass das Zusammenkommen einer Vasokonstriktion, bedingt durch die erhöhte Katecholaminzufuhr, mit einem Gewebeödem durch die erhöhte Volumenzufuhr, die Ischämiegefahr im Gewebe erhöht und somit einen Risikofaktor für eine WHST darstellt. Neben Verlängerung der Sauerstoffdiffusionsstrecke spielt bei einem Gewebeödem auch der mechanische Stress durch Gewebespannung eine Rolle. In der Multivarianzanalyse war jedoch die Volumensubstitution kein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer WHST.

Weiterhin waren auch Leukozyten und PCT als Entzündungsparameter keine signifikanten Prädiktoren für die Entwicklung einer Wundheilungsstörung nach einer Herzoperation. Die Erhöhung der Entzündungsparameter kann ein Hinweis auf eine

Keimbeseidung sein, jedoch kann eine solche auch ohne Erhöhung der Infektparameter vorliegen.

Das lässt den Schluss zu, dass es sich meist um lokalisierte und nicht um systemische Infektionen handelt, welche einer WHST zu Grunde liegen. Daher wurde in den meisten Fällen keine Veränderungen der o.g. Laborparameter festgestellt.

Mehr als 20% unserer Patienten hatten eine A3-Klassifikation nach CDC (Berríos-Torres et al., 2017). Wir haben jedoch die Fälle, die zu einer Mediastinitis oder Osteomyelitis, also Klassifikation A3, geführt haben, nicht individuell bezüglich der Infektparameter betrachtet. Viele WHST entwickeln sich aber erst im weiteren stationären Verlauf. Hier wird in unserer Klinik CRP als Verlaufsparemeter bestimmt. Ein präoperativ erhöhter CRP-Wert scheint jedoch bei der Entwicklung einer WHST keine Rolle zu spielen. Dass der PCT-Verlauf keinen signifikanten Unterschied gezeigt hat, kann damit zusammenhängen, dass der PCT-Wert hauptsächlich auf der ICU und nur in Ausnahmefälle auf der Normalstation bestimmt wird.

Eine WHST hat nicht nur eine klinische, sondern auch eine ökonomische Relevanz. Neben der psychischen Belastung für Patienten kommt nicht nur eine erhöhte Aufenthaltsdauer auf der ICU, sondern auch eine erhöhte Gesamtaufenthaltsdauer sowie eine erneute stationäre Wiederaufnahme hinzu. Die längere Krankenhausaufenthaltsdauer ist mit erhöhten Behandlungskosten verbunden (de Lissovoy et al., 2009; Graf et al., 2010). Die Entwicklung einer WHST war in unserer Studie mit einer signifikant erhöhten ICU-Verweildauer verbunden. Neben einer längeren konservativen Wundbehandlung hatten einige Patienten auch durch die mehrfachen Revisions-OPs (bedingt durch VAC-Wechsel bis hin zum Sekundärverschluss) einen höheren Gesamtaufenthalt in der Klinik. Die Kosten, die die WHST-Patienten verursacht haben, wurden in dieser retrospektiven Studie nicht erfasst, jedoch werden in der Literatur deutlich höhere Kosten, aufgrund der längeren Therapien dieser Patienten erwähnt (Graf et al., 2010).

Diese Arbeit zeigt, dass das Erkennen von Risikofaktoren und die Etablierung einer zeitigen geeigneten Behandlung wichtige Faktoren sind, um das Auftreten von WHST mit

den daraus resultierenden Folgen zu minimieren. Die Entwicklung eines Scoresystems könnte es uns ermöglichen, präventive Entscheidungen zu treffen und dadurch ggf. weniger invasive und langwierige Behandlungen durchzuführen. In einigen Studien wurde berichtet, dass die Antibiotikaphylaxe die Inzidenz von WHST nach der Operation verringern kann (Kępa et al., 2015; Kieser et al., 2014; Kowalewski et al., 2015, 2017; Osawa et al., 2016). Unser logistisches Regression-Modell zeigte die ACB-OP, Sternuminstabilität, Reoperation, BIMA, IDDM, IMA, Delir, BMI als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer WHST. Anhand dieser Faktoren könnte man ein Punktesystem und ein Bewertungsmodell etablieren, welches die Wahrscheinlichkeit einer WHST ermittelt. Die ROC-Kurve unseres Vorhersagemodell-Scores für die Entwicklung einer WHST zeigt eine adäquate Fläche unter der Kurve (AUC= 0,80). In der Literatur wurde versucht, einen Weg zu finden, einen Score mit einem adäquaten Prädiktionsfaktor zu entwickeln, um diese Art von Komplikationen zu reduzieren (Figuerola-Tejerina et al., 2017; Kirmani et al., 2013; Paul et al., 2007).

WHST Scoringsysteme sind wahrscheinlich schwer zu realisieren aufgrund der multiplen Risikofaktoren, die falsch positive Ergebnisse eruieren können (Bustamante-Munguira et al., 2019). Bustamante–Munguira et al. bewerteten verschiedene Scores und stellten den IRIC-Score (Infection Risk Index in Cardiac surgery) als den Score mit den besten Ergebnissen (AUC = 0,70) vor. Hier wurden, wie in unserer logistischen Regressionsanalyse, ähnliche Variablen in verschiedenen Stadien (z.B. prä- und perioperativ) als Risikofaktor präsentiert. Diese Methode kann die Überwachung der Entwicklung einer WHST verbessern, wobei die individuelle Behandlung von Hochrisikopatienten immer im Vordergrund steht.

4.1 Offene Fragen

Die Aussagekraft der hier präsentierten Ergebnisse ist begrenzt, da die Studie an einer einzigen Institution durchgeführt wurde und retrospektiv war. Darüber hinaus bestand die Stichprobe aus Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten, die die Ergebnisse verzerren könnten.

Daher stellen wir hier eine mögliche Grundlage für ein Vorhersagemodell-Score vor (Tabelle 13.), der die wichtigsten Risikofaktoren für eine WHST zeigt. Unser Ziel ist es nun, dieses Scoresystem in der Klinik anzuwenden und eine präventive Therapie für diejenigen Patienten zu evaluieren, die ein hohes Risiko für die Entwicklung infizierter Wunden aufweisen.

Weitere prospektive Untersuchungen sind notwendig, um den Nutzen unseres Scoresystems zu belegen und dessen Einsatz zu evaluieren.

5. Zusammenfassung

WHST gehören in der Herzchirurgie zu den postoperativen Hauptkomplikationen, die nicht nur mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind, sondern zu einer deutlich verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer und damit erhöhten Kosten führen. Für die Entstehung von WHST sind inzwischen viele Risikofaktoren beschrieben worden, die durch verschiedene Mechanismen das Auftreten einer Infektion in der Wunde begünstigen. In der vorliegenden Studie stellten wir die prä- und perioperativen Risikofaktoren der Patienten vor, die sich im Zeitraum Januar 2017 bis Januar 2018 in unserer herzchirurgischen Klinik sowohl elektiv als auch notfallmäßig einer Herzoperation mit HLM unterzogen haben. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten- sowie OP-assoziierte Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten von WHST haben. Bei einigen Risikofaktoren wie Adipositas, schwerer COPD, Pneumonie, Delir und Gewebeödem kann eine erhebliche mechanische Spannung zwischen den Sternumrändern oder den Wundrändern entstehen, was eine Hautdehiszenz und Wundkontamination durch die Hautflora mit Ausbreitung in tiefere Wundschichten begünstigt. Ziel unserer retrospektiven Studie war es, den Einfluss der Volumentherapie im Hinblick auf das vermehrte Auftreten einer WHST nach herzchirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Wir teilten die Risikofaktoren je nach dem Zeitpunkt ihres Einflusses auf die Entwicklung von Wunden in Gruppen ein. Besonders riskant in Bezug auf WHST waren Delir, DM, ACB-OP, Sternuminstabilität, Reoperation, BIMA, IDDM, IMA und BMI. Hier waren die Einflüsse der Sternuminstabilität und vom Gewebeödem am auffälligsten.

Obwohl es mehrere Faktoren gibt, die wir für das Ergebnis dieser Komplikation als wichtig erachten, fanden wir 7 wichtige Faktoren, die einen adäquaten Score bei der Vorhersage dieser Art von Komplikation ermöglichen. Unser Vorhersagemodell-Score zeigt eine adäquate Vorhersagekraft und könnte verwendet werden, um infizierte Wunden bei Risikopatienten zu verhindern.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Postoperativer Procalcitonin-Verlauf	37
Abbildung 2: Leukozyten-Verlauf	38
Abbildung 3: Verlauf des Nüchternblutzuckerwertes	39
Abbildung 4: Postoperativer Sufentanyl-Verlauf	40
Abbildung 5: Postoperativer Propofol-Verlauf	41
Abbildung 6: Postoperativer Noradrenalin-Verlauf	45
Abbildung 7: Maximale postoperative Volumenbilanz	46
Abbildung 8: Lokalisierung der Wundheilungsstörung	46
Abbildung 9: Wundinfektionstiefe im Sternumbereich	47
Abbildung 10: ROC-Kurve	51

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Wundheilungsstörung	11
Tabelle 2: Präoperative Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung	30
Tabelle 3: Zeitliche Indikation der Operation	32
Tabelle 4: Durchgeführte Eingriffe	33
Tabelle 5: Anzahl der verwendeten arteriellen IMA-Grafts bei Aorto-Coronarem Venen-Bypass	34
Tabelle 6: Intraoperative Daten (Zeiten, Transfusionsmenge, Volumenbilanz)	34
Tabelle 7: Postoperative Komplikationen nach einer Herzoperation	35
Tabelle 8: Scores auf der Intensivstation	42
Tabelle 9: Behandlung bei Wundheilungsstörung	42
Tabelle 10: Postoperativer stationärer Aufenthalt auf den verschiedenen Stationen	43
Tabelle 11: Katecholamintherapie	44
Tabelle 12: Univariate Analyse: Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung	48
Tabelle 13: Multivariate logistische Regressionsergebnisse für eine Wundheilungsstörung	50

8. Literaturverzeichnis

Agarwal JP, Ogilvie M, Wu LC, Lohman RF, Gottlieb LJ, Franczyk M & Song DH. Vacuum-assisted closure for sternal wounds: A first-line therapeutic management approach. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 116: 1035–1043

Athanasiou T, Aziz O, Skapinakis P, Perunovic B, Hart J, Crossman MC, Gorgoulis V, Glenville B & Casula R. Leg wound infection after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis comparing minimally invasive versus conventional vein harvesting. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76: 2141–2146

Baikoussis NG, Papakonstantinou NA & Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. *Journal of Cardiology* 2014; 63: 321–328

Balachandran S, Lee A, Denehy L, Lin K-Y, Royse A, Royse C & El-Ansary D. Risk Factors for Sternal Complications After Cardiac Operations: A Systematic Review. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016; 102: 2109–2117

Bermúdez A, Daroca T, García N, Martín M de los Á, Vignau JM, Carmona C, Gómez MÁ & López A. Impacto de la terapia de vacío en el tratamiento de las infecciones profundas y mediastinitis tras esternotomía media en los últimos 10 años. *Cirugía Cardiovascular* 2017; 24: 293–297

Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz R, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JA, JW, Donlan, R et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. *JAMA Surgery* 2017; 152: 784–791

Bitkover CY, Cederlund K, Aberg B & Vaage J. Computed tomography of the sternum and mediastinum after median sternotomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 858–863

Boese RJ. Principles of Wound Healing. *A.M.A. Archives of Surgery*, 1957; 75(5): 711–712

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH & Sibbald WJ. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST* 1992; 101: 1644–1655

Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE & David TE. Deep sternal wound infection: Risk factors and outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998; 65: 1050–1056

Bota O, Josten C, Borger MA, Spindler N & Langer S. Standardized Musculocutaneous Flap for the Coverage of Deep Sternal Wounds After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2019; 107: 802–808

Bryan CS & Yarbrough WM. Preventing deep wound infection after coronary artery bypass grafting: A review. *Texas Heart Institute Journal* 2013; 40: 125–139

Buja A, Zampieron A, Cavalet S, Chiffi D, Sandonà P, Vinelli A, Baldovin T & Baldo V. An update review on risk factors and scales for prediction of deep sternal wound infections. *International Wound Journal* 2012; 9: 372–386

Bustamante-Munguira J, Herrera-Gómez F, Ruiz-Álvarez M, Hernández-Aceituno A & Figuerola-Tejerina A. A New Surgical Site Infection Risk Score: Infection Risk Index in Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8: 480

Buttar SN, Yan TD, Taggart DP & Tian DH. Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal mammary artery grafting: A meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2017; 103: 1419–1426

Chan JL, Diaconescu AC & Horvath KA. Routine Use of Topical Bacitracin to Prevent Sternal Wound Infections After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2017; 104: 1496–1500

Christenson, J. T., Maurice, J., Simonet, F., Velebit, V., & Schmuziger, M. Open chest and delayed sternal closure after cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 1996; 10: 305–311

Claire-Del Granado R & Mehta RL. Fluid overload in the ICU: Evaluation and management. *BMC Nephrology* 2016; 17: 109

Cotogni P, Barbero C & Rinaldi M. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: Evidences and controversies. *World Journal of Critical Care Medicin* 2015; 4: 265–273

Cremer J, Gerber I, Mehler D & Haverich A. Wound infections after heart surgery interventions-A cost analysis. *Langenbecks Archiv Fur Chirurgie. Supplement. Kongressband. Deutsche Gesellschaft Fur Chirurgie. Kongress* 1997; 114: 1356–1357

Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G & Borst HG. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 1714–1720

de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D & Vaughn BB. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *American Journal of Infection Control* 2009; 37: 387–397

De Paulis R, de Notaris S, Scaffa R, Nardella S, Zeitani J, Del Giudice C, De Peppo AP, Tomai F & Chiariello L. The effect of bilateral internal thoracic artery harvesting on

superficial and deep sternal infection: The role of skeletonization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 129: 536–543

DeLaria GA, Hunter JA, Goldin MD, Serry C, Javid H & Najafi H. Leg wound complications associated with coronary revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1981; 81: 403–407

DeSimone JP, Malenka DJ, Weldner PW, Iribarne A, Leavitt BJ, McCullough JN, Quinn, RD, Schmoker JD, Kramer RS, Baribeau Y, Klemperer JD, Sardella GL, Olmstead EM, Ross CS, DiScipio AW & Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Coronary Revascularization with Single Versus Bilateral Mammary Arteries: Is It Time to Change? *The Annals of Thoracic Surgery* 2018;106: 466–472

Dörge H, Schöndube FA, Dörge P, Seipelt R, Voss M & Messmer BJ. Procalcitonin is a Valuable Prognostic Marker in Cardiac Surgery but not Specific for Infection. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2003; 51: 322–326

Doss M, Martens S, Wood JP, Wolff JD, Baier C & Moritz A. Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2002; 22: 934–938

Dubert M, Pourbaix A, Alkholder S, Mabileau G, Lescure F-X, Ghodhbane W, Belorgey S, Rioux C, Armand-Lefèvre L, Wolff M, Raffoul R, Nataf P, Yazdanpanah Y & Lucet J-C. Sternal Wound Infection after Cardiac Surgery: Management and Outcome. *PLoS One* 2015; 10: e0139122

Eckardt JL, Wanek MR, Udeh CI, Neuner EA, Fraser TG, Attia T & Roselli EE. Evaluation of Prophylactic Antibiotic Use for Delayed Sternal Closure After Cardiothoracic Operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2018; 105, 1365–1369

El Oakley RM & Wright JE. Postoperative mediastinitis: Classification and management. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 1030–1036

Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ & Gaynes RP. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. *American Journal of Infection Control* 1991; 19: 19–35

Ennker IC, Pietrowski D, Vöhringer L, Kojcici B, Albert A, Vogt PM & Ennker J. Surgical debridement, vacuum therapy and pectoralis plasty in poststernotomy mediastinitis. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2009; 62: 1479–1483

EU-Datenschutzrichtlinie (95/46/EG) | Datenschutz 2020. (o. J.). Datenschutz. Abgerufen 2. Februar 2020, von <https://www.datenschutz.org/eu-datenschutzrichtlinie/>

Figuerola-Tejerina A, Bustamante E, Tamayo E, Mestres CA & Bustamante-Munguira J. Ability to predict the development of surgical site infection in cardiac surgery using the Australian Clinical Risk Index versus the National Nosocomial Infections Surveillance-derived Risk Index. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2017; 36: 1041–1046

Gandaglia G, Ghani KR, Sood A, Meyers JR, Sammon JD, Schmid M, Varda B, Briganti A, Montorsi F, Sun M, Menon M, Kibel AS & Trinh Q-D. Effect of minimally invasive surgery on the risk for surgical site infections: Results from the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Database. *JAMA Surgery* 2014; 149: 1039–1044

Ghazi BH, Carlson GW & Losken A. Use of the greater omentum for reconstruction of infected sternotomy wounds: A prognostic indicator. *Annals of Plastic Surgery* 2008; 60: 169–173

Gierhake FW. Postoperative Wundheilungsstörungen: Untersuchungen zur Statistik, Ätiologie und Prophylaxe. Springer-Verlag, 2013

Graf K, Ott E, Vonberg RP, Kuehn C, Haverich A & Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 37: 893–896

Greenwood D, Slack RCB, Barer MR & Irving WL. *Medical Microbiology E-Book: A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control*. With STUDENT CONSULT Online Access. Elsevier Health Sciences, 2012

Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, Culliford AT, Baumann FG, Yao K & Spencer FC. Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991; 102: 342–347

Gurevitch J, Paz Y, Shapira I, Matsa M, Kramer A, Pevni D, Lev-Ran O, Moshkovitz Y & Mohr R. Routine use of bilateral skeletonized internal mammary arteries for myocardial revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68: 406–411

Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y & Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453: 314–321

Hassoun-Kheir N, Hasid, I, Bozhko M, Shaban Z, Glam R, Hussein K & Paul M. Risk factors for limb surgical site infection following coronary artery bypass graft using open great saphenous vein harvesting: A retrospective cohort study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2018; 27: 530–535

Hehr JD, Hodson TS, West JM, Schulz SA, Poteet SJ, Chandawarkar RY & Valerio IL. Instillation negative pressure wound therapy: An effective approach for hardware salvage. *International Wound Journal*, 2019; 17: 387-393

Heiner S, Whitney JD, Wood C & Mygrant BI. Effects of an augmented postoperative fluid protocol on wound healing in cardiac surgery patients. *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses* 2002; 11: 554–566

Heinlin J, Schreml S, Babilas P, Landthaler M & Karrer S. Wundheilung. *Der Hautarzt* 2010; 61: 611–628

Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Gómez-Sánchez E, Álvarez FJ, Fierro I, Conejo E & Tamayo E. Procalcitonin and white blood cells, combined predictors of infection in cardiac surgery patients. *Journal of Surgical Research* 2017; 212: 187–194

Hersh RE, Kaza AK, Long SM, Fiser SM, Drake DB & Tribble CG. A technique for the treatment of sternal infections using the Vacuum Assisted Closure device. *The Heart Surgery Forum* 2001; 4: 211–215

Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC & Fraser VJ. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2000; 118: 397–402

Howlader MH, Smith JS & Madden B. An approach to improve early detection of sternal wound infection. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* 2009; 35: 11–14

Huang Q, Wendler O, Langer F, Tscholl D & Schaeffers HJ. Effects of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery grafts on free flow capacity during bypass. *Journal of Tongji Medical University = Tong Ji Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 20: 308–310

Iribarne A, Westbrook BM, Malenka DJ, Schmoker JD, McCullough JN, Leavitt BJ, Weldner PW, DeSimone J, Kramer RS, Quinn RD, Olmstead EM, Klemperer JD, Sardella GL, Ross CS & DiScipio AW. Should Diabetes Be a Contraindication to Bilateral Internal Mammary Artery Grafting? *The Annals of Thoracic Surgery* 2018; 105: 709–714

Jaffee W, Hodgins S & McGee WT. Tissue Edema, Fluid Balance, and Patient Outcomes in Severe Sepsis: An Organ Systems Review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2018; 33: 502–509

Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Hester TR, Bishop JB & Craver J. Infected median sternotomy wound. Successful treatment by muscle flaps. *Annals of Surgery* 1980; 191: 738–744

Kabon B, Akça O, Taguchi A, Nagele A, Jebadurai R, Arkilic CF, Sharma N, Ahluwalia A, Galandiuk S, Fleshman J, Sessler DI & Kurz A. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 101: 1546–1553

Kępa K, Krzych Ł & Krejca M. Gentamicin-containing collagen implant reduces sternal wound complications after cardiac surgery: A retrospective analysis. *International Journal of Surgery (London, England)* 2005; 13: 198–206

Kieser, T. M., Rose, M. S., Aluthman, U., Montgomery, M, Louie T & Belenkie I. Toward zero: Deep sternal wound infection after 1001 consecutive coronary artery bypass procedures using arterial grafts: implications for diabetic patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014; 148: 1887–1895

Kirmani BH, Mazhar K, Saleh HZ, Ward AN, Shaw M, Fabri BM, & Mark Pullan D. External validity of the Society of Thoracic Surgeons risk stratification tool for deep sternal wound infection after cardiac surgery in a UK population. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2013; 17: 479–484

Klesius AA, Dzemali O, Simon A, Kleine P, Abdel-Rahman U, Herzog C, Wimmer-Greinecker G, & Moritz A. Successful treatment of deep sternal infections following open heart surgery by bilateral pectoralis major flaps. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2004; 25: 218–223

Kotnis-Gąska A, Mazur P, Olechowska-Jarząb A, Stanisław A, Bulanda M & Undas A. Sternal wound infections following cardiac surgery and their management: A single-centre

study from the years 2016-2017. *Kardiochirurgia I Torakochirurgia Polska = Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2018; 15: 79–85

Kowalewski M, Pawliszak W, Zaborowska K, Navarese EP, Szwed KA, Kowalkowska ME, Kowalewski J, Borkowska A & Anisimowicz L. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2015; 149: 1631-1640

Kowalewski M, Raffa GM, Szwed KA & Anisimowicz L. Meta-analysis to assess the effectiveness of topically used vancomycin in reducing sternal wound infections after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017; 154: 1320-1323

Kristensen KL, Rauer LJ, Mortensen PE & Kjeldsen BJ. Reoperation for bleeding in cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2012; 14(6): 709–713
Kubota H, Miyata H, Motomura N, Ono M, Takamoto S, Harii K, Oura N, Hirabayashi S & Kyo S. Deep sternal wound infection after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013; 8: 132

Kuroczynski, W., Peivandi, A., Pruefer, D., Dahm, M., & Oelert, H. (2005). Präoperative Risikofaktoren und sternale Wundheilungsstörungen nach Herzoperationen mit Sternotomie im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2005; 19: 32–36

L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR & Fraser VJ. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 1996; 22: 424–429

Lemaignen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, Lescure F-X, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly M-P, Nataf P & Lucet JC Sternal wound infection after cardiac surgery: Incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clinical*

Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2015; 21: 674.e11-18

Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P, Caillon J, Drugeon H, Michaud J-L & Duveau D. Surgical-site infection after cardiac surgery: Incidence, microbiology, and risk factors. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2005; 26: 466–472

Listewnik MJ, Jędrzejczak T, Majer K, Szylińska A, Mikołajczyk A, Mokrzycki K, Górka E & Brykczyński M. Complications in cardiac surgery: An analysis of factors contributing to sternal dehiscence in patients who underwent surgery between 2010 and 2014 and a comparison with the 1990-2009 cohort. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 2019; 28: 913–922

Lutz CW, Hillmann R, Lutter G, Schoellhorn J & Beyersdorf F. Endoscopic vs. conventional vein harvesting: First results with a new, non-disposable system. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2001; 49: 321–327

Ma J-G & An J-X. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: A comparison of three different wound infection types and an analysis of antibiotic resistance. *Journal of Thoracic Disease* 2018; 10: 377–387

Ma L, Zhang H, Yin Y-L, Guo W-Z, Ma Y-Q, Wang Y-B, Shu C & Dong L-Q. Role of interleukin-6 to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Cytokine* 2016; 88: 126–135

Mair H, Kaczmarek I, Oberhoffer M, Groetzner J, Daebritz S & Reichart B. Surgicel Nu-Knit hemostat for bleeding control of fragile sternum. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2005; 130: 605–606

Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC & Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital

Infection Control Practices Advisory Committee. American Journal of Infection Control 1999; 27: 97–132

Maroz N & Simman R. Wound Healing in Patients With Impaired Kidney Function. Journal of the American College of Clinical Wound Specialists 2013; 5: 2–7

Moinipoor AA, Abbasi M, Amouzeshi A, Esfahanizadeh J & Amini S. Deep sternal wound infection following cardiac surgery; Epidemiology and causative germs 2013; 1: 21–25

Nešpor, D., Fabián, J., & Němec, P. (2015). A retrospective analysis of deep sternal wound infections after longitudinal median sternotomy. *Cor et Vasa*, 57, e75–e81.

Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Henderson R. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019; 40: 87–165

Osawa H, Yoshii S, Abraham SJK, Okamoto Y, Hosaka S, Fukuda S, Tsuchiya K, Nakajima M, Honda Y & Takizawa K. Topical spraying of cefazolin and gentamicin reduces deep sternal wound infections after heart surgery: A multicenter, large volume, retrospective study. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2016; 64; 197–202

Pan L, Mo R, Zhou Q & Wang D. Deep sternal wound infection after cardiac surgery in the Chinese population: A single-centre 15-year retrospective study. *Journal of Thoracic Disease* 2017; 9: 3031–3037

Parish MA, Asai T, Grossi EA, Esposito R, Galloway AC, Colvin SB & Spencer FC. The effects of different techniques of internal mammary artery harvesting on sternal blood flow. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992; 104: 1303–1307

Paul M, Raz A, Leibovici L, Madar H, Holinger R & Rubinovitch B. Sternal wound infection after coronary artery bypass graft surgery: Validation of existing risk scores. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;133: 397–403

Perrault LP, Kirkwood KA, Chang HL, Mullen JC, Gulack BC, Argenziano M, Gelijns AC, Ghanta RK, Whitson BA, Williams DL, Sledz-Joyce NM, Lima B, Greco G, Fumakia N, Rose EA, Puskas JD, Blackstone EH, Weisel RD & Bowdish ME. A Prospective Multi-Institutional Cohort Study of Mediastinal Infections After Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 2018; 105: 461–468

Petzina R, Hoffmann J, Navasardyan A, Malmjö M, Stamm C, Unbehaun A & Hetzer R. Negative pressure wound therapy for post-sternotomy mediastinitis reduces mortality rate and sternal re-infection rate compared to conventional treatment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 38: 110–113

Porubcinova I, Porubcin S, Sabol F & Jarcuska P. Risk factors predisposing to deep sternal wound infection. *Polish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012; 9: 159–164

Prävention postoperativer Wundinfektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; 61: 448–473

Ravaux JM, Guennaoui T, Mélot C & Schraeverus P. Bilateral Internal Mammary Artery Bypass Grafting: Sternal Wound Infection in High-Risk Population. Should Sternal Infection Scare Us? *Open Journal of Cardiovascular Surgery* 2018; 10

Retamal J, Becker P, González R, Ferrés M, Cerda J, Riquelme MI, Pérez R, & Clavería C. Surgical site infections in children undergoing cardiac surgery with delayed sternal closure: Case-control study. *Revista Chilena De Infectologia: Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectologia* 2016; 33: 495–500

Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H & Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: Incidence, risk factors and mortality. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2001; 20: 1168–1175

Robicsek F, Fokin A, Cook J & Bhatia D. Sternal Instability After Midline Sternotomy. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2000; 48: 1–8

Robinson PJ, Billah B, Leder K, Reid CM & ASCTS Database Committee. Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2007; 6: 167–171

Sajja LR. Strategies to reduce deep sternal wound infection after bilateral internal mammary artery grafting. *International Journal of Surgery (London, England)* 2015; 16: 171–178

Scheeren TWL, Wiesenack C, Gerlach H & Marx G. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: A prospective randomized multicentre study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2013; 27: 225–233

Schreml S, Szeimies R-M, Prantl L, Landthaler M & Babilas P. Wound healing in the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 63: 866–881

Schroeyers P, Wellens F, Degrieck I, De Geest R, Van Praet F, Vermeulen Y & Vanermen H. Aggressive primary treatment for poststernotomy acute mediastinitis: Our experience with omental- and muscle flaps surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2001; 20: 743–746

Sharma M, Berriel-Cass D & Baran J. Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: Prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004; 25: 468–471

Sistino JJ & Acsell JR. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following emergency cardiopulmonary bypass: A case report and literature review. *The Journal of Extra-Corporeal Technology* 1999; 31: 37–43

Sjögren J, Gustafsson R, Nilsson J, Malmsjö M & Ingemansson R. Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: Vacuum-assisted closure versus conventional treatment. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005; 79: 2049–2055

Spalding G, Gross M, Yaban B, Rashvand J, Hartrumpf M & Albes JM. Postcardiotomy delirium is a risk for sternum instability but can be alleviated by means of propofol sedation. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2008; 56: MO33

Spindler, N., Biereigel, C., Pieroh, P., Schroeter, T., Misfeld, M., Josten, C., Borger, M., Rodloff, A. C., & Langer, S. Clinical and Microbiological Analysis of Deep Sternal Wound Infections in Fifty-Two Consecutive Patients. *Surgical Infections* 2019; 6

Spindler N, Etz CD, Misfeld M, Josten C, Mohr F-W & Langer S. Omentum flap as a salvage procedure in deep sternal wound infection. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2017; 13: 1077–1083

Steinbrecher E, Sohr D, Hansen S, Nassauer A, Daschner F, Rüden H & Gastmeier P. Surveillance postoperativer Wundinfektionen – Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Der Chirurg* 2002; 73: 76–82

Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Schnell AE & Carlsson M. Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *The Journal of Hospital Infection* 2005; 61: 201–212

Tambe SP, Kimose H-H, Raben Greisen J & Jakobsen C-J. Re-exploration due to bleeding is not associated with severe postoperative complications. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2017; 25: 233–240

Tang AT, Ohri SK & Haw MP. Novel application of vacuum assisted closure technique to the treatment of sternotomy wound infection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2000; 17: 482–484

Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Smith EM, Reppen ML & Jarvis WR. Risk Factors for Radial Artery Harvest Site Infection Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 270–275

Vestergaard RF, Jensen H, Vind-Kezunovic S, Jakobsen T, Søballe K & Hasenkam JM. Bone healing after median sternotomy: A comparison of two hemostatic devices. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5: 117

Wang C, Zhang J & Liu Z. Vacuum-assisted closure therapy combined with bi-pectoral muscle flap for the treatment of deep sternal wound infections. *International Wound Journal* 2019; 17:332–338

Webster J, Liu Z, Norman G, Dumville JC, Chiverton L, Scuffham P, Stankiewicz M & Chaboyer WP. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3: CD009261.

Wilson P. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *American Journal of Hypertension* 1994; 7: 7S-12S

Wouters R, Wellens F, Vanermen H, De Geest R, Degrieck, , & De Meerleer F. Sternalitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Analysis of risk factors. *Texas Heart Institute Journal* 1994; 21: 183–188

Yusuf E, Chan M, Renz N & Trampuz A. Current perspectives on diagnosis and management of sternal wound infections. *Infection and Drug Resistance* 2018; 11: 961–968

9. Danksagung

Mein Dank gilt an allererster Stelle Herrn Univ. Prof. Dr. med. Hendrik Treede für die freundliche Überlassung des Themas.

Für die Betreuung, Durchsicht und Korrektur der Arbeit danke ich Herrn PD Dr. med. Daniel Dürr.

In besonderer Weise gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Efstratios Charitos für seine Unterstützung bei der Ermittlung der Statistikergebnisse sowie seinen hilfreichen Anmerkungen zu meiner Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Marwan Hamiko für seine zweite Betreuung, sowie Herrn Dr. Rolf Fimmers für die initiale Idee und die Einführung in die Thematik und Herrn Dr. med. Daniel Grigutsch für die Zusammenstellung der Daten aus der Intensivstation.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinem Lebenspartner Ralfonso für seine bedingungslose Unterstützung, Hilfe und Liebe bedanken. Nicht zuletzt möchte ich mich bedanken bei meinen lieben Eltern Amparo Estrada und Dr. M.Sc. Ing. Victor Hugo Medina, meiner Schwester Lina Medina und meinen drei besten Freundinnen Angelica, Liliana und Melissa, die durch ihre Unterstützung, Vertrauen und Kraft mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meinem Opa Dr. med. Gerardo Martinez für die Heranführung an die Medizin.