

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie

an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Herr Prof. Dr. med. R.-E. Silber)



**Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung einer Mediastinitis nach herz-
chirurgischen Operationen – Eine retrospektive Analyse von 1700 Patienten im Zeit-
raum von 2001 - 2002**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Bernd Daniel Alexander Koch

geboren am 15.05.1975 in Düsseldorf

Verteidigung am 25.09.2007

Betreuer: Prof. Dr. med. R.-E. Silber

Dr. med. J. Börgermann

Dr. med. C. Diez

Gutachter: Prof. Dr. med. R.-E. Silber

Prof. Dr. med. J. C. Reidemeister

urn:nbn:de:gbv:3-000012459

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000012459>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerfassung von potentiellen Einflußfaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen. Ziel der Studie war eine Identifikation von Risikofaktoren zur Mediastinitisentstehung mit resultierender Ableitung von prophylaktischen Optionen im eigenen Patientengut. Hierfür wurde ein Datenprotokoll mittels Microsoft® Excel erstellt, in welchem die Daten von insgesamt 1.700 Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie der herz- und thoraxchirurgischen Abteilung des Herzzentrums Coswig, im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 30.06.2002, erfaßt wurden. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS.

In der univariaten Analyse stellten sich die Faktoren Gewicht beziehungsweise Body Mass Index, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), beidseitige Arteriae thoracicae internae-Verwendung (BIMA), das CCS-Stadium der Angina pectoris, ein intraoperativer Fresh-Frozen-Plasma-Bedarf (FFP) sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer als statistisch signifikant heraus. Nach logistischer Regressionsanalyse stellten sich die Faktoren Gewicht, COPD und BIMA-Verwendung als unabhängige Risikofaktoren dar.

Diese Ergebnisse korrelieren mit den in anderen Studien vorbeschriebenen Risikofaktoren. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes der Mediastinitis mit ihren weitreichenden individuellen und ökonomischen Folgen ist eine Optimierung der prophylaktischen Maßnahmen unabdingbar.

Die vorliegende Arbeit zeigt Optionen für eine effektive Mediastinitisprophylaxe, wie zum Beispiel eine konsequente präoperative Gewichtsreduktion bei elektiven Eingriffen, eine gewichtsadaptierte Dosierung der Antibiotikaprophylaxe, ein Einstellen zumindest des perioperativen Nikotinkonsums, eine optimierte COPD- und Diabetestherapie während des Krankenhausaufenthaltes und eine strengere Indikationsstellung der Verwendung beider Arteriae mammae internae, auf.

Koch, Bernd Daniel Alexander: Analyse der Risikofaktoren für die Entstehung einer Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen – Eine retrospektive Analyse von 1700 Patienten im Zeitraum von 2001 - 2002

Halle, Martin-Luther-Universität, Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition, Inzidenz, Mortalität.....	1
1.2	Keimspektrum	3
1.3	Klinik.....	4
1.3.1	Symptome.....	4
1.3.2	Stadien.....	5
1.3.3	Klassifikation.....	5
1.4	Risikofaktoren	6
1.5	Pathophysiologie	7
1.6	Diagnostik	9
1.7	Therapie.....	9
1.8	Antibiotikaprohylaxe.....	16
2	ZIELSTELLUNG.....	17
3	MATERIAL UND METHODEN	18
3.1	Studiendesign	18
3.2	Einschlußkriterien	18
3.3	Datenerfassung	20
3.4	Statistische Analyse.....	22
3.4.1	Allgemeine statistische Verfahren.....	22
3.4.2	Spezielle statistische Verfahren.....	22
3.5	Mikrobiologische Befunde.....	24
4	ERGEBNISSE.....	25
4.1	Inzidenz	25
4.2	Krankenhausaufenthalt.....	25
4.3	Krankenhausletalität.....	25
4.4	Risikofaktorenanalyse zur Ausbildung einer Mediastinitis.....	26
4.5	Statistisch signifikante Daten	35
4.6	Logistisches Regressionsmodell.....	35
4.7	Keimspektrum	38
5	DISKUSSION	39
5.1	Mediastinitis – eine gefürchtete Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen..	39
5.2	Diskussion der Risikofaktoren für das Entstehen der Mediastinitis.....	40
5.3	Prophylaktische Optionen	52
6	SCHLUSSFOLGERUNGEN	60
7	ZUSAMMENFASSUNG	62
8	LITERATURVERZEICHNIS	63
9	THESEN.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ACI	Arteria carotis interna
AKE	Aortenklappenersatz
ASD	Atrium-Septum-Defekt
BIMA	(<i>engl.</i>) Bilateral Internal Mammary Artery
BMI	(<i>engl.</i>) Body Mass Index
CABG	(<i>engl.</i>) Coronary Artery Bypass Grafting
CCS	(<i>engl.</i>) Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase, Isoenzym MB (muscle-brain)
COPD	(<i>engl.</i>) Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPB	(<i>engl.</i>) Cardiopulmonary Bypass
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	(<i>engl.</i>) Fresh Frozen Plasma
GM-CSF	(<i>engl.</i>) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
Hb	Hämoglobin
IABP	(<i>engl.</i>) Intraaortic Balloon Pump
IMA	(<i>engl.</i>) Internal Mammary Artery
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LIMA	(<i>engl.</i>) Left Internal Mammary Artery
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MIDCAB	(<i>engl.</i>) Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting
MKE	Mitralklappenersatz
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MW	Mittelwert
NTx	Nierentransplantation

NYHA	(<i>engl.</i>) New York Heart Association
OPCAB	(<i>engl.</i>) Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting
PACAB	(<i>engl.</i>) Port Access Coronary Artery Bypass Grafting, bzw. Pump Assisted Coronary Artery Bypass Grafting
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
RIMA	(<i>engl.</i>) Right Internal Mammary Artery
SD	Standardabweichung
SPP	Spezies pluralis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TKE	Trikuspidalklappenersatz
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 EINLEITUNG

1.1 Definition, Inzidenz, Mortalität

Die Mediastinitis ist eine in der Regel infektiös bedingte, eitrig oder seröse Entzündung des Mediastinums. Ihre Inzidenz beträgt laut den Publikationen der letzten zehn Jahre zwischen 0,4 und 2,1 %. Schließt man ältere Studien mit ein, so variieren die Angaben über die Inzidenz zwischen 0,3 und 5 % (Sarr, Gott et al. 1984; Satta, Lahtinen et al. 1998). Die Mortalität beträgt bei Therapie nach Standardkonzepten zwischen 14 und 23 % (siehe Tabelle 1), unbehandelt beträgt sie nahezu 100 %.

Autor / Jahr	Patientenanzahl	Inzidenz Mediastinitis	Mortalität (In-hospital-Mortality)
(Abboud, Wey et al. 2004)	9.136	0,5 %	23,0 %
(Gummert, Barten et al. 2002)	9.303	1,4 %	22,6 %
(Bitkover and Gardlund 1998)	1.935	2,1 %	18,9 %
(El Oakley, Paul et al. 1997)	4.043	0,4 %	14,0 %
Gesamt	24.417	1,0 %	21,4 %

Tabelle 1.1.1: Inzidenz und Mortalität der Mediastinitis

Zahlreiche Studien konnten bereits den Effekt der Mediastinitis auf die Langzeitmortalität nachweisen. Braxton et al. zeigten in einer vierjährigen Beobachtung an 15.906 Patienten, daß die postoperativen Überlebensraten nach 30 Tagen, 1 Jahr und 4 Jahren bei 93 %, 78 % und 65 % mit Mediastinitis im Vergleich zu 97 %, 95% und 89 % ohne Mediastinitis lagen (Braxton, Marrin et al. 2000).

Auch Milano et al. wiesen in ihrer Studie eine langfristig gesteigerte Mortalität durch die Mediastinitis nach. Im ersten Jahr postoperativ ergab sich eine Mortalität der Patienten mit Mediastinitis von 11,8 % im Vergleich zu 5,5 % bei den Patienten ohne Mediastinitis. Im zweiten Jahr, lag die Mortalität der Mediastinitispatienten bei 8,1 % im Vergleich zu 2,3 % bei den Patienten ohne Mediastinitis. Dies entspricht einer fast 4fach gesteigerten Intervallmortalität (Milano, Kesler et al. 1995).

Die Abbildungen 1.1.1 und 1.1.2 zeigen die Kaplan-Meier-Überlebenskurven beider Studien (Kaplan and Meier 1958).

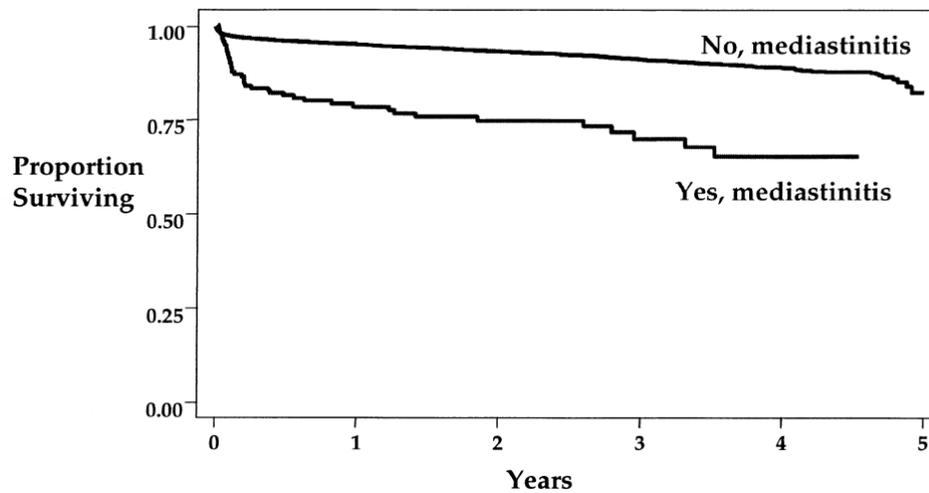


Abbildung 1.1.1: Kaplan Meier-Überlebenskurve unter Berücksichtigung des Alters, der Operationsdringlichkeit, vorbestehendem Diabetes, pAVK, COPD, Nierenversagen, Adipositas, Ejektionsfraktion und Anzahl der betroffenen Gefäße aus Braxton, Marrin et al. 2000

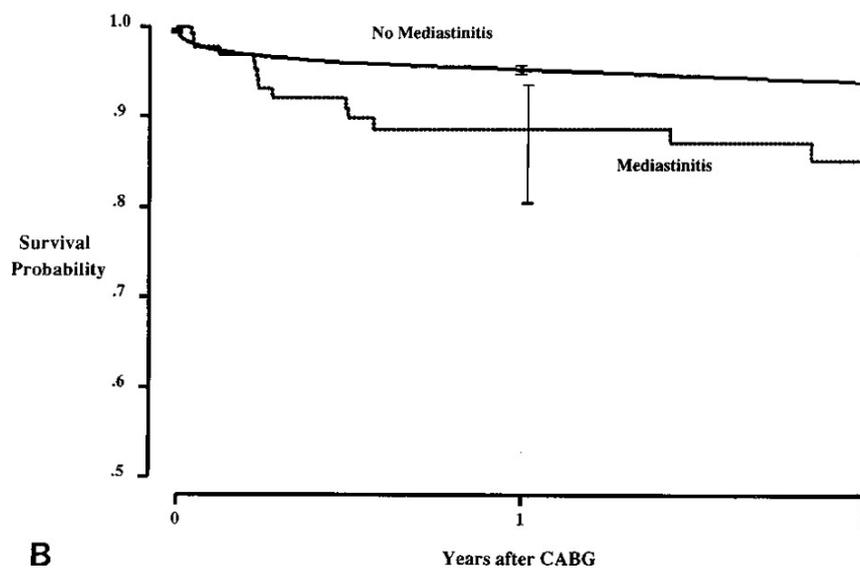


Abbildung 1.1.2: Kaplan Meier-Überlebenskurve unter Berücksichtigung des Alters, der Ejektionsfraktion, der Anzahl der betroffenen Gefäße, vorbestehender pAVK, cerebrovaskulärer Erkrankungen, sowie abgelaufener Myokardinfarkte, Angina pectoris-Stadium und Mitralinsuffizienz aus Milano, Kesler et al. 1995

Weitere Studien konnten ähnliche negative Effekte auf die Langzeitprognose von Mediastinitispatienten nachweisen (Loop, Lytle et al. 1990; Stahle, Tammelin et al. 1997; Braxton, Marrin et al. 2004; Toumpoulis, Anagnostopoulos et al. 2005).

1.2 Keimspektrum

Das Keimspektrum umfasst vor allem Staphylokokken, wobei das Verhältnis zwischen den koagulase-negativen und den koagulase-positiven Staphylokokken in der Literatur variiert. Insgesamt am häufigsten vertreten ist *Staphylococcus aureus*. Weitere bedeutende Keime sind *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp. und *Pseudomonas aeruginosa* (Bitkover and Gardlund 1998; Borger, Rao et al. 1998; Combes, Trouillet et al. 2001; Gummert, Barten et al. 2002; Tammelin, Hambraeus et al. 2002; Abboud, Wey et al. 2004).

Bereits im Zeitraum vom 1. Januar 1988 bis zum 31. Dezember 1999 wurde in unserer Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eine retrospektive Studie bezüglich der Risikofaktoren zur Ausbildung einer Mediastinitis durchgeführt (Krohe 2004). Hierbei zeigte sich folgendes Keimspektrum:

Mediastinitis-Keim	Keimverteilung	
<i>Staphylococcus aureus</i>	43	(34 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	26	(21 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	(9 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	(6 %)
<i>Escherichia coli</i>	6	(5 %)
Streptokokken	4	(3 %)
Corynebakterien	4	(3 %)
<i>Proteus mirabilis</i>	3	(2 %)
Klebsiellen	1	(1 %)
andere	20	(16 %)
Σ	126	(100,0 %)

Tabelle 1.2.1: Keimspektrum

1.3 Klinik

1.3.1 Symptome

Das klinische Erscheinungsbild der Mediastinitis ist variabel. Die Symptome treten durchschnittlich erstmalig zwischen dem 7. und dem 14. postoperativen Tag auf (El Oakley and Wright 1996; Bitkover and Gardlund 1998; Borger, Rao et al. 1998). Laut Upton et al. treten 90 % der Mediastinitiden innerhalb von 28 Tagen auf (Upton, Roberts et al. 2005). Initial sind häufig nur geringe klinische Zeichen vorhanden. In Abhängigkeit vom Stadium werden lokale Entzündungssymptome wie Hyperthermie (Calor), Schmerz (Dolor), Rötung (Rubor), Schwellung (Tumor), verstärkte Wundsekretion und Sternuminstabilität beobachtet. Oft kommen systemische Reaktionen in Form von Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit hinzu. Bei schweren Verläufen kommt es durch Bakteriämie zur Sepsis bis hin zum septischen Schock und Multiorganversagen.



Abbildung 1.3.1: Klinische Erscheinungsformen der Mediastinitis. Links: Lediglich geringfügige oberflächliche Wunddehiszenz sichtbar; rechts: großflächiger Defekt mit deutlicher Verbindung zum vorderen Mediastinum. Aus Castello, Centella et al. 1999

1.3.2 Stadien

Die Stadieneinteilung der Mediastinitis nach Herzoperationen über eine mediane Sternotomie wird wie folgt vorgenommen (Marggraf, Splittgerber et al. 1999):

Stadium 0	Sternale Dehiszenz, Haut geschlossen, keine Zeichen einer Entzündung
Stadium I	Sternale Dehiszenz, Haut geschlossen, Zeichen einer Entzündung
Stadium II	Wunde offen, sternale Dehiszenz und Zeichen einer Entzündung
Stadium III	Sternale Dehiszenz, systemische Zeichen einer Infektion

1.3.3 Klassifikation

Die Klassifikation der Mediastinitis nach koronarer Bypass-Operation erfolgt nach dem Zeitpunkt des Auftretens, der Anwesenheit von Risikofaktoren und der stattgehabten Therapie (El Oakley and Wright 1996):

Typ I	Mediastinitis innerhalb von 2 Wochen nach der Operation, keine Risikofaktoren
Typ II	Mediastinitis innerhalb von 2-6 Wochen nach der Operation, keine Risikofaktoren
Typ IIIA	Typ I-Mediastinitis mit Anwesenheit von einem oder mehreren Risikofaktoren
Typ IIIB	Typ II-Mediastinitis mit Anwesenheit von einem oder mehreren Risikofaktoren
Typ IVA	Mediastinitis Typ I, II oder III nach einer fehlgeschlagenen therapeutischen chirurgischen Intervention
Typ IVB	Mediastinitis Typ I, II oder III nach mehr als einer fehlgeschlagenen therapeutischen chirurgischen Intervention
Typ V	Mediastinitis erstmalig mehr als 6 Wochen nach der Operation

El Oakley et al. führten diese Klassifikation als Entscheidungshilfe für die Art der durchzuführenden Therapie ein. Demnach wären ein frühzeitiges operatives Debridement, gefolgt von einer geschlossenen Therapie mittels Spül-Saug-Drainage die Methode der Wahl bei der Mediastinitis Typ I, während bei den Typen II-V eine primäre rekonstruktive Operation mittels Muskel- oder Omentumplastik erfolgen sollte (siehe 1.7).

1.4 Risikofaktoren

Die mediastinale Infektion ist in der Regel multifaktoriell verursacht. Sie ist sowohl durch prädisponierende Faktoren des Patienten, als auch durch verschiedene prä-, intra- und postoperative Faktoren bedingt. Unterschiedliche Forschungsgruppen haben in der Vergangenheit herzchirurgische Patientenkollektive auf Risikofaktoren für das Entwickeln einer Mediastinitis untersucht (Loop, Lytle et al. 1990; Grossi, Esposito et al. 1991; Wouters, Wellens et al. 1994; Milano, Kesler et al. 1995; Parisian 1996; Zacharias and Habib 1996; El Oakley, Paul et al. 1997; Munoz, Menasalvas et al. 1997; Bitkover and Gardlund 1998; Borger, Rao et al. 1998; Baskett, MacDougall et al. 1999; Trick, Scheckler et al. 2000; Wang and Chang 2000; Noyez, van Druten et al. 2001; Ridderstolpe, Gill et al. 2001; Gummert, Barten et al. 2002; Olsen, Lock-Buckley et al. 2002; Lu, Grayson et al. 2003; Sakamoto, Fukuda et al. 2003; Abboud, Wey et al. 2004; Crabtree, Codd et al. 2004). Die Ergebnisse der bisherigen Studien sind jedoch nicht immer einheitlich und teilweise sogar widersprüchlich (Bitkover and Gardlund 1998). In einer von Ridderstolpe et al. durchgeführten Studie an 3008 Patienten wurden Adipositas, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, ein präoperativ erhöhter NYHA-Score, eine vorbestehende pAVK, die beidseitige Verwendung der Arteria thoracica interna (BIMA) sowie eine postoperativ verlängerte Beatmungsdauer als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis identifiziert (Ridderstolpe, Gill et al. 2001). Gummert et al. ermittelten in ihrer Studie an 10.373 Patienten neben Adipositas, Diabetes mellitus und der BIMA-Verwendung zusätzlich eine Rethorakotomie sowie einen prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation als unabhängige Risikofaktoren (Gummert, Barten et al. 2002). Weitere in der Literatur häufig beschriebene Risikofaktoren sind beispielsweise eine in der Anamnese stattgehabte Operation am Herzen (Wouters, Wellens et al. 1994; Milano, Kesler et al. 1995), eine lange Operationsdauer, be-

ziehungsweise der prolongierte Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (Loop, Lytle et al. 1990; Milano, Kesler et al. 1995; Wang and Chang 2000), eine bestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Noyez, van Druten et al. 2001), die Art des Wundverschlusses (Trick, Scheckler et al. 2000) sowie der verstärkte Einsatz von Blutprodukten (El Oakley, Paul et al. 1997; Olsen, Lock-Buckley et al. 2002; Crabtree, Codd et al. 2004). Auch die Besiedlung des Operationsteams mit methicillinresistenten Staphylokokken sowie das Tragen des Patienten von *Staphylococcus aureus* in der Nasenflora werden als Risikofaktoren diskutiert (Kluytmans, Mouton et al. 1995; Jakob, Borneff-Lipp et al. 2000; Carrier, Marchand et al. 2002). Eine detaillierte Übersicht über die beschriebenen Risikofaktoren geben die Tabellen 5.2.1 bis 5.2.3 (Seite 42-44).

1.5 Pathophysiologie

In Anlehnung an die 1999 veröffentlichte „Guideline For Prevention Of Surgical Site Infection“ des Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (Mangram, Horan et al. 1999) kann das Risiko einer Infektion nach einer durchgeführten Operation anhand folgender Formel abgeschätzt werden:

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

Hieraus ergeben sich die pathophysiologisch wichtigen Faktoren für die Infektionsentstehung. Einerseits ist die Anzahl und Virulenz der Bakterien mit denen die Wunde direkt oder indirekt kontaminiert wird von Bedeutung, andererseits ist die Abwehrlage des Patienten entscheidend für die Mediastinitisentwicklung.

Vor allem der Infektionsweg ist bei der Entstehung einer Mediastinitis viel diskutiert. Während einige Autoren die intraoperative Kontamination für den wichtigsten Faktor für die Entstehung der Infektion halten (Milano, Kesler et al. 1995), wird in anderen Publikationen der endogene Infektionsweg als entscheidend postuliert (Jakob, Borneff-Lipp et al. 2000). Diese endogene Infektion wurde durch den Vergleich des Mediastinitiskeimes mit der präoperativen bakteriellen Nasenflora des Patienten nachgewiesen. Die genetischen Fingerab-

drücke des Nasalkeimes und des Mediastinitiskeimes wurden verglichen und waren in vier von fünf Fällen identisch. Diese Ergebnisse werden durch eine amerikanische Studie gestützt, in welcher statistisch signifikant weniger sternale Wundinfektionen nach einer präoperativen intranasalen Mupirocin-Prophylaxe des Patienten auftraten (Cimochowski, Harostock et al. 2001).

Gardlund et al. formulierten die These, dass die unterschiedlichen verursachenden Keime auch Unterschiede in der Pathogenese der Mediastinitis aufweisen. Durch Koagulase-negative Staphylokokken verursachte Mediastinitiden nehmen demnach eher ihren Ursprung in oberflächlichen Hautinfektionen, während die *Staphylococcus aureus*-Mediastinitis vor allem durch die Übertragung von der Nasenflora des Patienten, beziehungsweise des chirurgischen Personals verursacht ist. Bei gramnegativen Keimen wurde ein Zusammenhang mit einer Kontamination durch das zweite Operationsfeld am Bein des Patienten bei der Entnahme von Venen vermutet (Gardlund, Bitkover et al. 2002).

Jede potentielle Eintrittspforte für Keime stellt eine Infektionsgefahr dar. Dies sind vor allem Wunddehiscenzen durch Sternuminstabilität und mechanische Belastung, lokale Hautdefekte, beispielsweise durch die präoperative Rasur sowie Drainagen und Katheter jeglicher Art.

Eine reduzierte Abwehrleistung des Körpers erhöht folglich die Gefahr von Infektionen. Diverse lokale und systemische Faktoren haben einen Einfluß auf das Immunsystem und somit auf die Entwicklung einer Mediastinitis. Besonders entscheidend ist hierbei die lokale Durchblutung, beeinflusst unter anderem durch die Menge an Fettgewebe, das Ausmaß an vorbestehenden pathologischen Gefäßveränderungen, den Nikotinkonsum, die Gewebetemperatur sowie die operativ bedingte Reduktion des sternalen Blutflusses durch den Einsatz von Elektrokoagulation und Knochenwachs, vor allem bei Verwendung einer oder beider *Arteria mammae internae*. Weitere Faktoren, die die Funktion des Immunsystems beeinflussen sind perioperative Hyperglykämien, eine Glukokortikoidtherapie, das Alter und Geschlecht sowie die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.

1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer Mediastinitis richtet sich nach den Kriterien des Centers For Disease Control And Prevention, Atlanta (USA), welche Vorlage für die Definition nosokomialer Infektionen des Robert-Koch-Institutes sind:

Mediastinitis muss einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. Kultureller Nachweis von Erregern im Mediastinalgewebe oder aus mediastinaler Flüssigkeit, die während einer Operation oder einer Punktion gewonnen wurde.
2. Während einer Operation oder durch histopathologische Untersuchung nachgewiesene Mediastinitis.
3. Eines der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache: Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), Schmerzen im Brustkorb, instabiles Sternum

und

mindestens eines der folgenden Kriterien:

- eitrige Sekretion aus dem mediastinalen Bereich
- kultureller Nachweis von Erregern im Blut oder aus dem Sekret des mediastinalen Bereichs
- bei radiologischer Untersuchung festgestellte Erweiterung des Mediastinums

1.7 Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung von Mediastinitiden reichen von einer prolongierten antibiotischen Therapie mit operativem Wunddebridement bis hin zur totalen Sternumresektion mit unterschiedlichsten plastischen Rekonstruktionsverfahren. Das Ausmaß der Therapie ist vom Typ der Mediastinitis (siehe 1.3.3: Klassifikation) abhängig.

Der Therapiebeginn besteht in der Regel zunächst in einer kalkulierten Antibiose, welche nach der Erregerbestimmung dem Antibiogramm angepasst wird. Gleichzeitig erfolgt grundsätzlich eine chirurgische Therapie.

Shumacker und Mandelbaum beschrieben 1963 als erste eine Behandlungsstrategie mit frühzeitigem Wunddebridement (Abb. 1.7.1), Einlage eines Spülkathetersystems und primärem Wundverschluss (Shumacker and Mandelbaum 1963).



Abbildung 1.7.1: Sternumwunde nach operativem Wunddebridement aus Song, Wu et al. 2003

Dieses Verfahren bildet auch heute die Grundlage der Behandlung. Hierbei wird die Sternotomie-Wunde komplett eröffnet, das gesamte Fremdmaterial entfernt, das nekrotische Gewebe radikal abgetragen und das Sternum refixiert. Die Abbildung 1.7.2 zeigt das Verfahren der Sternumrefixierung nach Robicsek (Robicsek, Daugherty et al. 1977; Losanoff, Richman et al. 2002), welches auch heute noch als Standardverfahren Verwendung findet.

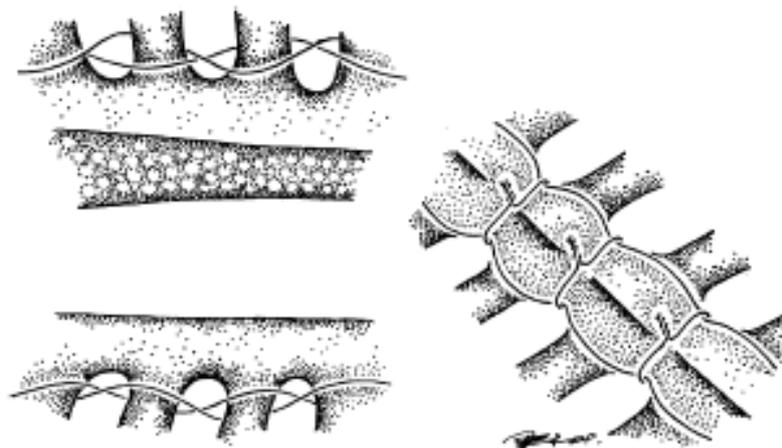


Abbildung 1.7.2: Sternumverschluß nach Robicsek aus Losanoff, Richman et al. 2002

Gleichzeitig sollte grundsätzlich ein mikrobiologischer Abstrich zur Keimdifferenzierung und Optimierung der Antibiotikatherapie gewonnen werden. Anschließend wird die Wunde mit einer antiseptischen Lösung gespült und eine Spül-Saug-Drainage eingelegt. Angestrebt wird nun meist der primäre Wundverschluss mit folgender kontinuierlicher Spülung der Wunde mit desinfizierenden oder antibiotischen Lösungen über mehrere Tage entsprechend des Ausmaßes der Infektion. In unserer Klinik werden 4 Liter Betaisodona®-Lösung 10 %ig pro Tag für die ersten drei Tage verwendet, an deren Anschluss eine Klarspülung durchgeführt wird. Erfolgt an drei aufeinander folgenden Tagen kein Keimnachweis in der Drainageflüssigkeit, werden zunächst die zuleitenden und zeitversetzt danach die ableitenden Drainagen entfernt.

Je nach Ausmaß und Typ der Mediastinitis ist das Vorgehen des primären Wundverschlusses nicht immer realisierbar. Es besteht die Möglichkeit dem oben beschriebenen Debridement primär oder nach einer Phase der offenen Wundbehandlung eine Omentumplastik durch Hochzug des Omentum majus aus dem Abdomen in die Thorakotomiewunde anzuschließen (Abb. 1.7.3). Das Verfahren der totalen Sternumexcision mit Omentumplastik zur Behandlung von kompliziert verlaufenden Mediastinitiden wurde erstmalig von Lee et al. im Jahre 1976 beschrieben (Lee, Schimert et al. 1976). Vorteil dieses Verfahrens ist die Ausnutzung der immunologischen Potenz des durchbluteten Omentums (Obdeijn, de Lange et al. 1999), der Nachteil besteht jedoch in der Eröffnung der Bauchhöhle mit dementsprechend erhöhter abdomineller Infektionsgefahr.

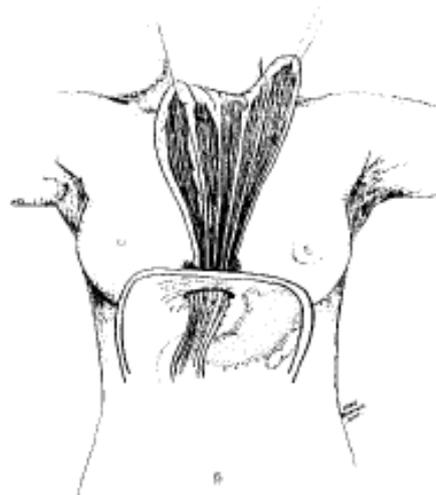


Abbildung 1.7.3: Schematische Darstellung des Omentum-Hochzugs aus Obdeijn, de Lange et al. 1999

Bei großen, sekundär heilenden Defekten, aber auch bei der Primärtherapie der Mediastinitis, besteht des weiteren die Möglichkeit der Durchführung einer Muskellappenplastik. Hierfür kommen vor allem der Musculus pectoralis major, der Musculus rectus abdominis und der Musculus latissimus dorsi sowie Kombinationen dieser in Betracht. Jeder dieser Muskeln bietet Vor- und Nachteile in seiner Verwendung, vor allem bezüglich anschließender respiratorischer Probleme, der operativen Technik, der Blutversorgung sowie des kosmetischen Endergebnisses. Folglich existieren zahlreiche Studien diesbezüglich mit vielfältigen Operationstechniken und unterschiedlichen Ergebnissen (Fansa, Handstein et al. 1998; Castello, Centella et al. 1999; Francel and Kouchoukos 2001; Clarkson, Probst et al. 2003; Klesius, Dzemali et al. 2004; Li, Goldberg et al. 2004). Die Abbildungen 1.7.4 und 1.7.5 zeigen exemplarisch einige dieser Techniken, beziehungsweise deren kosmetischen Endergebnisse. Die endgültige Auswahl sollte sich individuell nach den anatomischen Gegebenheiten des Patienten sowie nach dem Ausmaß der Infektion richten. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, daß ein durchtrenntes Sternum die Stabilität des Brustkorbes in der Regel nicht wesentlich beeinflußt und die Patienten hierdurch im alltäglichen Leben meist nur gering beeinträchtigt sind.



Abbildung 1.7.4: Bilaterale Musculus pectoralis major-Verwendung mit kosmetischem Endergebnis aus Klesius, Dzemali et al. 2004

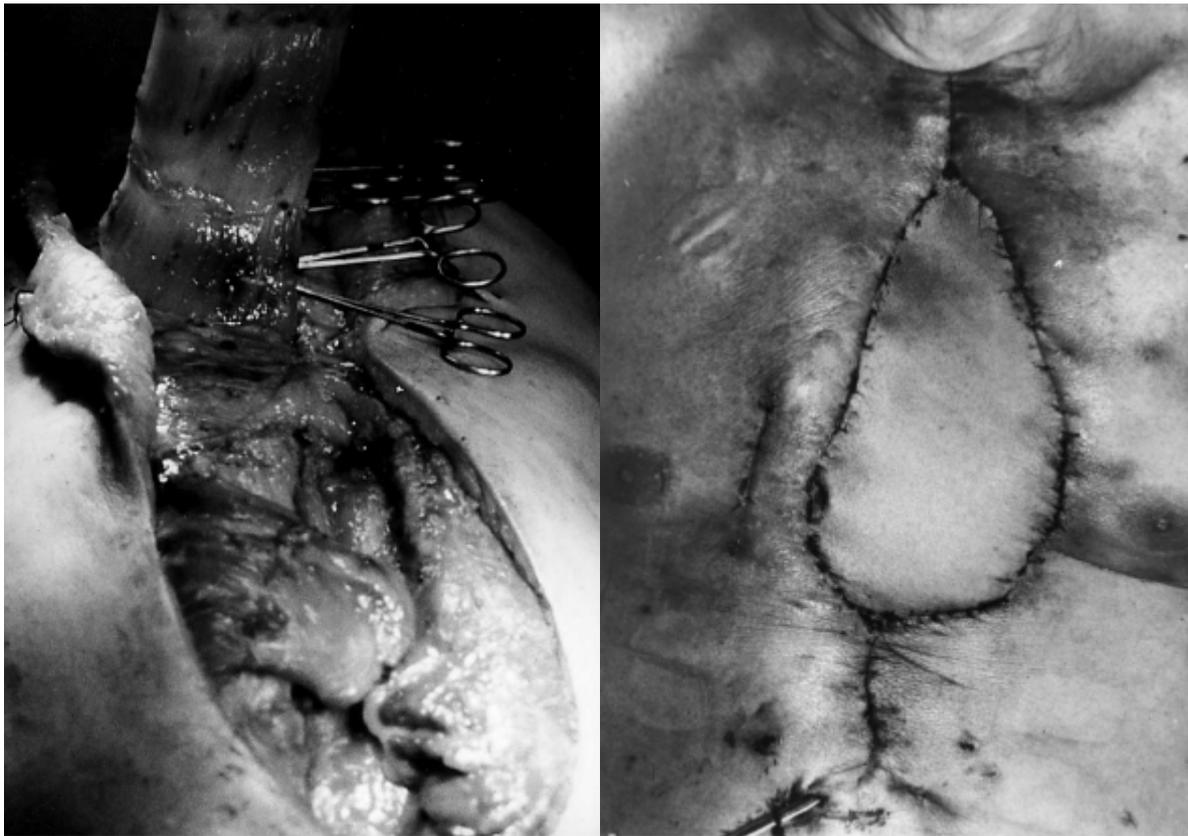


Abbildung 1.7.5: Links: M. rectus abdominis-Lappen in Kombination mit einer bilateralen M. pectoralis major-Verwendung aus Castello, Centella et al. 1999; rechts: 7 Tage postoperatives Ergebnis einer M. latissimus dorsi-Transposition einschließlich des darüber liegenden Hautareals aus Fansa, Handstein et al. 1998.

Für die offene Wundbehandlung wurde erstmalig 1997 ein vakuum-assistiertes Verfahren beschrieben (Argenta and Morykwas 1997), welches die Vorteile einer geschlossenen und einer offenen Wundbehandlung verbindet. Hierbei wird ein Schwamm, verbunden mit einem Drainageschlauch, in die Wundhöhle eingepasst und mittels Vakuumpumpe ein kontinuierlicher Sog angelegt. Darüber verschließt eine sterile Folie die gesamte Wundfläche (Abb. 1.7.6 und 1.7.7). Hierdurch wird eine verbesserte lokale Perfusion und Oxygenierung, eine Reduktion der Bakterienquantität sowie eine gesteigerte Granulationsrate erreicht (Domkowski, Smith et al. 2003; Wackenfors, Gustafsson et al. 2005). Weitere Vorteile sind eine zuverlässige Ableitung des Wundsekretes einschließlich des nekrotischen Materials und ein Schutz vor Dehydratation des Gewebes (Luckraz, Murphy et al. 2003). Wackenfors et al. beobachteten einen weiter erhöhten lokalen Blutfluß unmittelbar nach Unterbrechung des negativen Drucks im Sinne einer reaktiven Hyperämie (Wackenfors, Sjogren et al. 2004). Hieraus ergibt sich, dass ein gezielter Einsatz von intermittierenden Verfahren zusätzliche Vorteile erbringen könnte. Abbildung 1.7.6 zeigt eine schematische Darstellung der positiven Effekte der vakuum-assistierten Therapie.

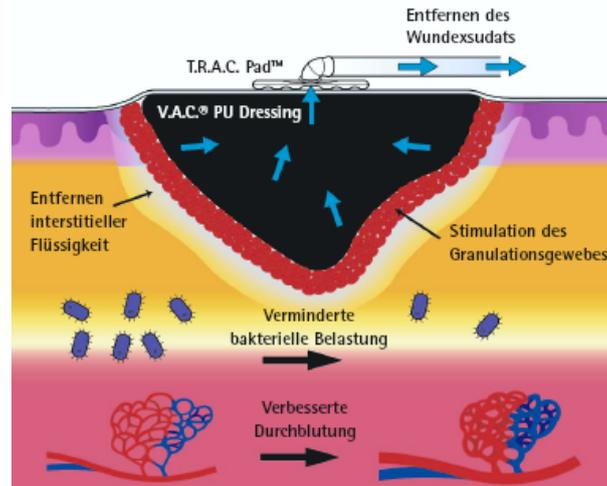


Abbildung 1.7.6: Schematische Darstellung der Effekte der vakuum-assistierten Therapie aus www.kci-austria.at

Der Verbandwechsel erfolgt in der Regel nach zwei Tagen. Teilweise ist es möglich die Patienten unter der Vakuum-Therapie in das häusliche Milieu zu entlassen und ambulant weiter zu betreuen. Entscheidende Nachteile der Vakuum-Therapie sind vor allem das erleichterte Wachstum von anaeroben Keimen und die Minderperfusion von gesundem Gewebe. Fuchs et al. konnten in ihrer Studie einen positiven Effekt der vakuum-assistierten Therapie im Vergleich zur offenen Wundbehandlung mit sekundärem Wundverschluß zeigen. Hier wurde durch die vakuum-assistierte Therapie ein kürzerer Krankenhausaufenthalt, eine frühere Keimfreiheit, schnellere CRP-Abfälle, eine frühere Reverdrahtung und eine geringere Mortalitätsrate gegenüber der Gruppe mit konventioneller Therapie beobachtet (Fuchs, Zittermann et al. 2005). Auch Sjögren et al. beobachteten eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate sowie weniger Therapieversager bei der vakuum-assistierten Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie (Sjogren, Gustafsson et al. 2005). Weitere Studien geben ebenfalls Hinweise auf insgesamt positive Effekte dieses Verfahrens bezüglich der Dauer der Hospitalisierung, des kosmetischen Endergebnisses sowie der Höhe der Behandlungskosten (Obdeijn, de Lange et al. 1999; Catarino, Chamberlain et al. 2000; Tang, Ohri et al. 2000; Doss, Martens et al. 2002; Fleck, Fleck et al. 2002; Song, Wu et al. 2003).

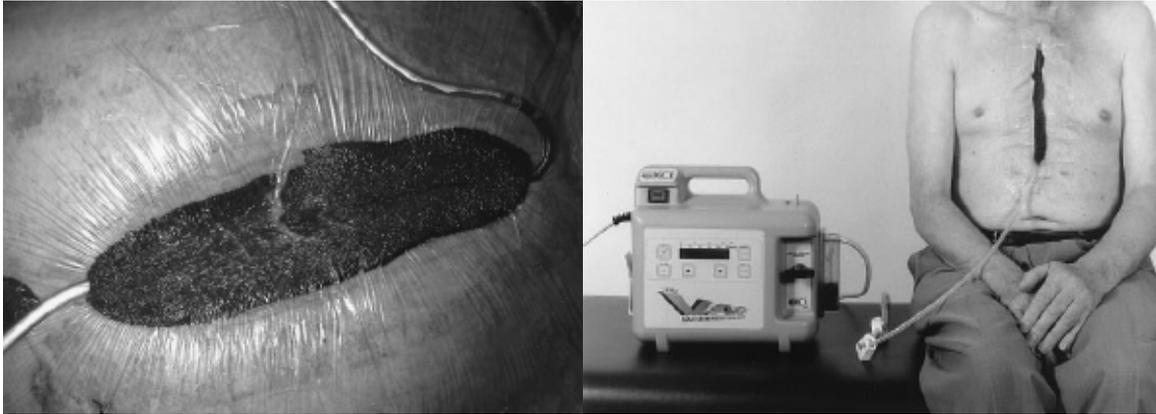


Abbildung 1.7.7: Vakuum-assistierte Therapie in der Praxis. Aus Obdeijn, de Lange et al 1999 und Fleck, Fleck et al. 2002

Eine Option der nicht-chirurgischen Mediastinitisbehandlung besteht in einer adjuvanten Immunglobulin-Therapie (Werdan 1999). Eine aktuelle Studie gibt Hinweise auf positive Effekte auf die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung sowie die Gesamtdauer der Wundinfektion (Marggraf, Lefering et al. 2005).

Eine weitere Studie von Orenstein et al. befaßt sich mit einer supportiven Verwendung von aktivierten Makrophagen-Lösungen in der Mediastinitistherapie. Bereits durch eine ein- bis zweimalige Behandlung wurde eine signifikante Reduktion von Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität erreicht. Die Behandlungen sind laut der Autoren aufgrund neuer Herstellungsverfahren kostengünstig, einfach in der Handhabung und gegebenenfalls auch ambulant durchführbar (Orenstein, Kachel et al. 2005). Weitere Studienergebnisse diesbezüglich bleiben abzuwarten.

Insgesamt werden die unterschiedlichen Verfahren der Behandlung von Mediastinitiden in der Literatur unterschiedlich bewertet. Es gibt bisher keine evidenz-basierten Therapieempfehlungen für die Mediastinitis. Während zum Beispiel Merrill et al. die Behandlung mit primärem Wundverschluß und Verwendung von Spül-Saug-Drainagen für einfach und effektiv halten (Merrill, Akhter et al. 2004), sind Fleck et al. der Meinung der sekundäre Verschluß nach einer Phase der offenen Wundbehandlung wäre aufgrund geringerer Rezidivraten zu bevorzugen (Fleck, Koller et al. 2004). Wichtig scheint in jedem Fall die möglichst frühzeitige Revision mit ausgiebigem Wunddebridement in Kombination mit einer optimierten Antibiose.

1.8 Antibiotikaprofylaxe

Die perioperative Antibiotikaprofylaxe erfolgt in den meisten Kliniken parenteral mit einem Cephalosporin, zumeist Cefazolin, bei bestehender Allergie gegen β -Laktamantibiotika mittels Vancomycin. Die erste Gabe erfolgt in der Regel bei der Narkoseeinleitung, das heißt in der Regel zwischen 30 und 60 Minuten vor Operationsbeginn. Weitere Gaben folgen meist 6-8stündlich für insgesamt 48 Stunden postoperativ (Brown, Moor et al. 1996; Baskett, MacDougall et al. 1999; Gummert, Barten et al. 2002; Jonkers, Elenbaas et al. 2003). Hollenbeak et al. konnten zeigen, daß der Zeitpunkt der präoperativen Gabe ebenfalls entscheidend ist. Erfolgt die präoperative Antibiotikagabe mehr als 60 Minuten vor der Operation, so geht dies mit einer Risikoerhöhung für die Entwicklung einer Mediastinitis einher (Hollenbeak, Murphy et al. 2000). In unserer Klinik wird seit 1998 statt Cefazolin Cefotiam 2g 8stündlich verabreicht. Bei Bypass-Operationen wird neben der initialen präoperativen Gabe eine einmalige postoperative Antibiotikadosis verabreicht. Bei klappenchirurgischen Eingriffen erfolgt in der Regel eine vierwöchige postoperative Antibiotikaprofylaxe. Wichtig erscheint eine kontinuierliche Überwachung des krankenhauseigenen Keimspektrums einschließlich der Resistenzen, auf deren Basis eine individuell optimierte Prophylaxe betrieben werden kann.

2 ZIELSTELLUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von mittels eines Excel®-Datenprotokolls erhobenen Patientendaten. Diese Erhebung betrifft den Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2001 in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU-Halle), bzw. im Herzzentrum Coswig den Zeitraum vom 1. Januar 2001 bis zum 30. Juni 2002. Insgesamt wurden in dieser Zeit in der MLU Halle 969 Herzoperationen durchgeführt. In Coswig erfolgten im Beobachtungszeitraum 731 Herzoperationen.

Ziel dieser Arbeit soll es sein, das eigene Patientenkollektiv hinsichtlich der prädisponierenden Faktoren zur Ausbildung einer Mediastinitis zu analysieren und Optionen für eine effektive Mediastinitisprophylaxe zu identifizieren.

Im speziellen soll untersucht werden:

1. Wie hoch war die Inzidenz der Komplikation einer Mediastinitis in unserem Patientenkollektiv?
2. Welche Mortalitätsrate ergab sich für diese Patienten?
3. Bestanden prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren für die Patienten des untersuchten Krankengutes, an einer postoperativen Mediastinitis zu erkranken?
4. Welche Wertigkeit hatten diese Risikofaktoren im Hinblick auf die Ausbildung der postoperativen Mediastinitis?
Kann eine Wichtung dieser vorgenommen werden?
5. Bestehen Möglichkeiten, die individuelle Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mediastinitis nach einer herzchirurgischen Operation zu berechnen?
6. Können im Vorfeld geeignete präventive Maßnahmen gegen diese Risikofaktoren ergriffen werden?
7. Gibt es Optionen im perioperativen Management von herzchirurgischen Operationen, welche zu einer Reduktion der Mediastinitisinzidenz führen?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse von 1.700 Patienten der Herz-zentren Halle und Coswig im Hinblick auf das Auftreten einer postoperativen Mediastinitis.

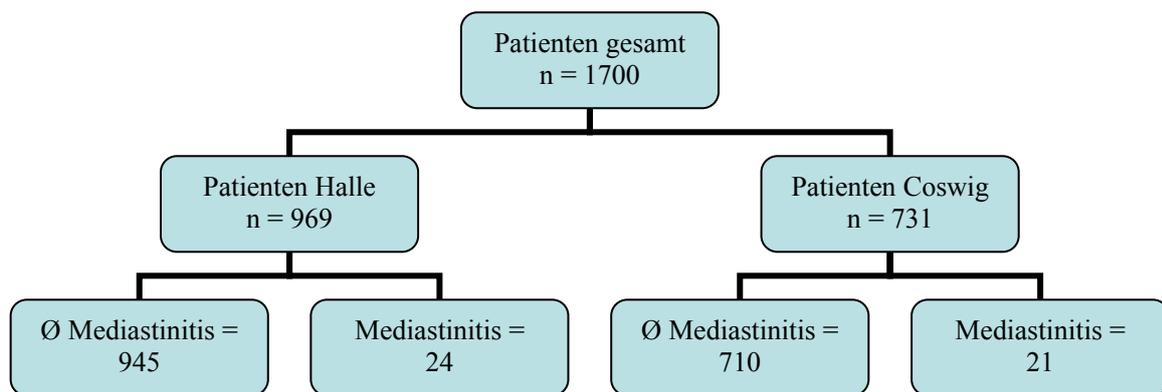


Abbildung 3.1.1: Patientenverteilung

3.2 Einschlusskriterien

Im o.g. Zeitraum wurden alle Patienten erfasst die sich einer der folgenden Operationen unterzogen:

- Aortokoronare Bypassoperationen (CABG)
- Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappenersatz (AKE, MKE, TKE)
- Entfernung von Vorhofmyxomen
- Verschluss von Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten
- Ausschaltung von thorakalen Aortenaneurysmen

Es wurden sowohl Operationen mit, als auch solche ohne Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine erfasst.

Für die Diagnose einer Mediastinitis wurden die unter 1.7 erwähnten Kriterien des Center For Disease Control And Prevention verwendet. Diese wurden jedoch eingeschränkt und die Diagnosekriterien somit weiter verschärft: es wurde bei 44 von 45 diagnostizierten Mediastinitiden ein mikrobiologischer Keimnachweis erbracht, der grundsätzlich während einer aufgrund bestehender klinischer Zeichen einer Mediastinitis durchgeführten Revisionsoperation erfolgte. Lediglich bei einem Patienten konnte, unter sonst identischen Voraussetzungen, kein Keimnachweis erbracht werden. Tabelle 3.2.1 zeigt die Verteilung der oben genannten Operationen.

Operation	n	%
CABG	1.472	86,6
CABG + AKE	55	3,2
CABG + MKE	26	1,5
CABG + AKE + MKE	12	0,7
AKE	74	4,4
MKE	22	1,3
AKE + MKE	21	1,2
TKE + MKE	2	0,1
Vorhofmyxom	6	0,4
Aortenaneurysma	5	0,3
Septumdefekt	5	0,3
Σ	1.700	100,0

Tabelle 3.2.1: OP-Verteilung; CABG = Coronary Artery Bypass Grafting; AKE = Aortenklappenersatz; MKE = Mitralklappenersatz; TKE = Trikuspidalklappenersatz

3.3 Datenerfassung

Ein standardisiertes Protokoll wurde erstellt, das alle zu erfassenden Patienten-, präoperativen, Operations- und postoperativen Daten enthielt. Sämtliche Daten wurden mittels einer Excel®-Datenbank pro Patient tabellarisch erfasst und statistisch mittels SPSS ausgewertet.

Folgende Parameter wurden erhoben:

Biometrische/präoperative Daten:

- Klinik (Coswig/Halle)
- Alter
- Größe
- Arterielle Hypertonie
- Cerebro-vaskuläre Erkrankung
- Niereninsuffizienz
- kardiale Voroperation
- CCS-Stadium
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- IABP-Verwendung
- Aufnahme datum
- Geschlecht
- Gewicht
- Nikotinabusus
- COPD
- Diabetes mellitus
- pAVK
- Instabile Angina pectoris
- NYHA-Stadium

Laborparameter zum Aufnahmezeitpunkt:

- Hämoglobin
- Harnstoff
- Kreatinin

Operative Daten:

- Operationsdatum
- Operationstyp
- Operationszeit
- Zeit extrakorporale Zirkulation
- maximale Hypothermie
- Thrombozytenkonzentrat-Bedarf
- Fresh-Frozen-Plasma-Bedarf
- Dringlichkeit
- Operationsverfahren
- Verwendete Bypassgefäße
- Ischämie-Zeit
- Katecholaminbedarf bei OP-Ende
- Erythrozytenkonzentrat-Bedarf

Parameter 24 Std. postoperativ:

- Erythrozytenkonzentrat-Bedarf
- Thrombozytenkonzentrat-Bedarf
- CK/CK-MB
- Drainageverluste
- Fresh-Frozen-Plasma-Bedarf
- Troponin I
- Körpertemperatur
- Katecholaminbedarf

Weitere postoperative Daten:

- IABP-Verwendung
- Dauer ITS-Aufenthalt
- Mediastinitis
- Datum Keimnachweis
- Beatmungsdauer
- Mediastinitis-Keim
- Entlassungsdatum
- 30-Tage- bzw. In-hospital-Letalität

3.4 Statistische Analyse

3.4.1 Allgemeine statistische Verfahren

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und der Signifikanz.

Die Überprüfung der Daten erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung. Dabei ergab sich ein Widerspruch zur Hypothese der Normalverteilungsannahme. Somit wurde die Fragestellung, ob Unterschiede zwischen den zwei definierten Gruppen in Abhängigkeit von Parametern mit metrischem Skalenniveau bestanden, mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben analysiert.

Kategoriale Variablen sind mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Zusammenhänge untersucht worden. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durch $n < 5$ nicht gegeben, wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3.4.2 Spezielle statistische Verfahren

Logistische Regression

Die logistische Regression kommt als statistische Auswertemethode immer dann in Frage, wenn die Beziehung zwischen einem oder mehreren Risikofaktoren (oder einer Behandlung) und einer Erkrankung quantifiziert werden soll. Im internationalen Sprachgebrauch wird die Zielvariable (hier Erkrankung) mit dem Buchstaben Y bezeichnet, während die Einfluss nehmenden erklärenden Variablen mit den Buchstaben $X_1 \dots X_m$ bezeichnet werden. Die Zielvariable besitzt zudem ein binäres Messniveau, z.B. Krankheit ja/nein. Demzufolge kann sie nur Werte von 0 und 1 annehmen und daher kann die lineare Regression nicht angewendet werden.

Zur quantitativen Beschreibung zwischen der Zielvariable Y und Einfluss nehmenden Variablen X_m benutzt man in der logistischen Regression das Risiko p , das prinzipiell jeden Wert zwischen 0 und 1 annehmen kann. P wird im englischen Sprachgebrauch als Odds

(Chance) bezeichnet und errechnet sich mit $p/(1-p)$. Der Logarithmus der Odds, $\ln(\text{odds})$, besitzt die ganze reelle Zahlenmenge als Wertebereich einschließlich negativer Werte.

Im allgemeinen folgt ein logistisches Regressionsmodell folgender Gleichung,

$$\ln(\text{odds}) = \alpha + X_1\beta_1 + X_2\beta_2 + \dots$$

wobei α der log der odds in der sog. Baseline-Gruppe ($X = 0$) ist.

Eine logistische Regression beruht auf folgenden drei Annahmen:

- Zufällige Auswahl der untersuchten Individuen
- Jedes Individuum ist unabhängig vom anderen ausgewählt, d.h. Kenntnis des Outcomes eines Individuums lässt keine Rückschlüsse auf das Outcome eines anderen Individuums zu
- Keine Wechselwirkungen oder Beeinflussungen der erklärenden Variablen untereinander. Das heißt, der Einfluss einer X-Variable wirkt sich auf alle Individuen gleich stark aus

Bei der Interpretation der Daten sollte darüber nachgedacht werden, ob das Modell einen biologischen bzw. medizinischen Sinn macht. Bei genügend großer Zahl an untersuchten X-Variablen finden sich immer zufällige Einflussfaktoren, die nichts bedeuten müssen.

Modellgüte – Goodness of fit

Wie bei linearen Regressionsmodellen, muss auch bei der logistischen Regression die Modellgüte untersucht werden. Als brauchbarer Test hat sich dabei der Hosmer-Lemeshow-Test herausgestellt, der im Vergleich zu bisherigen Testverfahren robuster ist. Dabei werden die Fälle in sog. Risiko-Decilen gruppiert und die beobachtete Wahrscheinlichkeit mit der erwarteten Wahrscheinlichkeit innerhalb einer Decile verglichen. P-Werte $< 0,05$ sprechen für eine schlechte Modellgüte, Werte weit darüber lassen eine gute Modellgüte erwarten.

ROC – Analyse

ROC bedeutet Receiver Operating Characteristic und ist ein Begriff aus der Nachrichtentechnik. Praktisch stellt eine ROC-Kurve einen Wahrscheinlichkeits-Verlauf bei verschiedenen Schwellenwerten dar. Auf der Y-Achse wird die Sensitivität aufgetragen, während auf der X-Achse 1-Spezifität aufgetragen wird, d.h. die Kurve dient der Diskrimination zwischen zwei Ereignissen. Diese Werte stammen meist aus der vorher durchgeführten logistischen Regressionsanalyse. Die Fläche unter der ROC-Kurve wird von Statistikprogrammen berechnet. Eine $ROC = 0,5$ bedeutet, dass das gefundene logistische Regressionsmodell genauso gut wie die Ergebnisse eines Münzwurfes ist. Wenn $0,7 \leq ROC < 0,8$ kann man von einer akzeptablen Diskrimination sprechen, bei $0,8 \leq ROC < 0,9$ von einer sehr guten und bei $ROC > 0,9$ von einer hervorragenden Diskrimination.

3.5 Mikrobiologische Befunde

Die Untersuchung der Wundabstriche der Universitätsklinik in Halle und die Erstellung der mikrobiologischen Befunde erfolgte im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, Magdeburger Strasse 6, 06097 Halle (Saale). Die Untersuchung und Befundung der Wundabstriche aus Coswig wurden im Labor Dr. Reising-Ackermann und Partner, Strümpelstraße 40 in 04289 Leipzig durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Inzidenz

Im Zeitraum vom 01. Januar 2001 bis zum 31. Dezember 2001 wurden in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bei 969 Patienten eine der unter 3.2 aufgeführten Operationen durchgeführt. Postoperativ entwickelten 24 Patienten eine Mediastinitis. Somit lag die Inzidenz bei 2,48 %. Im Herzzentrum Coswig traten im Zeitraum vom 01. Januar 2001 bis zum 31. Juni 2002 nach 731 Operationen 21 Mediastinitiden auf, was einer Inzidenz von 2,87 % entspricht. Insgesamt lag die Inzidenz somit bei 2,65 %.

4.2 Krankenhausaufenthalt

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt der Patienten mit postoperativer Mediastinitis betrug 42,9 Tage. Die Liegedauer der Patienten ohne Mediastinitis betrug im Durchschnitt 18,8 Tage. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Differenz von 24,1 Tagen.

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Krankenhaus- aufenthalt (Tage)	Nein	1654	19	17	< 0,001
	Ja	45	43	35	

4.3 Krankenhausletalität

Zugrunde gelegt wurde ein Beobachtungszeitraum von 30 Tagen postoperativ. Kam es vor Ablauf der 30 Tage zur Entlassung, so wurde die In-Hospital-Letalität erfaßt. Im genannten 30-Tage Intervall kam es in der Mediastinitisgruppe zu keinem Todesfall. Die Letalität in

der Nicht-Mediastinitisgruppe betrug 4,4 %. Dies entspricht einer Gesamtleblichkeit in Höhe von 4,3 %.

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Krankenhausletalität				
Lebt	1581	45	1626	0,259
Verstorben	73	0	73	

4.4 Risikofaktorenanalyse zur Ausbildung einer Mediastinitis

Zur Evaluierung der Risikofaktoren sind die klinischen Daten der Untersuchungsgruppe („Mediastinitisgruppe“) mit denen der Kontrollgruppe verglichen worden.

Die Ergebnisse präsentieren sich im Einzelnen wie folgt:

1) Demographische Daten:

	Mediastinitis		Σ	p-Wert	
	Nein	Ja			
Geschlecht					
Männlich	1175	37	1212	0,102	
Weiblich	479	8	487		
Alter					
	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
	Nein	1654	64,1	10,2	
	Ja	45	66,5	8,7	

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Größe (cm)	Nein	1654	169,4	8,4	0,374
	Ja	45	170,5	8,3	
Gewicht (kg)	Nein	1654	80,2	13,8	0,002
	Ja	45	86,8	15,7	
Body mass index (kg/m ²)	Nein	1654	28,0	5,3	0,008
	Ja	45	29,8	4,5	

2) Vorerkrankungen/Voroperation

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Arterielle Hypertonie				
Nein	273	7	280	0,945
Ja, unbehandelt	3	0	3	
Ja, behandelt	1378	38	1416	
Diabetes mellitus				
Nein	1086	23	1109	0,054
Ja	568	22	590	
Nikotinkonsum - aktiv				
Nein	858	15	1293	0,090
Ja	295	11	306	
COPD				
Nein	1507	35	1542	0,006
Ja	147	10	157	

COPD = chronic obstructive pulmonary disease

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
pAVK				
Nein	1465	39	1504	
Ja, unbehandelt	132	3	135	0,479
Ja, behandelt	56	3	59	
Cerebro-vaskuläre-Erkrankung				
Nein	1412	37	1449	
Ja, ACI-Stenose>50%	104	3	107	0,550
Ja, Z.n. TIA/PRIND	28	0	28	
Ja, Insult	110	5	115	

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; ACI = Arteria carotis interna; TIA = Transitorische Ischämische Attacke; PRIND = Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit

3) Kardiale/renale präoperative Parameter

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	Nein	1503	59,5	15,8	0,740
	Ja	42	58,7	15,0	
	Mediastinitis		Σ	p-Wert	
	Nein	Ja			
Kardiale Voroperation					
Nein	1607	45	1652	0,251	
Ja	47	0	47		

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
NYHA-Stadium				
Stadium I	113	3	116	0,642
Stadium II	882	19	901	
Stadium III	566	20	586	
Stadium IV	55	2	57	
CCS-Stadium				
Stadium I	100	0	100	0,020
Stadium II	725	15	740	
Stadium III	686	23	709	
Stadium IV	104	7	111	
Niereninsuffizienz				
Nein	1318	30	1348	0,241
Ja, kompensiert	309	14	323	
Ja, dialysepflichtig	16	1	17	
Ja, Z.n. NTx	4	0	4	

NYHA = New York Heart Association, CCS = Canadian Cardiovascular Society; NTx = Nierentransplantation

4) Präoperative Laborparameter

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Hämoglobin (mmol/l)	Nein	1647	8,6	1,1	0,360
	Ja	45	8,4	1,2	
Kreatinin (μ mol/l)	Nein	1645	96,7	64,9	0,205
	Ja	45	109,1	58,7	
Harnstoff (mmol/l)	Nein	1618	6,8	3,2	0,127
	Ja	44	7,5	4,4	

5) Operationsverfahren

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Coronary Artery Bypass Grafting				
Nein	127	1	128	0,251
Ja	1527	44	1571	
Mitralklappenersatz				
Nein	1573	44	1617	0,722
Ja	81	1	82	
Aortenklappenersatz				
Nein	1491	42	1533	0,617
Ja	163	3	166	
Trikuspidalklappenersatz				
Nein	1652	45	1697	1,000
Ja	2	0	2	
Atrium-Septum-Defekt-Patch				
Nein	1650	45	1695	1,000
Ja	4	0	4	
Ventrikel-Septum-Defekt-Patch				
Nein	1653	45	1698	1,000
Ja	1	0	1	
Aortenaneurysma				
Nein	1649	45	1694	1,000
Ja	5	0	5	

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Vorhofmyxom				
Nein	1648	45	1693	1,000
Ja	6	0	6	
OP-Technik				
CPB	1276	32	1308	0,530
OPCAB	276	9	285	
PACAB	18	0	18	
MIDCAB	84	4	88	

CPB = Cardiopulmonary Bypass; OPCAB = Off Pump Coronary Artery Bypass Grafting; PACAB = Port Access Coronary Artery Bypass Grafting; MIDCAB = Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting

6) Bypassgefäße

	Mediastinitis		n	MW	SD	p-Wert
	Nein	Ja				
Anzahl Bypässe	Nein		1654	2,6	1,2	0,747
	Ja		45	2,7	1,1	

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Left Internal Mammary Artery				
Nein	479	9	488	0,190
Ja	1175	36	1211	
Bilateral Internal Mammary Artery				
Nein	1587	40	1627	0,020
Ja	67	5	72	

	Mediastinitis		Σ	p-Wert
	Nein	Ja		
Totalarterielle Revaskularisation				
Nein	1276	31	1307	0,195
Ja	378	14	392	

7) Perioperative Daten

	Mediastinitis		Σ	p-Wert	
	Nein	Ja			
Dringlichkeit					
Elektiv	1186	35	1221	0,586	
Dringlich	285	7	292		
Notfall	183	3	186		
IABP präoperativ					
Nein	1612	45	4657	0,626	
Ja	42	0	42		
IABP postoperativ					
Nein	1532	44	1576	0,251	
Ja	122	1	123		
	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
OP-Zeit (Min)	Nein	1653	193	65	0,224
	Ja	45	181	48	
EKZ-Zeit (Min)	Nein	1651	86	62	0,127
	Ja	45	72	56	
Ischämie-Zeit (Min)	Nein	1652	47	35	0,336
	Ja	45	42	34	

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Mindesttemperatur (°C)	Nein	1650	35,5	2,4	0,622
	Ja	45	35,7	2,2	
Adrenalinbedarf OP-Ende (µg/kg KG/Min)	Nein	1648	0,04	0,14	0,661
	Ja	45	0,26	0,04	
Noradrenalinbed. OP-Ende (µg/kg KG/Min)	Nein	1648	0,01	0,04	0,876
	Ja	45	0,01	0,03	
EK-Bedarf intraoperativ (ml)	Nein	1647	405	559	0,313
	Ja	45	320	525	
FFP-Bedarf intraoperativ (ml)	Nein	111	598	361	0,007
	Ja	1	1600	0	
TK-Bedarf intraoperativ (ml)	Nein	91	542	372	0,340
	Ja	1	900	0	

IABP = Intraaortic Baloon Pump; EKZ = extrakorporale Zirkulation; EK = Erythrozytenkonzentrat; FFP = Fresh Frozen Plasma; TK = Thrombozytenkonzentrat

8) Verlaufsparemeter der ersten 24 Stunden postoperativ

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Drainageverlufte (ml)	Nein	1645	644	466	0,427
	Ja	45	588	479	
EK-Bedarf (ml)	Nein	675	781	531	0,325
	Ja	10	950	926	
FFP-Bedarf (ml)	Nein	499	866	541	0,358
	Ja	7	1057	806	
TK-Bedarf (ml)	Nein	72	524	295	0,798
	Ja	1	600	0	

EK = Erythrozytenkonzentrat; FFP = Fresh Frozen Plasma; TK = Thrombozytenkonzentrat

9) Daten zum Zeitpunkt 24 Stunden postoperativ

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Temperatur (°C)	Nein	1641	37,2	1,1	0,926
	Ja	45	37,2	0,6	
Adrenalin- bedarf (µg/kg KG/Min)	Nein	1646	0,02	0,06	0,719
	Ja	45	0,02	0,09	
Noradrenalin- bedarf (µg/kg KG/Min)	Nein	1646	0,01	0,04	0,526
	Ja	45	0,00	0,01	
CK (µmol/lxs)	Nein	1100	13,6	20,3	0,705
	Ja	34	12,2	8,9	
CK-MB (µmol/lxs)	Nein	1099	0,6	0,8	0,557
	Ja	34	0,6	0,5	
Troponin I (ng/ml)	Nein	1333	11,2	21,7	0,192
	Ja	36	6,5	6,3	

CK = Creatinkinase; CK-MB = Creatinkinase, Isoenzym MB (muscle-brain)

10) Weitere postoperative Parameter

	Mediastinitis	n	MW	SD	p-Wert
Beatmungs- dauer (Std)	Nein	1646	52	172	0,777
	Ja	45	60	220	

4.5 Statistisch signifikante Daten

Folgende Daten stellten sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant heraus:

- Krankenhausaufenthalt ($p < 0,001$)
- Gewicht ($p = 0,002$)
- BMI ($p = 0,008$)
- COPD ($p = 0,006$)
- CCS-Stadium ($p = 0,020$)
- BIMA-Verwendung ($p = 0,020$)
- FFP-Bedarf intraoperativ ($p = 0,007$)

4.6 Logistisches Regressionsmodell

Zur Identifizierung derjenigen Variablen, die eine Mediastinitis in unserem untersuchten Patientengut begünstigen, wurden einige der in der univariaten Analyse signifikanten und Variablen, die einen Trend aufweisen ($p < 0,1 - p = 0,05$) in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse eingesetzt. Dazu zählten Gewicht, Diabetes, COPD, Alter, arterielle Verschlusskrankheit, Hämoglobingehalt bei Aufnahme, Op-Zeit, EKZ-Zeit, intraoperative Ischämiedauer, BIMA-Benutzung und postoperative IABP-Implantation.

Die Ergebnisse des eingesetzten schrittweisen vorwärts gerichteten Algorithmus sind in der nachfolgenden Tabelle 4.6.1 aufgeführt.

Variable	B	SD	Wald	df	p (Wald)	Exp(B)	95 % CI	
Gewicht	0,03	0,009	10,51	1	0,001	1,03	1,012	1,049
COPD	1,19	0,37	10,17	1	0,001	3,30	1,585	6,888
BIMA	1,15	0,49	5,44	1	0,020	3,18	1,204	8,437
Konstante	-6,33	0,82	59,17	1	< 0,0001	0,002		

Tabelle 4.6.1: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse. B = Regressionskoeffizient, SD = Standardabweichung, df = Freiheitsgrad, Exp(B) = Odds Ratio, CI = Konfidenzintervall. Dargestellt sind die Ergebnisse des dritten Schrittes der Analyse. Der p(Wald)-Wert < 0,05 gibt an, ob die einbezogenen Variablen, z.B. Gewicht, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Mediastinitis beeinflusst. Exp(B) ist die Odds-Ratio, die die jeweilige Änderung der Odds angibt, wenn sich die Variable um eine Einheit erhöht bzw. wenn eine zusätzliche Erkrankung besteht.

Anhand der oben aufgeführten Daten zeigen sich drei Variablen als Prädiktoren für die Entstehung einer Mediastinitis in unserem untersuchten Kollektiv. Jedes Kilogramm zusätzliches Körpergewicht erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Mediastinitis um drei Prozent (OR 1,03). Bei vorbestehender COPD besteht ein 3,3-fach erhöhtes Risiko und bei Verwendung der rechten Brustwandarterie (RIMA) zusätzlich zur linken Brustwandarterie (LIMA) als Bypassgefäß ein 3,18-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Mediastinitis (OR 3,30 bzw. 3,18).

Die logistische Regressionsgleichung lautet somit:

$$\text{logit } P = -6,33 + 0,03 \times \text{Gewicht} + 1,19 \times \text{COPD} + 1,15 \times \text{RIMA}$$

Mit Hilfe dieser Gleichung lässt sich für jeden Patienten unseres Kollektivs das Mediastinitisrisiko, genauer die Wahrscheinlichkeit, individuell berechnen.

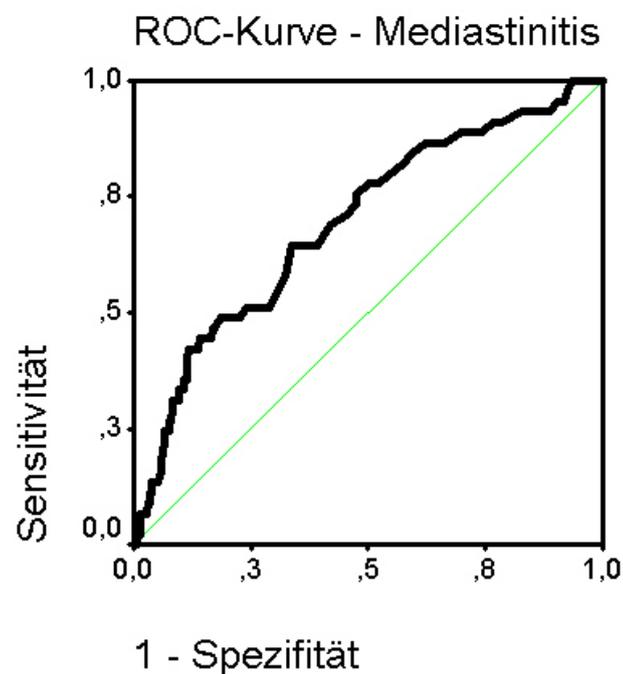
Die Modellgüte wurde von uns mit dem Hosmer-Lemeshow-Test ermittelt. Nach jedem Schritt in der schrittweisen vorwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse wird ermittelt, ob die Daten mit einer Nullhypothese übereinstimmen. P-Werte < 0,05 sprechen dafür, dass die Nullhypothese (beobachtete und erwartete Ereignisse stimmen überein) zutrifft,

Werte weit über 0,05 lassen den Schluss zu, dass die Nullhypothese verworfen werden kann. Das Ergebnis des durchgeführten Hosmer-Lemeshow-Tests ist in Tabelle 4.6.2 aufgeführt.

Schritt	Chi-Quadrat	df	p-Wert
1	5,61	8	0,69
2	6,16	8	0,62
3	6,47	8	0,59

Tabelle 4.6.2: Hosmer-Lemeshow-Test als Methode zur Evaluierung der Modellgüte. Im dritten Schritt ist der p-Wert deutlich größer als 0,05, was auf eine brauchbare Modellgüte hinweist.

Ob das gefundene Modell auch wirklich zwischen Mediastinitis-negativen und tatsächlich Erkrankten unterscheiden kann, wurde mittels einer sog. ROC-Analyse untersucht. Die Abbildung 4.6.1 zeigt diese Kurve für unser gefundenes Modell und die entsprechenden statistischen Kennziffern sind in der Legende aufgeführt.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 4.6.1: ROC-Diagramm von Sensitivität versus 1-Spezifität für alle möglichen Cutoff-Werte. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,693 (SEM 0,041, 95 % - CI 0,613, 0,774, $p < 0,0001$). Bei diesem AUC-Wert ist von einer akzeptablen Diskriminierung unseres gefundenen Modells auszugehen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass unser gefundenes Model zur Beschreibung einer postoperativen Mediastinitis neben einer guten Modellgüte auch eine akzeptable Diskriminierung zulässt.

4.7 Keimspektrum

Das Keimspektrum der Mediastinitiden in unserer Studie zeigt die Tabelle 4.7.1:

Mediastinitis-Keim	n	%
Staphylococcus aureus	16	32
Staphylococcus epidermidis	12	24
Pseudomonas aeruginosa	4	8
Enterobacter cloacae	4	8
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)	2	4
Corynebacterium species	2	4
Serratia marcescens	2	4
Staphylococcus haemolyticus	1	2
Enterococcus faecalis	1	2
Escherichia coli	1	2
Klebsiella marcescens	1	2
Klebsiella oxytoca	1	2
Morganella morganii	1	2
Staphylococcus lugdunensis	1	2
Sternumosteomyelitis ohne Keimnachweis	1	2
Σ	50	100

Tabelle 4.7.1: Keimspektrum

In 6 Fällen trat Mischinfektion auf.

5 DISKUSSION

5.1 Mediastinitis – eine gefürchtete Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen

Nach der Erstbeschreibung der medianen Sternotomie im Jahre 1897 durch Milton (Milton 1897; Dalton and Connally 1993) wurde diese Methode erst im Jahre 1957 durch Julian et al. in der Herzchirurgie etabliert (Julian, Lopez-Belio et al. 1957). Sie ist auch heute noch der am häufigsten verwendete Zugangsweg für herzchirurgische Eingriffe. Trotz der Fortschritte in der Chirurgie stellen ausgeprägte sternale Wundinfekte mit begleitender Mediastinitis eine schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikation für den Patienten dar (Kuroczynski, Peivandi et al. 2005). Auch wenn die Inzidenz der Mediastinitis mit 0,3 – 5 % relativ gering ist, so ist sie jedoch mit hohen Mortalitätsraten behaftet.

Die Inzidenz der Mediastinitis in unserem eigenen Patientenkollektiv, welches 1.700 Patienten einschloß, war mit 2,65 % mit den Angaben in der Literatur vergleichbar.

In unserer Studie kam es zu keinem Todesfall unter den Mediastinitispatienten im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen postoperativ. Betrachtet man Studien, welche ebenfalls eine 30-Tages-Mortalität untersucht haben, so wird deutlich, daß auch hier ähnlich niedrige Mortalitätsraten auftraten. Ridderstolpe et al. beobachteten beispielsweise innerhalb von 30 Tagen postoperativ nur einen Todesfall in der Mediastinitisgruppe, was einer Mortalität von 1 % entsprach. Nach einem Jahr lag die Mortalität hier bereits bei 7,2 % (Ridderstolpe, Gill et al. 2001). Dies macht deutlich, daß ein Beobachtungszeitraum von 30 Tagen postoperativ nicht die gesamten Folgen der Mediastinitis für die Mortalität widerspiegelt. In einer vorangegangenen Studie in unserer Klinik wurde die Krankenhausletalität untersucht. Bei untersuchten 6.895 Patienten und 112 Mediastinitisfällen (Inzidenz = 1,6 %) im Zeitraum von 1988 bis 1999 lag diese mit 23,2 % in einem mittleren Maße im Literaturvergleich (Hofmann, Herrmann et al. 2004).

Neben den bereits in 1.1 erwähnten Folgen der Mediastinitis für die Langzeitprognose und Lebensqualität des Patienten, sind auch die wirtschaftlichen Folgen weitreichend. Die tatsächlichen Kosten inklusive der Kosten durch Folgebehandlungen außerhalb des Krankenhauses zu ermitteln ist jedoch problematisch. Die wenigen existierenden Studien über die ökonomischen Folgen haben bis jetzt zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Jenney et

al. ermittelten in einer australischen Studie Krankenhausmehrkosten von umgerechnet ca. 20.538 Euro (Jenney, Harrington et al. 2001), Upton et al. errechneten 26.754 Euro Mehrkosten pro Mediastinitispatient in Neuseeland (Upton, Smith et al. 2005), was sich ungefähr mit einer von Loop et al. beschriebenen Kostenerhöhung in den USA um den Faktor 2,8 deckt (Loop, Lytle et al. 1990). Cimochowski et al. ermittelten 67.297 Euro, welche ein Mediastinitispatient im Durchschnitt an Mehrkosten in den USA verursacht (Cimochowski, Harostock et al. 2001), während Song et al. sogar Mehrkosten, ebenfalls in den USA, von 415.000 Euro pro Patient beschreiben (Song, Lohman et al. 2004).

Ein einfacher Anhalt für entstehende Mehrkosten spiegelt sich in der Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer wider. In unserer Studie lag der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt der Mediastinitispatienten bei 42,9 Tagen im Vergleich zu 18,8 Tagen der Patienten ohne Mediastinitis und somit in einem mit den Literaturangaben vergleichbaren Maße. Bei im Durchschnitt in Deutschland jährlich stattfindenden 100.000 medianen Sternotomien und einer Mediastinitisinzidenz von 1,5 %, ist mit circa 1.500 Mediastinitisfällen pro Jahr zu rechnen. Bei zusätzlichen 24,1 Behandlungstagen pro Mediastinitispatient ergeben sich insgesamt zusätzliche 34.945 Krankenhaustage. Bei einer vorsichtigen Schätzung von 25.000 Euro Mehrkosten pro Mediastinitispatient würden die Gesamtkosten somit bei 36.250.000 Euro liegen.

5.2 Diskussion der Risikofaktoren für das Entstehen der Mediastinitis

Zahlreiche pro- und retrospektive Studien haben eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis ermittelt. Mögliche Ursachen für ihre uneinheitlichen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse sind die multifaktorielle Genese der Mediastinitis, die unterschiedlichen Definitionen von Mediastinitis, tiefen sternalen Wundinfekten und Sternuminstabilität, aber auch geographische Unterschiede, verschiedene Studienzeiträume sowie unterschiedliche Studienendpunkte. Jedoch könnte auch ein methodisches Problem der statistischen Analysen zugrunde liegen. So führen geringe Fallzahlen und multiple statistische Tests zu falschpositiven Signifikanzen (Bitkover and Gardlund 1998).

Die Tabellen 5.2.1, 5.2.2 und 5.2.3 geben einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für die Entstehung einer Mediastinitis. Angegeben sind jeweils

die in der Studie in multivariater Analyse ermittelten, unabhängigen Risikofaktoren. Nur univariat signifikante Risikofaktoren wurden nicht berücksichtigt (Loop, Lytle et al. 1990; Grossi, Esposito et al. 1991; Wouters, Wellens et al. 1994; Milano, Kesler et al. 1995; Parisian 1996; Zacharias and Habib 1996; El Oakley, Paul et al. 1997; Munoz, Menasalvas et al. 1997; Bitkover and Gardlund 1998; Borger, Rao et al. 1998; Baskett, MacDougall et al. 1999; Trick, Scheckler et al. 2000; Wang and Chang 2000; Noyez, van Druten et al. 2001; Ridderstolpe, Gill et al. 2001; Gummert, Barten et al. 2002; Olsen, Lock-Buckley et al. 2002; Lu, Grayson et al. 2003; Sakamoto, Fukuda et al. 2003; Abboud, Wey et al. 2004; Crabtree, Codd et al. 2004; Hofmann, Herrmann et al. 2004).

1) präoperative/anamnestische Risikofaktoren

Autor	Adi- pos/ BMI↑	Diabet	Nikotin	NYHA↑	Mann	Re- OP	pAVK	Alter	COPD/ β-Mim	Nieren- insuff.
Abboud	•		•							
Baskett										
Bitkover	•									
Borger		•			•			•		
Crabtree	•	•								
Grossi		•								
Gummert	•	•								
Hofmann	•		•							
Loop	•									
Lu		•					•			
Milano	•			•		•				
Munoz										
Noyez	•				•				•	•
Oakley	•	•								
Olsen	•	•								
Paris MSG	•									
Ridderstolpe	•	•	•	•			•			
Sakamoto										
Trick		•								
Wang										
Wouters		•	•			•				
Zacharias	•	•								

Table 5.2.1: präoperative/anamnestische Risikofaktoren: Adipos/BMI↑: Adipositas oder erhöhter Body mass index unterschiedlichen Ausmaßes; Diabet: Diabetes mellitus unterschiedlicher Ausprägung; Nikotin: Aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum; NYHA↑: NYHA-Klasse>2 bzw. als kontinuierliche Variable; Mann: Männliches Geschlecht; Re-OP: Stattgehabte Voroperation des Herzens; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Anamnese; Alter: Alter über 74 Jahre; COPD/β-Mim: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder Einsatz inhalativer β₂-Sympathomimetika in der Anamnese; Niereninsuff: Niereninsuffizienz in der Anamnese.

2) operative Risikofaktoren

Autor	IMA od BIMA	OP- Zeit ↑	By- pass- Zeit ↑	Ab- klemm- zeit ↑	C A B G	Kombi OP	No IMA	Arzt	Anzahl Bypässe ↑	AB> 2Std prä- OP	Klam- mer
Abboud											
Baskett											
Bitkover											
Borger	•										
Crabtree											
Grossi	•			•							
Gummert	•										
Hofmann											
Loop		•									
Lu											
Milano			•								
Munoz					•						
Noyez							•				
Oakley											
Olsen											
Paris MSG	•								•		
Ridderstolpe	•										
Sakamoto						•					
Trick										•	•
Wang		•									
Wouters								•			
Zacharias	•										

Tabelle 5.2.2: Operative Risikofaktoren: IMA od BIMA: Verwendung einer oder beider Arteriae thoracicae internae (Internal mammary artery); OP-Zeit↑: Operationszeit als kontinuierliche Variable; Bypass-Zeit↑:Bypasszeit als kontinuierliche Variable; Abklemmzeit↑: Aortenabklemmzeit als kontinuierliche Variable; CABG: Durchführung einer isolierten koronararteriellen Bypass-OP; Kombi-OP: Durchführung einer Kombinationsoperation aus koronararterieller Bypass-OP und Aorten- oder Herzklappen-OP; NO IMA: Keine Verwendung einer Arteria thoracica interna; Arzt: Anwesenheit eines bestimmten Arztes bei der Operation; Anzahl Bypässe↑: Steigende Anzahl an Bypässen als kontinuierliche Variable; AB>2Std prä-OP: Antibiotikaphylaxe mehr als 2 Stunden vor OP-Beginn; Klammer: Verwendung von Klammern zum Hautverschluß.

3) *postoperative Risikofaktoren*

Autor	Rethorakotomie	Beatmung/Resp. Insuff	Blut	ITS-Aufenthalt ↑	Infektion an anderer Stelle	IABP post-OP	Low-Cardiac-Output	Symp. Mimet. post-OP
Abboud				•	•			
Baskett								
Bitkover								
Borger								
Crabtree			•					
Grossi								
Gummert	•			•				
Hofmann		•					•	
Loop								
Lu		•						
Milano								
Munoz	•							
Noyez	•							
Oakley	•		•		•			
Olsen			•			•		
Paris MSG	•							•
Ridderstolpe		•						
Sakamoto						•		
Trick								
Wang	•							
Wouters	•	•						
Zacharias								

Table 5.2.3: Postoperative Risikofaktoren: Rethorakotomie: Rethorakotomie aufgrund Blutung oder Tamponade; Beatmung/Resp. Insuff: Prolongierte postoperative Beatmung, bzw. respiratorische Insuffizienz; Blut: Mehr als 2 postoperative Erythrozyten- oder Thrombozytentransfusionen; ITS-Aufenthalt: Prolongierter ITS-Aufenthalt; Infektion an anderer Stelle: Postoperativ entwickelte Infektion an einer anderen Stelle als der Sternotomiewunde; IABP post-OP: postoperative Verwendung einer intraaortalen Ballonpumpe; Low-Cardiac-Output: postoperatives Low-Cardiac-Output-Syndrom; Symp. Mimet. post-OP: Gesteigerter/prolongierter postoperativer Bedarf an Katecholaminen.

Adipositas/erhöhter BMI

Ein erhöhtes Körpergewicht ist der insgesamt am häufigsten beschriebene Risikofaktor. In unserer Studie erhöht sich das Risiko der Entwicklung einer Mediastinitis um 3 % pro zusätzlichem Kilogramm Körpergewicht (OR=1,030). Mögliche Ursache ist eine nicht optimal an das Körpergewicht angepaßte Antibiotikadosis, was zu einer nicht ausreichenden Gewebekonzentration führt. Eine mangelhafte Desinfektion der tiefen Hautfalten und die erhöhte mechanische Belastung der Sternotomiewunde bei Adipositas, wodurch es zu einem Auseinanderweichen mit erleichterter Bakterienpenetration kommt, sind weitere mögliche pathogenetische Faktoren (Milano, Kesler et al. 1995; Bitkover and Gardlund 1998). Zusätzlich ist Fett ein bradytrophes Gewebe, welches einerseits kaum zur Unterstützung der Wundheilung beiträgt und andererseits durch die geringe Durchblutung zu niedrigen lokalen Antibiotikaspiegeln führt (Hofmann, Herrmann et al. 2004).

IMA oder BIMA bzw No-IMA

Die Verwendung beider Arteriae mammae internae ist nach unseren Studiendaten mit einem mehr als 3fach erhöhtem Risiko zur Mediastinitisentwicklung behaftet (OR=3,18). Diese Beobachtung deckt sich mit zahlreichen anderen Studien (siehe Tabelle 5.2.2). Die Arteria mamma interna (künftig IMA genannt = internal mammary artery) stellt die wichtigste Quelle der Blutversorgung des Sternums dar (Grossi, Esposito et al. 1991). Folglich führt die Verwendung einer oder beider IMAs zu einem reduzierten sternalen Blutfluß (Borger, Rao et al. 1998). Seyfer et al. demonstrierten einen 90 %igen Rückgang der Perfusion einer Sternumhälfte nach Entnahme der IMA auf der entsprechenden Seite bei Rhesusaffen (Seyfer, Shriver et al. 1988). Eine ausreichende Kollateralisierung und somit Kompensation der Minderperfusion erfolgt erst nach einiger Zeit. So zeigten Carrier et al., dass der sternale Blutfluß sieben Tage nach der Operation mit Verwendung einer IMA um $13 \pm 3 \%$, bei Verwendung beider IMAs um $24 \pm 6 \%$ reduziert war. Vier Wochen nach der Operation lag die Reduktion der sternalen Durchblutung bei allen Patienten nur noch bei $2 \pm 2 \%$ (Carrier, Gregoire et al. 1992). Folge dieser reduzierten Blutversorgung des Sternums ist zum einen eine reduzierte Infektabwehr, zum anderen ein vermehrtes Absterben von Gewe-

be. Dieses nekrotische Gewebe bietet wiederum einen optimalen Nährboden für Bakterienwachstum.

Die von Noyez et al. festgestellte Risikoerhöhung für Patienten, bei denen keine IMA verwendet wurde, erscheint pathophysiologisch kaum erklärbar und wird von den Autoren durch die stattgefundenene Patientenselektion erklärt. So wurde bei besonders gefährdeten Patienten auf die IMA-Verwendung verzichtet. Ergebnis ist ein insgesamt gesünderes Patientengut der IMA-Gruppe mit unter anderem im Schnitt 7 Jahre jüngeren Patienten, weniger Steroidverwendung, weniger Adipositas und seltenerem Zustand nach Bestrahlung (Noyez, van Druten et al. 2001).

COPD und Rauchen

Der dritte unabhängige Risikofaktor unserer Studie ist eine anamnestisch bestehende COPD. Durch sie kommt es zu einer mehr als 3fachen Risikoerhöhung (OR=3,3). Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass vermehrtes postoperatives Husten zu einer mechanischen Beanspruchung von Sternotomiewunde und Sternum führt. Folge sind ein ständiges, wenn auch nur minimales, Wiederaufreißen der Sternotomiewunde mit einer erleichterten Bakterienmigration und Gefahr der Sternumdehiszenz (Wouters, Wellens et al. 1994; Bitkover and Gardlund 1998). Hinzu kommen die regelmäßig in der COPD-Therapie verwendeten Glukokortikoide, welche ihrerseits zu einer Immunsuppression führen. Weiterhin weisen COPD-Patienten häufiger eine gestörte Bakterienflora des Respirationstraktes auf, sind insgesamt häufiger von Infektionen betroffen und bereiten mehr Schwierigkeiten bei der maschinellen Beatmung (Loop, Lytle et al. 1990; Baskett, MacDougall et al. 1999; Marggraf, Splittgerber et al. 1999). Diese Effekte sind bei gleichzeitig bestehendem Nikotinkonsum verstärkt. Zusätzlich kommt es durch Nikotinkonsum zur Beeinträchtigung des Immunsystems sowie zu einer Reduktion der Hautdurchblutung mit resultierender gestörter Wundheilung (Ridderstolpe, Gill et al. 2001; Olsen, Lock-Buckley et al. 2002).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus stellte sich in unserer Studie in der univariaten Analyse lediglich als grenzwertig signifikant dar ($p = 0,054$). Die weitreichenden mikro- und makroangiopathi-

schen Folgen mit resultierenden Organschäden des Diabetes mellitus sind hinreichend beschrieben. Durch die langfristigen Schäden an lokalen Blut-, Lymphgefäßen und Nerven kommt es zur Minderperfusion des Gewebes und somit zur Beeinträchtigung der Wundheilung und Abwehrleistung (Kohli, Yuan et al. 2003). Jedoch belegen zahlreiche Studien, dass nicht nur die langfristigen Diabetesfolgen einen negativen Einfluß auf die Mediastinitisentstehung haben. So führen bereits kürzere Phasen der Hyperglykämie zu Interaktionen mit Plasmaproteinen, was zu einer Inaktivierung von Immunglobulinen und somit zu einer Beeinträchtigung der humoralen Abwehr führt (Black, Hennessey et al. 1990; Hennessey, Black et al. 1991; Furnary, Zerr et al. 1999). Ebenso resultieren aus Glykosylierungsvorgängen Störungen des Komplementsystems (Hostetter 1990). Weiterhin kommt es zur Beeinträchtigung der Granulozytenfunktion, gestörter Chemotaxis und Phagozytose (Bagdade, Root et al. 1974; Bagdade, Stewart et al. 1978; Nolan, Beaty et al. 1978; Davidson, Sowden et al. 1984; Sima, O'Neill et al. 1988; MacRury, Gemmell et al. 1989; McMahon and Bistrrian 1995). Resultat der kurzfristigen Diabetesfolgen ist ebenfalls eine gestörte Abwehrfunktion, einhergehend mit einer Störung der Wundheilung und höheren Mediastinitisraten (Swenne, Lindholm et al. 2005).

Bedarf an Blutprodukten

In unserer Studie erwies sich der intraoperative Bedarf an Fresh Frozen Plasma (FFP) als univariat signifikanter Risikofaktor. Ob der FFP-Einsatz an sich ein Risiko beinhaltet läßt sich hieraus nicht ableiten, zudem die Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie beschränkt ist. Vielmehr ist denkbar, dass der Bedarf an FFPs insgesamt komplizierte Operationsbedingungen mit Störungen der Blutgerinnung und folglich vermehrten Blutungen widerspiegelt. Generell haben auch andere Studien die Gabe von Blutprodukten als potentiellen Risikofaktor beschrieben. Olsen et al. vermuteten als hierfür ursächlich einen immunsuppressiven Effekt von Bluttransfusionen, die Anwesenheit von Hämatomen, welche als Nährboden für bakterielles Wachstum fungiert sowie den vermehrten Blutverlust als Indikator für einen erschwerten Wundverschluß (Olsen, Lock-Buckley et al. 2002). Weiterhin wird diskutiert, ob mit Leukozyten kontaminierte Erythrozytenkonzentrate sowie Thrombozytenkonzentrate als Immunmodulatoren fungieren und auf diesem Wege zu einer reduzierten Infektabwehr führen (Vamvakas and Carven 2000).

Operationsdauer, Bypasszeit und Aortenabklemmzeit

Obwohl sich keine dieser Variablen in unserer Studie als signifikant erwiesen hat, wurden sie in der Literatur häufig als Risikofaktor beschrieben. Eine verlängerte Operationszeit gilt zum einen als Maß für erschwerte Operationsbedingungen mit einer verlängerten Ischämie von Haut und subkutanem Gewebe, zum anderen bedeutet dies eine verlängerte Expositionszeit der offenen Wunde gegenüber Keimen aus dem Operationssaal. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine mit dem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führt zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems mit vielfältigen Mediatorreaktionen (Wan, LeClerc et al. 1997). Es konnte gezeigt werden, dass es unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine einerseits zu einer verminderten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie beispielsweise Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 6 und 8 kommt, andererseits werden antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 10 und Transforming Growth Factor β (TGF- β) vermehrt freigesetzt. Ergebnis ist unter anderem eine verminderte Anzahl und Stimulationsfähigkeit peripherer Monozyten sowie Funktionsstörungen von neutrophilen Granulozyten. Beides ist für eine intakte Immunreaktion von entscheidender Bedeutung (Naldini, Borrelli et al. 1995; Naldini, Borrelli et al. 1999; Grundmann, Rensing et al. 2000; Borgermann, Friedrich et al. 2002). Negative Effekte auf das Komplementsystem wurden ebenfalls beschrieben (Kutsal, Ersoy et al. 1989). Insgesamte Folge ist eine gestörte Abwehrfunktion des Körpers, welche Infektionen begünstigt. In unserer Studie zeigte sich allerdings kein signifikanter Effekt bezüglich der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (Off-Pump vs. On-Pump).

Intensivstationsaufenthalt, Beatmungszeit/respiratorische Insuffizienz, IABP postoperativ, Low-Cardiac-Output-Syndrom, prolongierter postoperativer Katecholaminbedarf

Diese in der Literatur häufig beschriebenen Risikofaktoren sind alle als Maß für eine klinische Instabilität des Patienten mit einem prolongierten Aufenthalt auf der Intensivstation zu sehen und folglich mit einer verminderten Abwehrleistung verknüpft. Low-Cardiac-Output, auch widergespiegelt in der IABP-Verwendung und dem erhöhten Katecholaminbedarf, führt zu einer Minderperfusion der Haut, eine respiratorische Insuffizienz führt zusätzlich zur Gewebshypoxie. Folge ist auch hier eine beeinträchtigte Infektabwehr (Wang and

Chang 2000; Olsen, Lock-Buckley et al. 2002). Immobilisation und verlängerte Liegezeiten von Kathetern stellen weitere Infektionsrisiken dar (Hofmann, Herrmann et al. 2004). Auch die verlängerte Expositionszeit gegenüber der pathologischen, oft vielfältig resistenten Keimflora von Intensivstationen birgt Risiken der Keimbesiedlung von Sternotomiewunde und Kathetern. Der Endotrachealtubus mit verursachten Schleimhautläsionen sowie die Tracheostomaanlage bei prolongierter Beatmung stellen weitere Eintrittspforten für Keime dar. Allerdings erfassen einige Studien auch einen verlängerten Intensivstationaufenthalt aufgrund einer entwickelten Mediastinitis, was folglich nicht als Risikofaktor zu werten ist. Postoperative Risikofaktoren sind grundsätzlich kritisch zu betrachten, da wie beim ITS-Aufenthalt, die Gefahr besteht, dass sie Folge und nicht Ursache einer Mediastinitis sein können.

Rethorakotomie

Dass eine Rethorakotomie das Risiko für Infektionen erhöht, ist aus mehreren Gründen gut nachvollziehbar. In ihrer Folge werden zahlreiche potentielle Risikofaktoren verstärkt. Es kommt zur zusätzlichen Gewebstraumatisierung, verlängerter Expositionszeit der offenen Wunde gegenüber Keimen, längerem Aufenthalt auf der Intensivstation, prolongierter Beatmung und zusätzlichem Blutverlust.

Alter, hohe NYHA- oder CCS-Klasse, Niereninsuffizienz, pAVK

Diese Risikofaktoren sind Ausdruck eines präoperativ schlechten Allgemeinzustandes des Patienten und somit infektionsbegünstigend. Zahlreiche Studien haben die negativen Effekte des Alters auf das Immunsystem beschrieben. Betroffen sind sowohl das humorale, als auch das zelluläre Immunsystem. Zum einen kommt es zu einer Abnahme der absoluten Zellzahl des Immunsystems, zum anderen ist deren Funktion, einschließlich der Zytokinproduktion beeinträchtigt (Girard, Paychere et al. 1977; O'Mahony, Holland et al. 1998; Butcher, Chahal et al. 2001; Butcher, Killampalli et al. 2003; Lesourd 2004; Linton and Dorshkind 2004; Opal, Girard et al. 2005). Hieraus resultiert eine insgesamt reduzierte Abwehrleistung im Alter. Eine vorbestehende pAVK wird mit hoher Wahrscheinlichkeit auch pathologische Gefäßveränderungen und somit Perfusionsstörungen im Sternumbereich mit sich führen.

Auch eine chronische Niereninsuffizienz geht mit Störungen des Immunsystems einher. Unter der Dialyse kommt es durch den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen zu einer dauerhaften Monozytenaktivierung, welche zu einer Dysfunktion mit Regulationsstörungen und Imbalancen der Zytokinproduktion führt (Descamps-Latscha, Herbelin et al. 1995; Sester, Sester et al. 2000; Malaponte, Bevelacqua et al. 2002). Ebenso kommt es zu Störungen der T-Zellfunktion, der Antigenpräsentation sowie des Komplementsystems (Daichou, Kurashige et al. 1999; Girndt, Sester et al. 2001). Diese Negativeffekte auf die Abwehrleistung lassen sich ebenfalls bei nicht dialysepflichtigen Patienten in geringerem Maße nachweisen (Pesanti 2001; Meier, Dayer et al. 2005). Weitere Einflussfaktoren sind der erhöhte Proteinverlust sowie Störungen im Säure-Basen-Haushalt von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche einen zusätzlichen Effekt auf die Zytokinregulation und somit auf das Immunsystem haben (Guarnieri, Antonione et al. 2003).

Geschlecht

Ob das Geschlecht als Risikofaktor zu werten ist, ist nicht abschließend geklärt. In unserer Studie stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern heraus. Es existieren sowohl Studien, in denen das weibliche Geschlecht als risikobehafteter für die Entwicklung sternaler Wundkomplikationen gilt (Stahle, Tammelin et al. 1997; Sofer, Gurevitch et al. 1999; Dodds Ashley, Carroll et al. 2004), als auch Studien, in denen sich das männliche Geschlecht als risikobehafteter herausstellte (Demmy, Park et al. 1990; Parisian 1996). Die Erklärungsversuche bezogen sich auf die Brustgröße von Frauen, welche eine mechanische Belastung für die Sternotomiewunde darstellt und zu einer zusätzlichen Verteilung des Blutes zu Ungunsten der Sternumregion führt (Copeland, Senkowski et al. 1994; Sofer, Gurevitch et al. 1999) sowie auf das generell schlechtere Outcome von Frauen nach koronararteriellen Bypassoperationen (Carey, Cukingnan et al. 1995; Edwards, Carey et al. 1998; Abramov, Tamariz et al. 2000). Borger et al. mutmaßten, dass Männer eher die Tendenz zu einer höheren Spannung auf der Sternotomiewunde mit erhöhter Gefahr einer Sternuminstabilität haben (Borger, Rao et al. 1998). Grundsätzlich belegen diverse Studien Unterschiede in der Immunregulation zwischen den Geschlechtern (Beagley and Gockel 2003). Rezeptoren für weibliche Geschlechtshormone konnten auf Zellen des Immunsystems nachgewiesen werden. Insgesamt kommt es bei Frauen zu einer stärkeren zellulären und humoralen Immunreaktion mit entsprechend erhöhten Spiegel an Zytokinen (Fox, Bond et al.

1991; Giron-Gonzalez, Moral et al. 2000; McMurray, Ndebele et al. 2001; Maret, Coudert et al. 2003). Jedoch gibt es auch Hinweise auf immunsuppressive Effekte von Androgenen. Hieraus abgeleitet entstehen gegebenenfalls Optionen in der Prophylaxe posttraumatischer Infektionen mittels Gabe von Androgen-Rezeptorantagonisten, beziehungsweise Supplementation von weiblichen Geschlechtshormonen (Angele, Wichmann et al. 1997; Angele, Schwacha et al. 2000; Knoferl, Jarrar et al. 2001; Angele and Chaudry 2005). Weitere Studien diesbezüglich bleiben abzuwarten. Insgesamt zeigt sich eine höhere Infektionsrate nach chirurgischen Eingriffen bei Männern (Offner, Moore et al. 1999; Oberholzer, Keel et al. 2000; Gannon, Pasquale et al. 2004).

Operationsverfahren

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Operationsverfahren und der Mediastinitisentwicklung zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Effekt. Nur sehr vereinzelte Studien ermittelten das OP-Verfahren als unabhängigen Risikofaktor (Munoz, Menasalvas et al. 1997; Sakamoto, Fukuda et al. 2003). Sakamoto et al. beschrieben eine Kombinationsoperation aus koronararteriellem Bypass und Klappenchirurgie, eine andere Studie die steigende Anzahl an Bypassen als Risikofaktor (Parisian 1996; Sakamoto, Fukuda et al. 2003). Die Ursache mag allerdings eher in der damit verknüpften langen Operationsdauer und stärkeren Gewebstraumatisierung liegen.

Weitere beschriebene Risikofaktoren

Re-Operationen am Herzen sind mit einer erschwerten Präparation und folglich mit einer längeren Operationsdauer verknüpft. Zusätzlich ist vorbestehendes Narbengewebe bradytroph und trägt somit nicht zur Infektabwehr bei. Eine von Abboud et al. beschriebene Infektion an einer anderen Stelle des Körpers kann zum einen durch hämatogene Streuung der Keime zu einer Mediastinitis führen, zum anderen Ausdruck einer reduzierten Abwehrlage sein (Abboud, Wey et al. 2004). Dringlich oder notfallmäßig durchgeführte Operationen zeugen von einem schlechten kardialen, bzw. Allgemeinzustand und führen zu eventuell inadäquater Präparation des Operationsfeldes mit resultierender verstärkter Blutung (Sakamoto, Fukuda et al. 2003; Upton, Roberts et al. 2005). Eine zu frühe Gabe der Anti-

biotikaprophylaxe führt durch kurze Halbwertszeiten zu suboptimalen Gewebespiegeln während der Operation (Trick, Scheckler et al. 2000). Die Verwendung von Klammern zum Hautverschluß, vor allem bei nicht-adipösen Patienten mit wenig subkutanem Fettgewebe, führt zu einer tiefen Gewebeschädigung, welche eine entsprechend weitreichende Bakterieneinwanderung ermöglicht (Trick, Scheckler et al. 2000). Desweiteren wurden zwei Nahttechniken zum Hautverschluß in einer Studie von Risnes et al. verglichen. Die perkutane Nahttechnik ging hierbei zumindest mit einer geringeren Anzahl an oberflächlichen sternalen Infektionsraten im Vergleich zur intrakutanen Nahttechnik einher (Risnes, Abdelnoor et al. 2001).

Weitere mögliche, allerdings schwer zu erfassende Faktoren in der Pathophysiologie der Mediastinitis sind osteoporotische Veränderungen des Sternums mit Instabilitätsgefahr, die Erfahrungen und Fähigkeiten des Chirurgen und Verletzungen der Asepsis während der Operation (Kohli, Yuan et al. 2003; Abboud, Wey et al. 2004).

5.3 Prophylaktische Optionen

Die weitreichenden persönlichen und ökonomischen Folgen der Mediastinitis machen die Notwendigkeit der Identifizierung prophylaktischer Möglichkeiten deutlich.

Aufgrund des hohen Risikos für adipöse Patienten sollte, falls bei elektiven Eingriffen möglich, auf die Wichtigkeit einer konsequenten Gewichtsreduktion hingewiesen werden. Ebenso sollten die Patienten angehalten werden, wenn auch nur vorübergehend den Nikotinkonsum einzustellen, da so zumindest die kurzfristigen Effekte auf die Hautdurchblutung minimiert werden können. Gerade diese beiden Optionen scheitern jedoch häufig an der Compliance des Patienten. Eine optimale Anpassung der Antibiotikadosis sowie eine sorgfältige Desinfektion der Hautfalten sind bei adipösen Patienten von besonderer Bedeutung. Grando et al. beobachteten in ihrer Klinik einen Anstieg der Mediastinitisinzidenz nach Verlassen eines gewichtsadaptierten Antibiotikaschemas. Der daraufhin vollzogene Schritt zurück zum gewichtsadaptierten Schema erbrachte die Reduktion der Fallzahlen auf das alte Niveau (Grando, Tristan et al. 2005).

Die bestehenden Vorerkrankungen des Patienten sind natürlich nicht ausschaltbar, jedoch läßt sich durch eine optimierte Therapie eine Reduktion des Risikos erreichen. So kann

durch eine konsequente COPD-Therapie die mechanische Belastung für den Operationsbereich reduziert werden (Bitkover and Gardlund 1998). Furnary et al. stellten in einer prospektiven Studie an 2.467 Diabetikern fest, dass eine kontinuierliche i.v.-Insulintherapie mit einer Einstellung der Blutzuckerwerte unter 200 mg/dl (= 11,1 mmol/l) an den ersten beiden postoperativen Tagen zu einer signifikanten Reduktion der Mediastinitisfälle führte und einer subkutanen Insulininjektion überlegen ist (Furnary, Zerr et al. 1999). Nach Einführung dieser Strategie konnte ein Rückgang der Inzidenz der tiefen sternalen Wundinfektionen von 2,4 % auf 1,5 % beobachtet werden (Zerr, Furnary et al. 1997). Wichtig ist allerdings auch eine unmittelbar präoperative Optimierung, um zum Zeitpunkt der Operation möglichst geringe Negativeffekte auf das Immunsystem zu erreichen (Trick, Scheckler et al. 2000).

Anzustreben ist ein möglichst kurzer präoperativer Aufenthalt, um die Expositionszeit des Patienten gegenüber der pathologischen Keimflora des Krankenhauses, v.a. methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) und gramnegative Keime, zu minimieren (Nagachinta, Stephens et al. 1987; Ottino, De Paulis et al. 1987; Loop, Lytle et al. 1990; Mishriki, Law et al. 1990). Da häufig Keime der Hautflora des Patienten ursächlich für die Mediastinitisentwicklung sind, hat die Operationsvorbereitung einen wichtigen Stellenwert. In einigen Kliniken duscht oder badet der Patient präoperativ mit einer antiseptischen Seife (Loop, Lytle et al. 1990), wobei zwar eine signifikante Reduktion der Keimzahl nachgewiesen wurde, es jedoch nicht zu einer Abnahme der postoperativen Wundinfektionen kam (Rotter, Larsen et al. 1988; Lynch, Davey et al. 1992). Auch eine möglichst atraumatische und sparsame Rasur des Operationsgebietes ist von Bedeutung, da durch die entstehenden mikro- und makroskopischen Hautdefekte weitere Eintrittspforten für Bakterien geschaffen werden. Durch den Einsatz elektrischer Rasierer konnte eine Reduktion der Mediastinitisraten gezeigt werden (Ko, Lazenby et al. 1992).

Der mögliche endogene Infektionsweg bei Patienten mit vorbestehender nasaler MRSA-Besiedlung (Kluytmans, Mouton et al. 1995; Jakob, Borneff-Lipp et al. 2000) verdeutlicht weitere prophylaktische Optionen. Diese Besiedlung ist laut Perl et al. bei 20-25 % der gesunden Normalbevölkerung nachweisbar (Perl and Golub 1998). Ein präoperatives Screening der nasalen Bakterienflora mit anschließender Isolierung der MRSA-Patienten und antibiotischer Behandlung könnte zu einer Reduktion der Mediastinitisinzidenz führen (Carrier, Marchand et al. 2002). Cimoehowski et al. bewerteten eine Prophylaxe mit Mupirocin-Nasensalbe bei MRSA-Trägern als effektives, kostengünstiges und nebenwirkungsarmes Verfahren, bei dem bei adäquatem Einsatz auch kaum mit Resistenzen zu rechnen ist (Cimoehowski, Harostock et al. 2001). Kluytmans et al. verwendeten die Mupirocin-

Prophylaxe bei allen Patienten, präoperativ beginnend für fünf Tage und erreichten so eine Reduktion der Inzidenz von Wundkomplikationen (Kluytmans, Mouton et al. 1996). Eine weitere Studie befaßte sich mit einer unmittelbar präoperativ durchgeführten, dreißigminütigen lokalen oder systemischen Aufwärmung des Operationsbereiches, beziehungsweise des gesamten Patienten. Beide Strategien gingen mit einer signifikanten Reduktion der Wundinfektionsraten gegenüber der Gruppe der nicht erwärmten Patienten einher (Melling, Ali et al. 2001).

Innerhalb des Operationssaales, bzw. bei der Operationstechnik gibt es weitere Optionen zur Vorsorge. Diverse Möglichkeiten die Keimbelastung innerhalb des Operationssaales zu reduzieren, wie zum Beispiel der Einsatz von UV-C-Strahlung (Brown, Moor et al. 1996) oder antibiotischen Sprays (Yoshii, Hosaka et al. 2001) wurden diskutiert. Eine Studie von Cruse und Foord zeigte, dass 12 % aller Handschuhe der Operateure am Ende der Operation punktuell beschädigt ist. Folge ist ein weiteres Kontaminationsrisiko (Cruse and Foord 1980). Der Einsatz neuer Handschuhe zum Hautverschluß erscheint deshalb wichtig. Auch die Suche nach MRSA-Trägern bei Operateuren und OP-Personal als Infektionsquelle sollte regelmäßig erfolgen und konsequent therapiert werden um eine Übertragung auf den Patienten zu verhindern (Gardlund, Bitkover et al. 2002). Dass eine Optimierung der perioperativen hygienischen Maßnahmen Potential zur Infektionsreduktion birgt, konnte eine Untersuchung von Borer et al. zeigen. Hier konnte eine konsequente Überwachung des in die peri- und intraoperativen Maßnahmen involvierten Personals Defizite in der Hygiene des Patientenmanagements aufzeigen. Allein die Beobachtung führte zu einer Optimierung der hygienischen Maßnahmen mit einer signifikanten Abnahme der postoperativen Wundkomplikationen (Borer, Gilad et al. 2001).

Bereits die Durchtrennung des Sternums ist mit besonderer Sorgfalt zu realisieren. So führt eine nicht optimal mittig durchgeführte Sternotomie zu vermehrter Instabilität und somit zu gesteigerten Infektionsraten (Shafir, Weiss et al. 1988). Der Einsatz einer oder beider IMAs sollte bei Patienten mit weiteren Risikofaktoren, vor allem Diabetes mellitus und Adipositas mit einem Body mass index über 30, kritisch bewertet werden. Bei der Verwendung sollte eine sorgfältige Präparation ausschließlich des Gefäßes erfolgen und vermieden werden, das Gefäß mit seinem umliegenden Gewebe im Sinne eines Stiellappens zu verwenden (Gummert and Mohr 2003). Hierdurch wird der sternale Blutfluß verbessert (Parish, Asai et al. 1992; Lorberboym, Medalion et al. 2002) und die Inzidenz von sternalen Wundinfektionen, selbst bei Diabetikern gesenkt (Uva, Braunberger et al. 1998; Gurevitch, Paz et al. 1999). Mögliche Nachteile dieser Technik sind funktionelle Störungen der Vasoreaktivität

durch Verlust der Innervation und der Vasa vasorum, wobei die aktuellen Studien insgesamt auf ein Überwiegen der Vorteile hindeuten (Raja and Dreyfus 2005). Sowohl Sofer et al, als auch Sakamoto et al machen diese Technik dafür verantwortlich, dass die Verwendung beider IMAs sich nicht als signifikanter Risikofaktor in ihren Studien herausstellte (Sofer, Gurevitch et al. 1999; Sakamoto, Fukuda et al. 2003).

Weitere Faktoren, die die lokale Durchblutung beeinträchtigen sind der Einsatz von Knochenwachs und Elektrokoagulation. Eine übermäßige Verwendung der Elektrokoagulation führt zu Durchblutungs- und Wundheilungsstörungen (Nishida, Grooters et al. 1990; Nishida, Grooters et al. 1991; Losanoff, Richman et al. 2002). Knochenwachs beeinträchtigt zusätzlich die Knochenheilung und stellt einen Nährboden für Bakterienwachstum dar (Nelson, Buxton et al. 1990). Beide Verfahren sollten demnach so sparsam wie möglich eingesetzt werden (Bhatti and Dunning 2003). Durch die von der Herz-Lungen-Maschine hervorgerufene Immunsuppression ergeben sich weitere Optionen in der Infektionsprophylaxe. Zum einen läßt sich durch restriktiveren Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ihr Maß an negativen Folgen reduzieren, andererseits gibt es Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der Immunsuppression durch Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) (Flohe, Borgermann et al. 1999).

Bezüglich der Art des Sternumverschlusses sind in der Literatur zahlreiche Alternativen für die am häufigsten verwendete Verschlusstechnik mittels Drahtcerclagen beschrieben (Casha, Gauci et al. 2001; Negri, Manfredi et al. 2002; McGregor, Payne et al. 2003; Losanoff, Collier et al. 2004; Mitra, Elahi et al. 2004; Sharma, Puri et al. 2004). Die Abbildungen 5.2.1 bis 5.2.3 zeigen drei dieser alternativen Verschlusstechniken. Die Gefahr der Cerclagen besteht vor allem bei adipösen Patienten in einem Einschneiden in den Knochen, was zu multiplen Frakturierungen führt (Molina, Lew et al. 2004). Die resultierende sternale Instabilität führt zu einer erleichterten Bakterienpenetration und somit zu einer erhöhten Mediastinitisgefahr. Mechanisch besonders beansprucht ist der untere Sternumabschnitt und bedarf somit vor allem einer Verstärkung (Dasika, Trumble et al. 2003). Song et al. verwendeten in ihrer Studie bei Risikopatienten, beispielsweise bei einem BMI > 30, Bypasszeit > 2 Std., Re-Operationen, Diabetes mellitus und COPD, eine Verplattung für den Sternumverschluß. Sie beobachteten in dieser Hochrisikogruppe bei erfolgter Verdrahtung eine Mediastinitisinzidenz von 14,8 %, im Gegensatz zu 0 % bei erfolgter Verplattung. Auch die sonst kritisierte erschwerte, vor allem bei Notoperationen zu zeitaufwendige, Wiedereröffnung war im verwendeten System leicht durchführbar. Nachteile dieser Technik sind jedoch die Gefahr des erforderlichen Bohrens in Herznähe und somit in der Nähe der frisch angelegten Bypässe,

eine dadurch entstehende Verlängerung der Operationszeit, hier angegeben mit 15-20 Minuten, sowie zusätzlichen Kosten von umgerechnet ca. 580,00 bis 1.160,00 Euro (Song, Lohman et al. 2004). Dies erscheint, vor allem wenn die Technik nur bei Risikopatienten angewendet wird, im Vergleich zu den potentiellen Mediastinitiskosten gering.



Abbildung 5.3.1: Sternale Verplattung aus Song, Lohman et al. 2004



Abbildung 5.3.2: Sternale Verplattung aus Mitra, Elahi et al. 2004

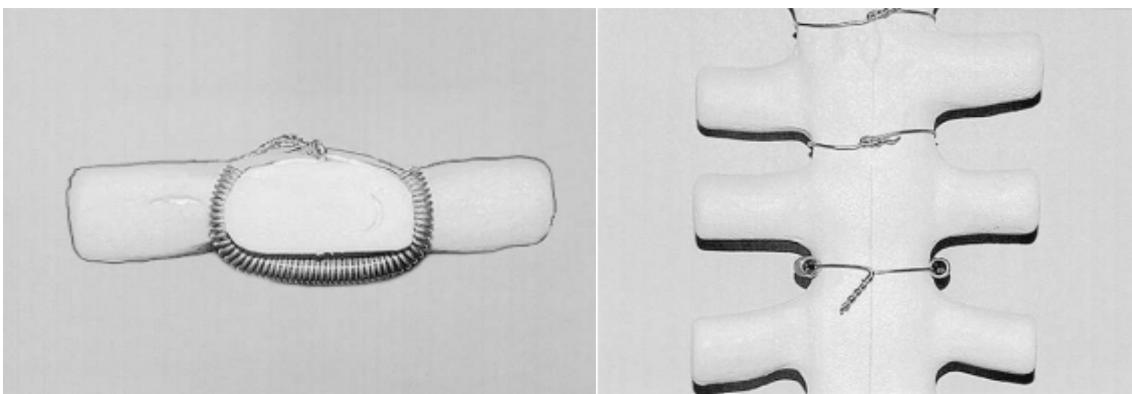


Abbildung 5.3.3: Verbreiterte Auflagefläche mit verbesserter Kraftverteilung durch Verwendung einer Metallspirale aus McGregor, Payne et al. 2003

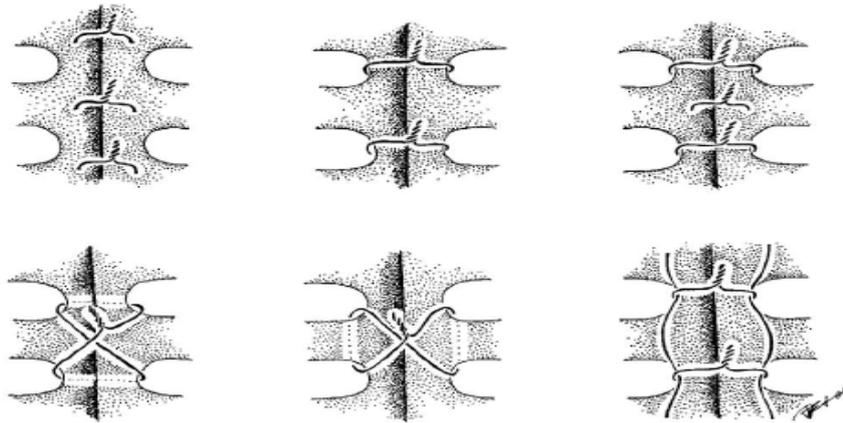


Abbildung 5.3.4: Alternative Verschlusstechniken aus Losanoff, Collier et al. 2004

Zur Zeit gibt es allerdings noch keine evidenz-basierten Daten über eine optimale Alternative zum Drahtcerclagenverschluß. Die unterschiedlichen Verfahren beinhalten jedoch vielversprechende Verbesserungen für die Stabilität des Sternums und somit für eine erschwerte Bakterienbesiedelung.

Postoperativ sollte das gesamte Fremdmaterial (Drainagen, ZVK, Pulmonalkatheter, arterielle Zugänge, Blasenkatheter, passagere Herzschrittmacher und Endotracheltuben) als potentielle Eintrittspforten und Nährböden für Bakterien bezüglich der Notwendigkeit kritisch beurteilt und auf ein Minimum an Einsatzzeit beschränkt werden. Auch eine frühzeitig postoperative enterale Ernährung scheint von Bedeutung zu sein. Eine nicht ausreichende Ernährungstherapie führt folglich zu einer katabolen Stoffwechsellage mit resultierender verminderter Abwehrleistung (Beier-Holgersen and Boesby 1996).

Friberg et al. erreichten in ihrer Studie eine Reduktion der sternalen Wundkomplikationen durch eine standardmäßige postoperative Gentamicin-Applikation im Wundbereich (Friberg, Svedjeholm et al. 2005). Weitere Studien diesbezüglich bleiben abzuwarten.

Nicht zuletzt ist auch die Sekundärprophylaxe der Mediastinitis von entscheidender Bedeutung. Jede Verzögerung zwischen den ersten Mediastinitissymptomen und dem operativen Wunddebridement ermöglicht ein weiteres Ausbreiten der Infektion und führt zur Prognoseverschlechterung (De Feo, Renzulli et al. 2001). Aufgrund der oft nicht eindeutigen Klinik der Mediastinitis und der begrenzten Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren, ist eine frühzeitige Diagnose häufig schwierig. So zeigt zum Beispiel das Thorax-CT eine nur geringe Sensitivität und Spezifität bei der Mediastinitisdiagnose (Yamaguchi, Yamauchi et al. 2001). Zur Früherkennung der Mediastinitis wurden aus diesem Grund einerseits diagnostische Möglichkeiten, wie eine Sternumpunktion (De Feo, Renzulli et al. 2001) oder routine-

mäßige, beziehungsweise bei klinischen Zeichen durchgeführte Blutkulturen (Fowler, Kaye et al. 2003; San Juan, Aguado et al. 2005) diskutiert, andererseits wurden Risikoindizes zur Erkennung gefährdeter Patienten entwickelt (Culver, Horan et al. 1991; Kohli, Yuan et al. 2003), so dass gerade bei diesen Patienten besonders engmaschige Wundkontrollen durchgeführt werden können.

Eine Übersicht über die genannten Prophylaktischen Optionen mit ihren pathophysiologischen Ansätzen gibt die folgende Zusammenfassung:

- kurzer präoperativer Krankenhausaufenthalt
 - Minimierung der Expositionszeit gegenüber der Krankenhauskeimflora
- präoperative Gewichtsnormalisierung
 - Vermeidung einer insuffizienten Antibiotikatherapie
 - Minimierung der mechanischen Belastung der Sternotomiewunde
 - Verminderung der tiefen Hautfalten als Keimreservoir
 - Verminderung der Menge an bradytrophem Gewebe
- Reduktion Nikotinkonsum
 - Verminderte Störung der Hautdurchblutung
 - Verminderung der mechanischen Belastung durch Husten
 - Verminderte Beeinträchtigung des Immunsystems
- präoperatives MRSA-Screening/Therapie
 - Vermeidung einer endogenen Infektion
- optimierte COPD-Therapie
 - Verminderung der mechanischen Belastung
- optimierte perioperative Blutzuckereinstellung
 - Verminderung der kurzfristigen Hyperglykämieeffekte auf das Immunsystem
- präoperatives Waschen/Baden mit antiseptischer Seife
 - Reduktion der Keimzahl der Hautflora
- atraumatische Rasur
 - Minimierung der Hautdefekte als Eintrittspforten für Bakterien
- MRSA-Screening/-Eradikation bei Operateuren/OP-Personal
 - Verhinderung der Übertragung
- Überwachung der perioperativen hygienischen Maßnahmen
 - Optimierung der Hygiene im Patientenmanagement

- Präoperative lokale oder Systemische Erwärmung
 - Verbesserung der lokalen Perfusion und Oxygenierung
- sorgfältige Desinfektion der Hautfalten
 - Reduktion der Keimzahl der Hautflora
- Sorgfältige Indikationsstellung zur Verwendung beider IMAs
 - Vermeidung einer Reduktion des sternalen Blutflusses
- IMA-Präparationstechnik
 - Minimierung der Reduktion des sternalen Blutflusses
- UV-C-Strahlung/antibiotische Sprays im OP
 - Reduktion der Keimzahl innerhalb des OPs
- Prophylaktische GM-CSF-Gabe nach extrakorporaler Zirkulation
 - Verminderung der induzierten Immunsuppression
- Optimierte Sternotomie
 - Vermeidung von Instabilitäten mit erleichterter Bakterienpenetration
- Sparsamer Einsatz von Elektrokoagulation und Knochenwachs
 - Verminderung von Durchblutungsstörungen
 - Minimierung des Einbringens von Nährböden für Bakterienwachstum
- Neue Handschuhe zum Hautverschluß
 - Verminderung der Keimbelastung durch punktuell zerstörte Handschuhe
- Sternumverschlußoptimierung
 - Vermeidung von Instabilitäten mit erleichterter Bakterienpenetration
- gewichtsadaptierte Antibiotikatherapie
 - Vermeidung einer insuffizienten Antibiotikatherapie
- lokale Antibiotikaphylaxe
 - Reduktion der lokalen Keimzahl
- Verminderung der Liegezeit von Fremdmaterial (Katheter, Drainagen, etc.)
 - Reduktion der Keimeintrittspforten
- Optimierung der postoperativen Ernährungstherapie
 - Verhinderung einer Beeinträchtigung des Immunsystems durch Katabolie
- Optimierung der Früherkennung/Sekundärprophylaxe
 - Minimierung der Ausbreitung der Infektion

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich trotz der Fortschritte in der Chirurgie weder die Inzidenz noch die Mortalität der Mediastinitis entscheidend reduziert. Dies macht die Notwendigkeit der Optimierung der Prävention, der Früherkennung sowie der Behandlungsstrategie deutlich.

Die durchgeführte Analyse der Risikofaktoren führt einerseits zu einer Identifikation besonders gefährdeter Patienten, andererseits werden Optionen zur Prophylaxe der Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen aufgezeigt.

Eine konsequente Gewichtsreduktion adipöser Patienten im Vorfeld elektiver Operationen, die Compliance des Patienten vorausgesetzt, ist von zentraler Bedeutung, da in unserer Studie jedes zusätzliche Kilogramm Körpergewicht zu einer Erhöhung des Risikos zur Mediastinitisentwicklung um 3,3 % führt. Wichtig sind diesbezüglich auch eine optimierte, auf das Körpergewicht angepasste, Antibiotikatherapie sowie eine sorgfältige Desinfektion der tiefen Hautfalten. Eine konsequente perioperative COPD-Therapie führt zu einer reduzierten mechanischen Belastung des Sternumverschlusses und der Hautnaht. Ein wiederholtes Aufreißen der Nahtstrukturen und somit eine erleichterte Bakterienpenetration wird somit auf ein Minimum reduziert. Glukokortikoide sollten jedoch hierbei möglichst sparsam eingesetzt werden, da sie ihrerseits zu verminderten Abwehrreaktionen führen. Einem Einsatz beider Arteriae thoracicae internae sollte eine genaue Risikoabwägung vorangehen. Bei Risikopatienten, vor allem bei vorbestehendem Diabetes mellitus und Adipositas (BMI > 30), ist die Indikation ihres Einsatzes besonders streng zu stellen. Eine exakte perioperative Einstellung der Blutzuckerwerte unter 200 mg/dl (=11,1 mmol/l) führt zu einer Minimierung der Negativeffekte des Diabetes mellitus auf die Infektabwehr.

Die Ergebnisse anderer Studien ergeben weitere Optionen in der Mediastinitisprophylaxe. So erscheint ein minimierter präoperativer Krankenhausaufenthalt aufgrund der somit verringerten Expositionszeit gegenüber der pathologischen Keimflora in den Krankenhäusern sinnvoll. Der Verzicht auf Nikotinkonsum kann dessen Negativeffekte auf die Hautdurchblutung und Wundheilung reduzieren. Eine möglichst atraumatische Rasur mittels elektrischer Rasierer minimiert die entstehenden Hautdefekte und somit die Anzahl der potentiellen Eintrittspforten für Mediastintiskeime. Die Antibiotikaprophylaxe sollte anhand des individuellen Keimspektrums der jeweiligen Klinik optimiert werden. Auch ein Screening der nasalen Keimflora von Patienten und Personal im Vorfeld der Operation hinsichtlich MRSA, mit

Einleitung einer entsprechenden Therapie im Bedarfsfall, kann zur Reduktion der Mediastinitisinzidenz beitragen. Während der Operation sollte auf einen möglichst sparsamen Einsatz von Knochenwachs und Elektrokoagulation geachtet werden. Hinsichtlich des Sternumverschlusses besteht noch Optimierungsbedarf. Hier ist noch keine zuverlässige Aussage über die beste Alternative zum aktuellen Standardverfahren zu treffen. Weitere Studien diesbezüglich bleiben abzuwarten.

Von besonderer Bedeutung ist eine frühzeitige Diagnose mit unverzüglichem operativen Wunddebridement, um eine weitere Progression der Mediastinitis zu verhindern.

Bezüglich der Therapie der Mediastinitis bestehen keine evidenz-basierten Empfehlungen. Letztlich entscheiden die individuelle Gesamtsituation des Patienten sowie die Erfahrungen der jeweiligen Klinik über das therapeutische Vorgehen. Vakuum-Verbände stellen als jüngeres Verfahren eine sinnvolle Ergänzung der Mediastinitistherapie dar.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen ist eine schwerwiegende, wenn auch seltene Komplikation mit einerseits langfristigen individuellen Folgen für den Patienten mit hohen Mortalitätsraten und andererseits weitreichenden ökonomischen Folgen.

Dies macht die Wichtigkeit der Identifikation sowohl von prädisponierenden Faktoren des Patienten, als auch der verschiedenen prä-, intra- und postoperativen Faktoren, welche Einfluß auf die Entstehung einer Mediastinitis haben, deutlich. Hieraus lassen sich Optionen zur Prophylaxe dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes ableiten.

Zur Identifikation dieser Risikofaktoren im eigenen Patientengut untersuchten wir retrospektiv die Daten von 1.700 Patienten Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie der herz- und thoraxchirurgischen Abteilung des Herzzentrums Coswig, welche im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 30.06.2002 operiert wurden. Postoperativ erkrankten 45 Patienten an einer Mediastinitis, was einer Inzidenz von 2,65 % entspricht.

In dieser Arbeit zeigten sich das Gewicht, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie die Verwendung beider Arteriae mammae internae als unabhängige Risikofaktoren in der multivariaten Analyse. In der univariaten Analyse waren zusätzlich ein intraoperativer Bedarf an FFPs sowie das präoperative Angina pectoris-Stadium (CCS) statistisch signifikant.

Als prophylaktische Optionen ergeben sich hieraus eine konsequente Gewichtsreduktion adipöser Patienten im Vorfeld elektiver Operationen, eine gewichtsadaptierte Antibiotikadosierung und eine sorgfältige Desinfektion der tiefen Hautfalten. Eine suffiziente perioperative COPD-Therapie ist von Bedeutung für eine minimierte mechanische Belastung des Operationsbereichs durch Husten, verknüpft mit einem Auseinanderweichen von Sternum und Hautnaht, was in einer erleichterten Bakterienpenetration mündet. Des Weiteren ist eine strenge Indikationsstellung der Verwendung beider IMAs, vor allem bei Risikopatienten, notwendig, um die Gefahren durch einen reduzierten sternalen Blutfluß und somit reduzierter lokaler Abwehrleistung zu minimieren. Insbesondere sollte bei Diabetikern auf eine konsequente perioperative Blutzuckereinstellung geachtet werden.

Diese und die weiteren genannten Optionen in der Prophylaxe von Mediastinitiden nach herzchirurgischen Operationen können dazu beitragen das Risiko der Entwicklung dieses schwerwiegenden Krankheitsbildes zu minimieren.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abboud, C. S., S. B. Wey, et al. (2004). "Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery." Ann Thorac Surg **77**(2): 676-83.
- 2 Abramov, D., M. G. Tamariz, et al. (2000). "The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery." Ann Thorac Surg **70**(3): 800-5; discussion 806.
- 3 Angele, M. K. and I. H. Chaudry (2005). "Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches." Langenbecks Arch Surg **390**(4): 333-41.
- 4 Angele, M. K., M. G. Schwacha, et al. (2000). "Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock." Shock **14**(2): 81-90.
- 5 Angele, M. K., M. W. Wichmann, et al. (1997). "Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis." Arch Surg **132**(11): 1207-14.
- 6 Argenta, L. C. and M. J. Morykwas (1997). "Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience." Ann Plast Surg **38**(6): 563-76; discussion 577.
- 7 Bagdade, J. D., R. K. Root, et al. (1974). "Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes." Diabetes **23**(1): 9-15.
- 8 Bagdade, J. D., M. Stewart, et al. (1978). "Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes." Diabetes **27**(6): 677-81.
- 9 Baskett, R. J., C. E. MacDougall, et al. (1999). "Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review." Ann Thorac Surg **67**(2): 462-5.
- 10 Beagley, K. W. and C. M. Gockel (2003). "Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone." FEMS Immunol Med Microbiol **38**(1): 13-22.
- 11 Beier-Holgersen, R. and S. Boesby (1996). "Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections." Gut **39**(96): 833-5.
- 12 Bhatti, F. and J. Dunning (2003). "Does liberal use of bone wax increase the risk of mediastinitis?" Interactive Cardiovascular Thoracic Surgery(2): 410-412.
- 13 Bitkover, C. Y. and B. Gardlund (1998). "Mediastinitis after cardiovascular operations: a case-control study of risk factors." Ann Thorac Surg **65**(1): 36-40.

- 14 Black, C. T., P. J. Hennessey, et al. (1990). "Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin." J Trauma **30**(7): 830-2; discussion 832-3.
- 15 Borer, A., J. Gilad, et al. (2001). "Impact of active monitoring of infection control practices on deep sternal infection after open-heart surgery." Ann Thorac Surg **72**(2): 515-20.
- 16 Borger, M. A., V. Rao, et al. (1998). "Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes." Ann Thorac Surg **65**(4): 1050-6.
- 17 Borgermann, J., I. Friedrich, et al. (2002). "Tumor necrosis factor-alpha production in whole blood after cardiopulmonary bypass: downregulation caused by circulating cytokine-inhibitory activities." J Thorac Cardiovasc Surg **124**(3): 608-17.
- 18 Braxton, J. H., C. A. Marrin, et al. (2004). "10-year follow-up of patients with and without mediastinitis." Semin Thorac Cardiovasc Surg **16**(1): 70-6.
- 19 Braxton, J. H., C. A. Marrin, et al. (2000). "Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery." Ann Thorac Surg **70**(6): 2004-7.
- 20 Brown, I. W., Jr., G. F. Moor, et al. (1996). "Toward further reducing wound infections in cardiac operations." Ann Thorac Surg **62**(6): 1783-9.
- 21 Butcher, S. K., H. Chahal, et al. (2001). "Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans." J Leukoc Biol **70**(6): 881-6.
- 22 Butcher, S. K., V. Killampalli, et al. (2003). "Effect of age on susceptibility to post-traumatic infection in the elderly." Biochem Soc Trans **31**(2): 449-51.
- 23 Carey, J. S., R. A. Cukingnan, et al. (1995). "Health status after myocardial revascularization: inferior results in women." Ann Thorac Surg **59**(1): 112-7.
- 24 Carrier, M., J. Gregoire, et al. (1992). "Effect of internal mammary artery dissection on sternal vascularization." Ann Thorac Surg **53**(1): 115-9.
- 25 Carrier, M., R. Marchand, et al. (2002). "Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in a cardiac surgical unit." J Thorac Cardiovasc Surg **123**(1): 40-4.
- 26 Casha, A. R., M. Gauci, et al. (2001). "Fatigue testing median sternotomy closures." Eur J Cardiothorac Surg **19**(3): 249-53.
- 27 Castello, J. R., T. Centella, et al. (1999). "Muscle flap reconstruction for the treatment of major sternal wound infections after cardiac surgery: a 10-year analysis." Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg **33**(1): 17-24.

- 28 Catarino, P. A., M. H. Chamberlain, et al. (2000). "High-pressure suction drainage via a polyurethane foam in the management of poststernotomy mediastinitis." Ann Thorac Surg **70**(6): 1891-5.
- 29 Cimochoowski, G. E., M. D. Harostock, et al. (2001). "Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics." Ann Thorac Surg **71**(5): 1572-8; discussion 1578-9.
- 30 Clarkson, J. H., F. Probst, et al. (2003). "Our experience using the vertical rectus abdominis muscle flap for reconstruction in 12 patients with dehiscence of a median sternotomy wound and mediastinitis." Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg **37**(5): 266-71.
- 31 Combes, A., J. L. Trouillet, et al. (2001). "Is it possible to cure mediastinitis in patients with major postcardiac surgery complications?" Ann Thorac Surg **72**(5): 1592-7.
- 32 Copeland, M., C. Senkowski, et al. (1994). "Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery." Arch Surg **129**(7): 757-9.
- 33 Crabtree, T. D., J. E. Codd, et al. (2004). "Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center." Semin Thorac Cardiovasc Surg **16**(1): 53-61.
- 34 Cruse, P. J. and R. Foord (1980). "The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds." Surg Clin North Am **60**(1): 27-40.
- 35 Culver, D. H., T. C. Horan, et al. (1991). "Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System." Am J Med **91**(3B): 152S-157S.
- 36 Daichou, Y., S. Kurashige, et al. (1999). "Characteristic cytokine products of Th1 and Th2 cells in hemodialysis patients." Nephron **83**(3): 237-45.
- 37 Dalton, M. L. and S. R. Connally (1993). "H. Milton: visionary surgeon." Am J Surg **165**(3): 355-7.
- 38 Dasika, U. K., D. R. Trumble, et al. (2003). "Lower sternal reinforcement improves the stability of sternal closure." Ann Thorac Surg **75**(5): 1618-21.
- 39 Davidson, N. J., J. M. Sowden, et al. (1984). "Defective phagocytosis in insulin controlled diabetics: evidence for a reaction between glucose and opsonising proteins." J Clin Pathol **37**(7): 783-6.
- 40 De Feo, M., A. Renzulli, et al. (2001). "Variables predicting adverse outcome in patients with deep sternal wound infection." Ann Thorac Surg **71**(1): 324-31.

- 41 Demmy, T. L., S. B. Park, et al. (1990). "Recent experience with major sternal wound complications." Ann Thorac Surg **49**(3): 458-62.
- 42 Descamps-Latscha, B., A. Herbelin, et al. (1995). "Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes." J Immunol **154**(2): 882-92.
- 43 Dodds Ashley, E. S., D. N. Carroll, et al. (2004). "Risk factors for postoperative mediastinitis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus." Clin Infect Dis **38**(11): 1555-60.
- 44 Domkowski, P. W., M. L. Smith, et al. (2003). "Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(2): 386-90.
- 45 Doss, M., S. Martens, et al. (2002). "Vacuum-assisted suction drainage versus conventional treatment in the management of poststernotomy osteomyelitis." Eur J Cardiothorac Surg **22**(6): 934-8.
- 46 Edwards, F. H., J. S. Carey, et al. (1998). "Impact of gender on coronary bypass operative mortality." Ann Thorac Surg **66**(1): 125-31.
- 47 El Oakley, R., E. Paul, et al. (1997). "Mediastinitis in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risk analysis and midterm results." J Cardiovasc Surg (Torino) **38**(6): 595-600.
- 48 El Oakley, R. M. and J. E. Wright (1996). "Postoperative mediastinitis: classification and management." Ann Thorac Surg **61**(3): 1030-6.
- 49 Fansa, H., S. Handstein, et al. (1998). "Treatment of infected median sternotomy wounds with a myocutaneous latissimus dorsi muscle flap." Scand Cardiovasc J **32**(1): 33-9.
- 50 Fleck, T. M., M. Fleck, et al. (2002). "The vacuum-assisted closure system for the treatment of deep sternal wound infections after cardiac surgery." Ann Thorac Surg **74**(5): 1596-600; discussion 1600.
- 51 Fleck, T. M., R. Koller, et al. (2004). "Primary or delayed closure for the treatment of poststernotomy wound infections?" Ann Plast Surg **52**(3): 310-4.
- 52 Flohe, S., J. Borgermann, et al. (1999). "Influence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on whole blood endotoxin responsiveness following trauma, cardiopulmonary bypass, and severe sepsis." Shock **12**(1): 17-24.

- 53 Fowler, V. G., Jr., K. S. Kaye, et al. (2003). "Staphylococcus aureus bacteremia after median sternotomy: clinical utility of blood culture results in the identification of postoperative mediastinitis." Circulation **108**(1): 73-8.
- 54 Fox, H. S., B. L. Bond, et al. (1991). "Estrogen regulates the IFN-gamma promoter." J Immunol **146**(12): 4362-7.
- 55 Francel, T. J. and N. T. Kouchoukos (2001). "A rational approach to wound difficulties after sternotomy: reconstruction and long-term results." Ann Thorac Surg **72**(4): 1419-29.
- 56 Friberg, O., R. Svedjeholm, et al. (2005). "Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial." Ann Thorac Surg **79**(1): 153-61; discussion 161-2.
- 57 Fuchs, U., A. Zittermann, et al. (2005). "Clinical outcome of patients with deep sternal wound infection managed by vacuum-assisted closure compared to conventional therapy with open packing: a retrospective analysis." Ann Thorac Surg **79**(2): 526-31.
- 58 Furnary, A. P., K. J. Zerr, et al. (1999). "Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures." Ann Thorac Surg **67**(2): 352-60; discussion 360-2.
- 59 Gannon, C. J., M. Pasquale, et al. (2004). "Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia." Shock **21**(5): 410-4.
- 60 Gardlund, B., C. Y. Bitkover, et al. (2002). "Postoperative mediastinitis in cardiac surgery - microbiology and pathogenesis." Eur J Cardiothorac Surg **21**(5): 825-30.
- 61 Girard, J. P., M. Paychere, et al. (1977). "Cell-mediated immunity in an ageing population." Clin Exp Immunol **27**(1): 85-91.
- 62 Girndt, M., M. Sester, et al. (2001). "Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia." Kidney Int Suppl **78**: S206-11.
- 63 Giron-Gonzalez, J. A., F. J. Moral, et al. (2000). "Consistent production of a higher TH1:TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women." Eur J Endocrinol **143**(1): 31-6.
- 64 Grando, J., A. Tristan, et al. (2005). "Weight as a risk factor of mediastinitis after cardiac surgery in context of insufficient dosage of prophylactic antibiotic." Ann Thorac Surg **80**(1): 383-4; author reply 384.
- 65 Grossi, E. A., R. Esposito, et al. (1991). "Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts." J Thorac Cardiovasc Surg **102**(3): 342-6; discussion 346-7.

- 66 Grundmann, U., H. Rensing, et al. (2000). "Endotoxin desensitization of human mononuclear cells after cardiopulmonary bypass: role of humoral factors." Anesthesiology **93**(2): 359-69.
- 67 Guarnieri, G., R. Antonione, et al. (2003). "Mechanisms of malnutrition in uremia." J Ren Nutr **13**(2): 153-7.
- 68 Gummert, J. F., M. J. Barten, et al. (2002). "Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients." Thorac Cardiovasc Surg **50**(2): 87-91.
- 69 Gummert, J. F. and F. W. Mohr (2003). "Deep sternal wound infection and risk analysis -- what do we really know?" Thorac Cardiovasc Surg **51**(2): 109-10.
- 70 Gurevitch, J., Y. Paz, et al. (1999). "Routine use of bilateral skeletonized internal mammary arteries for myocardial revascularization." Ann Thorac Surg **68**(2): 406-11; discussion 412.
- 71 Hennessey, P. J., C. T. Black, et al. (1991). "Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation." JPEN J Parenter Enteral Nutr **15**(1): 60-4.
- 72 Hofmann, H.-S., M. Herrmann, et al. (2004). "Sternale Wundinfektionen nach herzchirurgischer Operation unter extrakorporaler Zirkulation." Z Herz- Thorax - Gefäßchir **18**: 1-7.
- 73 Hollenbeak, C. S., D. M. Murphy, et al. (2000). "The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery." Chest **118**(2): 397-402.
- 74 Hostetter, M. K. (1990). "Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*." Diabetes **39**(3): 271-5.
- 75 Jakob, H. G., M. Borneff-Lipp, et al. (2000). "The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection." Eur J Cardiothorac Surg **17**(2): 154-60.
- 76 Jenney, A. W., G. A. Harrington, et al. (2001). "Cost of surgical site infections following coronary artery bypass surgery." ANZ J Surg **71**(11): 662-4.
- 77 Jonkers, D., T. Elenbaas, et al. (2003). "Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery." Eur J Cardiothorac Surg **23**(1): 97-102.
- 78 Julian, O. C., M. Lopez-Belio, et al. (1957). "The median sternal incision in intracardiac surgery with extracorporeal circulation; a general evaluation of its use in heart surgery." Surgery **42**(4): 753-61.

- 79 Kaplan, E. and P. Meier (1958). "Nonparametric estimation from imcomplete obser-
vation." J Am Stat Assoc **53**: 457-63.
- 80 Klesius, A. A., O. Dzemali, et al. (2004). "Successful treatment of deep sternal infec-
tions following open heart surgery by bilateral pectoralis major flaps." Eur J Cardio-
thorac Surg **25**(2): 218-23.
- 81 Kluytmans, J. A., J. W. Mouton, et al. (1995). "Nasal carriage of Staphylococcus au-
reus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery." J Infect Dis
171(1): 216-9.
- 82 Kluytmans, J. A., J. W. Mouton, et al. (1996). "Reduction of surgical-site infections
in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of Staphylococcus aureus."
Infect Control Hosp Epidemiol **17**(12): 780-5.
- 83 Knoferl, M. W., D. Jarrar, et al. (2001). "17 beta-Estradiol normalizes immune re-
sponses in ovariectomized females after trauma-hemorrhage." Am J Physiol Cell Phy-
siol **281**(4): C1131-8.
- 84 Ko, W., W. D. Lazenby, et al. (1992). "Effects of shaving methods and intraoperative
irrigation on suppurative mediastinitis after bypass operations." Ann Thorac Surg
53(2): 301-5.
- 85 Kohli, M., L. Yuan, et al. (2003). "A risk index for sternal surgical wound infection
after cardiovascular surgery." Infect Control Hosp Epidemiol **24**(1): 17-25.
- 86 Krohe, K. (2004). Analyse der Risikofaktoren zur Ausbildung einer Mediastinitis
nach herzchirurgischer Operation unter extrakorporaler Zirkulation. Halle (Saale),
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Dissertation.
- 87 Kuroczynski, W., A. Peivandi, et al. (2005). "Präoperative Risikofaktoren und sterna-
le Wundheilungsstörungen nach Herzoperationen mit Sternotomie im Erwachsenenal-
ter." Z Herz- Thorax -Gefäßchir(18): 32-36.
- 88 Kutsal, A., U. Ersoy, et al. (1989). "Complement activation during cardiopulmonary
bypass." J Cardiovasc Surg (Torino) **30**(3): 359-63.
- 89 Lee, A. B., Jr., G. Schimert, et al. (1976). "Total excision of the sternum and thoracic
pedicle transposition of the greater omentum; useful strategems in managing severe
mediastinal infection following open heart surgery." Surgery **80**(4): 433-6.
- 90 Lesourd, B. (2004). "Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly." J
Nutr Health Aging **8**(1): 28-37.
- 91 Li, E. N., N. H. Goldberg, et al. (2004). "Split pectoralis major flaps for mediastinal
wound coverage: a 12-year experience." Ann Plast Surg **53**(4): 334-7.

- 92 Linton, P. J. and K. Dorshkind (2004). "Age-related changes in lymphocyte development and function." Nat Immunol **5**(2): 133-9.
- 93 Loop, F. D., B. W. Lytle, et al. (1990). "J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care." Ann Thorac Surg **49**(2): 179-86; discussion 186-7.
- 94 Lorberboym, M., B. Medalion, et al. (2002). "99mTc-MDP bone SPECT for the evaluation of sternal ischaemia following internal mammary artery dissection." Nucl Med Commun **23**(1): 47-52.
- 95 Losanoff, J. E., A. D. Collier, et al. (2004). "Biomechanical comparison of median sternotomy closures." Ann Thorac Surg **77**(1): 203-9.
- 96 Losanoff, J. E., B. W. Richman, et al. (2002). "Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review." Eur J Cardiothorac Surg **21**(5): 831-9.
- 97 Losanoff, J. E., B. W. Richman, et al. (2002). "Risk analysis of deep sternal wound infection and mediastinitis in cardiac surgery." Thorac Cardiovasc Surg **50**(6): 385.
- 98 Lu, J. C., A. D. Grayson, et al. (2003). "Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery." Eur J Cardiothorac Surg **23**(6): 943-9.
- 99 Luckraz, H., F. Murphy, et al. (2003). "Vacuum-assisted closure as a treatment modality for infections after cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **125**(2): 301-5.
- 100 Lynch, W., P. G. Davey, et al. (1992). "Cost-effectiveness analysis of the use of chlorhexidine detergent in preoperative whole-body disinfection in wound infection prophylaxis." J Hosp Infect **21**(3): 179-91.
- 101 MacRury, S. M., C. G. Gemmell, et al. (1989). "Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients." J Clin Pathol **42**(11): 1143-7.
- 102 Malaponte, G., V. Bevelacqua, et al. (2002). "IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age." Nephrol Dial Transplant **17**(11): 1964-70.
- 103 Mangram, A. J., T. C. Horan, et al. (1999). "Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee." Infect Control Hosp Epidemiol **20**(4): 250-78; quiz 279-80.
- 104 Maret, A., J. D. Coudert, et al. (2003). "Estradiol enhances primary antigen-specific CD4 T cell responses and Th1 development in vivo. Essential role of estrogen receptor alpha expression in hematopoietic cells." Eur J Immunol **33**(2): 512-21.

- 105 Marggraf, G., R. Lefering, et al. (2005). "Clinical improvement of post-surgical mediastinitis under adjuvant therapy with an IGM-enriched immunoglobulin – appropriate results from the ATMI-study (adjuvant therapy of mediastinitis with immunoglobulins (Pentaglobin®) after cardiac surgery)." Thorac Cardiovasc Surg **53**(S1): V79.
- 106 Marggraf, G., F. H. Splittgerber, et al. (1999). "Mediastinitis after cardiac surgery--epidemiology and current treatment." Eur J Surg Suppl(584): 12-6.
- 107 McGregor, W. E., M. Payne, et al. (2003). "Improvement of sternal closure stability with reinforced steel wires." Ann Thorac Surg **76**(5): 1631-4.
- 108 McMahon, M. M. and B. R. Bistrian (1995). "Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus." Infect Dis Clin North Am **9**(1): 1-9.
- 109 McMurray, R. W., K. Ndebele, et al. (2001). "17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor." Cytokine **14**(6): 324-33.
- 110 Meier, P., E. Dayer, et al. (2005). "Dysregulation of IL-2/IL-2R system alters proliferation of early activated CD4+ T cell subset in patients with end-stage renal failure." Clin Nephrol **63**(1): 8-21.
- 111 Melling, A. C., B. Ali, et al. (2001). "Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial." Lancet **358**(9285): 876-80.
- 112 Merrill, W. H., S. A. Akhter, et al. (2004). "Simplified treatment of postoperative mediastinitis." Ann Thorac Surg **78**(2): 608-12.
- 113 Milano, C. A., K. Kesler, et al. (1995). "Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival." Circulation **92**(8): 2245-51.
- 114 Milton, H. (1897). "Mediasinal Surgery." Lancet **1**: 872-5.
- 115 Mishriki, S. F., D. J. Law, et al. (1990). "Factors affecting the incidence of postoperative wound infection." J Hosp Infect **16**(3): 223-30.
- 116 Mitra, A., M. M. Elahi, et al. (2004). "Composite plate and wire fixation for complicated sternal closure." Ann Plast Surg **53**(3): 217-21.
- 117 Molina, J. E., R. S. Lew, et al. (2004). "Postoperative sternal dehiscence in obese patients: incidence and prevention." Ann Thorac Surg **78**(3): 912-7; discussion 912-7.
- 118 Munoz, P., A. Menasalvas, et al. (1997). "Postsurgical mediastinitis: a case-control study." Clin Infect Dis **25**(5): 1060-4.
- 119 Nagachinta, T., M. Stephens, et al. (1987). "Risk factors for surgical-wound infection following cardiac surgery." J Infect Dis **156**(6): 967-73.

- 120 Naldini, A., E. Borrelli, et al. (1999). "Interleukin 10 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass: evidence of inhibition of Th-1-type responses." Cytokine **11**(1): 74-9.
- 121 Naldini, A., E. Borrelli, et al. (1995). "In vitro cytokine production and T-cell proliferation in patients undergoing cardiopulmonary by-pass." Cytokine **7**(2): 165-70.
- 122 Negri, A., J. Manfredi, et al. (2002). "Prospective evaluation of a new sternal closure method with thermoreactive clips." Eur J Cardiothorac Surg **22**(4): 571-5.
- 123 Nelson, D. R., T. B. Buxton, et al. (1990). "The promotional effect of bone wax on experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis." J Thorac Cardiovasc Surg **99**(6): 977-80.
- 124 Nishida, H., R. K. Grooters, et al. (1990). "Postoperative mediastinitis: a comparison of two electrocautery techniques on presternal soft tissues." J Thorac Cardiovasc Surg **99**(6): 969-76.
- 125 Nishida, H., R. K. Grooters, et al. (1991). "Discriminate use of electrocautery on the median sternotomy incision. A 0.16% wound infection rate." J Thorac Cardiovasc Surg **101**(3): 488-94.
- 126 Nolan, C. M., H. N. Beaty, et al. (1978). "Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes." Diabetes **27**(9): 889-94.
- 127 Noyez, L., J. A. van Druten, et al. (2001). "Sternal wound complications after primary isolated myocardial revascularization: the importance of the post-operative variables." Eur J Cardiothorac Surg **19**(4): 471-6.
- 128 Obdeijn, M. C., M. Y. de Lange, et al. (1999). "Vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis." Ann Thorac Surg **68**(6): 2358-60.
- 129 Oberholzer, A., M. Keel, et al. (2000). "Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific." J Trauma **48**(5): 932-7.
- 130 Offner, P. J., E. E. Moore, et al. (1999). "Male gender is a risk factor for major infections after surgery." Arch Surg **134**(9): 935-8; discussion 938-40.
- 131 Olsen, M. A., P. Lock-Buckley, et al. (2002). "The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different." J Thorac Cardiovasc Surg **124**(1): 136-45.
- 132 O'Mahony, L., J. Holland, et al. (1998). "Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production." Clin Exp Immunol **113**(2): 213-9.

- 133 Opal, S. M., T. D. Girard, et al. (2005). "The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients." Clin Infect Dis **41 Suppl 7**: S504-12.
- 134 Orenstein, A., E. Kachel, et al. (2005). "Treatment of deep sternal wound infections post-open heart surgery by application of activated macrophage suspension." Wound Repair Regen **13(3)**: 237-42.
- 135 Ottino, G., R. De Paulis, et al. (1987). "Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures." Ann Thorac Surg **44(2)**: 173-9.
- 136 Parish, M. A., T. Asai, et al. (1992). "The effects of different techniques of internal mammary artery harvesting on sternal blood flow." J Thorac Cardiovasc Surg **104(5)**: 1303-7.
- 137 Parisian, M. (1996). "Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study." J Thorac Cardiovasc Surg **111(6)**: 1200-7.
- 138 Perl, T. M. and J. E. Golub (1998). "New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infection rates: treating S. aureus nasal carriage." Ann Pharmacother **32(1)**: S7-16.
- 139 Pesanti, E. L. (2001). "Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure." Infect Dis Clin North Am **15(3)**: 813-32.
- 140 Raja, S. G. and G. D. Dreyfus (2005). "Internal thoracic artery: to skeletonize or not to skeletonize?" Ann Thorac Surg **79(5)**: 1805-11.
- 141 Ridderstolpe, L., H. Gill, et al. (2001). "Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality." Eur J Cardiothorac Surg **20(6)**: 1168-75.
- 142 Risnes, I., M. Abdelnoor, et al. (2001). "Sternal wound infections in patients undergoing open heart surgery: randomized study comparing intracutaneous and transcutaneous suture techniques." Ann Thorac Surg **72(5)**: 1587-91.
- 143 Robicsek, F., H. K. Daugherty, et al. (1977). "The prevention and treatment of sternum separation following open-heart surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **73(2)**: 267-8.
- 144 Rotter, M. L., S. O. Larsen, et al. (1988). "A comparison of the effects of preoperative whole-body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery. The European Working Party on Control of Hospital Infections." J Hosp Infect **11(4)**: 310-20.
- 145 Sakamoto, H., I. Fukuda, et al. (2003). "Risk factors and treatment of deep sternal wound infection after cardiac operation." Ann Thorac Cardiovasc Surg **9(4)**: 226-32.

- 146 San Juan, R., J. M. Aguado, et al. (2005). "Accuracy of blood culture for early diagnosis of mediastinitis in febrile patients after cardiac surgery." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **24**(3): 182-9.
- 147 Sarr, M. G., V. L. Gott, et al. (1984). "Mediastinal infection after cardiac surgery." Ann Thorac Surg **38**(4): 415-23.
- 148 Satta, J., J. Lahtinen, et al. (1998). "Options for the management of poststernotomy mediastinitis." Scand Cardiovasc J **32**(1): 29-32.
- 149 Sester, U., M. Sester, et al. (2000). "T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysis patients." Nephrol Dial Transplant **15**(8): 1217-23.
- 150 Seyfer, A. E., C. D. Shriver, et al. (1988). "Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries." Surgery **104**(5): 899-904.
- 151 Shafir, R., J. Weiss, et al. (1988). "Faulty sternotomy and complications after median sternotomy." J Thorac Cardiovasc Surg **96**(2): 310-3.
- 152 Sharma, R., D. Puri, et al. (2004). "A modified parasternal wire technique for prevention and treatment of sternal dehiscence." Ann Thorac Surg **77**(1): 210-3.
- 153 Shumacker, H. B., Jr. and I. Mandelbaum (1963). "Continuous antibiotic irrigation in the treatment of infection." Arch Surg **86**: 384-7.
- 154 Sima, A. A., S. J. O'Neill, et al. (1988). "Bacterial phagocytosis and intracellular killing by alveolar macrophages in BB rats." Diabetes **37**(5): 544-9.
- 155 Sjogren, J., R. Gustafsson, et al. (2005). "Clinical outcome after poststernotomy mediastinitis: vacuum-assisted closure versus conventional treatment." Ann Thorac Surg **79**(6): 2049-55.
- 156 Sofer, D., J. Gurevitch, et al. (1999). "Sternal wound infections in patients after coronary artery bypass grafting using bilateral skeletonized internal mammary arteries." Ann Surg **229**(4): 585-90.
- 157 Song, D. H., R. F. Lohman, et al. (2004). "Primary sternal plating in high-risk patients prevents mediastinitis." Eur J Cardiothorac Surg **26**(2): 367-72.
- 158 Song, D. H., L. C. Wu, et al. (2003). "Vacuum assisted closure for the treatment of sternal wounds: the bridge between debridement and definitive closure." Plast Reconstr Surg **111**(1): 92-7.
- 159 Stahle, E., A. Tammelin, et al. (1997). "Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors." Eur J Cardiothorac Surg **11**(6): 1146-53.

- 160 Swenne, C. L., C. Lindholm, et al. (2005). "Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft." J Hosp Infect.
- 161 Tammelin, A., A. Hambraeus, et al. (2002). "Mediastinitis after cardiac surgery: improvement of bacteriological diagnosis by use of multiple tissue samples and strain typing." J Clin Microbiol **40**(8): 2936-41.
- 162 Tang, A. T., S. K. Ohri, et al. (2000). "Novel application of vacuum assisted closure technique to the treatment of sternotomy wound infection." Eur J Cardiothorac Surg **17**(4): 482-4.
- 163 Toumpoulis, I. K., C. E. Anagnostopoulos, et al. (2005). "The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after coronary artery bypass grafting." Chest **127**(2): 464-71.
- 164 Trick, W. E., W. E. Scheckler, et al. (2000). "Modifiable risk factors associated with deep sternal site infection after coronary artery bypass grafting." J Thorac Cardiovasc Surg **119**(1): 108-14.
- 165 Upton, A., S. A. Roberts, et al. (2005). "Staphylococcal post-sternotomy mediastinitis: five year audit." ANZ J Surg **75**(4): 198-203.
- 166 Upton, A., P. Smith, et al. (2005). "Excess cost associated with Staphylococcus aureus poststernotomy mediastinitis." N Z Med J **118**(1210): U1316.
- 167 Uva, M. S., E. Braunberger, et al. (1998). "Does bilateral internal thoracic artery grafting increase surgical risk in diabetic patients?" Ann Thorac Surg **66**(6): 2051-5.
- 168 Vamvakas, E. C. and J. H. Carven (2000). "RBC transfusion and postoperative length of stay in the hospital or the intensive care unit among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the effects of confounding factors." Transfusion **40**(7): 832-9.
- 169 Wackenfors, A., R. Gustafsson, et al. (2005). "Blood flow responses in the peristernal thoracic wall during vacuum-assisted closure therapy." Ann Thorac Surg **79**(5): 1724-30; discussion 1730-1.
- 170 Wackenfors, A., J. Sjogren, et al. (2004). "Effects of vacuum-assisted closure therapy on inguinal wound edge microvascular blood flow." Wound Repair Regen **12**(6): 600-6.
- 171 Wan, S., J. L. LeClerc, et al. (1997). "Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation." Ann Thorac Surg **63**(1): 269-76.

- 172 Wang, F. D. and C. H. Chang (2000). "Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery." J Cardiovasc Surg (Torino) **41**(5): 709-13.
- 173 Werdan, K. (1999). "The overall concept: immunoglobulins as adjuvants for mediastinitis--does it make sense?" Eur J Surg Suppl(584): 33-8.
- 174 Wouters, R., F. Wellens, et al. (1994). "Sternitis and mediastinitis after coronary artery bypass grafting. Analysis of risk factors." Tex Heart Inst J **21**(3): 183-8.
- 175 Yamaguchi, H., H. Yamauchi, et al. (2001). "Diagnostic validity of computed tomography for mediastinitis after cardiac surgery." Ann Thorac Cardiovasc Surg **7**(2): 94-8.
- 176 Yoshii, S., S. Hosaka, et al. (2001). "Prevention of surgical site infection by antibiotic spraying in the operative field during cardiac surgery." Jpn J Thorac Cardiovasc Surg **49**(5): 279-81.
- 177 Zacharias, A. and R. H. Habib (1996). "Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection." Chest **110**(5): 1173-8.
- 178 Zerr, K. J., A. P. Furnary, et al. (1997). "Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations." Ann Thorac Surg **63**(2): 356-61.

9 THESEN

1. Die Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen ist eine schwerwiegende Komplikation mit langfristigen individuellen und weitreichenden ökonomischen Folgen. Die Inzidenz lag in unserer Studie bei 2,65 % und somit in einem mit den Literaturangaben vergleichbaren Bereich.
2. In 60 % der Mediastinitisfälle waren Staphylokokken nachweisbar. Weitere bedeutende Keime sind vor allem *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter cloacae* (je 8 %). In 24 % der Fälle wurden andere Erreger nachgewiesen. Eine kontinuierliche Reevaluierung des klinikeigenen Keimspektrums mit entsprechender Anpassung der Antibiotikaprophylaxe ist von zentraler Bedeutung in der Prophylaxe von Wundinfektionen nach herzchirurgischen Eingriffen.
3. Der Krankenhausgesamtaufenthalt der Mediastinitispatienten lag mit durchschnittlich 43 Tagen um 24 Tage höher als bei Patienten, die keine Mediastinitis entwickelten.
4. Die erfaßte 30-Tage-Letalität repräsentiert nicht das volle Ausmaß der Mediastinitisfolgen und liegt in unserer Studie bei 0 %.
5. Dreiundvierzig potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Mediastinitis nach herzchirurgischen Operationen wurden evaluiert. In der univariaten Analyse wurden das Gewicht, eine vorbestehende COPD, die Verwendung beider Arteriae mammae internae sowie ein intraoperativer FFP-Bedarf als Risikofaktoren identifiziert.
6. In der multivariaten Analyse hatten das Gewicht, eine vorbestehende COPD und die Verwendung beider Arteriae mammae internae als unabhängige Risikofaktoren Bestand. Pro Kilogramm Übergewicht erhöht sich das Mediastinitisrisiko um 3 % (OR = 1,03). Bei vorbestehender COPD steigt die Wahrscheinlichkeit zur Mediastinitisentwicklung um das 3,3fache (OR = 3,30), bei Verwendung beider Arteriae mammae internae um das 3,18fache (OR = 3,18).

7. Aus den ermittelten und in der Literatur vorgeschriebenen Risikofaktoren lassen sich vielfältige Optionen zur Mediastinitisprophylaxe ableiten und in die aktuellen prä- und postoperativen Abläufe herzchirurgischer Operationen integrieren. Eine Reduktion der Mediastinitisinzidenz und somit der weitreichenden persönlichen und ökonomischen Folgen läßt sich auf diese Weise erreichen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Bernd Daniel Alexander Koch
Geburtsdatum	15.05.1975
Geburtsort	Düsseldorf
Eltern	Dr. Michael Koch und Inge Koch, geb. Schäfer
Konfession	Evangelisch

Schulausbildung

1981 - 1985	Grundschule Düsseldorf-Wittlaer
1985 - 1994	Erzbischöfliches St. Suitbertus-Gymnasium, Düsseldorf-Kaiserswerth

Wehrersatzdienst

1994 - 1996	Diakoniewerk Düsseldorf Klinik für Hand- und Unfallchirurgie
-------------	---

Hochschulausbildung

1996 - 1998	Studium der Volkswirtschaftslehre an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
1998 - 2005	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Mai 2005	Approbation

Bisherige Beschäftigungen

11/2005 – 3/2007	Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Herzchirurgische Intensivstation
seit 04/2007	St. Barbara Hospital Duisburg-Neumühl Medizinische Klinik I

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle 27. September 2007

Daniel Koch

Erklärung über Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Halle 27. September 2007

Daniel Koch

Publikationen von Ergebnissen der Dissertation

Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients.

Journal of Cardiothoracic Surgery, 2007 May 20;2;23

Danksagung

Für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Dissertation an der Universitätsklinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg möchte ich dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Dr. med. R.-E. Silber, herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Claudius Diez und Dr. med. Jochen Börgermann für die Unterstützung und Betreuung im gesamten Verlauf der Arbeit. Sie standen mir mit ihrem Wissen und ihren Erfahrungen jederzeit zur Seite.

Des weiteren möchte ich Frau Wandrey, Herrn Mahler und dem Team des Archives des Universitätsklinikums Kröllwitz der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg für die Mithilfe bei der Beschaffung unzähliger Akten danken.

Meiner Lebensgefährtin, Frau Elissavet Athanasiou, danke ich für die stetige seelische und moralische Unterstützung sowie für das aufgebrachte Verständnis in Verlauf der Arbeit. Meinen Eltern danke ich für den Antrieb und das Interesse für diese Arbeit, welche eine zusätzliche Motivation in der gesamten Entstehung dieser Dissertation waren.