

**Aus dem Zentrum für Operative Medizin I
Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie
der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Emmeran Gams**

**Evaluierung eines autologen Thrombozytengels zur
prophylaktischen Behandlung von
Wundheilungsstörungen bei Hochrisikopatienten in der
Herzchirurgie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Philipp

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: PD Dr. Litmathe

Korreferent: Prof. Dr. Hohlfeld

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Geschichte der Herzchirurgie in Deutschland	6
1.2	Anfänge der offenen Herzchirurgie.....	6
1.3	Wundheilung und damit verbundene mögliche Probleme	8
1.4	Konsequenzen aus problematischen Wundheilungen.....	9
1.5	Risikofaktoren für eine problematische Wundheilung.....	10
1.6	Autologes Thrombozytengel gegen Wundheilungsstörungen	11
1.7	Fragestellung dieser Arbeit	12
2	Patienten, Material, Methoden	13
2.1	Das Patientenkollektiv	13
2.2	Das Gel	14
2.3	Der Separationsvorgang	14
2.4	Die Applikation des APG	17
2.5	Postoperative Beobachtung und Dokumentation	18
2.6	Definition von Wundheilungsstörungen/ Infektionen.....	20
2.7	Statistische Versuchsauswertung.....	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Präoperative Ergebnisse und Risikofaktoren	22
3.1.1	Alter.....	22
3.1.2	Gewicht und BMI.....	23
3.1.3	Diabetes Mellitus.....	23
3.1.4	NYHA – Klassifikation und Rauchen	23
3.1.5	Nierenfunktionsstörungen und Kreatinin	24
3.1.6	Ejektionsfraktion (EF) und Angina pectoris	24
3.1.7	PaVK und COPD.....	25
3.1.8	Apoplex, Myokardinfarkt und Voroperationen am Herzen.....	26
3.1.9	Arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie.....	26
3.1.10	Dringlichkeit der Operation.....	26
3.1.11	Weitere Erkrankungen	27
3.1.12	Medikamente.....	28
3.1.13	Laborwerte	28
3.1.14	Kumulatives Risikoprofil	29
3.2	Intraoperative Ergebnisse	30
3.2.1	Bypasses.....	31
3.2.2	Klappenersatz	31
3.2.3	IABP	31
3.2.4	Operationszeiten	32
3.2.5	Rektaltemperatur.....	33

3.2.6	Transfusionen	33
3.2.7	Katecholaminunterstützung.....	34
3.3	Postoperative Ergebnisse	35
3.3.1	Rektaltemperatur bei Ankunft auf der Intensivstation	35
3.3.2	Beatmungsdauer.....	35
3.3.3	Dauer des Intensivstationaufenthalts	37
3.3.4	Drainagen.....	38
3.3.5	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	39
3.3.6	NYHA - Klassifikation	41
3.3.7	Todesfälle.....	42
3.4	Wundheilung	44
3.4.1	Wundheilungsstörung	44
3.4.2	Dokumentation der Wund- und Knochenheilung am Sternum	47
3.4.3	Dokumentation der Wundheilung am Bein	49
3.4.4	Schmerzen und Schmerzmittelverbrauch	50
3.4.5	Mikrobiologie	52
3.5	Fotodokumentation.....	53
3.5.1	Regelrechte Wundheilung	53
3.5.2	Leichte Wundheilungsstörung am Gefäßentnahmebett	56
3.5.3	Schwere Wundheilungsstörung am Gefäßentnahmebett.....	57
3.5.4	Leichte WHST an der Sternotomiewundfläche.....	60
3.5.5	Schwere WHST an der Sternotomiewundfläche	61
3.6	Zusammenfassung der wesentlichen Befunde.....	62
4	Diskussion	64
4.1	Die Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen	64
4.1.1	Diabetes Mellitus.....	64
4.1.2	Adipositas.....	68
4.1.3	Diabetes und Adipositas	70
4.1.4	Periphere arterielle Verschluss Krankheit	71
4.1.5	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	71
4.1.6	Nierenfunktionsstörungen	72
4.1.7	Allogene Bluttransfusionen	72
4.1.8	Wundheilungsstörungen im Vergleich.....	74
4.1.9	Zusammenfassung der Teilergebnisse	77
4.1.10	Risikofaktoren in APG- versus Kontrollgruppe	77
4.2	Das autologe Thrombozytengel.....	78
4.2.1	Wundheilung und die Rolle der Thrombozyten	78
4.2.2	Blutverluste	80
4.2.3	Wundheilungsfördernde Eigenschaften des APG	82
4.2.4	Antiinfektiöse Eigenschaften des APG.....	83
4.2.5	APG und sein Einfluss auf die Inzidenz von WHST	85
4.2.6	APG-vermittelte Schmerzreduktion	86

4.2.7	APG und ICU- & Krankenhausaufenthaltsdauer	88
4.3	Bewertung der Studie und des APG.....	88
4.4	Alternative Präventionsansätze	90
4.5	Schlussfolgerung.....	92
5	Zusammenfassung	94
5.1	Ansatz	94
5.2	Arbeitshypothese.....	95
5.3	Vorgehensweise.....	95
5.4	Ergebnisse	96
5.5	Schlussfolgerungen.....	97
6	Literatur	99
7	Curriculum Vitae	108
8	Danksagung.....	109

1 Einleitung

1.1 *Geschichte der Herzchirurgie in Deutschland*

Im Jahre 2004 wurden nach Angaben der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung in der Herzchirurgie mit 44.653 isolierten Koronar-, 10.479 isolierten Aortenklappen- und 7.428 kombinierten Koronar- und Aortenklappenoperationen mindestens 62.560 Menschen in Deutschland einem so genannten offenen herzchirurgischen Eingriff unterzogen.¹ Diese heute zur Routine zählenden Eingriffe sind erst durch die Pionierarbeit von John Gibbon möglich geworden. Er setzte im Jahre 1953 in Philadelphia/ USA nach jahrzehntelanger weltweiter Forschung erstmals eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgreich bei der Behandlung eines Menschen ein und verschloss bei einer 18-jährigen Patientin einen Vorhofseptumdefekt.

Im Februar 1958 nutzte man Gibbons wissenschaftliche Vorleistungen in Marburg und führte bei einer 30-jährigen Patientin mit Vorhofseptumdefekt und Pulmonalstenose die erste erfolgreiche Herz-Operation mit Hilfe der HLM in Deutschland durch.²

Die Entwicklung der HLM ermöglichte es, komplexe Operationen am Herzen durchzuführen, wie z.B. die vollständige Korrektur von Herzklappenfehlern. Die chirurgische Behandlung von Vitien – und im weiteren Verlauf der Koronarterien – erfordert filigrane Technik auf kleinstem Raum, die unter Bedingungen eines ständig pulsierenden Herzens in der Regel nicht durchführbar ist.

1.2 *Anfänge der offenen Herzchirurgie*

Der Weg der Herzchirurgie vollzog sich nicht als Einbahnstraße. C.W. Lillehei entwickelte zwischen 1954 und 1955 die „cross-circulation“ und operierte bei 45 Kindern erstmals erfolgreich Vorhofseptumdefekte und Fallotsche Tetralogien. Lillehei hatte die Idee, den Kreislauf der jungen Patienten mit dem eines Elternteils zusammen zu schließen und so die Herz- und Lungenfunktion der Kinder zu unterstützen²⁻⁵. Diese anfängliche und technisch aufwendige Methode musste wegen der hohen (50%) postoperativen Letalität und des inakzeptabel hohen Risikos einer bis zu 200%igen Mortalität – nämlich der des Kindes und eins Elternteils – der durch Gibbon entwickelten Herz-Lungen-Maschine weichen.

Schon 1953 gelang es John H. Gibbon Jr. nach 23 Jahren Entwicklungsarbeit erstmals für 26 Minuten bei einer Vorhofseptum-Operation die Herz- und Lungenfunktion vollständig durch eine Maschine zu ersetzen.

Das Grundprinzip der auch heute noch im Einsatz befindlichen HLM ist einfach:

Durch zwei Kanülen wird das vollheparinisierte venöse Blut aus den Hohlvenen in einen Oxygenator und durch eine Pumpe über eine arterielle Kanüle sauerstoffangereichert in die aufsteigende Aorta zurückbefördert. In Gibbons HLM übernahmen ein Filmoxygenator und eine mechanische Rollerpumpe diese Funktionen. Schaumoxygenatoren und - bei modernen HLM - Membranoxygenatoren haben durch verbesserte Arterialisierungseigenschaften die Filmoxygenatoren abgelöst. In den derzeit verwendeten Oxygenatoren sind zusätzlich Wärmetauscher integriert, die durch tiefe Ganzkörperhypothermie den Sauerstoffbedarf des Organismus herabzusetzen vermögen. Diese Blutkühlung ersetzt damit die ursprüngliche, wesentlich aufwändigere Oberflächenhypothermie. Um die mechanische Zerstörung korpuskulärer Blutbestandteile (vor allem der Erythrozyten) zu minimieren, wurde die Rollerpumpe zunehmend durch Zentrifugalpumpen ersetzt.^{2,6-9}

Nach Abklemmen der Aorta distal der Koronarienabgänge wird das leer schlagende und nicht perfundierte Herz pharmakologisch mit einer kristalloiden Kardioplegielösung stillgelegt (Kardioplegie und Unterdrückung energieverbrauchender elektrischer Vorgänge).

Durch die Myokardprotektion und Hypothermie lässt sich der Sauerstoffbedarf von 3 ml/ min/ 100 g Herzgewicht beim leergeschlagenen Herzen auf 0,1 - 0,2 ml/ min/ 100 g Herzgewicht (bei 17°C Myokardtemperatur) senken. Dies ermöglicht eine Ischämietoleranz von bis zu 3 Stunden und schafft damit die Voraussetzung für längere und komplexe Operationen.²

Heute ist diese Art der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) die Methode der Wahl bei der Korrektur erworbener und angeborener Klappenfehler, bei der Ausschaltung thorakaler Aortenaneurysmen, bei Thrombendarteriektomien (z.B. Trendelenburg-OP), bei Herz- sowie Herz-Lungen-Transplantationen und bei den meisten Koronaroperationen.

Das zahlenmäßig größte Einsatzgebiet der HLM ist heute naturgemäß die Koronarchirurgie. Neben den interventionellen Katheterverfahren ist die aortokoronare Bypass OP (ACB) die einzige wirklich Erfolg versprechende, nicht konservative Behandlungsmöglichkeit der koronaren Herzkrankheit (KHK). Bei dieser Art der Operation werden Koronarstenosen mittels (in der Regel) autologen venösen oder arteriellen Gefäßen überbrückt, um die Sauerstoffversorgung des Myokards wiederherzustellen. In Abgrenzung zur interventionellen Therapie gelten hochgradige Hauptstammstenosen und komplexe Dreigefäßerkrankungen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu den Domänen der koronaren Bypass-Chirurgie. Dabei wird nach medianer Sternotomie der Herzbeutel eröffnet und die EKZ etabliert. Die Revaskularisation distal der Stenose (bzw. des Verschlusses) wird durch aortokoronare Venenbypasses (ACVB) mit der Vena saphena magna (VSM) oder durch arterielle Bypasses mit der (meist linken) Arteria mammaria interna (IMA), einer A. radialis oder einer anderen Arterie durchgeführt. Nach Verschließen des Herzbeutels wird in der

Regel das Brustbein mittels Drahtcerclagen readaptiert, und danach eine resorbierbare Faszien-subkutan- und eine Hautnaht angeschlossen.

1.3 Wundheilung und damit verbundene mögliche Probleme

Grundsätzlich vollzieht sich die Heilung der Wunde in drei Abschnitten: Zunächst erfolgt die zwei bis drei Tage andauernde inflammatorische Phase, dann die etwa dreiwöchige Proliferationsphase und abschließend die bis zu zwei Jahren währende Remodeling Phase. Die inflammatorische Phase umfasst die Periode zwischen Erreichen der Hämostase innerhalb der ersten drei bis fünf Minuten und der Fibrinolyse nach 48 bis 72 Stunden. Diese frühe Phase ist zunächst durch die Funktion der Thrombozyten gekennzeichnet. Neben ihrer Aufgabe bei der Gerinnung haben sie beschleunigenden Charakter bei der Wundheilung. Sie sezernieren Wachstumsfaktoren, wie den „platelet-derived growth faktor“ (PDGF), den „transforming growth faktor- β “ (TGF- β), den „epidermal growth faktor“ (EGF) und den „vascular endothelial growth faktor“ (VEGF). Durch diesen Prozess werden unter Mithilfe des Komplementsystems chemotaktische Botenstoffe aktiviert, die zu einer Einwanderung von Leukozyten und Fibroblasten in das Wundgebiet führen. Vor allem neutrophile Granulozyten und Makrophagen übernehmen die Beseitigung von Fremdpartikeln und Bakterien. Eine andere wichtige Funktion der Makrophagen besteht in einer fortdauernden Produktion von PDGF, VEGF und den TGF- β , die wieder weitere Leukozyten aktivieren, und andererseits die Angiogenese und Entwicklung des Granulationsgewebes initiieren. Damit wird die Proliferationsphase erreicht, die durch die Wiederherstellung des Gewebes gekennzeichnet ist. Die in die Wunde eingewanderten Epithelzellen (EGF, TGF, „keratinocyt growth faktor“(KGF)) wachsen, die Blutversorgung wird durch Re- und Neovaskularisierung (u.a. VEGF + TGF- β + Angiogenin) wiederhergestellt und, angeregt vor allem durch PDGF und TGF- β , wird das verletzte Gewebe durch Fibroplasie und Granulationsgewebe verstärkt. Durch Zusammenziehen wird die Wunde deutlich verkleinert und vor Infektionen geschützt. In der Remodeling-Phase setzt sich die Retraktion fort (TGF- β 1+2 + PDGF). Das zellreiche Gewebe weicht als Folge des Ummodellierens allmählich dem maßgeblich zugfesteren kollagenreichen und zellarmen Narbengewebe. Dieser Prozess kann einige Monate bis Jahre dauern und ergibt eine Wundfestigkeit von etwa 80 Prozent des ursprünglichen Wertes.¹⁰

Bei komplexen Operationen wie der Koronarchirurgie gibt es eine Vielzahl potentieller intra- und postoperativer Komplikationen. Zu den intraoperativen Komplikationen zählen u.a. Anästhesie-, Transfusionszwischenfälle, Fehlfunktionen der EKZ (z.B. Oxygenatorthrombose) oder sonstige Thrombosen bzw. Embolien. Postoperativ kann es zu

kardialen (akutes Kreislaufversagen, kardiale Dekompensation, Nahtabriss) und pulmonalen (Atelektasen, Pneumonien) Zwischenfällen, Sepsis, Abstoßungsreaktionen (z.B. bei allogenen Gefäßtransplantaten), Wundheilungsstörungen oder -infektionen und Nachblutungen kommen. Durch aseptisches Arbeiten, gründliches Operationsmanagement und erfahrenes Personal lassen sich viele dieser unerwünschten Folgen verhindern. Auch heute stellt ein Großteil der Komplikationen in der Koronarchirurgie trotz aller Sorgfalt noch die Wundheilungsstörung dar, die aufgrund möglicher sekundärer Komplikationen wie Mediastinitis und Sepsis gefürchtet ist.

In der Literatur schwanken die Angaben zur Inzidenz der Wundheilungsstörungen (WHST) zwischen 2,1 und 16 %¹¹⁻¹³. Zu unterscheiden sind dabei oberflächliche (SSWI, superficial sternal wound infection) und tiefe (DSWI, deep sternal wound infection) sternale Wundheilungsstörungen nach der medianen Sternotomie und diejenige im Bereich der Gefäßentnahmestelle (DSI, donor site infection) (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten; V. saphena magna).

Das Risiko für das Auftreten von DSI wird mit 4 bis 8%¹²⁻¹⁵ angegeben, das der sternalen WHS (SWI, sternal wound infektion) liegt etwa zwischen 1,5 und 10 %.^{12,13,16-21}

Die SSWI unter den sternalen WHST treten mit 1 bis 8 % in der Regel häufiger auf als die DSWI mit 1 bis 2,5 %.^{12,13,16,19-21}

1.4 Konsequenzen aus problematischen Wundheilungen

Hollenbeak konnte bereits im Jahre 2000 zeigen, dass bei Patienten mit einer tiefen sternalen WHST im Vergleich zu Patienten ohne WHST im ersten Jahr nach der Operation die Mortalität von 0,6 % auf 22 % und die durchschnittliche postoperative Liegezeit um 20 Tage ansteigt. Die Behandlung der Infektion und deren Folgen verursachen im Durchschnitt 20.000 US-Dollar Mehrkosten, bei verstorbenen Patienten sogar 60.000 US-Dollar.²²

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine europäische Studie. Diese ergab, dass bei DSWI die Mortalität signifikant höher war als in der SSWI- und der Kontrollgruppe (19,2 % vs. 0 % und 4,5 %). Die Liegedauer verlängerte sich von 12 Tagen in der Kontrollgruppe auf 33 in der SSWI-Gruppe und 47 Tage in der DSWI-Gruppe. Die Mehrkosten erhöhten sich dementsprechend um 3.740 € bzw. 6850 €.²³

Ungeachtet der indirekten Kosten und der geminderten Lebensqualität der Patienten ergibt sich hieraus die Notwendigkeit der dringenden Suche nach den Ursachen, den

Risikofaktoren und nach Methoden, Wundheilungsstörungen nach herzchirurgischen Operationen zu vermeiden.

1.5 Risikofaktoren für eine problematische Wundheilung

In der jüngeren Vergangenheit gab es zahlreiche Untersuchungen zu den Risikofaktoren bei Koronaroperationen. Inzwischen hat sich eine ganze Reihe ungünstig beeinflussender Faktoren herauskristallisiert.

Als weit verbreiteter Risikofaktor ist zunächst die Adipositas zu nennen (Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/ m²). Obwohl das Übergewicht lange als genereller Risikofaktor für Komplikationen bei ACB-Operationen galt, haben Studien gezeigt, dass ein adverser Effekt lediglich bei der Wundheilung auftritt. Es stellt einen unabhängigen Risikofaktor für SSWI und DSWI²⁴⁻²⁹ und DSI²⁶ dar. Hingegen ist Übergewicht kein Risikofaktor für postoperative Mortalität oder Morbidität. Es hat sich sogar gezeigt, dass ein positiver Einfluss bezüglich Nachblutungen besteht^{24,25}. Lediglich für extremes Übergewicht (BMI ≥ 40 kg/ m²) konnte eine erhöhte operative Mortalität nachgewiesen werden.²⁷

Diabetes mellitus hingegen ist nicht nur ein signifikanter Risikofaktor für DSI^{11,30}, SSWI und DSWI^{11,30-32}, sondern auch für die Gesamt-Mortalität^{11,30-32}. In einigen Studien treten diese Effekte unabhängig nur bei insulinabhängigen Diabetikern auf^{20,21,31,33}, in einer anderen auch bei mit oralen Antidiabetika eingestellten Patienten, dort jedoch mit niedrigerer Inzidenz als bei Insulinabhängigen.¹¹

Weitere *präoperative* unabhängige Risikofaktoren sind Rauchen^{16,19,20,34}, NYHA (New York Health Association) \geq III^{17,20}, hohes Alter^{24,35} (≥ 60 ³⁶, ≥ 75 Jahre^{14,20}), paVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)^{15,20,33,37,38}, COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)^{24,28,38-40}, Nierenerkrankungen (Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, Nephropathie)^{18,22,38,41,42}, vorausgegangene cerebrovaskuläre Ereignisse¹⁴, präoperative hämodynamische Instabilität⁴¹, niedrige Ejektionsfraktion³⁸, frische^{33,34} oder frühere Herzinfarkte²⁸, pectanginöse Beschwerden (CCS (Canadian Cardiovascular Society) ≥ 3 ⁴³; instabile Angina³⁴), Bindegewbserkrankungen (Connective tissue disease)²², Dyslipidämien³⁴ und das weibliche Geschlecht (SWI^{16,44,45}, DSI^{14,15}). Eine andere Studie sieht das männliche Geschlecht als Risikofaktor für DSWI.⁴⁶

Als *perioperative* unabhängige Faktoren wurden ermittelt: Reexploration^{18,37,47} bei Mediastinitis²¹ und Blutung^{17,22,48}, Notfall-Operation^{38,49}, gleichzeitiger Klappenersatz bei CABG⁴⁹, Anzahl der Bypasses¹⁷, Operationsdauer^{47,48,50} (≥ 180 Minuten³⁷). Das Risiko des bilateralen Einsatzes der Arteria mammaria interna (IMA) ist in der Literatur widersprüchlich. Während einige Studien dieses Vorgehen – vor allem bei Diabetikern^{33,50} – als unabhängigen

Risikofaktor für WHST ansehen^{17,20,37,41,44,46,47}, fanden andere Studien keine signifikanten Unterschiede für die Inzidenz von WHST^{39,51}.

Als unabhängig *postoperative* Faktoren gelten verlängerte mechanische Beatmung^{17,20} (≥ 24 ^{33,34}, ≥ 48 ³⁶, ≥ 72 Stunden³⁷), Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (≥ 2 Tage³⁴, ≥ 5 Tage³⁷), der Einsatz positiv inotroper Medikamente^{34,47}, Notwendigkeit postoperativer Dialyse⁴⁴, der Einsatz einer IABP (intraaortale Ballonpumpe)^{15,49}, Sepsis⁴¹, und der Einsatz von Bluttransfusionen^{21,28,45} (Erythrozytenkonzentrate (EK): ≥ 4 ^{16,19}, ≥ 5 ¹⁴, ≥ 6 ¹⁹ oder Thrombozytenkonzentrate (TK): ≥ 2 ^{16,19}).

1.6 Autologes Thrombozytengel gegen Wundheilungsstörungen

Vor allem Patienten mit einer Kombination der genannten Risikofaktoren weisen demnach eine erhöhte Inzidenz für WHST auf. Bei diesen so genannten „*Hoch-Risiko-Patienten*“ werden viele Anstrengungen unternommen, Mittel und Methoden zu finden, die Komplikationsraten zu senken, z.B. detailliert aseptische Wundpflege, physikalische Verhaltensmaßregeln, Tragen von Sternumwesten.

Ein relativ neuer Ansatz zur Verminderung von Wundkomplikationen stellt der Einsatz eines autologen Thrombozytengels (APG) dar, das aus patienteneigenem Blut separiert und intraoperativ beim Wundverschluss auf die Wundränder und das Sternum aufgetragen wird. Der zugrunde liegende Mechanismus beinhaltet, dass die im Gel enthaltenen Thrombozyten und Leukozyten hohe Konzentrationen von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (v.a. PDGF, TGF- β , VEGF, EGF) in das Wundgebiet sezernieren. Diese initiieren ihrerseits eine schnellere Hämostase und parallel eine akzellerierte Chemotaxis von Fibroblasten und weiteren Leukozyten. Es resultiert eine beschleunigte Angiogenese, Elimination von Keimen und Formation von Granulationsgewebe.

Letztendlich erhofft man sich durch den Einsatz des APG eine schnellere und effektive Wundheilung von Weichteilen und Knochen, einen besseren Wundschluss und vor allem eine signifikante Senkung von Wundheilungsstörungen. Sekundär erwartete Effekte sind die Reduktion von Schmerzen, des Schmerzmittelverbrauchs, Infektionen und Narbenformation, sowie die positive Beeinflussung der Drainagemenge und des Bluttransfusionsverbrauchs.

Im Endeffekt soll dadurch eine Verbesserung der Versorgungs- und Lebensqualität, eine Reduktion der Liegezeiten und eine Verminderung von stationären und ambulanten Verlaufskosten erreicht werden.

Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichts- sowie der Plastischen Chirurgie wurden bereits gute, viel versprechende Erfahrungen berichtet. Studien beschreiben eine verbesserte und

schnellere Osteoneogenese und Wundheilung, sowie die Reduktion adverser Ereignisse (Schmerzen, Schwellung) und kürzere Erholungszeiten.⁵²⁻⁵⁶

1.7 Fragestellung dieser Arbeit

Zum Nachweis der Effektivität des autologen Thrombozytengels auch in der Herzchirurgie wurde eine prospektiv randomisierte Studie an einer Gruppe von Hoch-Risiko-Patienten durchgeführt, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterziehen mussten. Im Einzelnen sollten hierbei folgende Fragen geklärt werden:

- (1) Gelingt es, die Inzidenz von WHST und Infektionen mit Hilfe des Gels zu reduzieren?
- (2) Welche Auswirkungen ergeben sich auf die Nachbehandlung und Liegedauer unter besonderer Beleuchtung postoperativer Sekundärkomplikationen?
- (3) Welche Auswirkungen zeigen sich in Bezug auf postoperative Schmerzen und den damit in unmittelbarem Zusammenhang stehenden Schmerzmittelverbrauch?

2 Patienten, Material, Methoden

Bei der vorliegenden Erhebung handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, Doppelblindstudie. Nach einer Planungsphase, in der die logistischen Voraussetzungen geschaffen wurden, begann die Datenerfassung am 22. September 2004 und reichte bis zum 02. April 2007 (40. postoperativer Tag des letzten Patienten).

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden eingehend über den Inhalt und ihre persönlichen Konsequenzen einer Teilnahme aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Selbstverständlich lag vor Beginn der Studie eine Genehmigung der zuständigen Ethikkommission vor.

Im Rahmen der doppelten Verblindung wurden die Patienten und der Versuchshelfer¹ nicht über die jeweilige Zuteilung zur Studien- oder Kontrollgruppe informiert. Diese Angaben waren lediglich dem Versuchsauswerter² und dem Studienleiter³ bekannt.

2.1 Das Patientenkollektiv

An der vorliegenden Studie haben 44 Personen (13 Patientinnen und 31 Patienten) im Alter zwischen 45 und 84 Jahren teilgenommen, bei denen in der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (UKD) eine konventionelle aortokoronare Bypass-Operation unter medianer Sternotomie durchgeführt wurde. Die Patienten wurden aus einer speziell ermittelten Hoch-Risiko-Gruppe rekrutiert. Zu den Risiko-Kriterien, von denen mindestens Diabetes und Übergewicht vorhanden sein mussten, gehören:

- Diabetes Mellitus
- Übergewicht (BMI mindestens $> 25 \text{ kg/ m}^2$, wünschenswert $\geq 30 \text{ kg/ m}^2$)
- Rauchen
- paVK und
- NYHA III - IV

¹ Stationsarzt, der die Wundheilung beurteilt/ benotet

² Durchführung der Studie und Herstellung des APGs, Datenerhebung & -dokumentation, Auswertung

³ Durchführung des Losentscheides [Verum- vs. Kontrollgruppe]; Organisation und Leitung

Als Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Studie Notfalloperationen, Re-Operationen (Blutung oder Ausräumung einer Infektion), das Vorliegen einer aktiven Endokarditis, Pneumonie oder anderen Lungeninfektionen, Drogenabhängigkeit, Alter <18 Jahren, Schwangerschaft, eine kritisch verminderte Thrombozytenzahl und eine HIV-Infektion festgelegt.

Es wurden zwei Gruppen unterschieden:

- (1) Die Kontroll-Gruppe bestand aus 22 Patienten und wurde konventionell therapiert
- (2) Die 22 Patienten der APG-Behandlungsgruppe (Autologous Platelet Gel/ Studiengruppe) wurden in der Operation prophylaktisch mit autologem Thrombozytengel behandelt

Nach Identifizierung des Risikoprofils, Aufklärung durch einen Arzt und Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde am Tag vor der Operation durch das Los entschieden, ob der Patient der Kontroll- oder der Versuchsgruppe zugeteilt wird. Über das Ergebnis dieser Zuordnung wurde der Patient nicht informiert (Verblindung).

2.2 Das Gel

Bei dem APG handelt es sich um ein streng autologes Produkt. Aus 104 ml Vollblut des Patienten wurde durch Zentrifugieren ein thrombozytenreiches Plasma (PRP, platelet rich plasma) generiert. Ein Teil dieses PRP wurde zu autologem Thrombin umgewandelt, der Rest mit dem gewonnenen Thrombin zu autologem Thrombozytengel gemischt. Das fertige Gel enthält Thrombin, eine um das Sechsfache erhöhte Konzentration Thrombozyten und ebenfalls zahlreiche Leukozyten.

Nach diesem Separationsvorgang wurde das APG intraoperativ auf die sternalen, subkutanen und peripheren Wundregionen appliziert. Eine große Menge funktionsbereiter Thrombozyten, Thrombin und Leukozyten können an der gewünschten Stelle ihre Wirkung entfalten. Zahlreiche Wachstumsfaktoren und Zytokine (PDGF, TGF- β , VEGF, EGF) werden sezerniert, für die eine Beschleunigung der Wundheilung postuliert wird.

2.3 Der Separationsvorgang

Präoperativ wurden dem Patienten mit zwei 60ml-Spritzen jeweils 52 ml Vollblut entnommen. Um dem Patienten eine zusätzliche Venenpunktion und damit mögliche Infektionsquelle zu ersparen, erfolgte die Blutentnahme erst beim narkotisierten Patienten während der

konventionellen operativen Einleitung durch einen Anästhesisten aus dem zentralen Venenkatheter oder einem peripheren venösen Zugang. Dem Vollblut wurden unter ständigem Schütteln je 8 ml Calcium-Citrat (ACD-A) zugesetzt, um eine Gerinnung des Blutes in den Spritzen zu verhindern.

Für den Separationsvorgang benutzen wir mit dem Magellan™ Autologous Platelet Separator® (Fa. Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) eine 47 x 32 x 44 cm große, 11kg schwere, transportable Zentrifuge mit einer Einweg-Separator-Kammer. Die sterile Separator-Kammer kann bei einem Patienten bis zu drei mal verwendet werden (laut Herstellerangaben) und wird über zwei Schläuche mit einer 60-ml- und einer 10-ml-Spritze verbunden. Die Spritzen sind an Spritzenpumpen gekoppelt, in denen je ein Kolben für die automatische Be- und Entladung der Spritzen sorgt.

Wenn die Einweg-Separator-Kammer eingelegt ist, werden die erste 60-ml-Spritze mit dem Vollblut und eine neue 10-ml-Spritze für das PRP mit den Schläuchen verbunden.



Abbildung 1: Magellan Autologer Thrombozyten Separator

Das Gerät enthält verschiedene Programme für variable PRP-Produktvolumina zwischen 3 und 10 ml. Damit assoziiert sind unterschiedliche Thrombozytenkonzentrationen im PRP.

Wir haben den Separator für die Verwendung von 6ml PRP-Produkt eingestellt. Dadurch erhalten wir mit dem Einsatz von 52-ml-Vollblut eine etwa sechsfache Erhöhung der Thrombozytenkonzentration über den Basiswert [Diagramm 1].

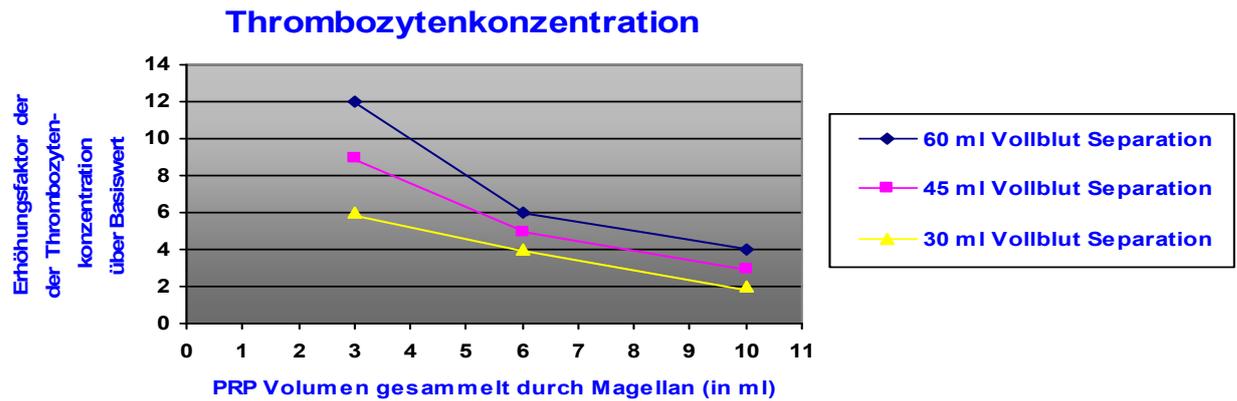


Diagramm 1: Thrombozytenkonzentration in Abhängigkeit von PRP- und Vollblutvolumen

Mit Beginn des Separationsvorgangs wird das Vollblut automatisch vollständig in die Separationskammer gefüllt. Während der Befüllungsphase hat die Zentrifuge eine Geschwindigkeit von 1000 rounds per minute (rpm) [Abb.2]. Es folgt die zweite Phase mit einer Geschwindigkeit von 2800 rpm (softspin) [Abb.3]. Ein Sensor in der Spitze der Zentrifuge erkennt anhand der Erythrozyten-Plasma Relation, wann die dritte Phase mit 3800 rpm (hardspin) gestartet werden muss [Abb.4]. Hat sich zentral der Erythrozytenbande in der Kammerspitze eine Schicht Thrombozyten formiert, ist der Separationsvorgang beendet [Abb.5]. Der Separator pumpt nun das thrombozytenarme Plasma (PPP, platelet poor plasma) in die 60-ml-Spritze zurück und das PRP in die kleine 10-ml-Spritze. Die 60-ml-Spritze mit dem PPP wird entsorgt und die zweite Spritze mit dem Vollblut angeschlossen. Nachdem die Spritze mit dem PRP durch eine neue 10-ml-Spritze ersetzt wurde, wiederholt man den Separationsvorgang.



Abbildung 2: Befüllungsphase



Abbildung 3: Softspin

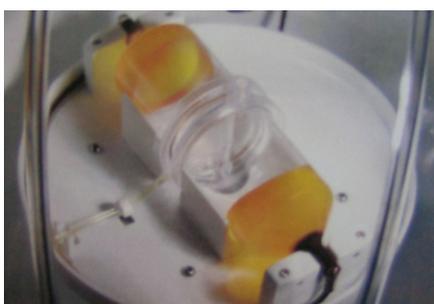


Abbildung 4: Hardspin



Abbildung 5: Ende der Separation

2.4 Die Applikation des APG

Die zweimal 6 ml PRP werden steril im Operationssaal zu APG weiterverarbeitet. Dazu benötigt man das Magellan™ Serum Dispenser Kit mit einem 30-ml-Probenbehälter, einer 12-ml-PRP-Spritze, einer 3-ml-Spritze zur Serumgewinnung und einer 3-ml-Spritze mit angeschlossenem Filter zur Serumabgabe sowie einen Dispenser-Handgriff, eine Doppelkolbenklemme und einen Sprühaufsatz (alternativ: Kanülenspitze) für die spätere Applikation.

Am Operationstisch werden die zwei Spritzen mit dem jeweils 6 ml PRP steril in den 30-ml-Probenbehälter injiziert. Die 3-ml-Spritze zur Serumgewinnung wird vollständig (3 ml) mit PRP befüllt und etwa zehn Sekunden kräftig geschüttelt. Durch den Kontakt des PRP mit Glasfasern in der Spritze wird eine Gerinnung induziert und thrombinreiches PRP gebildet. Das restliche PRP aus dem 30-ml-Probenbehälter wird mit der 12-ml-Spritze aufgezogen. Nach mindestens zehn, höchstens jedoch zwanzig Minuten wird ein Gerinnsel in der 3-ml-Spritze sichtbar; dieser Vorgang kann durch Erwärmung der Spritze in der Hand verkürzt werden. Sobald das Gerinnsel sichtbar ist, wird die mit PRP gefüllte 3-ml-Spritze zur Serumgewinnung mit der zweiten 3-ml-Spritze zur Serumabgabe über den Filter miteinander verbunden und der Inhalt herübergepresst. Die Feststoffe verbleiben im Filter, der zusammen mit der leeren Spritze zur Serumgewinnung entfernt wird. Die Spritze zur Serumabgabe enthält nun thrombinreiches Serum. Die 12-ml-Spritze mit dem PRP und die 3-ml-Spritze mit dem Thrombin werden mit dem Dispenser-Handgriff, der Doppelkolbenklemme und einem Sprühaufsatz verbunden und dem Operateur übergeben. Durch Herabdrücken des Kolbens werden PRP und Thrombin vermischt, so zum APG aktiviert und auf den Sternalknochen bzw. die subkutane Wunde gesprüht. Das Gel wurde hierbei gleichmäßig zu 50% auf das Sternum und 50% auf die Gefäßentnahmestelle appliziert.



Abbildung 6: APG-Applikator mit Kanülenspitze

2.5 Postoperative Beobachtung und Dokumentation

Postoperativ erfolgte die tägliche Wundversorgung durch den Stationsarzt (verblindeter Versuchshelfer). Hierbei wurden im Rahmen der Routineversorgung trockene, primär heilende Wunden ab dem dritten postoperativen Tag der weiteren Luftheilung ausgesetzt und nicht mehr steril abgedeckt. Etwa alle zwei bis drei Tage vom ersten postoperativen bis zum Entlassungstag wurde die Wundheilung des Patienten kontrolliert und durch den Versuchsauswerter sorgfältig protokolliert. Die klinische Inspektion wurde auf fünf arbiträren Skalen dokumentiert und durch Fotodokumentation archiviert; die Beurteilung erfolgte jeweils durch den verblindeten Stationsarzt:

Zwei arbiträre Skalen für Wundheilungsstörungen jeweils des oberflächlichen Thorax und der Extremitäten

A:

- (1) Primär heilende Wunde, kein Anzeichen einer Infektion
- (2) Leichte Wundrötung, keine Sekretion, keine Dehiszenz
- (3) Deutliche Wundrötung, leichte Sekretion, keine Dehiszenz
- (4) Trübe Sekretion aus dehiszenter Wunde
- (5) Eitrige dehiszente Wunde

B:

- (1) Wunde ist verheilt
- (2) Wundränder heilen ohne Separation der Wundränder
- (3) Wundränder heilen unter leichter Separation der Wundränder ohne Dehiszenz
- (4) Wunde ist offen, keine Heilung erwartet

Arbiträre Skala für das knöchernerne Sternum

- (1) Sternum palpatorisch stabil, Patient verspürt subjektiv keine Krepitationen
- (2) Sternum palpatorisch stabil, Patient verspürt subjektiv Krepitationen
- (3) Sternum palpatorisch stabil, Krepitationen auslösbar
- (4) Sternum instabil, oberflächliche Wunde noch intakt
- (5) Sternum instabil, zusätzlicher Defekt der oberflächlichen Wunde

Schmerzereignisse wurden auf einer Skala von null bis fünf aufgezeichnet:

- (0) Keine Schmerzen
- (1) Milde Schmerzen

- (2) Mäßige Schmerzen
- (3) Starke Schmerzen
- (4) Sehr starke Schmerzen
- (5) Stärkster vorstellbarer Schmerz

Zusätzlich erfolgte bei jeder Inspektion eine sorgfältige Dokumentation des Schmerzmittelverbrauchs und - soweit der Zustand des Patienten es zuließ - der NYHA-Klassifikation postoperativ. Im Rahmen der üblichen klinischen Labor-Routinekontrolle wurden die gängigen Entzündungsparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT)) mitprotokolliert. Bei klinischem Verdacht auf eine eingetretene Wundheilungsstörung erfolgten hygienische Untersuchungen (Keimidentifizierung) und gegebenenfalls eine zunächst kalkulierte bzw. später gezielte Antibiotikatherapie.

Nach der Entlassung aus der Klinik wurden die Patienten ein weiteres Mal gründlich untersucht und zu möglichen zwischenzeitlichen Komplikationen (Schmerzen, Luftnot, WHST) befragt. Die Wiedereinbestellung erfolgte in der Regel um den 40. postoperativen Tag (zwischen 30. und 85. Tag; späte Kontrollen erfolgten vor allem verzögert durch eine längere Rehabilitations- oder andere klinische Weiterbehandlung).

Zusätzlich wurden präoperativ und postoperativ mehrere Studienparameter dokumentiert:

- Präoperative Parameter
 - Patientencharakteristika
 - Größe, Gewicht, BMI, Raucheranamnese, präoperative NYHA-Klassifikation, Ejektionsfraktion (EF %)
 - Eigenanamnese
 - Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus (DM), Insulinpflichtigkeit, präoperative Angina, COPD, paVK, DM-Nephropathie oder Niereninsuffizienz, frühere cerebrovaskuläre Ereignisse, Myokardinfarkte oder herzchirurgische Operationen, sowie Medikamentenanamnese
 - Präoperative Laborparameter
 - Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, Fibrinogen und Kreatinin
- Intraoperative Parameter
 - OP-Dauer, Kardiopulmonare Bypasszeit, Aortenabklemmzeit, niedrigste Rektaltemperatur, adverse oder besondere Ereignisse (Komplikationen), Einsatz einer IABP, Anzahl der Bypasses, Nutzung der IMA, Anzahl transfundierter

Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Fresh-Frozen-Plasma (FFP)), Inotropie-Unterstützung (Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin)

- Postoperative Parameter
 - Gesamtkrankenhausaufenthalt, Gesamtbeatmungsdauer, Rektaltemperatur bei Eintreffen auf der Intensivstation, Dauer der Intensivbehandlung, postoperative Antibiotikaprophylaxe, Wunddrainagemenge nach 6 sowie 12 Stunden und zum Zeitpunkt der Entfernung, Gesamtmenge der verabreichten sympathomimetischen Medikamente, Anzahl transfundierter Blutprodukte

2.6 Definition von Wundheilungsstörungen/ Infektionen

Unterschieden wurden leichte und schwere Wundheilungsstörungen (WHST) nach ihrem Grad der Ausprägung.

Leichte WHST wurden definiert als Defekt oder Infektion umschriebener Areale lediglich der Haut und des Subkutangewebes, schwere WHST über großflächige Haut- und Subkutandefekte, eine Mediastinitis oder den Befall von Weichteilgeweben (Faszien, Muskeln) oder Knochen.

Für die grundsätzliche Diagnose einer WHST war mindestens eine der folgenden Gegebenheiten Voraussetzung:

- (1) Dehiszente, offene Wundränder
- (2) Eitrige Wundsekretion oder –drainage
- (3) Nachweis pathogener mikrobiologischer Organismen
- (4) Eröffnung der Wunde durch einen Chirurgen auch bei negativem Kulturbefund inklusive mindestens einem der folgenden Symptome: Schmerzen, Rötung, lokalisierte Schwellung oder Überwärmung

Die Diagnosestellung und Einordnung in die vorgenannten arbiträren Skalen erfolgte durch einen erfahrenen Chirurgen (verblindet).

Nicht als Wundheilungsstörung zählten Alterationen von Brand- (Kauter) und Drainagewunden sowie von Nahtstichstellen.

2.7 Statistische Versuchsauswertung

Die statistischen Versuchsauswertungen und Grafiken wurden auf einem Personalcomputer unter dem Betriebssystem Windows XP (Windows Microsoft Corporation MS) erstellt, die Berechnungen mittels des Softwareprogramms Microsoft Excel und eines Internet-basierten Statistikprogramms („Fisher´s exact test“; www.matforsk.no) durchgeführt.

Die deskriptive Statistik beinhaltet das arithmetische Mittel und die Standardabweichung. Zur statistischen Auswertung diente der Students t-Test und bei dichotomen Merkmalen der Exakte Test nach Fisher, jeweils mit einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$.

3 Ergebnisse

Das folgende Kapitel 3 ist in sechs Teile gegliedert:

Kapitel 3.1 befasst sich ausführlich mit den präoperativen Ergebnissen und Risikofaktoren und stellt die Risikoprofile der beiden Gruppen gegenüber. Danach werden die einzelnen intra- (Kapitel 3.2) und postoperativen Ergebnisse (Kapitel 3.3) beleuchtet.

Das Kapitel Wundheilung (Kapitel 3.4) demonstriert die Resultate der Wundheilungsverläufe, Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen, sowie die Entwicklung und Inzidenz von Schmerzereignissen.

Anschließend (Kapitel 3.5) erfolgt die exemplarische Fotodokumentation ausgewählter Wundheilungsstörungen und eines regulären Wundheilungsverlaufs.

Kapitel 3.6 fasst die wesentlichen Ergebnisse noch einmal zusammen.

Von September 2004 bis April 2007 haben 44 Patienten an unserer Studie teilgenommen, davon 13 Frauen (30%) und 31 Männer (70%). Der mit APG behandelten Studiengruppe (SG), sowie der konventionell behandelten Kontrollgruppe (KG) wurden je 22 Personen (S1 - S22; K1 - K22) zugeteilt. Die Studiengruppe setzte sich aus acht Frauen (36%) und 14 Männern (64%), die Kontrollgruppe aus 5 Frauen (23%) und 17 (77%) Männern zusammen [$p= 0,51$].

3.1 Präoperative Ergebnisse und Risikofaktoren

3.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter in der Studie betrug 65,9 Jahre, der älteste Patient war zum Zeitpunkt des Eingriffs 84, der jüngste 45 Jahre alt.

In der Studiengruppe lag das Durchschnittsalter (MW, Mittelwert) bei 65,81 (Verteilung: 50 – 84 Jahre, Standardabweichung (SD): 8,12 Jahre), in der Kontrollgruppe bei 65,95 Jahren ([45 – 79 Jahre], SD: 9,12 Jahre).

	≥ 60 Jahre	≥ 70 Jahre	≥ 75 Jahre
Studiengruppe	18	5	2
Kontrollgruppe	17	8	2
p-Wert	1	0,51	1

Tabelle 1: Altersverteilung

3.1.2 Gewicht und BMI

Alle Patienten litten – wie in den Einschlusskriterien gefordert – präoperativ an Übergewicht. Mit einem BMI ≥ 30 kg/ m² wurde bei jeweils 15 Studienteilnehmer (68,2 %) beider Gruppen eine Adipositas, davon bei einem Patienten der Studiengruppe und zwei der Kontrollgruppe sogar eine extreme Adipositas (Adipositas per magna; BMI ≥ 40 kg/ m²) festgestellt.

Das Durchschnittsgewicht in der Studiengruppe lag bei 93,91 kg ([73-122 kg]; SD: 14,01 kg) mit einem mittleren BMI von 32,4 kg/ m² ([25,56 – 43,71 kg/ m²]; SD: 4,33 kg/ m²).

Die Kontrollgruppe wog im Durchschnitt 94,23 kg (73 – 123 kg; SD: 12,27 kg) ($p = 0,94$) mit einem mittleren BMI von 32,14 kg/ m² (25,83 – 40,18 kg/ m²; SD: 4,12 kg/ m²) ($p = 0,84$).

BMI (kg/ m ²)	25 – 30	30 – 35	35 – 40	≥ 40
SG	7	9	5 [S11 – 13; S18; S21]	1 [S4]
KG	7	10	3 [K6; K12; K13]	2 [K10; K11]

Tabelle 2: BMI-Verteilung

3.1.3 Diabetes Mellitus

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie waren alle 44 Patienten Diabetiker (Diabetes Mellitus Typ II). Jeweils zehn Patienten (45,5 %) wurden präoperativ mit Insulin, elf der Studiengruppe (50 %) und zwölf der Kontrollgruppe (54,5 %) mit oralen Antidiabetika und einer der Studiengruppe (4,5 %) diätetisch therapiert.

3.1.4 NYHA – Klassifikation und Rauchen

In der Versuchsgruppe wiesen 17 (77,3 %) Patienten vor der Operation eine Dyspnoe-symptomatik im Sinne der NYHA – Klassifikation Grad III oder IV auf, in der Studiengruppe zeigten 13 Patienten (59,1 %) diese Beschwerden ($p = 0,33$).

NYHA	Studiengruppe	Kontrollgruppe
IV	7	5
III	10	8
II	3	7
I	2	2

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation präoperativ

Jeweils sieben Patienten beider Gruppen galten präoperativ als Raucher (je 31,8%).

3.1.5 Nierenfunktionsstörungen und Kreatinin

Fünf Patienten der Studiengruppe (S4, S9, S13, S16, S21) und drei der Kontrollgruppe (K9, K10, K19) hatten eine diabetische Nephropathie.

Die Patienten S6 und S15 hatten eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention.

Damit waren sieben Studien- und drei Kontrollpatienten mit einer Nierenfunktionsstörung vorbelastet ($p = 0,16$).

Kreatinin spielt als Indikator für die Nierenfunktion eine wesentliche Rolle. In der Studiengruppe wiesen vier Patienten präoperativ einen erhöhten Kreatinin-Wert ($\geq 1,5$ mg/dl; Normwert des zuständigen Labors: 0,8 – 1,5 mg/dl) auf, in der Kontrollgruppe fünf:

Studiengruppe Patient Nr.	Kreatinin (mg/ dl)	Kontrollgruppe Patient Nr.	Kreatinin (mg/ dl)
S 5	1,9	K 9	1,8
S 9	1,8	K 14	2,1
S 16	1,8	K 16	1,9
S 21	1,5	K 19	2,0
		K 22	1,5

Tabelle 4: Patienten mit Kreatinin $\geq 1,5$ mg/ dl

Bei den übrigen Patienten rangierten die Kreatinin-Werte zwischen 0,7 und 1,4 mg/ dl.

In der Studiengruppe lag dieser Wert durchschnittlich bei 1,17 mg/ dl (SD: 0,34 mg/ dl), in der Kontrollgruppe bei 1,26 mg/ dl (SD: 0,37 mg/ dl) ($p = 0,43$).

3.1.6 Ejektionsfraktion (EF) und Angina pectoris

Die Ejektionsfraktion (EF) gilt als Indikator für die Pumpfunktion des linken Ventrikels.

Bei je drei Patienten beider Gruppen wurde präoperativ eine EF unter 35 % diagnostiziert:

Studiengruppe		Kontrollgruppe	
Patient Nr.	EF (%)	Patient Nr.	EF (%)
S 1	20	V 7	30
S 4	30	V 16	20
S 11	32	V 21	35

Tabelle 5: Patienten mit EF < 35 %

Die übrigen Patienten der Studiengruppe hatten eine Ejektionsfraktion zwischen 39 und 80 % (gesamte SG: MW: 51,9 %; SD: 17,48 %), die der Kontrollgruppe zwischen 40 und 90 % (gesamte KG: MW: 61,1 %; SD: 19,5 %).

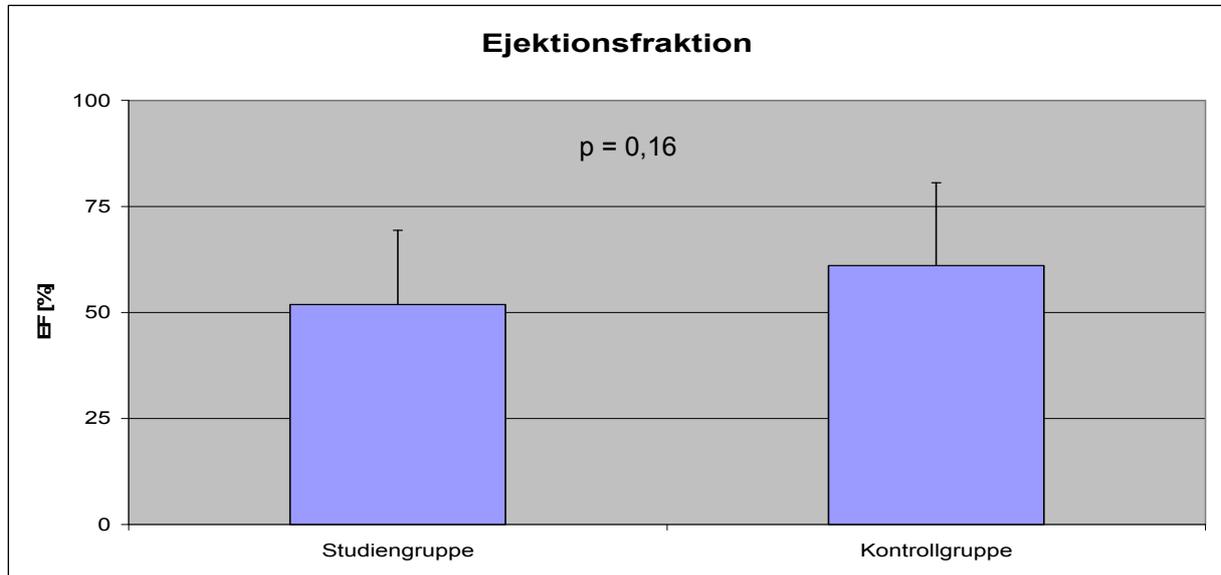


Diagramm 2: Durchschnittliche EF (%) im Vergleich

15 der 22 Patienten in der Studiengruppe wiesen präoperativ Angina Pectoris Symptome auf, in der Kontrollgruppe zeigten 18 von 22 dieses Beschwerdebild ($p = 0,49$).

CCS	Studiengruppe	Kontrollgruppe
0	7	4
I	0	0
II	2	4
III	4 [S12; S17; S20; S21]	6 [K6; K15; K18; K19; K21; K22]
IV	9 [S1; S3; S5-7; S10; S15; S16; S22]	8 [K2; K3; K8; K10-12; K14; K16]

Tabelle 6: Canadian Cardiovascular Society (CCS) Klassifikation; präoperativ

3.1.7 PaVK und COPD

Sieben Patienten der mit dem Thrombozytengel (31,8 %) und fünf der konventionell behandelten Gruppe (22,7 %) litten präoperativ an einer peripheren arteriellen Verschluss-Krankheit (paVK) ($p = 0,51$).

Eine chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) wurde bei drei (13,6 %) Studien- und zwei (9,1 %) Kontrollpatienten anamnestiziert ($p = 0,66$).

3.1.8 Apoplex, Myokardinfarkt und Voroperationen am Herzen

Bei fünf Patienten (22,8 %) der Studiengruppe (S3, S5, S6, S14 und S17) und einem (4,5 %) der Kontrollgruppe (K22) waren anamnestisch Schlaganfälle vorbeschrieben ($p = 0,09$):

S3 hatte vier Wochen vor der OP einen kleinen kardioembolischen Apoplex ohne nennenswerte Residuen, S5 vier Jahre zuvor einen Mediainfarkt mit linksseitiger Hemiparese, S6 einen Apoplex ohne Residuen, S14 ein und sechs Jahre vor der Operation einen Insult ohne relevante Residuen, S17 sechs Jahre vorher zwei Schlaganfälle ohne neurologische Residuen und K22 einen Apoplex zehn Jahre präoperativ bei bestehender caVK (kraniale arterielle Verschlusskrankheit).

Drei Patienten (13,6 %) der Studiengruppe und sechs (27,3 %) der Kontrollgruppe hatten bereits einen oder mehrere Herzinfarkte (S7 [3 Monate & 11 y prä-OP], S10 [14 Monate prä-OP], S12 [13 Monate prä-OP], K6 [3 Monate prä-OP], K8, K13 [mehrmals], K14 [4 y prä-OP], K15 [3 Infarkte 9 y prä-OP], K16 [5 y prä-OP]) ($p = 0,46$).

Keiner der 44 Patienten wurde vor dem Eingriff bereits herzchirurgisch operiert.

3.1.9 Arterieller Hypertonus und Hyperlipoproteinämie

In der Studiengruppe waren 18 (81,8 %) Hypertoniker und 18 (81,8 %) Patienten mit Hyperlipoproteinämie (HLP), in der Kontrollgruppe wiesen 19 (86,4 %) Patienten einen arteriellen Bluthochdruck und 20 eine HLP (90,9 %) auf.

3.1.10 Dringlichkeit der Operation

Standardmäßig wird durch einen Oberarzt der Herzchirurgie in Zusammenarbeit mit einem Kardiologen präoperativ die Dringlichkeit des angestrebten Eingriffs beurteilt. Keiner der 44 Patienten wurde als Notfall eingestuft – wie in den Einschlusskriterien der Studie gefordert. Der Kategorie „dringlich“ wurden in der Studiengruppe 13, in der Kontrollgruppe 18 Operationen zugeordnet ($p = 0,19$). Die übrigen Eingriffe (SG: 9 mal, KG: 4 mal) waren „elektiv“.

3.1.11 Weitere Erkrankungen

Studiengruppe		Kontrollgruppe	
Patient	Erkrankung	Patient	Erkrankung
S1	DDD-Schrittmacher (SM) (Intermittierender AV-Block III°)	K1	Hyperurikämie; motorische Neuropathie
S2	Schlafapnoe-Syndrom	K2	Hyperurikämie; 80% ACI-Stenose links; Z.n. Hepatitis A
S3	Arrhythmia Absoluta (AA) bei Vorhofflimmern (VHF)	K4	Symptomatische AKS III°; VHF mit TAA
S4	Hyperurikämie; Z.n. Streptokokken-Urosepsis	K6	Z.n. Mamma-Ca rechts
S5	Mamma-Ca links (Z.n. Mastektomie); Extrakranielle Mehrgefäßverschlüsse (ACI links, ACE rechts, ACC links, Vertebralis links)	K7	Präoperative Pneumonie;
S6	Chronische Niereninsuffizienz; Substituierte Hypothyreose	K8	Schlafapnoe-Syndrom; chronische Depression; Restless-leg Syndrom
S7	Latente Hyperthyreose	K9	Diabetische PNP; DDD-Implantation (6 Jahre präoperativ wegen AV-Block 3°); MKS I-II°
S8	VHF	K10	Z.n. WHST nach Varizen-OP; Postinterventionelles Aneurysma spurium rechte Leiste; TBC
S9	Pulmonaler Hypertonus; Mitral-Insuffizienz II°; intermittierende AA bei VHF; Z.n. bronchopulmonalem Infekt 2 Monate präoperativ; Leberzelladenom	K11	Cor Hypertonikum
S10	HWS-Syndrom	K12	Hyperurikämie; Aorta-Abdominalis Stenose
S11	Hyperurikämie; Intermittierende AA bei VHF; obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; Z.n. Art.femoralis sup. TEA 22y präoperativ	K14	Diabetische Retinopathie
S12	Z.n. 8-facher Koronarintervention; schwer, diffuse zum Teil kalzifizierende KHK	K15	Z.n. Reanimation; Verschluss der Art. Femoralis rechts
S13	Chronisch venöse Insuffizienz; pulmonaler Hypertonus; Z.n. Zehenamputation; TKI III°; Globalinsuffizienz	K16	Z.n. rezidivierender Links-Herz-Dekompensation; ICD Implantation vor 5 Jahren
S14	AA bei VHF; pulmonaler Hypertonus; stark verkalkte Koronarien; MKI II-III°	K17	Ventrikuläre Rhythmusstörungen
S15	Ischämische CMP; Chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention	K19	Diabetische PNP; kompl. LSB; Cor hypertonicum
S16	Schlafapnoe-Syndrom; DM-Polyneuropathie;	K20	AKS II°; LV-Hypertrophie; MKI I°
S18	Z.n. Implantation eines SM und eines Defibrillators		
S19	Z.n. Neoblase wegen HB-Ca 6 Jahre präoperativ		
S20	VHF mit Präkolaps		

S21	Reine Hypercholesterinämie; Ulcera cruris; Thrombopenie; Anämie; Cor hypertonicum		
-----	---	--	--

Tabelle 7: Sonstige Vorerkrankungen der einzelnen Patienten

3.1.12 Medikamente

Das folgende Diagramm zeigt die Medikamente, die von den Patienten vor ihrem Krankenhausaufenthalt regelmäßig eingenommen wurden:

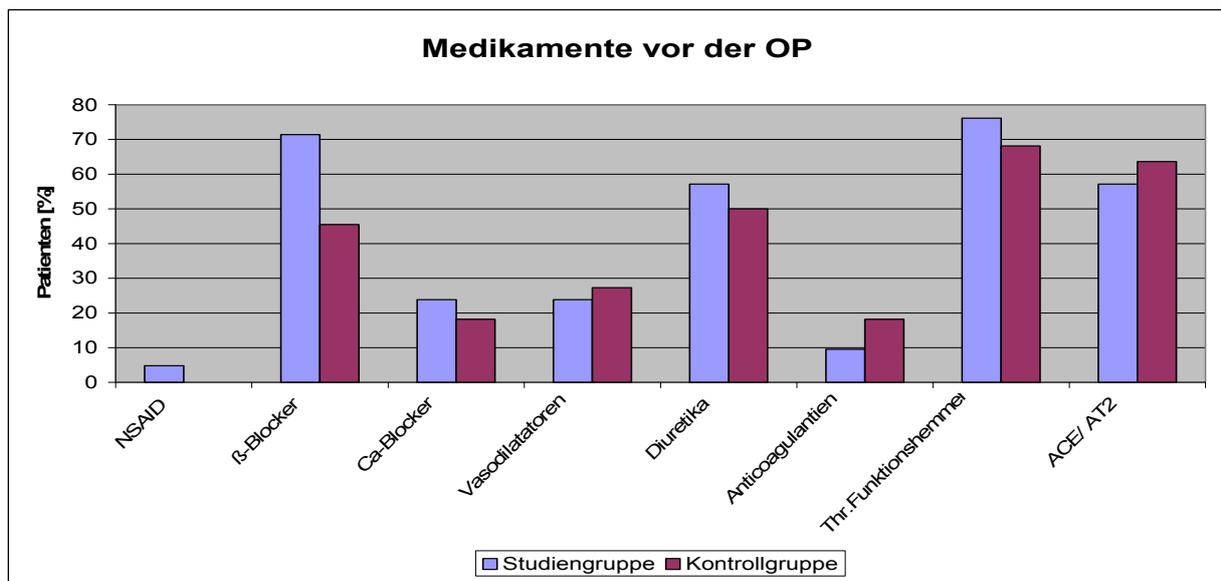


Diagramm 3: Präoperative Medikation der Patienten

(Thr. = Thrombozyten; ACE/ AT2 = ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten; Ca-Blocker = Calciumkanal-Blocker)

In der Studiengruppe haben die Patienten durchschnittlich 3,23 (SD: 1,26) der angegebenen Medikamente eingenommen, in der Kontrollgruppe 3,14 (SD: 1,67) [$p = 0,82$].

3.1.13 Laborwerte

Die folgende Tabelle vergleicht die durchschnittlichen Ergebnisse der jeweils letzten Blutentnahme vor der Operation in den beiden Gruppen:

	Ø Hb (g/ dl)	Ø Hkt (%)	Ø Leu (x/nl)	Ø Thr (x/ nl)	Ø Fibr (mg/ dl)
Studiengruppe	13,8 (SD: 1,8)	41,6 (SD: 5,5)	10,0 (SD: 13,4)	236,5 (SD: 64,7)	424,0 (SD: 99,2)
Kontrollgruppe	13,0 (SD: 1,5)	38,9 (SD: 4,5)	7,7 (SD: 2,1)	241,8 (SD: 80,0)	460,4 (SD: 92,2)
p	0,12	0,08	0,45	0,81	0,23

Tabelle 8: Laborergebnisse (Hb = Hämoglobin; HKT = Hämatokrit; Leu = Leukozyten; Thr = Thrombozyten; Fibr = Fibrinogen)

3.1.14 Kumulatives Risikoprofil

Alle Patienten haben mit Diabetes Mellitus (Typ II) und Übergewicht bereits zwei unabhängige bedeutende Risikofaktoren für die Entstehung einer Wundheilungsstörung nach einer Herzoperation. Das folgende Diagramm skizziert die Verteilung der weiteren fünf Hauptrisikofaktoren insulinabhängiger Diabetes Mellitus, Adipositas (BMI ≥ 30 kg/ m²), paVK, Rauchen (positive Raucheranamnese bei Zigarettenkonsum innerhalb der letzten zwei präoperativen Jahre) sowie NYHA-Klassifikation III oder IV:

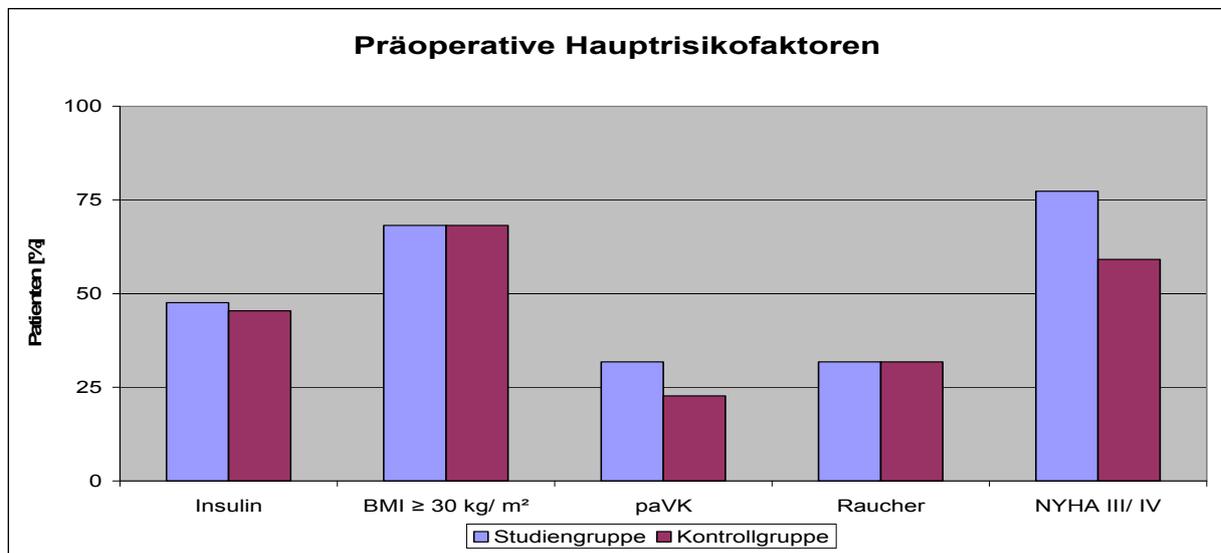


Diagramm 4: Präoperative Hauptrisikofaktoren im Vergleich

Das Diagramm fünf verdeutlicht die Häufigkeitsverteilung von zusätzlich möglichen Risikofaktoren für eine gestörte Wundheilung in der Studien- und Kontrollgruppe:

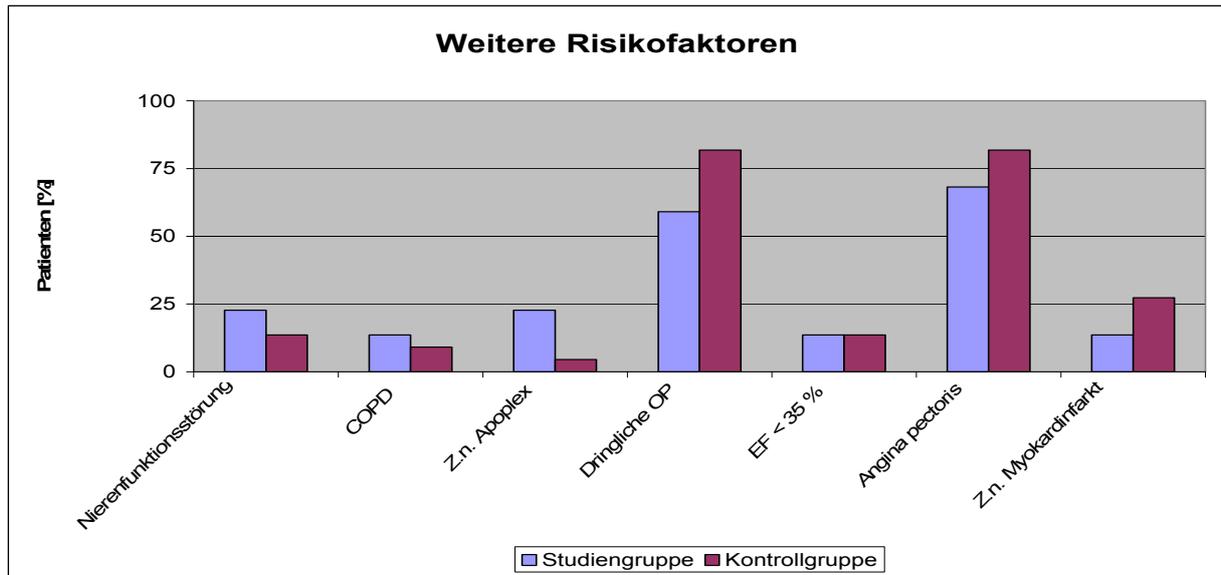


Diagramm 5: Weitere präoperative Risikofaktoren im Vergleich

Die Tabelle neun veranschaulicht, durch wie viele der oben genannten Hauptrisiko- und zusätzlichen Risikofaktoren die einzelnen Patienten (zusätzlich zu Übergewicht und Diabetes Mellitus Typ II) jeweils belastet sind:

Haupt- risikofaktoren	SG		Zusätzliche Risikofaktoren	KG	
	SG	KG		SG	KG
0	2	0	0	0	1
1	2	7	1	5	2
2	6	4	2	7	7
3	6	9	3	10	12
4	6	2	4	0	0

Tabelle 9: Anzahl der o.g. Risikofaktoren pro Patient zusätzlich zu DM und Adipositas

Im Durchschnitt waren die Patienten der Studiengruppe mit jeweils 2,55 Haupt- (SD: 1,26) und 2,24 (SD: 0,83) zusätzlichen Risikofaktoren vorbelastet, in der Kontrollgruppe mit 2,27 (SD: 1,03) [$p = 0,44$] und 2,36 (SD: 0,851) [$p = 0,80$].

3.2 Intraoperative Ergebnisse

Alle 44 Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, sind am offenen Herzen operiert worden. Davon haben 43 (22 der SG, 21 der KG) aortokoronare Bypasses erhalten.

Patient 16 der Kontrollgruppe (K16) war für eine kombinierte ACVB-OP mit Ventrikulaneurysmaresektion geplant. Unter intraoperativen Bedingungen war eine Bypass-Operation nicht realisierbar, sodass nur das Aneurysma reseziert werden konnte.

3.2.1 Bypasses

In der Studiengruppe wurden durchschnittlich 3,6 Bypasses gelegt (SD 0,80; insgesamt 79), in der Kontrollgruppe (ohne K16, da keine Bypass-Operation) 3,19 (SD 0,81; insgesamt 67) ($p = 0,11$). [Die 0 Bypasses von K16 eingerechnet: $p = 0,058$].

Anzahl der Bypasses	0	1	2	3	4	5
SG	0	0	1	10	8	3
KG	1	1	2	10	8	0

Tabelle 10: Anzahl der Bypasses je OP

Bei Patient 4 der Kontrollgruppe (K4) wurde in Kombination mit einem Aortenklappenersatz nur ein einzelner Bypass geschaffen.

In 40 Fällen verwendeten die Chirurgen jeweils eine Arteria mammaria interna (IMA) für den ACB, bei drei Patienten verzichtete man auf die IMA: Bei S5 und K12 wurden zwei Bypasses nur aus der Vena Saphena Magna geschaffen, K16 erhielt keine Bypasses.

In einem Fall (K 10) wurde wegen mangelhaften Venenmaterials (nur 1x ACVB) sowohl die linke (LIMA) als auch die rechte (RIMA) IMA genutzt, um drei Bypasses schaffen zu können.

3.2.2 Klappenersatz

Eine kombinierte ACB- und Klappenersatzoperation wurde bei drei Patienten durchgeführt. In der Studiengruppe erhielt ein Patient (S14) eine mechanische Mitralklappe (MKE + 2x ACVB + IMA), in der Kontrollgruppe zwei Patienten eine mechanische Aortenklappe (K4: AKE + IMA; K20: AKE + 3x ACVB + IMA).

3.2.3 IABP

Drei Patienten der Versuchsgruppe (V9, V20, V22) erhielten intraoperativ eine intraaortale-Ballonpumpe (IABP), um die durch die mangelhafte linksventrikuläre Pumpfunktion beeinträchtigte Koronarperfusion zu verbessern.

3.2.4 Operationszeiten

Die Dauer des chirurgischen Eingriffs (Hautschnitt bis Ende Hautnaht) lag in der Studiengruppe bei durchschnittlich 242 Minuten (SD 47,4 min). Die längste OP dauerte 365 (S21), die kürzeste (S15) 160 Minuten.

In der Kontrollgruppe wurden die Patienten im Mittel 212 Minuten operiert (SD: 49,8 min). 280 Minuten dauerte die längste (K19/ K20), 150 die schnellste (K15/ K17) OP (Ausnahme: K16 nur 105 min; keine ACB-OP, nur Aneurysmaresektion).

Die Kardiopulmonale Bypass Zeit (= Extrakorporale Zirkulationszeit (EKZ)) betrug in der Studiengruppe durchschnittlich 125 Minuten (SD: 34 min; [85 – 215 min]). Die Patienten der Kontrollgruppe waren im Mittel 107 Minuten (SD: 35 min; [(48 min bei K16) 70 – 189 min]) an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.

In der Studiengruppe wurde die Aorta durchschnittlich 57 Minuten (SD: 13 min; [29 – 80 min]), in der Kontrollgruppe 54 Minuten (SD: 20 min; [(25 min bei K16) 31 – 107 min]) abgeklemmt (Aortenabklemmzeit).

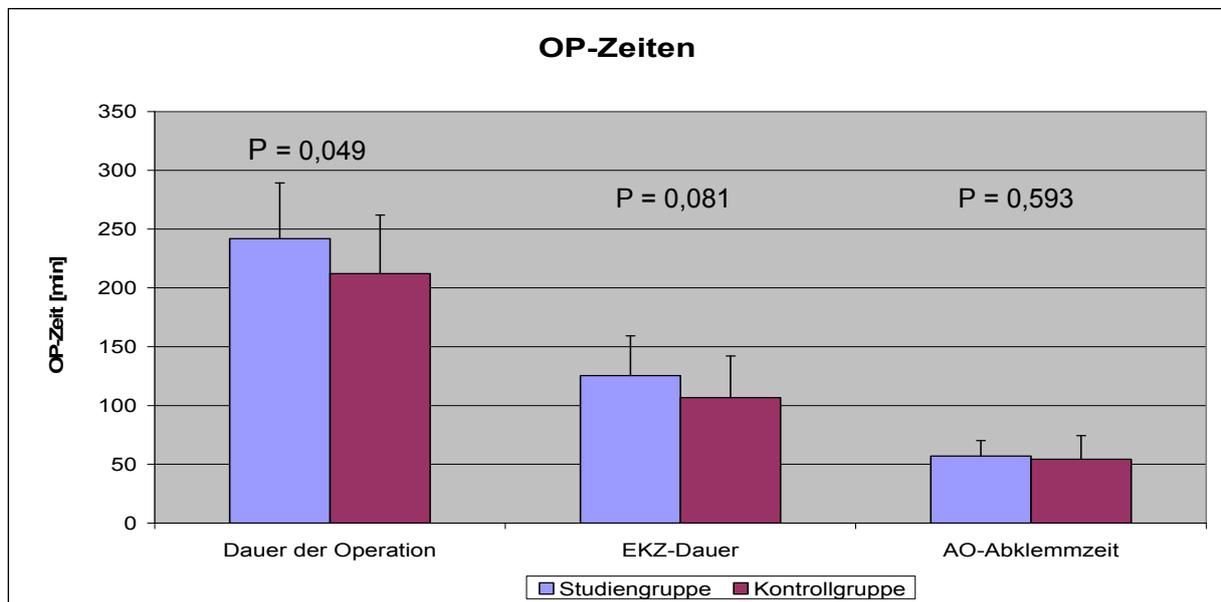


Diagramm 6: Durchschnittliche Operationszeiten

	EKZ ≥ 100 min	EKZ ≥ 120 min	EKZ ≥ 150 min	EKZ ≥ 180 min
Studiengruppe	17	12	5	2
Kontrollgruppe	12	10	2	1
p-Wert	0,20	0,76	0,41	1

Tabelle 11: Patienten mit EKZ-Zeiten über 100, 120, 150 und 180 Minuten

3.2.5 Rektaltemperatur

Die Rektaltemperatur während der Operation gibt Auskunft über das Ausmaß der Ganzkörperhypothermie zur Organprotektion. In der Studiengruppe lag die niedrigste gemessene Temperatur durchschnittlich bei 34,2 °C (SD: 1,4 °C; [29,3 – 36,5 °C]), in der Kontrollgruppe bei 34,4 °C (SD: 1,4 °C [28,7 – 36,0 °C]) ($p = 0,60$).

	35,0 – 36,9 °C	33,0 – 34,9 °C	31,0 – 32,9 °C	28,0 – 29,9 °C
Studiengruppe	6	14	1 [S21]	1 [S14]
Kontrollgruppe	6	15	0	1 [K4]

Tabelle 12: Niedrigste rektal gemessene Temperatur während der Operation

3.2.6 Transfusionen

Während der Operation und auf der Intensivstation besteht bei einigen Patienten durch Blutungen und Blutverluste, sowie Flüssigkeitsverschiebungen und Verbrauchsprozesse ein erhöhter Transfusionsbedarf für Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP)).

In der Studiengruppe haben 16 Patienten EK's (MW: 773 ml; SD: 732 ml) und vier Patienten FFP's erhalten.

15 Patienten der Kontrollgruppe benötigten EK-Transfusionen (MW: 900 ml; SD: 1115 ml). In vier Fällen wurden FFP's und in zwei Fällen je vier, einmal zwei TK's transfundiert.

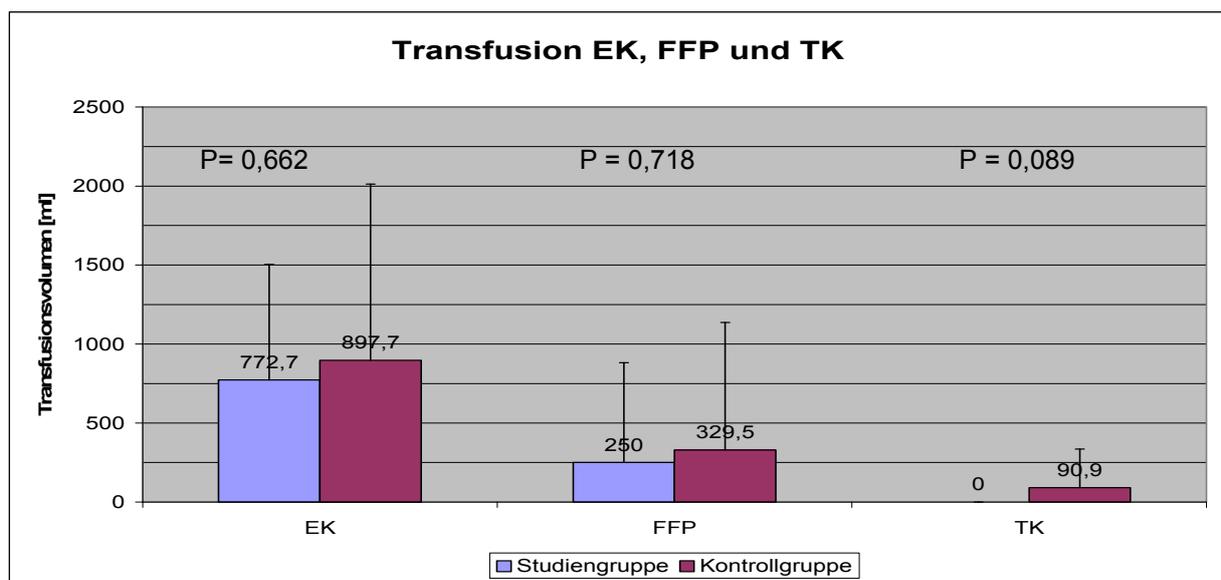


Diagramm 7: Transfusionsvolumen von EK's, FFP's und TK's

	≥ 4 EK	≥ 6 EK	≥ 2 TK
Studiengruppe	6	6	0
Kontrollgruppe	8	3	3
p-Wert	0,75	0,46	0,23

Tabelle 13: Anzahl der EKs pro Patient

3.2.7 Katecholaminunterstützung

Zur Steigerung der Inotropie des Herzens und des Blutdrucks während der Operation und auf der Intensivstation werden die Katecholamine Adrenalin (5 mg/ 50 ml Suprarenin), Noradrenalin (5 mg/ 50 ml Arterenol) und Dobutamin (500 mg/ 50 ml) eingesetzt. Die Gabe eines oder mehrerer dieser drei Sympathomimetika mit einer Infusionsgeschwindigkeit von unter 2 ml/ h stellt eine leichte Katecholaminunterstützung (KU) dar. Bei 2,1 – 8 ml/ h spricht man von moderater, über 8 ml/ h von intensiver Katecholaminunterstützung.

In der Studiengruppe wurden 17 Patienten sympathomimetisch unterstützt, 12 von ihnen während der OP und danach auch auf der Intensivstation, fünf lediglich intraoperativ.

Von den 18 Patienten der Kontrollgruppe, die Katecholamine perfundiert bekamen, wurden zwölf intraoperativ und während ihres Intensivstationaufenthalts, sechs nur in der OP mit Katecholaminen behandelt.

KU	Nur während OP		OP und ICU	
	SG	KG	SG	KG
Leicht	4 (S3, S10, S11, S19)	3 (K8, K19, K21)	0	1 (K15)
Moderat	1 (S18)	0	3 (S1, S4, S8)	6 (K6, K12-14, K20, K21)
Intensiv	0	3 (K4, K18, K22)	9 (S5, S7, S9, S12, S13, S14, S20-22)	5 (K3, K7, K10, K11, K20)

Tabelle 14: Katecholaminunterstützung nur während der Operation sowie intraoperativ und auf der Intensivstation

3.3 Postoperative Ergebnisse

3.3.1 Rektaltemperatur bei Ankunft auf der Intensivstation

Nach Ankunft der Patienten auf der Intensivstation wird standardmäßig die Rektaltemperatur gemessen, um Auskunft über eine eventuell noch anhaltende Hypothermie zu erlangen.

Die Körpertemperatur (sofern Wert vorhanden) in der Studiengruppe lag bei durchschnittlich 36,5 °C ([34,5 – 38,2 °C]; SD: 1,0 °C), in der Kontrollgruppe bei 36,4 °C ([34,8 – 37,8]; SD: 0,7 °C) ($p = 0,55$).

	37,0 – 38,9 °C	36,0 – 36,9 °C	35,0 – 35,9 °C	34,0 – 34,9 °C
Studiengruppe	7	6	4 [S3, S5, S10, S16]	1 [S6]
Kontrollgruppe	2	13	4 [K4, K9, K11, K16]	1 [K20]

Tabelle 15: Rektaltemperatur bei Ankunft auf der Intensivstation

3.3.2 Beatmungsdauer

	> 24 Stunden	> 48 Stunden	> 72 Stunden
Studiengruppe	3	1	1
Kontrollgruppe	6	3	2
P-Wert	0,47	0,61	1

Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit mehr 24h, 48h bzw. 72h mechanischer Ventilation

34 unserer Studienteilnehmer wurden intubiert aus dem Operationssaal auf die Intensivstation verlegt. Sechs Patienten der Studiengruppe (S2, S8, S15 - 17, S19) und vier der Kontrollgruppe (K4 - 6, K22) sind noch in der Operationsabteilung oder sofort nach Ankunft auf der Intensivstation extubiert worden.

Mit Ausnahme eines Patienten (S9) lag die mittlere Beatmungszeit der Studiengruppe bei 11,7 Stunden ([4,5 – 26,5 h]; SD: 8,4 h) [inklusive S9: MW: 47,7 h; SD: 165 h]. Patient S9 musste wegen kardialer Dekompensation mit Implantation einer IABP 32 Tage intubiert beatmet werden.

Bis auf zwei Patienten wurde alle Teilnehmer der Kontrollgruppe durchschnittlich 14,05 Stunden ([5 - 52h]; SD: 12,2 h;) beatmet:

Patientin K10 musste 32 Stunden nach Extubation für 42 Tage reintubiert werden;

20 Tage post operationem (Aneurysmaresektion) und Extubation wurde Patient K16 nach einer Re-Sternotomie (Sternumdefekt) für weitere 17,5 Tage wegen respiratorisch muskulärer Erschöpfung und folgender Sepsis mit Multiorganversagen intubiert.

Durch diese zwei Patienten verlängerte sich die durchschnittliche Beatmungsdauer auf 78,6 Stunden (SD: 229 h).

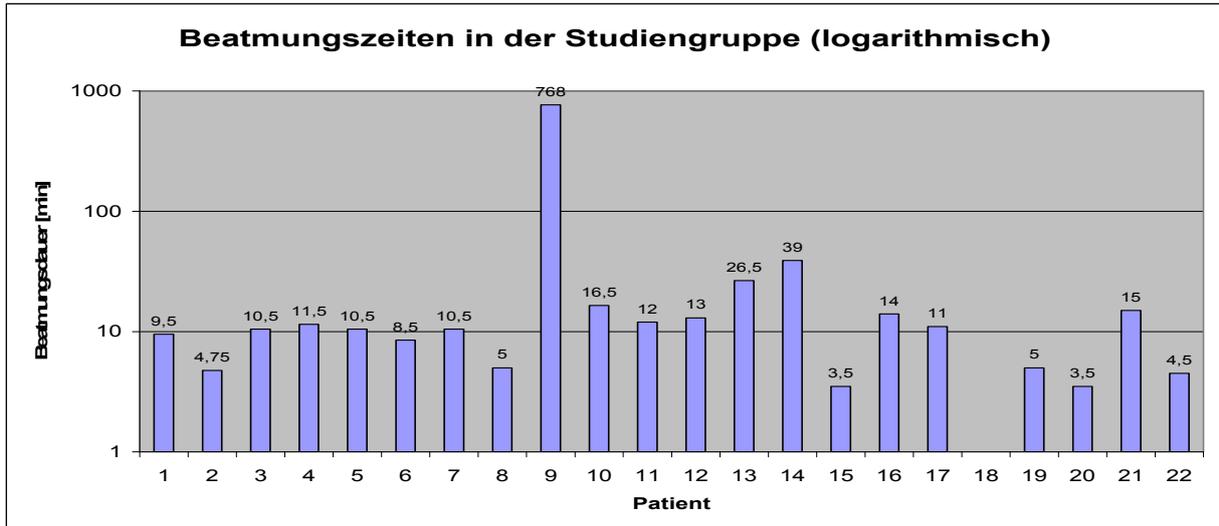


Diagramm 8: Gesamtbeatmungsdauer in der Studiengruppe (logarithmische Darstellung)

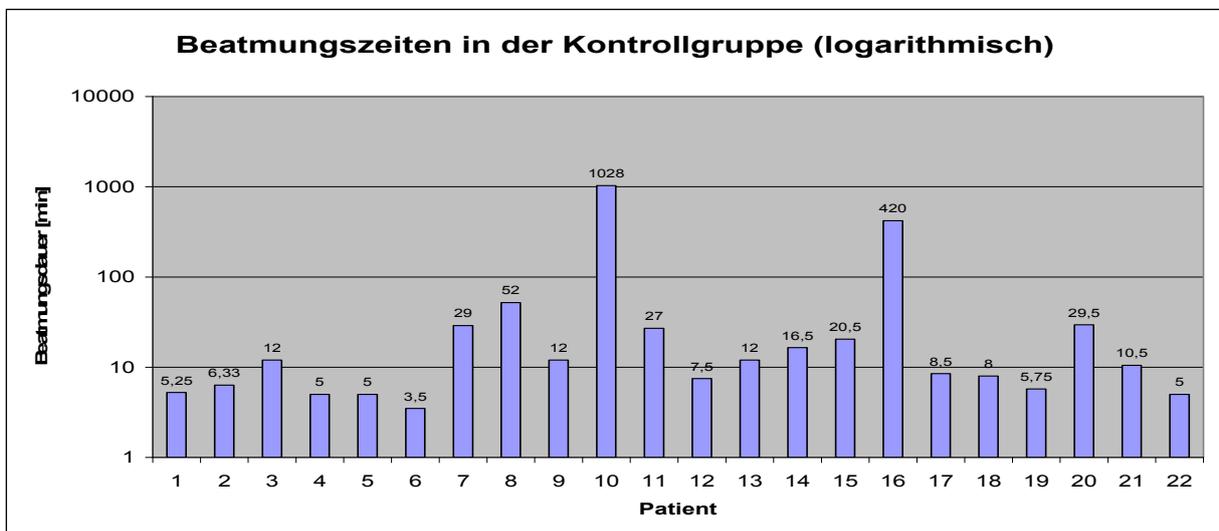


Diagramm 9: Gesamtbeatmungsdauer in der Kontrollgruppe (logarithmische Darstellung)

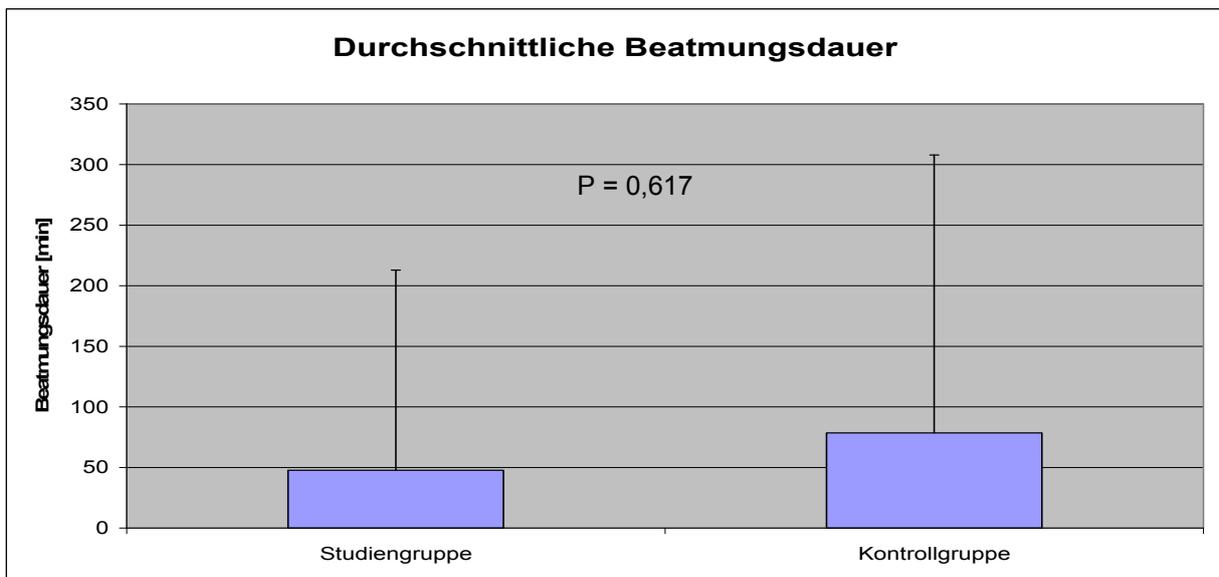


Diagramm 10: Vergleich der durchschnittlichen Gesamtbeatmungsdauer

3.3.3 Dauer des Intensivstationaufenthalts

Alle Patienten, die am offenen Herzen operiert werden, kommen im Anschluss an diesen Eingriff standardmäßig zur Überwachung auf die Intensivstation (ICU). Der Großteil wird noch am selben Tag oder nächsten Morgen, in der Regel spätestens nach zwei bis drei Tagen, auf die Normalstation verlegt. In wenigen Fällen kann der Aufenthalt auf der Intensivstation durch Komplikationen verlängert werden.

In der Studiengruppe wurden die Patienten – mit Ausnahme von S9, S20, S21 und S22 - nach durchschnittlich 48,6 Stunden ([15 – 188 h]; SD: 44,4 h) entlassen. S9 (s. 3.3.2) verblieb wegen kardialer Dekompensation für 38 Tage zunächst auf der chirurgischen, später auf der internistischen Intensivstation. Die Patienten S20, S21 und S22 verstarben nach 7 Stunden, 4 Stunden bzw. einem Tag auf der Intensivstation an kardialem Pumpversagen. Inklusive dieser vier Patienten wurden die Patienten der Versuchsgruppe durchschnittlich 82,8 Stunden (SD: 190 h) intensivmedizinisch behandelt.

In der Kontrollgruppe haben die Patienten – mit Ausnahme von K10 und K16 – durchschnittlich 51,3 Stunden ([11,5 – 188 h]; SD: 53,5 h) auf der Intensivstation gelegen. Patientin K10 verbrachte dort 51 Tage, Patient K16 wurde 20 Tage nach seiner OP für weitere 30,5 Tage auf der Intensivstation überwacht. Die Intensivliegezeiten dieser beiden Patienten eingerechnet, beträgt die mittlere Intensivbehandlungsdauer der Kontrollgruppe 135,5 Stunden (SD: 287,6 h).

Zwei Patienten der Studiengruppe und vier Patienten der Kontrollgruppe wurden länger als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt ($p = 0,67$).

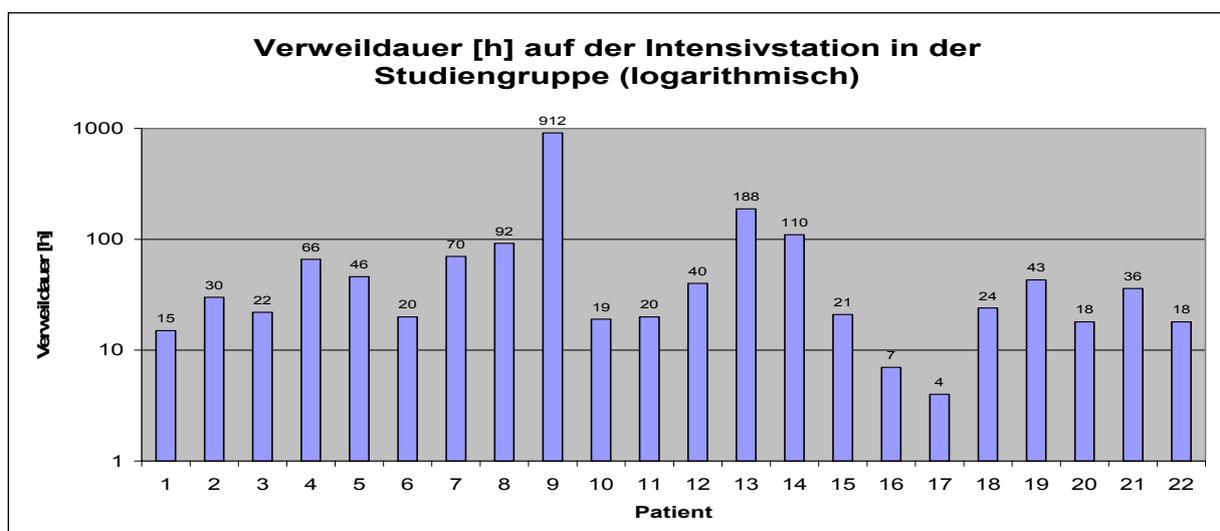


Diagramm 11: Verweildauer auf der Intensivstation in der Studiengruppe (logarithmische Darstellung)

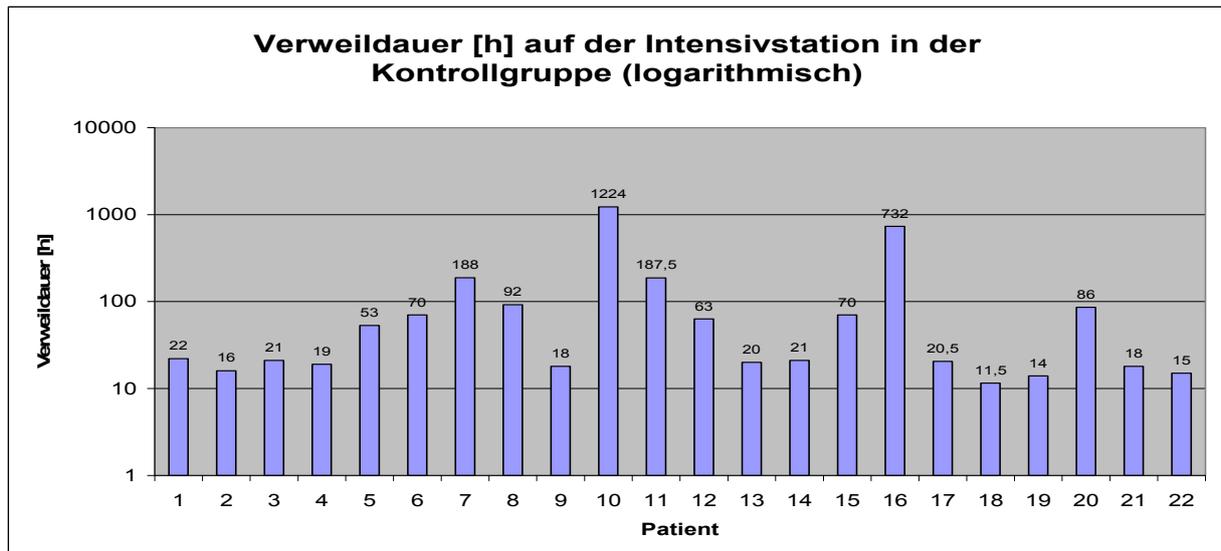


Diagramm 12: Verweildauer auf der Intensivstation in der Kontrollgruppe (logarithmische Darstellung)

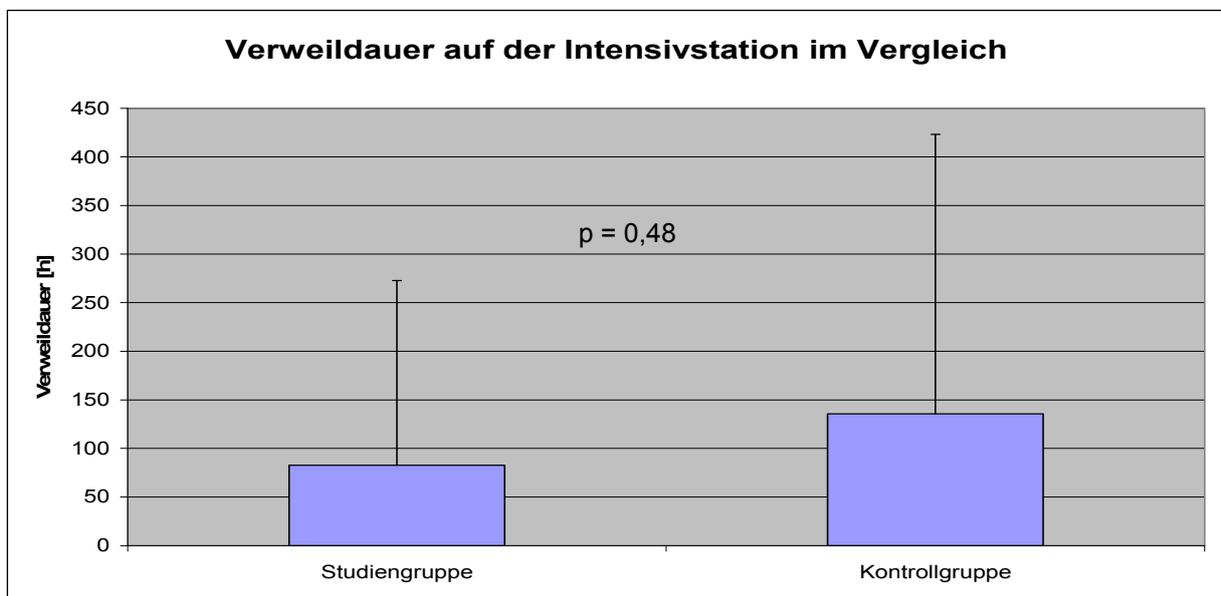


Diagramm 13: Vergleich der durchschnittlichen Verweildauer auf der Intensivstation

3.3.4 Drainagen

In der Regel werden gegen Ende der Operation von den Chirurgen eine pleurale und zwei substernale Thoraxdrainagen eingelegt. Sofern das geförderte Sekret nicht eitrig oder übermäßig blutig ist, die aus dem Thorax abgelaufene Flüssigkeitsmenge pro Flasche weniger als 700 ml pro 24 Stunden beträgt oder die Drainage nicht fistelt, werden die Schläuche am ersten oder zweiten postoperativen Tag gezogen.

In der Studiengruppe erfolgte die Entfernung der Drainagen durchschnittlich nach 73,7 Stunden (SD: 33,8 h). Die Gesamtdrainagemenge lag im Durchschnitt bei 1096 ml (SD: 624 ml).

In der Kontrollgruppe wurden die Drainageschläuche im Mittel nach 55,1 Stunden (SD: 16,0 h) mit einem durchschnittlichen Volumen von 800 ml (SD: 550 ml) gezogen.

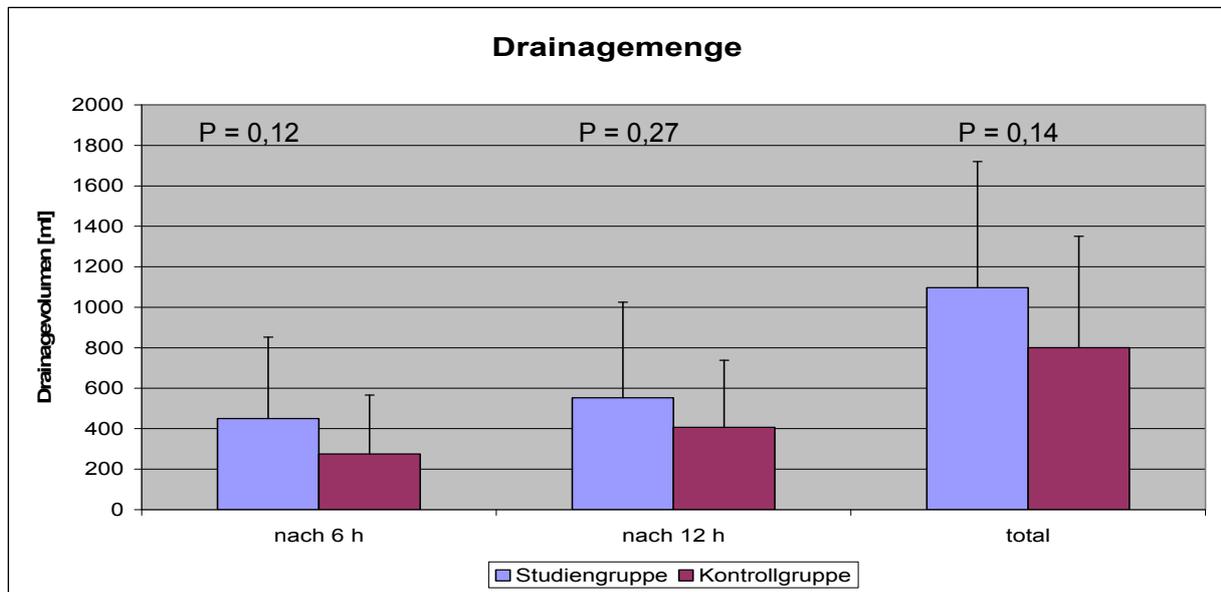


Diagramm 14: Drainagemenge 6 und 12 Stunden nach Operation, sowie Gesamtmenge nach Entfernung der Drainagen

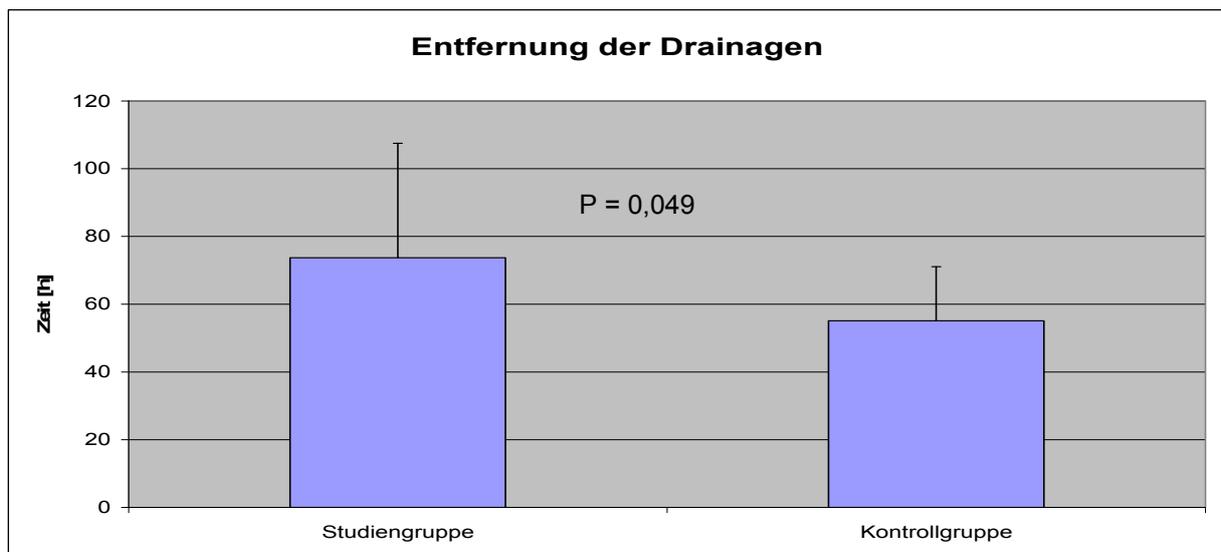


Diagramm 15: Entfernung der Drainagen in Stunden nach der Operation

3.3.5 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Im optimalen Fall werden die Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterziehen, ein bis zwei Tage präoperativ aufgenommen und um den zehnten Tag nach dem Eingriff in die Hausärztliche Behandlung entlassen. Die präoperative Wartezeit kann sich im jeweiligen Fall verlängern, wenn der Patient kurzfristig nicht mehr in der gesundheitlichen Verfassung ist, operiert zu werden (z.B. Infektion, kardiorespiratorische Insuffizienz, Thrombozytopenie oder

massive Anämie) oder nicht genügend intensivmedizinische oder operative Ressourcen zur Verfügung stehen.

In der Studiengruppe verweilten die Patienten durchschnittlich 26,1 Tage (SD: 17,2 d), davon 18,5 Tage postoperativ (SD: 14,0 d) in der Universitätsklinik. Nicht eingerechnet die extrem kurzen Aufenthaltszeiten von S20 (3 d insgesamt, 1 d postoperativ), S21 (4 d, 0 d) und S22 (6 d, 0 d) wegen ihres frühen Todes kurz nach der Operation

Vier Patienten mussten länger als drei Wochen postoperativ in der Klinik bleiben:

1. S4 (26 d; 24 d) wegen einer schweren Wundheilungsstörung an der Sternotomie-Wundfläche, einer leichten WHST an Gefäßentnahmestelle und einer sehr verlangsamten Mobilisation der Patientin
2. S9 (64d; 60 d) wegen kardialer Dekompensation und folgender schwerer WHST an der Entnahmestelle der Vena Saphena Magna
3. S13 (59 d; 29 d) wegen einer Erkältungskrankheit vor der Operation und später einer schweren WHST am Bein
4. S16 (41 d, 38 d) wegen einer extrem schweren WHST am Oberschenkel mit Anlage eine Vakuum-Pumpe (KCI-Pumpe)

In der Kontrollgruppe betrug die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus durchschnittlich 22,1 Tage (SD: 13,7 d), davon 16,0 (SD: 12,8 d) Tage postoperativ. Drei Patienten lagen länger als drei Wochen in der Klinik:

1. K10 (68 d; 60 d) wegen respiratorischer Insuffizienz und Tachyarrhythmia absoluta (ANV), SIRS (systemic inflammatory response syndrome), akutem Nierenversagen mit Dialysetherapie (für etwa 3 Wochen) und Sternumrevision bei Osteomyelitis
2. K11 (36 d, 28 d) wegen WHST an der Sternumwunde mit MRSA-Infektion und Anlage einer Vakuum-Pumpe; der Patient verstarb am 28. postoperativen Tag
3. K16 (52 d, 45 d) wegen Sternumdefekts bei intakter Hautnarbe mit Rethorakotomie, konsekutiver Sepsis mit Multiorganversagen und Anlage einer Vakuum-Pumpe; der Patient verstarb am 45. postoperativen Tag

Postoperative Liegedauer (d)	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe
0 – 6	3*	0
7 – 13	9	17
14 – 20	6	2
21 – 30	2	1
> 30	2	2

Tabelle 17: Liegezeiten im Krankenhaus nach der Operation

*) Pat. 20-22 verstorben am ersten postoperativen Tag

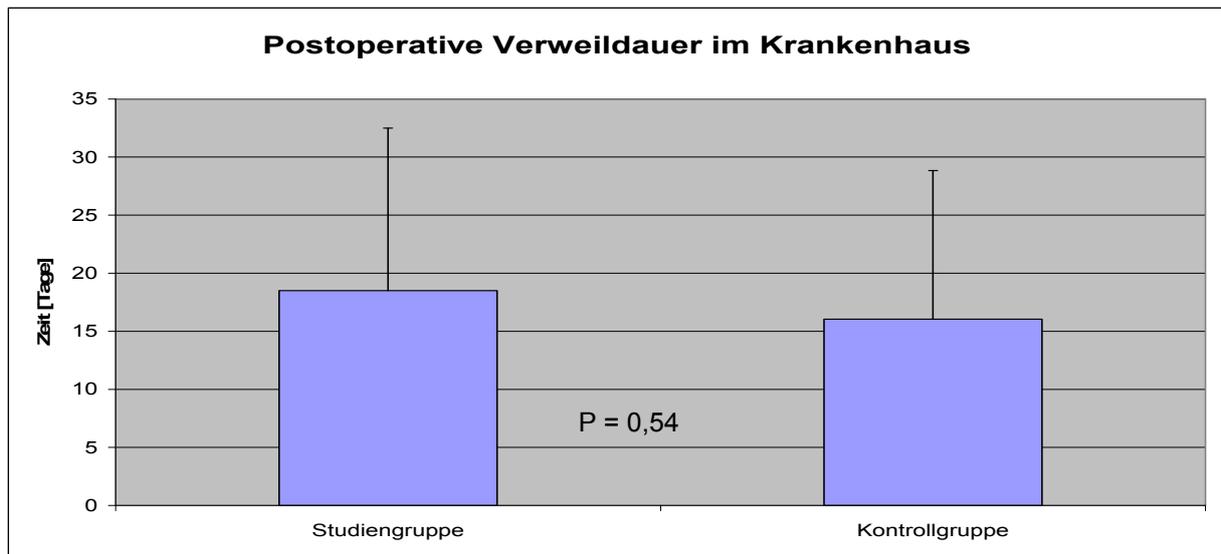


Diagramm 16: Vergleich der postoperativen Liegezeiten im Krankenhaus in Tagen

3.3.6 NYHA - Klassifikation

Das Diagramm 17 vergleicht die Häufigkeiten der NYHA-Klassen in der Studien- und Kontrollgruppe vor der Operation, zur Entlassung und zur Kontrolluntersuchung (um den 40. Tag):

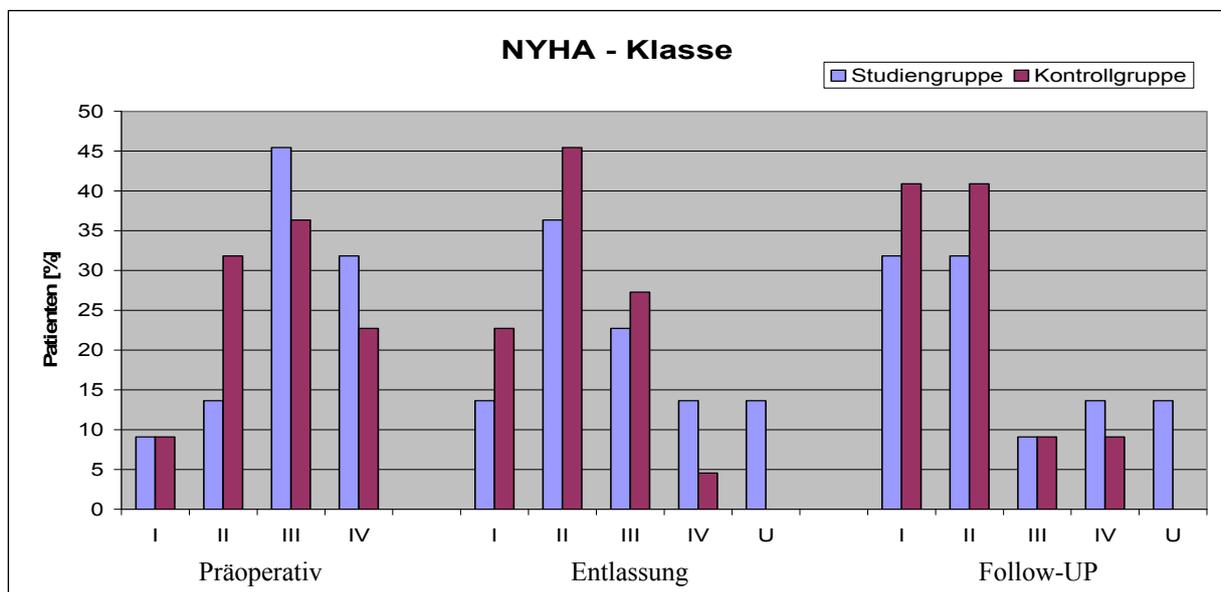


Diagramm 17: NYHA-Klasse vor der Operation, zur Entlassung und zur Wiedereinbestellung;
U: Keine Erhebung möglich

Tabelle 18 verdeutlicht, wie sich die NYHA-Klassifikation bei den einzelnen Patienten im Vergleich mit dem präoperativen Zustand bis zur Wiedereinbestellung verändert hat:

- In der Studiengruppe führte der herzchirurgische Eingriff bei zehn Patienten zu einer Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik, neun beschrieben keine Veränderung, drei verstarben am Tag nach der Operation.
- In 13 Fällen zeigten sich in der Kontrollgruppe eine Verbesserung, in acht eine Progredienz und in einem eine Verschlechterung der Belastungsfähigkeit.
- Bei Patient K16 (*) kam es in den ersten zwei Wochen zu einer Steigerung der Belastungsfähigkeit, nach der Rethorakotomie blieb er intubationspflichtig.

Prä-OP	I		II			III				IV		
	o	-	+	o	-	+	o	-	T	+	O	T
SG	2	0	0	3	0	6	2 (S6, 12)	0	2 (S20, 21)	4 (S1, 8, 13, 16)	2 (S5, S9)	1 (S22)
KG	2	0	1	5	1 (K8)	7	1 (K2)	0	0	4 (K9, 10, 14, 21)	0	1*

Tabelle 18: Veränderung der NYHA-Klassifikation zur Wiedereinbestellung vs. Präoperativ
+ besser; o unverändert; - schlechter; T: wegen Todes nicht evaluierbar

3.3.7 Todesfälle

Insgesamt sind während des Beobachtungszeitraums sechs der 44 an der Studie teilnehmenden Patienten verstorben, vier (S5; S20-22) davon aus der Studiengruppe, zwei (K11; K16) aus der Kontrollgruppe:

Patientin S5 verstarb 47 Tage nach der Operation an den Folgen einer sich nach etwa 3 Wochen entwickelnden schweren knöchernen Wundheilungsstörung an der Sternotomiewunde; bei ihr war seit 4 Jahren eine Hemiparese links (Mediainfarkt) bekannt, sowie ein Mamma-Karzinom links mit Mastektomie (sieben Monate zuvor) und antiöstrogener Therapie. Bis auf Schmerzen in der Wundregion zeigte sich bis zur Entlassung am 15. postoperativen Tag eine eher unauffällige Wundheilung.

S20 starb sieben Stunden nach der Operation auf der Intensivstation an kardialem Pumpversagen; bereits intraoperativ zeigte sich eine deutlich reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion. Bei massiver Verkalkung der gesamten Aorta ascendens bis in den Aortenbogen, mussten die beiden Venenanastomosen im Bereich des Truncus brachiocephalicus angelegt werden. Die aufwendige Operation konnte nur mit der Anlage einer IABP beendet werden. Unter wechselndem Katecholaminbedarf bekam der Patient in kurzer Folge dreimal Kammerflimmern. Er entwickelte zunehmend eine Laktatazidose, ein ANV und schließlich eine bradykarde Herzrhythmusstörung mit letalem Ausgang.

Patientin S21 ist vier Stunden nach ihrer Bypass-Operation ebenfalls an kardialem Pumpversagen gestorben. Intraoperativ musste man auf autologes Venenmaterial verzichten und nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation kam es zu einem Ausriss der linken Vorhofnaht, die nur sehr schwer zu korrigieren war. Auf der Intensivstation entwickelten sich wiederholt Vorhofflimmern und eine Tachyarrhythmia Absoluta.

Patientin S22 war mit schwerer Herzinsuffizienz bereits präoperativ nur unter höchstdosierter Katecholamintherapie kardial stabil zu halten; sie verstarb einen Tag nach der Operation.

Patient K11 verstarb 28 Tage nach der Operation an den Folgen einer schweren WHST mit Osteomyelitis an der Sternumwunde. Bei ihm entwickelte sich aus einer bis zum fünften Tag leicht sezernierende Sternumwunde, über mehrere kleine Dehiszenzen mit trüber Sekretion, eine manifeste Wundheilungsstörung mit stabilen Knochenverhältnissen und multiresistenter Staphylokokkus aureus (MRSA) Besiedlung. Nach sukzessiver Eröffnung der Wundränder am neunten und zehnten Tag erfolgte die Anlage einer Vakuumpumpe. Wegen einer zusätzlichen Besiedlung mit Escherichia-Coli (E-Coli) und einer neu aufgetretenen Sternuminstabilität entschied man sich am 17 Tag zu einer Rethorakotomie. Durch eine Superinfektion der Wunde mit Enterokokken und Resistenzbildung der Staphylokokken gegen weitere Antibiotika und Abszessbildung, sowie eine Bakteriämie mit den oben genannten Keimen kam es zu einer weiteren Befundsverschlechterung. In der am 28. Tag durchgeführten erneuten Sternumrevision zeigte sich eine chirurgisch nicht zu beherrschende Situation mit Ausriss aller Drahtcerclagen und totaler Nekrose des Sternums, bei der lediglich ein ausgiebiges Wunddebridement und Spülung der Wundflächen durchführbar waren. Neun Stunden nach der dritten Operation kam es zum Exitus letalis.

Patient K 16 ist nach 45 Tagen an den Folgen einer knöchernen Wundheilungsstörung ebenfalls mit Osteomyelitis, sowie konsekutiver Sepsis mit Multiorganversagen gestorben. Während des ursprünglich geplanten Eingriffs (kombinierte ACVB-OP mit Ventrikulaneurysmaresektion) war eine Bypass-Operation nicht realisierbar, sodass nur das Aneurysma reseziert werden konnte. Nach anfänglich unauffälliger Wundheilung musste der Patient 20 Tage nach Operation und Extubation wegen eines Sternumdefektes mit Osteomyelitis (Staphylokokkus aureus) bei intakter Hautnarbe rethorakotomiert werden. Nach weiteren sechs Tagen folgte wegen muskulärer respiratorischer Erschöpfung eine Re-Intubation mit konsekutivem akuten Nierenversagen, Sepsis, Leberversagen, Begleitpankreatitis und eine schwere WHST über dem Sternum, die am 42. Tag eine Vakuumpumpe nötig machte. Am 36. Tag wurde die Extubation verfügt. Am 45. Tag verstarb der Patient.

Damit sind drei Patienten an den Folgen einer schweren Wundheilungsstörung an der Sternotomiewundfläche verstorben; zwei in der Kontrollgruppe, einer in der Studiengruppe. Die drei weiteren Todesfälle in der Studiengruppe sind durch das zeitnahe Ableben nach der Operation nicht mit Wundheilungsstörungen in Verbindung zu bringen.

3.4 Wundheilung

Im Mittelpunkt dieser Studie standen die Fotodokumentation der Wunden, die Feststellung der Wundverhältnisse und der Stabilität des Brustbeins, sowie die Erfassung der Schmerzereignisse.

Nach der Operation wurden die Patienten bis zur Entlassung aus der Klinik im zwei bis drei Tages Rhythmus, sowie ein weiteres Mal zur Wiedereinbestellung um den 40. Tag nach diesen Aspekten untersucht.

3.4.1 Wundheilungsstörung

Insgesamt beobachteten wir bei 19 Patienten 21 Wundheilungsstörungen, davon sieben schwere und 14 leichte.

In der Studiengruppe entwickelten zehn Patienten Wundheilungsstörungen, zwei Patientinnen sogar an zwei Stellen – an der Brust und am Bein. Vier WHST waren schwer und acht leicht.

Bei einem Patienten machte eine großflächige Wunde die Anlage einer Vakuumpumpe erforderlich.

		S4	S5	S7	S8	S9	S11	S12	S13	S16	S18	Σ
Sternum	Schwer	--	1 (25)	--	--	--	--	--	--	--	--	1
	Leicht	1 (4)	--	1 (31)	--	--	--	--	1 (12)	--	--	3
Bein	Schwer	--	--	--	--	1 (18)	--	--	1 (5)	1 (4)	--	3
	Leicht	1 (5)	--	--	1 (35)	--	1 (3)	1 (33)	--	--	1 (14)	5
Vakuumpumpe		--	--	--	--	--	--	--	--	1	--	1
Rethorakotomie		--	1	--	--	--	--	--	--	--	--	1

Tabelle 19: Verteilung der Wundheilungsstörungen in der Studiengruppe;
in Klammern: Tag der Diagnose

In der Kontrollgruppe zeigten sich neun WHST, davon drei schwere und sechs leichte. In drei Fällen wurde eine Rethorakotomie durchgeführt.

In zwei Fällen die Anlage einer Vakuumpumpe notwendig.

		K3	K6	K10	K11	K12	K16	K19	K21	Σ
Sternum	Schwer	--	--	1 (14)	1 (4)	--	1 (20)	--	--	3
	Leicht	1 (6)	--	--	--	--	--	--	--	1
Bein	Schwer	--	--	--	--	--	--	--	--	0
	Leicht	--	1 (10)	1 (12)	--	1 (20)	--	1 (12)	1 (11)	5
Vakuumpumpe		--	--	--	1	--	1	--	--	2
Rethorakotomie		--	--	1	1 (2x)	--	1	--	--	3

**Tabelle 20: Verteilung der Wundheilungsstörungen in der Kontrollgruppe
in Klammern: Tag der Diagnose**

In der Studiengruppe wurden die Wundheilungsstörungen durchschnittlich 15,8 Tage, in der Kontrollgruppe 12,1 Tage nach der Operation diagnostiziert ($p = 0,38$). Wundheilungsstörungen am Sternum traten im Schnitt nach 18, bzw. elf Tagen ($p = 0,37$), die am Bein nach 14,6 (SDSI [leichte DSI]: 18 d), DDSI [schwere DSI]: 9 d), bzw. 13 Tagen auf ($p = 0,75$; nur bei SDSI: $p = 0,51$).

Insgesamt beobachteten wir am Sternum vier extrem schwere Wundheilungsstörungen:

- (1) S5: Nach Entlassung Osteomyelitis bei primär heilender, intakter Hautwunde; konsekutive Sternumrevision
- (2) K10: Osteomyelitis bei primär heilender, intakter Hautwunde; konsekutive Sternumrevision
- (3) K11: Infizierte Wundheilungsstörung mit folgender Osteomyelitis und zweifacher Sternumrevision
- (4) K16: Osteomyelitis bei primär heilender, intakter Hautwunde; konsekutive Sternumrevision gefolgt von einer Wundheilungsstörung

Wundheilungsstörung am Sternum:

Sternum	Leicht (SSWI)		Schwer (DSWI)		Gesamt (SWI)	
	WHST	Keine WHST	WHST	Keine WHST	WHST	Keine WHST
Studiengruppe	3	16	1	18	4	15
Kontrollgruppe	1	21	3	19	4	18
Gesamt	4	37	4	37	8	33
p-Wert	0,32		0,61		1	

Tabelle 21: Vierfeldertest nach Fisher zu Wundheilungsstörungen am Sternum

Wundheilungsstörung am Bein:

Bein	Leicht (SDSI)		Schwer (DDSI)		Gesamt (DSI)	
	WHST	Keine WHST	WHST	Keine WHST	WHST	Keine WHST
Studiengruppe	5	14	3	16	8	11
Kontrollgruppe	5	17	0	22	5	17
Gesamt	10	31	3	38	13	28
p-Wert	1		0,09		0,31	

Tabelle 22: Vierfeldertest nach Fisher zu Wundheilungsstörungen am Bein

Diagramm 18 verdeutlicht die Entwicklung der WHST-Häufigkeiten. Es zeigt, wie viele Patienten (Studiengruppe: blau; Kontrollgruppe: lila) bis zum jeweiligen Zeitpunkt bereits eine Wundheilungsstörung entwickelt haben (durchgezogene Linie: alle WHST; lange Linien: WHST am Sternum; kurze Linien: WHST am Bein).

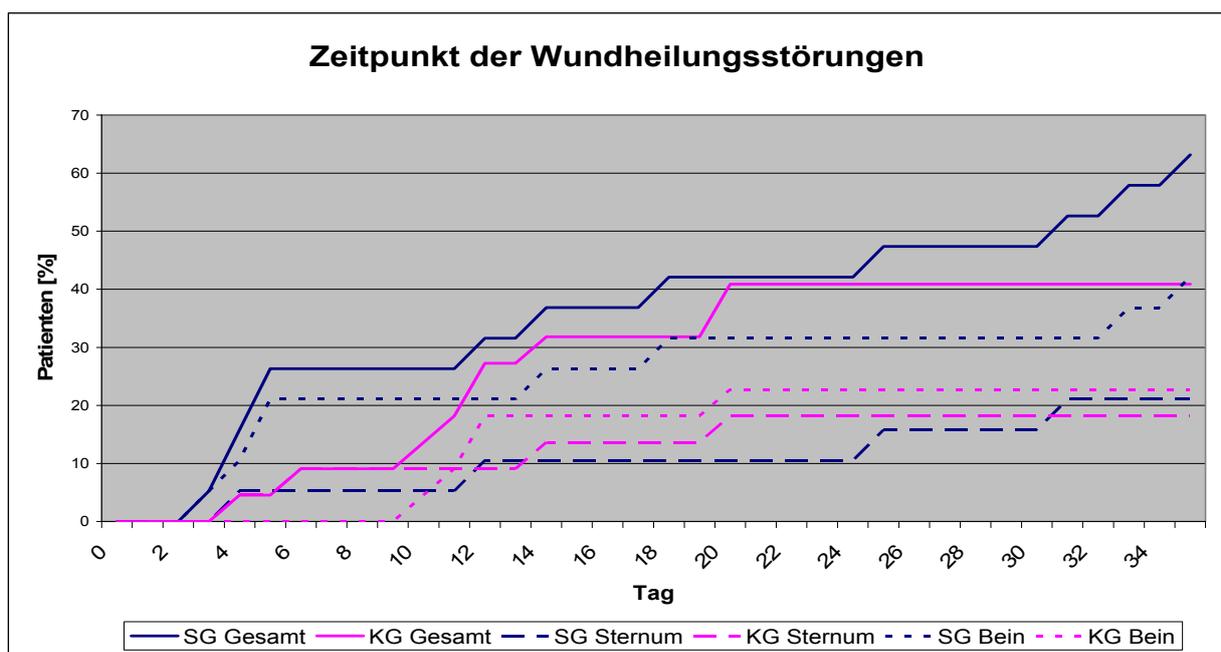


Diagramm 18: Zeitpunkt der Diagnose der Wundheilungsstörungen

3.4.2 Dokumentation der Wund- und Knochenheilung am Sternum

Die folgenden Diagramme skizzieren den Verlauf der Wundverhältnisse und Infektionszeichen am Sternum, sowie der Stabilität des Brustbeinknochens am vierten, 15. (+/- 2 Tage) und 40. (+/- 5 Tage) postoperativen Tag in der Studiengruppe (blau) verglichen mit der Kontrollgruppe (lila):

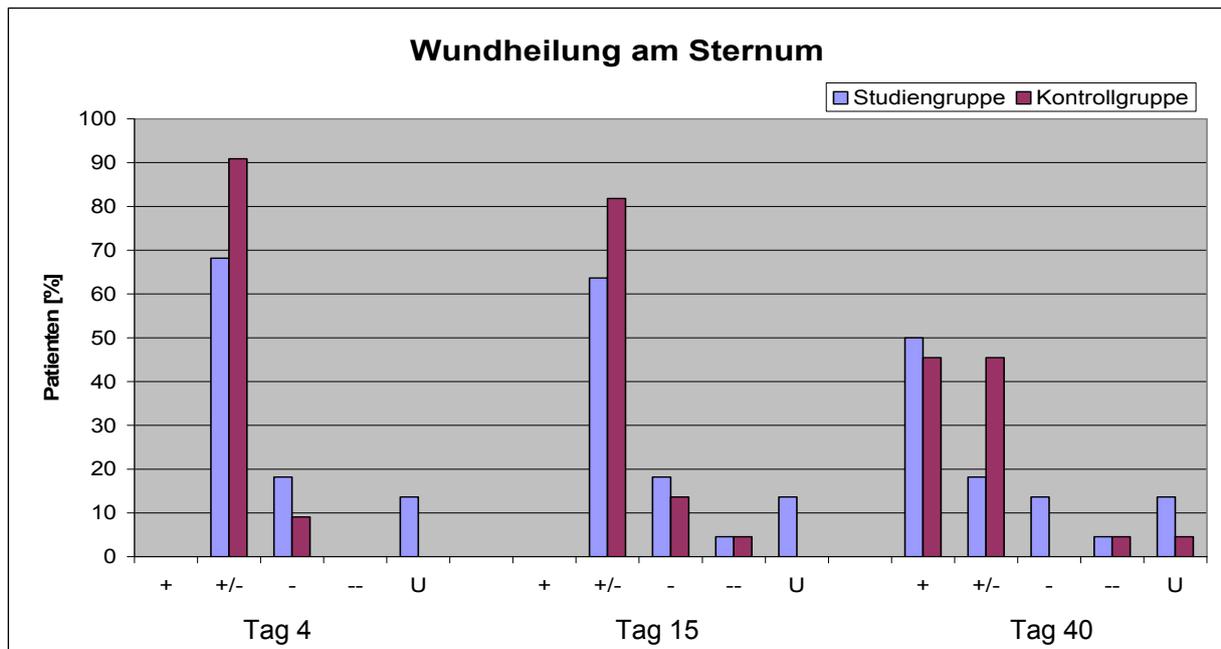


Diagramm 19: Wundheilung am Sternum; +: Wunde erscheint geheilt; +/-: Wundränder heilen ohne Separation der Wundränder; -: Wundränder heilen unter leichter Separation und ohne Dehiszenz; --: Wunde offen und keine Heilung erwartet; U: Keine Erhebung möglich

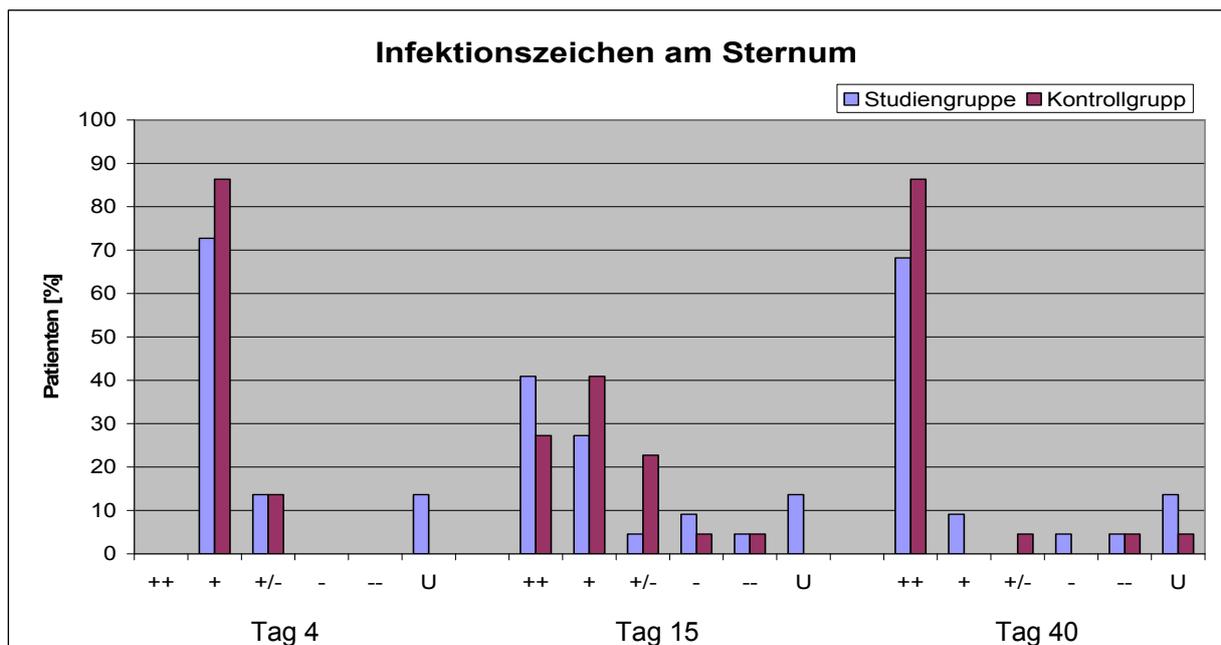


Diagramm 20: Infektionszeichen am Sternum; ++: Primär heilende Wundränder, kein Anzeichen einer Infektion; +: Leichte Wundrötung, keine Sekretion, keine Dehiszenz; +/-: Deutliche Rötung, leichte Sekretion, keine Dehiszenz; -: Trübe Sekretion aus dehiszenter Wunde; --: Eitrig dehiszente Wunde; U: Keine Erhebung möglich

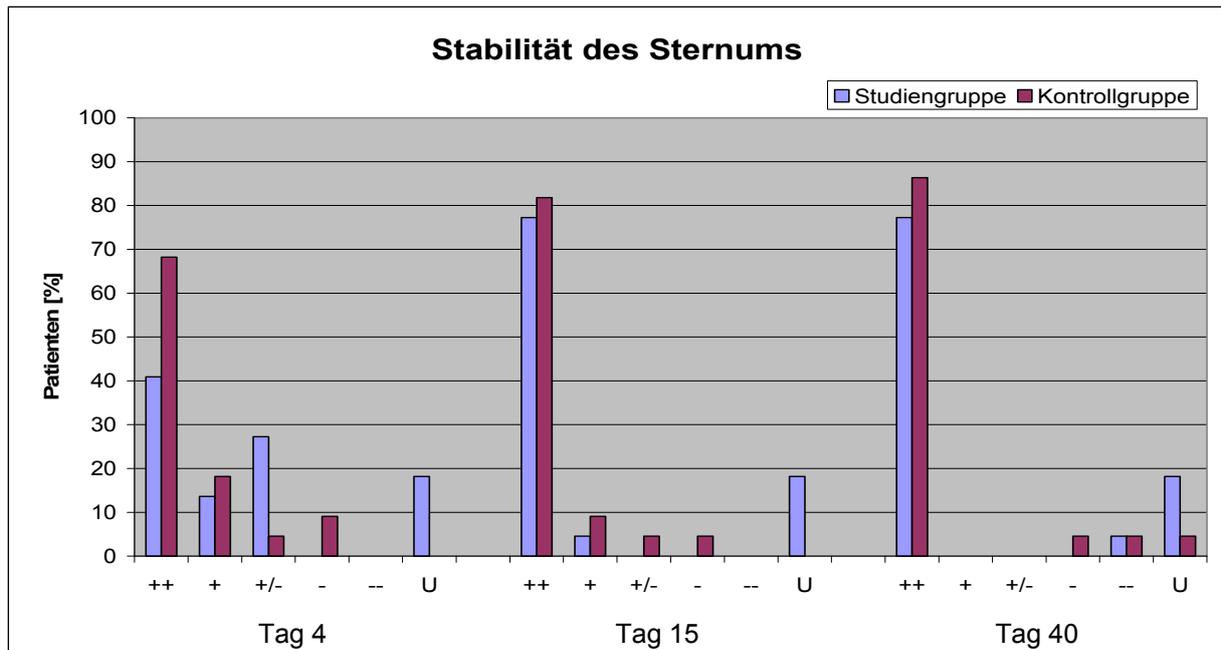


Diagramm 21: Stabilität des Sternums; ++: Sternum palpatorisch stabil, subjektiv keine Krepitationen; +: Palpatorisch stabil, subjektive Krepitationen; +/-: Palpatorisch stabil, Krepitationen auslösbar; -: Sternum instabil, oberflächliche Wunde noch intakt; --: Instabil, zusätzlicher Defekt der oberflächlichen Wunde; U: Keine Erhebung möglich

Das folgende Diagramm vergleicht, wie viele Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Tag 4, 15 und 40) über mindestens reizfreie Wundverhältnisse (minimale bis keine Rötung, trockene Wunde, nur dünne Schorfformationen; oder bereits verheilt) verfügten (obere Kurven) und wie viele Wunden bereits vollständig verheilt waren (kein Schorf mehr)(untere Kurven). Dabei wurden nur die endgültigen Heilungen berücksichtigt; verschlechterte sich zum Beispiel der Zustand einer bereits reizlosen oder verheilten Wunde (Sekretion, WHST oder Osteomyelitis mit Rethorakotomie), so wurde die zuvor gute Wundheilung nicht berücksichtigt.

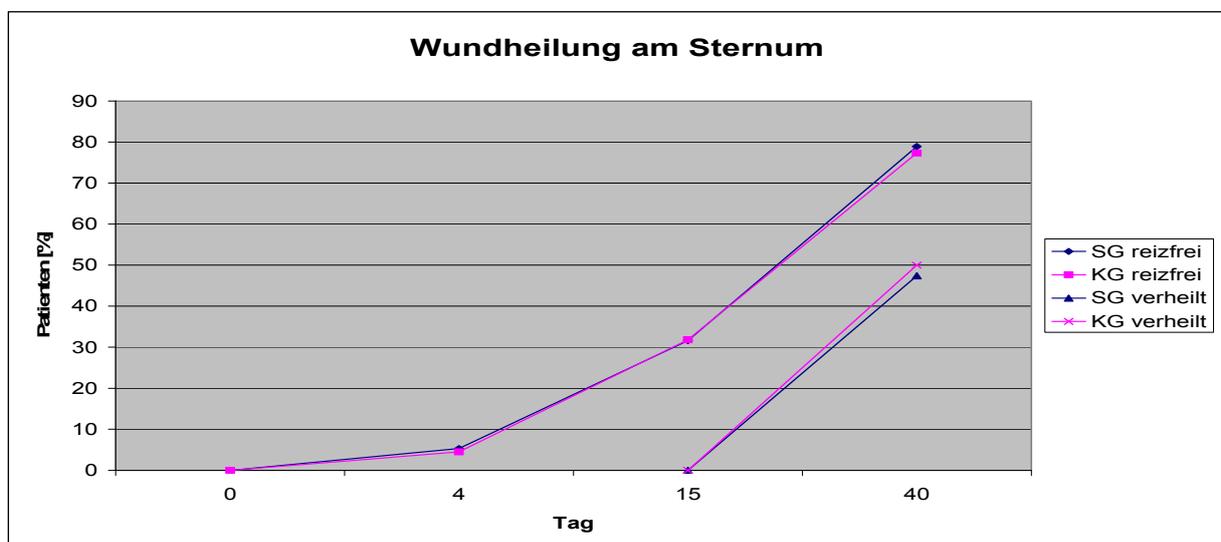


Diagramm 22: Wundheilung am Sternum

3.4.3 Dokumentation der Wundheilung am Bein

Diagramm 23 vergleicht, die Anzahl der endgültig reizfreien, sowie verheilten Wunden zum vierten, 15. und 40. Tag in der Studien- und Kontrollgruppe.

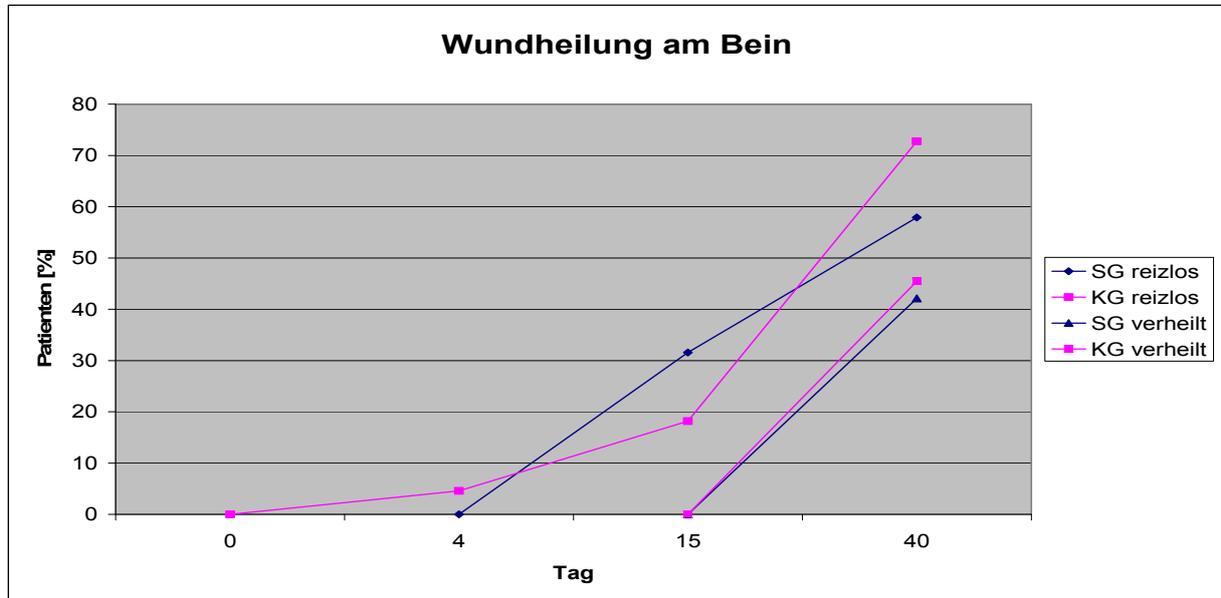


Diagramm 23: Wundheilung am Bein

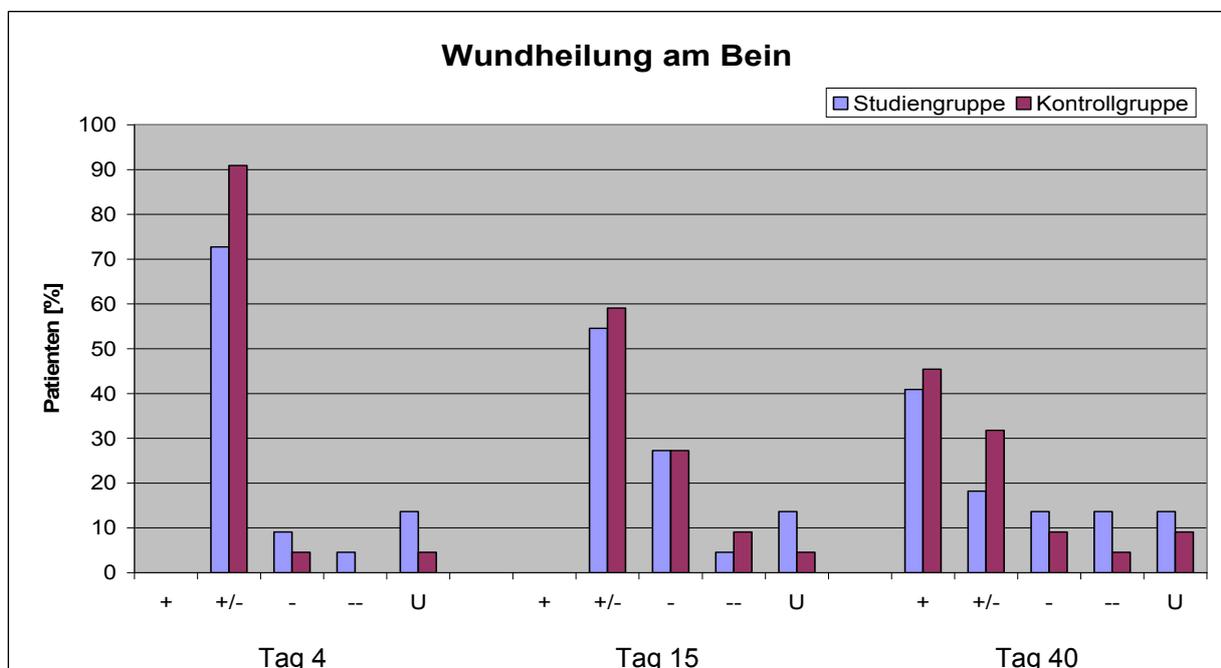


Diagramm 24: Wundheilung am Bein; +: Wunde erscheint geheilt; +/-: Wundränder heilen ohne Separation der Wundränder; -: Wundränder heilen unter leichter Separation und ohne Dehiszenz; --: Wunde offen und keine Heilung erwartet; U: Keine Erhebung möglich

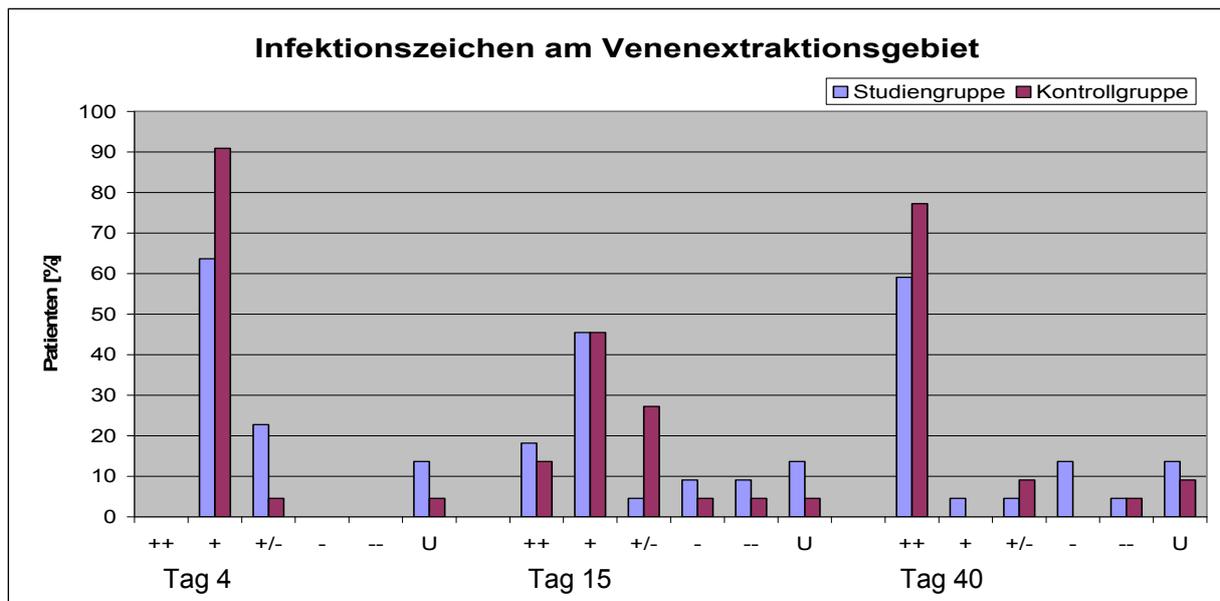


Diagramm 25: Infektionszeichen an der Wundfläche der Vena saphena magna; ++: Primär heilende Wundränder, kein Anzeichen einer Infektion; +: Leichte Wundrötung, keine Sekretion, keine Dehiszenz; +/-: Deutliche Rötung, leichte Sekretion, keine Dehiszenz; -: Trübe Sekretion aus dehiszenter Wunde; --: Eitrig dehiszente Wunde; U: Keine Erhebung möglich

3.4.4 Schmerzen und Schmerzmittelverbrauch

Als Schmerzereignis wurde gewertet, wenn ein Patient auch über den vierten bis fünften postoperativen Tag hinaus wiederholt über „mäßige bis starke“ Schmerzen (siehe Schmerzskala im Kapitel „Methoden“) an der Sternotomiewunde oder Vena-Saphena-Magna-Extraktionsstelle klagte.

In der Studiengruppe berichteten sieben, in der Kontrollgruppe fünf Patienten im Verlauf der Behandlung über stärkere Schmerzereignisse:

Studiengruppe	S4	S5	S7	S8	S9	S13	S16	/	7
Kontrollgruppe	K10	K11	K14	K19	K21			/	5

Tabelle 23: Patienten mit Schmerzereignissen

Die folgenden zwei Diagramme zeigen die Intensitäten der Schmerzereignisse an den Wundflächen am vierten, 15. (+/- 2 Tage) und 40. (+/- 5 Tage) postoperativen Tag:

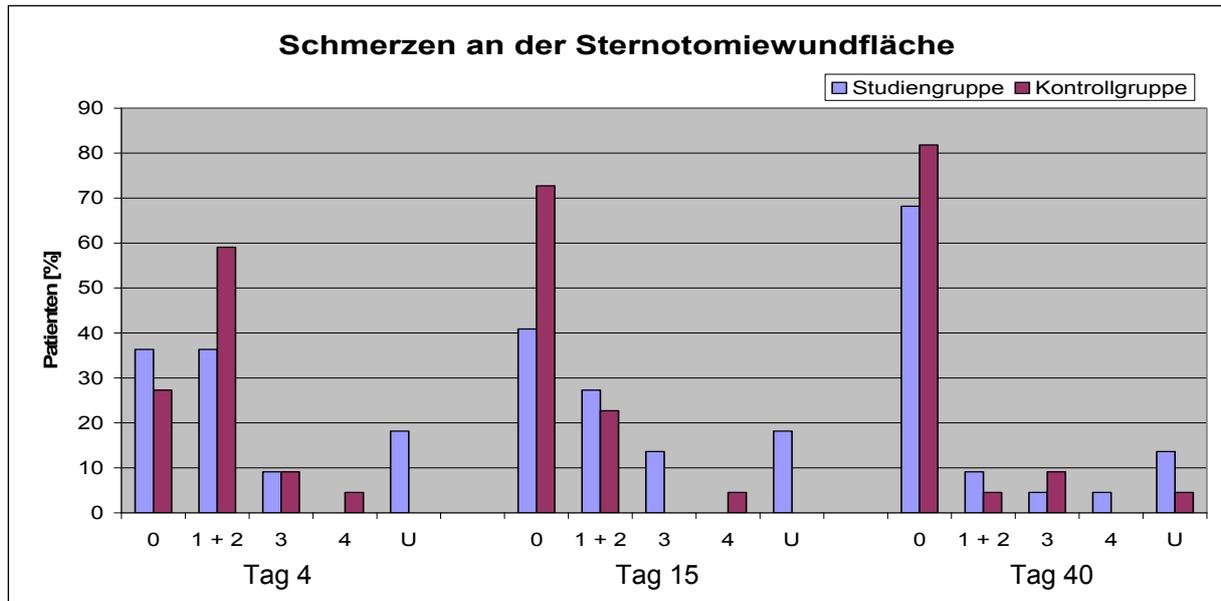


Diagramm 26: Verlauf der Schmerzintensitäten an der Sternotomiewundfläche
U: Keine Erhebung möglich

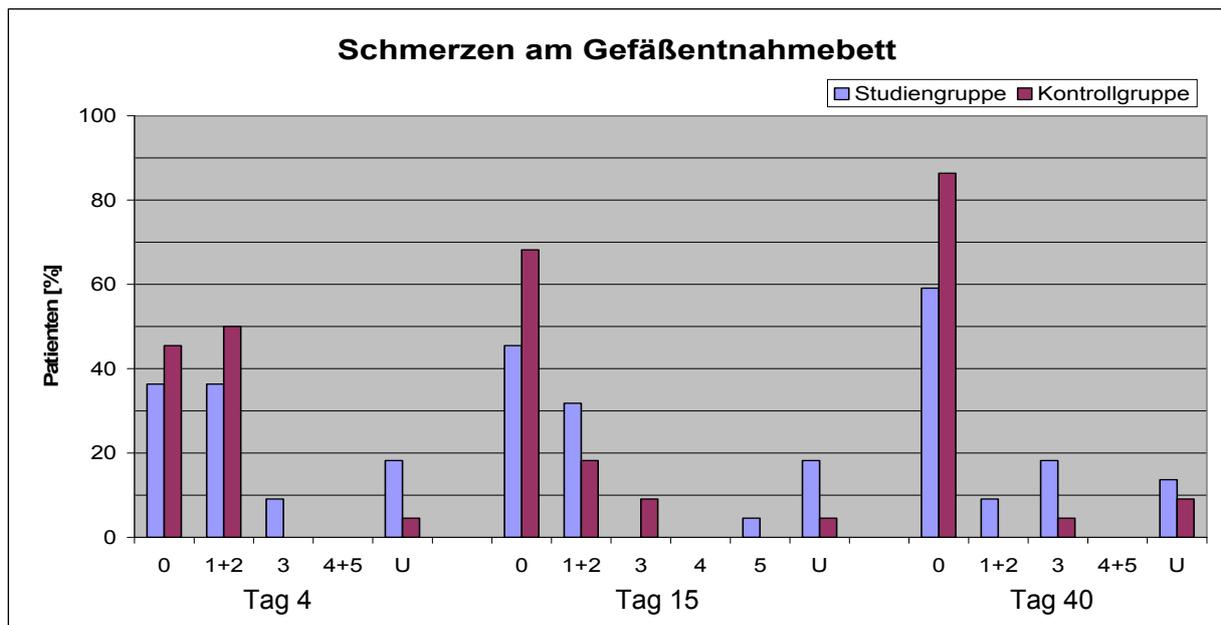


Diagramm 27: Verlauf der Schmerzintensitäten an der Vena saphena magna – Entnahmestelle
U: Keine Erhebung möglich

Zusätzlich zu dem subjektiven Schmerzempfinden wurde detailliert die Schmerzmedikation (Zeitpunkt und Dosis) jedes Patienten dokumentiert. Die folgende Tabelle zeigt den kumulativen Verbrauch der verschiedenen Schmerzmittel in der Studien- und der Kontrollgruppe:

Schmerzmittel	Studiengruppe			Kontrollgruppe			p-Wert
	Ges.	MW	SD	Ges.	MW	SD	
Nicht-Opiod-Analgetika							
Metamizol Kurzinfusion (g)	227	11,4	20,1	272	12,4	20,6	0,4363
Metamizol Tropfen (°)	3265	163	253	670	32	55	0,0103
Paracetamol Infusion (g) (1000 mg/ 100 ml)	27	1,5	2,8	65	3,0	5,9	0,1354
Diclophenac Tablette (mg)	700	35,0	113,7	225	10,7	30,2	0,1647
Diclophenac dispers Tabletten (Anzahl)	18	0,9	2,1	47	2,2	9,6	0,2836
Diclophenac Zäpfchen (Anzahl)	66	3,3	14,3	54	2,6	6,6	0,2842
Valdecoxib Tablette (mg) **	20	1,0	15,4	425	20,2	92,7	0,1862
Opiod-Analgetika							
Tramadol Infusion (50 mg) (Anzahl)	11	0,6	1,4	0	0	0	0,0394
Tramadol Tropfen (°)	4095	205	288	2300	105	126	0,0678
Tramadol Kapseln (Anzahl)	8	0,4	1,67	4	0,2	0,9	0,287
Dipidolor Infusion (ml) (15 mg/ 10 ml) *	304	15,2	15,4	438,5	19,9	20,9	0,2061
Pethidin Infusion (mg)	50	2,5	11,2	0	0	0	0,15

Tabelle 24: Schmerzmittelverbrauch

*) Verabreichung in 2-3 ml Dosen

**) Wurde Mitte 2005 vom Markt genommen; seit dem nicht mehr in der Klinik eingesetzt

3.4.5 Mikrobiologie

Bei fünf Patienten wurden durch einen Wundabstrich Keime nachgewiesen.

Patient	Keim	Lokalisation	Zeitpunkt
S9	Koagulase negative Staphylokokken	Bein	Tag 30
	Escherichia Coli	Bein	Tag 30
S16	Pseudomonas Aeruginosa	Bein	Tag 12
	Propioni bacterium species	Bein	Tag 27
K10	Koagulase negative Staphylokokken	Sternum	Tag 14*
K11	MRSA (Multi resistenter Staphylokokkus Aureus)	Sternum	Tag 8** + 17* + 28*
	Escherichia Coli	Sternum	Tag 17* + 28*
	Enterobacter aerogens	Sternum	Tag 28*
K16	Staphylokokkus Aureus	Sternum	Tag 14*

Tabelle 25: Nachgewiesene Keime; *) Osteomyelitis **) Abszess

3.5 Fotodokumentation

Wie in 3.4.2 beschrieben, wurden die Wunden aller Patienten während des Klinikaufenthaltes engmaschig im zwei bis drei Tagesrhythmus und zur Wiedereinbestellung um den 40. Tag fotodokumentarisch und klinisch erfasst.

Am Beispiel eines Patienten wird der Verlauf einer regelrechten Wundheilung am Sternum und am Bein aufgezeigt.

Zusätzlich werden exemplarisch zwei schwere und eine leichte Wundheilungsstörung am Sternum, sowie je zwei leichte und schwere Wundheilungsstörungen am Bein dargestellt.

3.5.1 Regelrechte Wundheilung

Ein unkomplizierter Wundheilungsverlauf über dem Sternum und am Bein wird am Beispiel von Patient K18 demonstriert:

Sternotomiewundfläche im Verlauf vom 3. - 46. postoperativen Tag:



Abbildung 7: Unkomplizierte Wundheilung am Sternum Tag 3



Abbildung 8: Unkomplizierte Wundheilung am Sternum Tag 10



Abbildung 9: Unkomplizierte Wundheilung am Sternum Tag 46

Wundheilungsverlauf an der Venenextraktionsstelle der Vena Saphena magna (V.s.m.):



Abbildung 10: Unkomplizierte Wundheilung am Bein Tag 3



Abbildung 11: Unkomplizierte Wundheilung am Bein Tag 10



Abbildung 12: Unkomplizierte Wundheilung am Bein Tag 46

3.5.2 Leichte Wundheilungsstörung am Gefäßentnahmebett

Insgesamt wurden zehn leichte Wundheilungsstörungen am Gefäßbett der Vena Saphena Magna beobachtet, von denen an den Patienten S12 und K19 zwei verschiedene dargestellt werden:

S12:

Auf dem am 40. postoperativen Tag fotografierten Bild ist eine etwa 0,5 cm lange oberflächliche Dehiszenz mit umgebender Schwellung und deutlicher Rötung in der Mitte der linken Wadeninnenseite zu erkennen.

K19:

Aufnahme vom 13. postoperativen Tag:

Man erkennt zwei etwa 1,5 bis 2 cm lange oberflächliche, leicht blutig sezernierende Dehiszenzen im unteren Drittel der linken Wade. Einen Tag zuvor wurden die letzten Klammern entfernt.



Abbildung 13: Patient S12; Tag 40



Abbildung 14: Patient K19; Tag 13

3.5.3 Schwere Wundheilungsstörung am Gefäßentnahmebett

Während des Beobachtungszeitraums dokumentierten wir drei schwere Wundheilungsstörungen an der Beinwundfläche.

An den Patienten S9 und S16 werden zwei unterschiedliche Erscheinungsformen veranschaulicht:

S9:

Der Patient entwickelte zwischen der dritten und vierten postoperativen Woche mehrere Wundheilungsstörungen am Ober- und Unterschenkel. Auf den Fotos erkennt man drei leicht gerötete Wundheilungsstörungen am Oberschenkel. Besonders gravierend sind die etwa zwei Zentimeter lange, bis zum Fettgewebe reichende Dehiszenz über dem Knie und die zirka fünf Zentimeter lange, tief ins Fettgewebe reichende klaffende Dehiszenz in der Mitte des Oberschenkels. Wundheilungsstörungen wie die oberflächliche fibrinöse leichte Dehiszenz knapp unter dem Knie erstrecken sich zusätzlich über den gesamten Unterschenkel.



Abbildung 15: Patient S9; Tag 26

S16:

Der Patient entwickelte 4 Tage nach der Operation eine etwa 15 cm lange, bis 5 cm breite Nekrose der Haut oberhalb des Knies am rechten Oberschenkel. Am Ende der zweiten Woche wurde die Nekrose teilweise chirurgisch abgetragen. Das Ausbleiben einer Besserung machte in der vierten Woche die Anlage einer Vakuumpumpe notwendig.

Das erste Foto stammt vom 21. postoperativen Tag. Man erkennt die große Wundheilungsstörung mit Nekrose. Das umliegende Gewebe ist stark gerötet, distal erkennt man klare flüssige Sekretion.

Das Zweite Foto zeigt den rechten Oberschenkel am 25. postoperativen Tag nach Anlage einer Vakuumpumpe.



Abbildung 16: Patient S16; Tag 21



Abbildung 17: Patient S16; Tag 25

3.5.4 Leichte WHST an der Sternotomiewundfläche

Ähnlich der Wundheilungsstörung an der Sternumwunde von Patient S13 beobachteten wir drei weitere leichte Verlaufsformen.

S13:

Auf dem Foto vom 16. postoperativen Tag erkennt man eine sich inzwischen auf das mittlere Drittel des Sternums beschränkende, gerötete, oberflächliche, trüb sezernierende Wundheilungsstörung, die in der Folgezeit nur langsam heilte. Zwei Wochen später bildete in der Mitte eine 1 x 0,5 Zentimeter lange knapp an die Subkutis reichende, zwischenzeitlich trüb sezernierende Dehiszenz.



Abbildung 18: Patient S13; Tag 16

3.5.5 Schwere WHST an der Sternotomiewundfläche

Insgesamt wurden vier schwere Wundheilungsstörungen erfasst; drei Patienten mit dieser Komplikation verstarben.

Fotographisch war keine dieser schweren Wundheilungsstörungen an der Sternumwunde dokumentierbar. Zur Veranschaulichung sollen die Aufnahmen zweier nicht an dieser Studie teilnehmenden Patientinnen dienen:

Das erste Bild zeigt eine ca. acht Zentimeter lange und 5 Zentimeter breite, langsam unter Vakuumtherapie heilende tiefe Dehiszenz am unteren Drittel des Sternums:



Abbildung 19: Beispiel für eine schwere Wundheilungsstörung

Eine extrem schwere Form der tiefen Wundheilungsstörung mit großflächiger Destruktion des umliegenden Weichteilgewebes inklusive der linken Mamma ist auf dem zweiten Bild zu

sehen. Weiterhin erkennt man die freiliegenden Drahtcerclagen des Sternums und großflächige Fibrinbeläge in der über 20 Zentimeter langen Wunde, die gleichzeitig die extremste, je im Universitätsklinikum Düsseldorf beobachtete Wundheilungsstörung darstellt:



Abbildung 20: Beispiel einer extrem schweren Wundheilungsstörung

3.6 Zusammenfassung der wesentlichen Befunde

Weder bei den präoperativen Hauptrisikofaktoren, noch den Nebenrisikofaktoren oder den übrigen Patientencharakteristika konnten zwischen der APG- und der konventionell behandelten Gruppe signifikante Unterschiede ermittelt werden. Mit einem nahezu identischen mittlerem BMI von 32,3 kg/ m² und Durchschnittsalter von 65 Jahren setzten sich beide Gruppen zu gleichen Teilen aus Diabetikern (je 100 %), Insulinpflichtigen (je etwa 50 %), Adipösen (70 %) und Rauchern (32 %) zusammen. Bis auf kleine Diskrepanzen (Studiengruppe: mehr Nierenfunktionsstörungen ($p = 0,16$), häufiger NYHA-Klasse III/ IV ($p = 0,33$); Kontrollgruppe: niedrigerer Hb und Hkt ($p = 0,12$, bzw. $0,08$) und höheres Fibrinogen ($p = 0,23$)), zeigten sich lediglich statistisch unbedeutende Unterschiede.

In der APG-Behandlungspopulation zeigte sich mit durchschnittlich mehr präoperativen Haupt- (2,55 vs. 2,27; $p = 0,44$), dafür aber weniger zusätzlichen Risikofaktoren (2,24 vs. 2,36; $p = 0,80$) ein etwas ungünstigeres Risikoprofil als bei den Kontrollpatienten.

Bei den perioperativen Verläufen wurden die einzigen beiden statistisch signifikanten Unterschiede der Studie verzeichnet: Die Studiengruppe wies längere Operationszeiten auf (242 min vs. 212 min; $p = 0,049$) und die Drainagen wurden später entfernt ($p = 0,049$).

Ansonsten erhielten die Studienpatienten mehr Bypasses ($p = 0,11$), häufiger eine IABP ($p = 0,11$), hatten eine längere EKZ-Zeit ($p = 0,08$) und förderten zu allen Erhebungszeitpunkten mehr Drainagesekret ($p = 0,12$; $p = 0,27$; $p = 0,14$). Die Kontrollpatienten lagen durchschnittlich länger auf der Intensivstation ($p = 0,48$).

Im Wund- und Knochenheilungsverlauf, sowie bei den verzeichneten Schmerzereignissen konnten weder Signifikanzen, noch deutliche Trends ermittelt werden. Bei den WHST zeigten sich zwar leichte Tendenzen, diese erreichten aber keine statistisch signifikanten Niveaus. Schwere sternale WHST wurden häufiger in der Kontrollgruppe (3 vs. 1), leichte in der Studiengruppe (3 vs. 1) diagnostiziert. Drei Patienten der KG und einer der SG mussten rethorakotomiert werden. DSI wurden häufiger (8 vs. 5), schwere DSI (3 vs. 0; $p = 0,09$) sogar ausschließlich in der Studiengruppe beobachtet. Bei zwei Studien- und drei Kontrollpatienten konnten Keime aus den Wunden isoliert werden.

Sechs Patienten verstarben im Verlauf der Erhebung, davon drei infolge einer schweren sternalen Wundheilungsstörung (SG/ KG: 1 vs. 2).

Die postoperativen Verweilzeiten im Krankenhaus waren in beiden Gruppen identisch.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Inzidenz von Wundheilungsstörungen (WHST) bei Hochrisikopatienten in der Herzchirurgie durch den Einsatz des autologen Thrombozytengels (APG) zu senken. Unsere sekundären Ziele richteten sich an den Einfluss des Gels auf die Wundheilung, die Liegedauer im Krankenhaus, den Blutverlust und postoperative Schmerzen, sowie den damit verbundenen Schmerzmittelverbrauch. Das [Kapitel 4.2](#) beschäftigt sich mit der Wirkung des APG auf diese Parameter.

[Kapitel 4.3](#) dient der Bewertung der Studienergebnisse und [Kapitel 4.5](#) der Schlussfolgerung. [Kapitel 4.4](#) widmet sich alternativen Präventionsansätzen.

Um die Effektivität des Gels auf Wundheilungsstörungen beurteilen zu können, muss vorher die Bedeutung der Einflüsse von Risikofaktoren auf die Wundheilung geklärt werden. In [Kapitel 4.1](#) werden zunächst die einzelnen Risikofaktoren (Diabetes, Adipositas, paVK, COPD, Nierenfunktionsstörungen und allogene Bluttransfusionen) und ihre Relevanz für diese Studie näher beleuchtet. Anschließend wird das Risikoprofil der Studie mit den Risikoprofilen anderer herzchirurgischer Erhebungen verglichen und in Bezug zu den jeweiligen WHST-Inzidenzen gesetzt. Als letztes erfolgt eine kurze Gegenüberstellung der Risikoprofile unserer beiden Studiengruppen (SG versus KG).

4.1 Die Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen

4.1.1 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ist einer der am häufigsten zitierten signifikanten Risikofaktoren für die Entstehung von Wundheilungsstörungen und -Infektionen^{11,13,16,19,24,28,30,32,41-44,46,51,57}. Carson et al. haben diese These 2002 in einer Studie mit 146.786 koronarchirurgischen Patienten, davon über 41.000 Diabetikern, untermauert. Die Wahrscheinlichkeit für eine DSI oder SWI erwies sich bei mit oralen Antidiabetika eingestellten Patienten als eindeutig größer als bei mit Nicht-Diabetikern; sie lag jedoch noch deutlich unterhalb der von insulinpflichtigen Patienten. Insgesamt sei für Diabetiker - nach Adjustierung anderer wichtiger Risikofaktoren - das Risiko einer Infektion (HWI (Harnwegsinfekt), Pneumonie, DSI, SWI) oder anderer lebensbedrohlicher Ereignisse um 36 - 38 Prozent höher¹¹. Eine andere Studie beschreibt eine zwei- bis fünffach größere Prävalenz von Infektionen als in der nichtdiabetischen Population⁵⁸.

Doch wie ist es zu erklären, dass der Diabetes Mellitus ein derart wichtiger, wenn nicht sogar der wichtigste Prädiktor für die Entstehung einer WHST ist? In den letzten Jahren haben sich diverse Studien mit der Kausalkette des Diabetes und einer konsekutiven Infektion auseinandergesetzt. Eine Reihe von Faktoren scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen; im Mittelpunkt der meisten Evaluationen standen die direkten und indirekten Auswirkungen von hyperglykämischen Zuständen auf das Immunsystem, auf Haut- und Bindegewebe, sowie auf Knochen:

Endothel-, Epithel- und Immunzellen – wie peripheres Nervengewebe und Hepatozyten – verfügen über eine insulinunabhängige Glukoseaufnahme (GLUT 1 + 3). Bei Hyperglykämien schützen sich diese Zellen durch eine Down-Regulation der Glukosetransporter (GLUT1) vor einer Überladung mit Glukose. Van den Berghe hat 2004 postuliert, dass in Stresssituationen (entspricht in unserer Studie: ACVB-OP, HLM-Einsatz, ICU-Aufenthalt) die vermehrt exprimierten Zytokine (Angiotensin II, Endothelin-1, VEGF, TGF- β), sowie Hypoxie zu einer Up-Regulation der Glukosetransporter (GLUT 1 + 3) führen, und so den natürlichen Schutzmechanismus vor einer Überladung mit Zuckermolekülen aushebeln. In den Mitochondrien entstehen während der Glukosemetabolisierung in der Atmungskette normalerweise aus 2-5 % des Sauerstoffs reaktive Superoxide, die wiederum durch eine Superoxid-Dismutase (MnSOD) entfernt werden. Aus der Glukoseüberladung resultiert eine exzessiv gesteigerte Produktion an Superoxiden, die in nicht mehr ausreichendem Maße entfernt werden können und folglich mit NO (Stickstoffmonoxid) zu Peroxynitrat interagieren. Die Peroxynitrate bewirken einen Transfer des Nitrats an diverse Proteine (Enzyme der Atmungskette, MnSOD, GAPDH, spannungsabhängige Anionenkanäle). Dieser Vorgang mündet konsekutiv in einer mitochondrialen Dysfunktion und gesteigerter Apoptoserate, sowie im Fall des GAPDH in Gefäßschäden von Organen und Geweben.

Durch die hohen Glucosekonzentrationen werden außerdem in zunehmendem Maße Zuckermoleküle nicht-enzymatisch an diverse Proteine gekoppelt (AGE = advanced glycation end products), was wiederum deren Funktion beeinträchtigen kann⁵⁹.

Im Granulationsgewebe beobachtete man außerdem eine deutlich eingeschränkte Funktion der Enzyme des Energiemetabolismus, woraus eine Reduzierung der Energieverfügbarkeit für Zellaktivität und Reparaturprozesse resultiert⁶⁰.

2006 haben Forscher bei diabetischen Mäusen eine mehr als doppelte Induktion von 71 Genen ermittelt, die direkt oder indirekt Apoptosen von Fibroblasten und Osteoblasten regulieren (unter anderem signifikante Induktion der Caspase-Aktivität). Durch eine Blockierung der für die Apoptose essentiellen Caspasen ließen sich eine deutlich erhöhte Fibroblastendichte, gesteigerte Expression von Kollagen I und III und eine verbesserte Matrixformation beobachten.⁶¹

Insgesamt scheinen also die Glukoseüberladung von Zellen mit konsekutiv vermehrter Bildung reaktiver Metabolite und Radikale, ein gestörter Energiemetabolismus, die mitochondriale Dysfunktion, die Inaktivierung und Störung von Enzymen, Strukturproteinen, Zytokinen und anderen Proteinen durch Glycosylierung und Nitrierung und die damit verbundene Induktion von Apoptosen für eine Reihe von Funktionsstörungen bei der Wundheilung verantwortlich zu sein. Diese Funktionsstörungen in den einzelnen Zellreihen und Geweben werden im Folgenden jeweils näher beleuchtet:

Mehrere Studien haben die Beeinträchtigung der angeborenen Immunität bei Hyperglykämien erforscht. Bei neutrophilen Granulozyten und Makrophagen konnte man signifikant verminderte Phagozytose-Aktivitäten⁶²⁻⁶⁴ und eine gestörte bakterizide Funktion⁶⁵ beobachten; in der Wundregion diabetischer Patienten zeigten Makrophagen neben einem generellen Mangel an Zytokinen⁶⁶ eine zunächst ausbleibende, später signifikant verminderte Freisetzung und Expression von PDGF- β ⁶⁷; hyperglykämisch behandelte Makrophagen reagieren mit einer Downregulation der VEGF-C und -D regulierten Wachstumsstimulation von Lymphgefäßen mit konsekutiv beeinträchtigter Wundheilung⁶⁸; in peripheren Mononukleäre Zellen stört eine zeit- und dosisabhängig Hyperglykämie-induzierte TGF- β 1 Produktion die Bildung von Interleukin-2 (IL), IL-6 und IL-10⁶⁹.

Die erworbene Immunantwort wird ebenfalls durch kurz- oder längerfristige Hyperglykämiephasen gestört; nichtenzymatische Glykosylierungen von Immunglobulinen (\rightarrow Inaktivierung) und Komplementfaktoren (\rightarrow Unfähigkeit an eindringende Bakterien zu binden) führen zu einer enormen Schwächung der Erregerabwehr.^{70,71}

Auch bei Fibroblasten und Keratinozyten in der Wundregion lassen sich diverse Störungen aufzeigen. So reagieren Fibroblasten auf eine Hyperglykämie mit einer verminderten Proliferation, einer Resistenz gegen Wachstumsfaktoren⁷², sowie mit einer eingeschränkten Migration.

Von besonderer Relevanz vor allem für minderperfundierte Extremitäten und Wundgebiete sind der Verlust der Stimulierbarkeit zur Migration durch Hypoxie (anstatt einer doppelten Up-Regulation) sowie eine siebenfach verminderte VEGF-Produktion (verglichen mit nicht-diabetischen Fibroblasten)⁷³. Keratinozyten zeigen ebenfalls eine reduzierte Proliferationsrate, zusätzlich jedoch eine gesteigerte Differenzierungsneigung zu unvollständigen Ausreifungsstadien⁷⁴ und eine gestört verminderte Expression von VEGF (nach Stimulation mit den expressionsfördernden Zytokinen Epidermal-GF [EGF], Transforming-GF- β [TGF], Keratinocyt-GF [KGF], TNF-alpha [Tumor-Nekrose-Faktor])⁷⁵.

In einer weiteren Studie wurde ermittelt, dass KGF vor allem in den ersten 24 Stunden der Wundheilung mehr als 150-fach erhöht ist. Unter hyperglykämischen Bedingungen zeigte

sich jedoch eine signifikant reduzierte und gestörte Expression dieses Zytokins⁷⁶. Bei Diabetikern sind zusätzlich verschiedene für die Wundheilung bedeutende Oberflächenantigene (CD2-4, CD25, HLA-DR) verändert⁷⁷.

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass die Glykosylierung von neu synthetisiertem Kollagen in hyperglykämischen Tieren mit einer erhöhten Kollagenase-Aktivität und damit einem verminderten Kollagengehalt in Wunden einhergeht.⁵⁸

Brehm et al ermittelten 2007, dass Epithelzellen und Myofibroblasten in einer Wunde durch einen Hypoxiereiz vermehrt das Zytokin SDF-1-alpha (stromal cell derived factor) exprimieren und dadurch zirkulierende EPCs (Endothelial progenitor cells) aus dem Knochenmark rekrutieren. Diese spielen eine bedeutende Rolle bei der Neovascularisation im Wundgebiet. Bei Hyperglykämien ist die SDF-1-alpha Expression deutlich eingeschränkt; das mündet im Endeffekt in eine reduzierte Bildung neuer Gefäße in der Wunde.⁷⁸

Beeinträchtigte Zellfunktionen und gestörte Transmitterwege wurden ebenfalls bei der Knochenheilung erforscht. Im frühen Frakturkallus fanden sich reduzierte PDGF-Spiegel mit daraus folgender verminderter Zellproliferation⁷⁹. Insgesamt konnte man schwere Mineralisierungsstörungen⁸⁰, eine verzögerte Chondrozytenreifung und –Hypertrophy mit gestörter perichondraler Kollagen X-Expression⁸¹, sowie eine signifikant eingeschränkte biomechanische Stabilität der Knochenheilung^{80,81} mit gestörter Knochenformation bei eingeschränkter Expression von Osteocalcin und Kollagen I⁸² beobachten.

Weitere Folgen von unkontrollierten Hyperglykämien sind Dehydration und Elektrolytstörungen, die ihrerseits wieder Zellfunktionen kompromittieren können.¹¹

Trotz dieser zahlreichen Forschungserfolge sind bisher nur Fragmente des gesamten Pathomechanismus der diabetischen Wundheilungsstörung entschlüsselt. Es lassen sich jedoch deutliche Tendenzen erkennen, wie gravierend die diabetischen Veränderungen in das komplexe Zusammenspiel von Immunsystem, Bindegewebe, Vaskularisation, Epitheliasierung, Zytokinen und Hormonen eingreifen.

Wie bedeutsam der Risikofaktor Diabetes für die Entstehung von Wundheilungsstörung ist, spiegelt sich auch in den Ergebnissen unserer Studie wider. Wir beobachteten mit 21 Wundheilungsstörungen bei 18 Patienten eine extrem hohe Inzidenz an unerwünschten Wundereignissen.

Zusätzlich zu einer 100 prozentigen Rate an Diabetikern war fast die Hälfte unserer 44 Studienteilnehmer insulinpflichtig. Von welcher Relevanz diese Tatsache ist, zeigen mehrere große Studien, die die Insulinpflichtigkeit als zusätzlichen Gefährdungsfaktor für WHST ermittelt haben^{11,20,21,31,33}. Das potenzierte Risikopotential der Insulinpflicht liegt möglicherweise darin begründet, dass viele der oben beschriebenen Hyperglykämie-

induzierten akuten und chronischen Fehlfunktionen dosisabhängig auftreten und sich proportional mit steigender Hyperglykämie aggravieren. Zudem haben Insulinpflichtige - verglichen mit nicht-insulinpflichtigen Patienten - vermutlich eine gesteigerte Anfälligkeit für Hyperglykämien in Stresssituationen (OP, HLM, Intensivstation), sowie in der Regel eine länger zurückreichende Diabetesanamnese. Diese ist gekennzeichnet durch kumulativ häufigere, sowie intensivere Blutzuckerschwankungen und -entgleisungen, sowie ausgeprägtere diabetische Folgeschäden (Mikro- und Makroangiopathien, Nephropathien). Vergleicht man das Risikoprofil der 18 Patienten, die von Wundheilungsstörungen betroffen waren, mit den 23 Studienteilnehmern, die eine unauffällige Wundheilung zeigten, fallen unter den 18 Wundereignissen signifikant mehr insulinabhängige Diabetiker ($p = 0,005$) auf. 72 Prozent (13 von 18) der Patienten mit WHST waren präoperativ insulinpflichtig, jedoch nur 26 Prozent in der Gruppe mit problemloser Wundheilung (6 von 23). Diese deutliche Verteilung scheint die wundheilungskompromittierende Bedeutung des insulinpflichtigen Diabetes zu stützen.

4.1.2 Adipositas

Neben dem Diabetes Mellitus ist die Adipositas der am häufigsten evaluierte Risikofaktor für Wundheilungsstörungen. Eine Reihe von Faktoren scheinen bei adipösen Patienten eine Rolle bei der Entstehung von WHST zu spielen.

Einen besonders störenden Einfluss auf die Heilung der Sternumwunde hat die adipöse Brustwand selbst. Da Fettgewebe zu den minderperfundierten Geweben zählt, ist ein großer Teil der Wundfläche unterversorgt. Das folglich verminderte Angebot an Nährstoffen und Sauerstoff, aber auch die verzögerte Einwanderung von Leukozyten, Thrombozyten, Antikörpern, Komplementfaktoren und anderen Mediatoren der Entzündungskaskade bewirken eine verlangsamte Wundheilung und eine reduzierte Abwehrfähigkeit gegen Keime, die in eine WHST münden können.

Zusätzlich beeinträchtigen eine extrem adipöse Brustwand und übermäßiges mediastinales, sowie perikardiales Fettgewebe intraoperativ das Sichtfeld und die Arbeitsbedingungen für die Chirurgen. Dies kann das Outcome ebenfalls negativ beeinflussen.

Besonders ein großes Brustvolumen (vor allem bei Frauen)⁸³, aber auch ein adipöses Abdomen können durch transversale und longitudinale Zugkräfte an der Wunde zu einer gestörten Adaption der Wundränder oder Nahtinsuffizienzen führen.

Olsen et al., sowie Milano et al. haben sich besonders mit adipösen Patienten und Wundheilungsstörungen bei Herzoperationen auseinander gesetzt und eine Reihe von Thesen zu den möglichen Ursachen aufgestellt. Sie vermuten, dass das prophylaktisch

verabreichte Antibiotikum auf der Basis des BMI häufig nicht richtig dosiert wird⁸⁴ und dieses obendrein nur schlecht in, bzw. durch das Fettgewebe penetriert¹⁴. Außerdem sei mit der Adipositas eine verstärkte Besiedlung der Haut mit Bakterien verbunden. Dies erschwere die Bedingungen bei der Hautdesinfektion und –dekontamination¹⁴ und berge die Schwierigkeit der Einhaltung steriler Verhältnisse in den Hautfalten während des chirurgischen Eingriffs⁸⁴. Weitere Störfaktoren seien das Fettgewebe selbst, das möglicherweise als Substrat für Infektionen dient⁸⁴, sowie eine grundsätzlich höhere Wahrscheinlichkeit eines schlecht eingestellten Blut-Glukose-Spiegels (bei Diabetikern, aber auch Nicht-Diabetikern)¹⁴.

Der Adipositas wird in der Literatur jedoch auch ein protektiver Faktor attestiert. Mehrere Studien (mit je 6.700 bis 11.100 Patienten) kamen zu dem Ergebnis, dass starkes Übergewicht das Risiko für postoperatives Nachblutungen im Wundgebiet verringert^{24,25}. Kim et al. erklären dies damit, dass ein bei adipösen Patienten hoher intraabdominaler Druck den intrathorakalen Druck erhöht, und dieser zusammen mit dem reichlich vorhandenen mediastinalen Fett kleine blutende Gefäße komprimiert. In unserer Studie ließ sich dieser Effekt nicht beobachten. Beim Vergleich der Drainagemengen als Maß für den postoperativen Blutverlust bei Patienten mit einem BMI über versus unter 30 kg/ m², bzw. 40 kg/ m² zeigt sich jeweils ein größerer Blutverlust in der Gruppe mit dem größeren BMI.

Obwohl trotz der genannten Hypothesen auch der Pathomechanismus für die Entstehung einer WHST nicht vollständig geklärt ist, ist die Adipositas als Hauptrisikofaktor allgemein anerkannt.

Dies wurde in diversen Studien für Wundinfektionen generell^{27,85}, für oberflächliche^{86,87} und sternale^{17,24,29} Wundheilungsstörungen, für SSWIs^{26,28}, DSWIs^{25,28,36,37}, DSIs^{14,26,88} und die Mediastinitis^{34,57} nachgewiesen. Kim et al. und Robininon et al. identifizierten schon einen BMI von über 25 kg/ m² als Risikofaktor für eine DSWI^{25,43}, wohingegen Savage et al.³³ erst 35 kg/ m² als kritischen Wert ermittelt haben.

Immer et al. postulieren in einem Artikel von 2005, dass Adipositas – ähnlich wie die COPD (s.u.) – ein Risikofaktor für das Versagen der Therapie mit einer Vakuum-Pumpe bei Wundheilungsstörungen am Sternum sei⁸⁹. Dies hat sich bei K11 bestätigt; der Patient mit einem BMI von 40,2 kg/ m² verstarb nach erfolgloser Vakuum-Pumpen-Therapie einer frühen sternalen WHST am zehnten Tag mit Rethorakomie am 17. Tag.

Birkmeyer et al. haben evaluiert, dass Wundheilungsstörungen progressiv mit steigendem BMI zunehmen. So beklagen Patienten mit moderater Adipositas (BMI \geq 30 kg/ m²) - verglichen mit nicht-adipösen Patienten - ein verdoppeltes Risiko eine WHST zu erleiden, die

mit starker Adipositas ($\geq 35 \text{ kg/ m}^2$) schon ein dreifaches Risiko.²⁴ Eine weitere Studie ermittelte ein 2,9-fach erhöhtes Risiko für eine WHST bei Bestehen einer Adipositas.⁵⁰

Die Ergebnisse unserer Studie stützen die These, dass die Adipositas nicht zu Unrecht als extrem wichtiger Hauptrisikofaktor charakterisiert wird.

Obwohl alle Studienteilnehmer gemäß den Einschlusskriterien übergewichtig waren, offenbarte sich mit $32,2 \text{ kg/ m}^2$ ein – verglichen mit anderen Studien – außergewöhnlich hoher durchschnittlicher BMI und mit 21 WHST eine extrem hohe Inzidenz an adversen Ereignissen. Zudem zeigte die Gruppe mit Wundheilungsstörungen mit $34,1 \text{ kg/ m}^2$ vs. $31,2 \text{ kg/ m}^2$ einen signifikant höheren BMI ($p = 0,018$) als die Gruppe ohne Wundkomplikationen. Das scheint die Kausalität zu bestätigen und liefert zusätzlich einen möglichen Erklärungsansatz für die hohe Rate an Wundkomplikationen.

4.1.3 Diabetes und Adipositas

Die Wahrscheinlichkeit einer problematischen Wundheilung nimmt also zum einen mit steigendem BMI, zum anderen auch mit der Schwere des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen zu.

Besonders unsicher wird eine Wundheilung, wenn ein Patient beide Risikofaktoren vereint. Pan et al. haben in einer Studie mit etwa 10.000 Patienten ermittelt, dass adipöse Diabetiker signifikant höhere WHST-Inzidenzen am Bein aufweisen als adipöse Nicht-Diabetiker⁸⁸. Olsen et al. haben 2002 gezeigt, dass sich das Risiko bei adipösen Diabetikern (ohne zwischen insulinpflichtigen und nicht insulinpflichtigen Patienten zu differenzieren) für eine SSWI nahezu verfünffacht (OR 4,7), das für eine DWSI fast verachtacht (OR 7,7).¹⁹

Grund dafür scheint zum einen zu sein, dass sich die einzelnen bereits beschriebenen wundheilungsstörenden Mechanismen des Diabetes und der Adipositas ergänzen und somit das Risiko für adverse Wundereignisse potenzieren. Es ist bekannt, dass beide Risikofaktoren zusammen mit dem Bluthochdruck und der Hyperlipoproteinämie das metabolische Syndrom bilden. Pan et al. vermuten, dass diese Kombination zusätzlich mit einer erhöhten systemischen Inflammation, endothelialer Dysfunktion und Thrombogenität verbunden ist und die makro- und mikrovaskuläre Arteriosklerose fördert. Mit Übergewicht seien zudem erhöhte proinflammatorische Zytokinlevel (TNF α , IL6, CRP) assoziiert, die wiederum über eine Insulinresistenz die bereits beschriebenen immunmodulatorischen und proliferationshemmenden Effekte der Hyperglykämie verstärken⁸⁸. Hyperlipidämien – bei Diabetikern und Nichtdiabetikern – scheinen ebenfalls in die Wundheilungskaskade einzugreifen. Im Rattenmodell konnte man bei Makrophagen in der Wundregion – ähnlich dem Diabetes – reduzierte Zytokinfreisetzungen beobachten⁶⁶.

Das Zusammenspiel aus makro- und vor allem mikrovaskulären Schäden, sowie den potenzierten Störeffekten der beiden Hauptrisikofaktoren liefert also einen plausiblen Erklärungsansatz für die extremen WHST-Inzidenzen bei adipösen Diabetikern und für die Ergebnisse dieser Studie.

4.1.4 Periphere arterielle Verschluss Krankheit

In der Literatur wird die periphere arterielle Verschluss Krankheit (paVK) als Risikofaktor vor allem für die DSI, DSWI und die Mediastinitis (jeweils unabhängig und signifikant), aber auch für die SSWI beschrieben^{15,20,33,38}. In unserer Studie lässt sich dieser Trend ebenfalls nachvollziehen. Besonders bei den Patienten mit Wundheilungsstörungen an den Beinen scheint dieser Risikofaktor eine große Bedeutung zu haben. Sieben dieser 13 Studienteilnehmer hatten eine paVK, hingegen nur vier der übrigen 28 ($p = 0,019$). Bei den SWI spielte der Risikofaktor offensichtlich keine Rolle ($p = 1$).

Eine Studie von 2006 brachte die paVK zusätzlich mit einem signifikant erhöhten Risiko für Infektionen mit gram-positiven Erregern am Sternum in Verbindung³⁵. Nur einer der fünf Patienten, bei denen in der Wunde gram-positive Keime nachgewiesen wurden, hatte anamnestisch eine paVK.

In unserer Studie lässt sich diese These jedoch weder bestätigen noch widerlegen.

4.1.5 Chronisch obstruktive Lungenkrankheit

Verschiedene Studien haben die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) als Risikofaktor für die Entstehung von SSWIs, DSWIs und Mediastinitiden^{24,28,38,39} identifiziert.

Baskett et al. haben die Hypothese aufgestellt, dass COPD´ler eine höhere Besiedlung mit Bakterien aufweisen würden. Daraus, und aus der Feststellung, dass die betroffenen Patienten häufig eine verlängerte mechanische Beatmungszeit benötigten, würde eine erhöhte Inzidenz von Wundinfekten resultieren.⁴⁰

Zwar hatten unsere insgesamt fünf Patienten mit COPD eine deutlich längere durchschnittliche Beatmungszeit (169 vs. 52 min, $p = 0,23$) als diejenigen ohne COPD (bei höherem BMI ($p = 0,22$), sowie etwas mehr Raucher ($p = 0,64$)), doch lässt sich mit je einer DDSI und einer DSWI in dieser Gruppe kein statistisch erhöhtes Risiko für WHST erkennen. Ähnlich der Adipositas ist die COPD ein Risikofaktor für das Versagen der Therapie mit einer Vakuum-Pumpe bei Wundheilungsstörungen am Sternum.⁸⁹ In der Tat verstarb Patient K11 nach erfolgloser Vakuum-Pumpen-Behandlung an einer schweren sternalen WHST.

Entgegen den Aussagen früherer Studien zeigte also die COPD in unserer Statistik, ähnlich wie die Raucheranamnese ($p = 1; 5/18$ vs. $7/23$), keine Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Gruppen mit und ohne WHST.

4.1.6 Nierenfunktionsstörungen

Niereninsuffizienz, Zustand nach Nierenversagen oder Dialysepflichtigkeit werden in der Literatur wiederholt als potenzielle Risikofaktoren für Wundkomplikationen benannt^{18,22,38,42}. Stahle et al. ermittelten zudem in einer Studie an 13.285 Patienten, dass auch eine Dialysetherapie in der Folge des chirurgischen Eingriffs zu WHST führen kann.⁴⁴

In unserer Studie entwickelte keiner der beiden Patienten mit Niereninsuffizienz eine WHST. Zwei Patienten waren postoperativ dialysepflichtig – K10 (mit DM-Nephropathie) und K16 (präoperativer Kreatininwert von 1,9 mg/ dl). K10 entwickelte während der 21-tägigen Dialyse eine Osteomyelitis des Sternums, K16 wurde erst nach Rethorakotomie wegen Infektion der Sternumwunde dialysiert, in dessen Folgezeit, sich die Wundverhältnisse und der Gesamtzustand des Patienten verschlechterten.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Dialysetherapie hierbei als weiterer Störfaktor Einfluss auf die Wundheilung genommen hat.

Auch wenn unklar ist, ob die diabetische Nephropathie als unabhängiger Risikofaktor durch eine eingeschränkte Nierenfunktion die Mechanismen der Wundheilung kompromittiert, oder, ob sie lediglich ein Marker für die Folgeschäden des Diabetes Mellitus ist und damit ohne eigene Bedeutung für eine WHST, wurde sie in der Gruppe der Wundheilungsstörungen signifikant häufiger anamnestiziert (6 von 18 vs. 1 von 23; $p = 0,03$). Das durchschnittliche präoperative Kreatinin-Level (1,29 vs. 1,16 mg/ dl; NS) zeigte sich unter den WHST ebenfalls höher als bei den Patienten mit unauffälliger Wundheilung.

4.1.7 Allogene Bluttransfusionen

Die Assoziation von Bluttransfusionen mit der Inzidenz von Wundinfektion wurde bereits in der Orthopädie und Colorektal-Chirurgie, sowie bei Trauma- und Verbrennungspatienten beschrieben²⁸. Da die Patienten in der Herzchirurgie durch Blutverluste und Verbrauchsprozesse während der Operation, sowie durch den Einsatz der Herzlungenmaschine häufig ebenfalls transfusionspflichtig werden, stellen Transfusionen einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von WHST nach ACVB-Eingriffen dar.

Diverse Studien in der Herzchirurgie kamen zu dem Resultat, dass allogene Bluttransfusionen, sowohl die Entstehung von DSI, als auch von DSWI und SSWI

begünstigen^{14,16,21,28,57}. Während zwei retrospektive Studien mit 120.793, bzw. 15.592 Patienten generell die Transfusion von Blutprodukten als unabhängigen Risikofaktor einstufen^{28,33}, sehen andere Erhebungen ein erhöhtes Wundinfektionsrisiko erst ab vier^{16,45}, fünf¹⁴ bzw. sechs¹⁹ Erythrozyten-, oder zwei Thrombozytenkonzentraten^{16,19}.

Nach Balancierung mehrerer wichtiger Risiko- und Einflussfaktoren haben Banbury et al. nachgewiesen, dass die Assoziation von Wundinfektion und Transfusion nicht nur im schlechten Allgemein- und Krankheitszustand der typischen transfusionspflichtigen Patienten begründet liegt, sondern vor allem dosisabhängig ist²⁸. Die Wahrscheinlichkeit einer Wundinfektion nehme stetig mit jeder einzelnen Transfusionseinheit zu^{19,28,45}.

Typische Transfusionsrisiken wie Übertragung von Bakterien (Kontamination der Bluteinheit) oder Viren, sowie Transfusionszwischenfälle spielen bei der Entstehung von Wundinfektionen nach Blutübertragungen eine untergeordnete Rolle.

In der Literatur wird dafür eher der so genannte TRIM-Effekt (transfusions-assoziierte-Immunmodulation), die Downregulation der eigenen Immunantwort durch die Transfusion allogener Blutprodukte, verantwortlich gemacht. Dieser TRIM-Effekt ist assoziiert mit einer verminderten Funktion der natürlichen Killerzellen, einer fehlerhaften Antigen-Präsentation, einem reduzierten T-Helfer zu T-Suppressor Zellverhältnis und einer herabgesetzten zellvermittelten Immunität.^{28,45}

Olsen et al. halten es zudem für möglich, dass die Korrelation von Transfusionen und Wundinfektionen auch als indirektes Zeichen für die Blutverluste im Gewebe, die dort als Kulturmedium für bakterielles Wachstum dienen können, zu verstehen sind.¹⁹

Die Tendenz der wachsenden Inzidenz von Wundinfektionen mit steigendem Transfusionsvolumen während und nach der Operation lässt sich auch in unserer Studie beobachten. Bis auf zwei wurden alle 18 Patienten mit einer WHST zuvor mit EKs, TKs oder FFPs transfundiert, von den 23 Patienten ohne WHST nur 13 ($p = 0,039$).

Unter den Wundheilungsstörungen wurden außerdem mit 23,75 (MW: 1,319 l) vs. 7,75 Litern (MW 0,337 l; $p = 0,002$) signifikant mehr EKs transfundiert.

Auch die These, dass Wundinfektionen ab vier transfundierten EK-Einheiten häufiger beobachtet werden, wird durch unsere Ergebnisse bestätigt. Elf Patienten benötigten mehr als 4 EKs; bei zehn von ihnen bildeten sich Wundheilungsstörungen an Brust und Beinen, darunter alle vier DSWIs.

Banbury et al. beschreiben in ihrer Veröffentlichung, dass bei der Transfusion von sechs (oder mehr) EKs die Wahrscheinlichkeit einer Infektion (v.a. der DSWI) etwas reduziert wird, wenn gleichzeitig FFPs oder TKs verabreicht werden. Dies sei möglicherweise damit zu

erklären, dass mit den Thrombozyten- und Plasmaeinheiten – im Gegensatz zu EKs – ein relativ hoher Gehalt an Immunglobulinen kotransfundierte würde²⁸.

Vier unserer Patienten haben mehr als sechs EKs und gleichzeitig FFPs oder TKs bekommen. Zwei von ihnen entwickelten eine DSWI, einer eine DDSI und einer eine SDSI. Möglicherweise wurde der beschriebene protektive Mechanismus wegen der niedrigen Gruppenstärke nicht beobachtet, oder er erwies sich für diese vier Patienten mit ihrem Hochrisikoprofil als nicht einflussreich genug.

4.1.8 Wundheilungsstörungen im Vergleich

Während des Evaluationszeitraums beobachteten wir eine extrem hohe Inzidenz von Wundheilungsstörungen. Insgesamt zeigten sich bei 43,9 % der (verbliebenen 41; ohne die frühzeitig verstorbenen S20 - 22) Patienten adverse Wundereignisse:

Je 9,8 % aller Patienten entwickelten eine DSWI oder SSWI, 7,3 % eine DDSI, und 24,4 % eine SDSI.

Diese Häufigkeiten – vor allem die der DSWI und DSI - liegen weit über den in früheren Studien beschriebenen Inzidenzen:

Bei Betrachtung der Tabelle 26 fällt allerdings auf, dass die Patienten unserer Studie eindeutig das höhere Risikoprofil und im Durchschnitt mehr Risikofaktoren aufwiesen, als die Probanden früherer Erhebungen. Unsere Studienteilnehmer hatten häufiger Diabetes Mellitus und eine paVK, waren häufiger und stärker adipös, insulinpflichtig, sowie älter. Wie bereits beschrieben, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine WHST zu entwickeln, progressiv mit steigendem BMI, mit dem Grad des Diabetes (orale Antidiabetika vs. Insulin; diabetische Folgekrankheiten) und besonders mit der Kombination aus beidem. Vor allem bei diesen zwei wichtigsten Risikofaktoren sind die Unterschiede zu den früheren Erhebungen besonders markant.

Vergleicht man exemplarisch die Risikofaktoren unserer Studie mit denen der zwei Studien, die die höchsten WHST-Inzidenzen beklagten (Jonkers et al. (SWI 9,0%; DSI 7,3%)¹²; Ridderstolpe et al. (SWI 9,7 %) ²⁰), fällt auf, dass bei uns jeweils etwa siebenmal mehr Diabetiker und Insulinpflichtige involviert waren. Außerdem hatten vier- bis fünfmal mehr Patienten einen BMI von über 30kg/ m², bzw. einen fünf bis sechs kg/ m² größeren BMI. Zwar nahmen an den beiden anderen Studien geringfügig mehr Raucher und Patienten mit NYHA-Klasse 3 und 4 teil, doch waren bei uns auch eindeutig mehr paVK – Patienten vertreten.

In den übrigen Studien ist der Anteil der Diabetiker und adipösen Patienten teilweise höher, aber immer noch eindeutig geringer als bei unseren Patienten.

Auch die in drei von vier Studien deutlich niedrigeren Quoten an transfundierten Patienten scheinen durch die assoziierten immunmodulatorischen Effekte ebenfalls einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Inzidenz von WHSTen besessen zu haben.

	UKD	I)	II)	III)	IV)	V)	VI)	VII)	VIII)	IX)
Ø Alter (y)	65,9	62,7	65,4	62,0		65,0	64,1	61,2	62,4	66,5
< 60 y (%)	22				30,9					
> 70 / > 75** (%)	31,7				37,2					25,3**
Ø BMI (kg/ m ²)	32,3	26,8						23,1		28,1
BMI ≥ 30 (%)	68, 2		15,3	16,2	32,0		3,4		19,7	29,3
BMI ≥ 35 (%)	25				11,6					10,6
DM (%)	100	15	17		35,9	28,4	34,3	20,5	14,6	37,9
Insulin (%)	47,7		7,7	9,3				4,8		15,9
Raucher (%)	31,8	46	46,2	58,9	18,5	59,5	15,3	47,5	26,2	
NYHA ≥ 3 (%)	68,2		75,7		25,4			27,3		31,9
COPD (%)	11,4	13	5,6	16,4		14,9	14,8	7,4	6,5	
paVK (%)	27,3		6,8			14,8	19,4		10,2	
HLP (%)	87,8					52,2			73,3	
RR (%)	85,4					67,4	70,8	46,6	52,6	
Apoplex (%)	14,6					6,7			4,0	10,8
Männer (%)	73,2	69	72,9	68,9	66,6	70,8	68,7	65,5	82,7	65,8
Ø Bypasses	3,3		2,8						3,2	
Bilat IMA (%)	2,4			2,1	2,2		55,8	16,5	2,8	
Transfusion (%)	70,7		33,8	27,7				45,6		69,7
30d Mortalität (%)	9,1		3,0				2,5		1,8	
SWI (%)	19,5	9,0*	9,7	1,77	4,3	0,6				
DSWI (%)	9,8	1,3*	2,3	0,91	1,9		1,1	1,97	1,4	
SSWI (%)	9,8	7,7*	6,4	0,86	2,3				9,4	
DSI (%)	31,7	7,3*				1,4				6,0
Patientenzahl	44	1885	3008	2317	1695	146786	3760	863	508	1276
Prospektiv	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0
Retrospektiv	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1

Tabelle 26: Vergleich der Patientencharakteristika und WHST-Inzidenzen am Universitätsklinikum Düsseldorf mit anderen Studien

***) jeweils am 90. Tag; an Tag 30: SWI 6,8 %; DSI 4,6 %**

I) Jonkers et al. 2003¹²

IV) Olsen et al. 2002¹⁹

VII) Sakamoto et al. 2003⁴⁹

II) Ridderstolpe et al. 2001²⁰

V) Carson et al. 2002¹¹

VIII) Järvinen et al. 2007⁸⁶

III) Zacharias et al 1996²¹

VI) Toumpoulis et al. 2005⁴¹

IX) Olsen et al. 2003¹⁴

Diese Erkenntnisse lassen schließen, dass die exorbitant höheren Inzidenzen von Wundheilungsstörungen in unserer Studie, verglichen mit anderen Veröffentlichungen, vor allem durch die Risikostruktur mit den extrem divergierenden Anteilen an Diabetikern, Insulinpflichtigen und adipösen Patienten, sowie der Kombination aus diesen zu erklären sind.

In keiner der beschriebenen Veröffentlichungen wiesen die Patienten eine annähernd vergleichbare Risikostruktur auf. Die bis dato einzige Studie, die sich ebenfalls mit Hochrisikopatienten bei ACVB - Operationen befasst, ist die PICS-Studie (autologous platelet therapy in cardiac surgery)⁹⁰. Dabei handelt es sich um eine prospektive europäisch-nordamerikanische Multicenterstudie mit 170 Patienten, die – wie wir – die Wirksamkeit des APG bei hochrisikogefährdeten herzchirurgischen Patienten untersuchte. Als Einschlusskriterien mussten die Patienten mindestens zwei der fünf aufgeführten Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, Adipositas, Raucher, NYHA III oder IV, paVK) aufweisen.

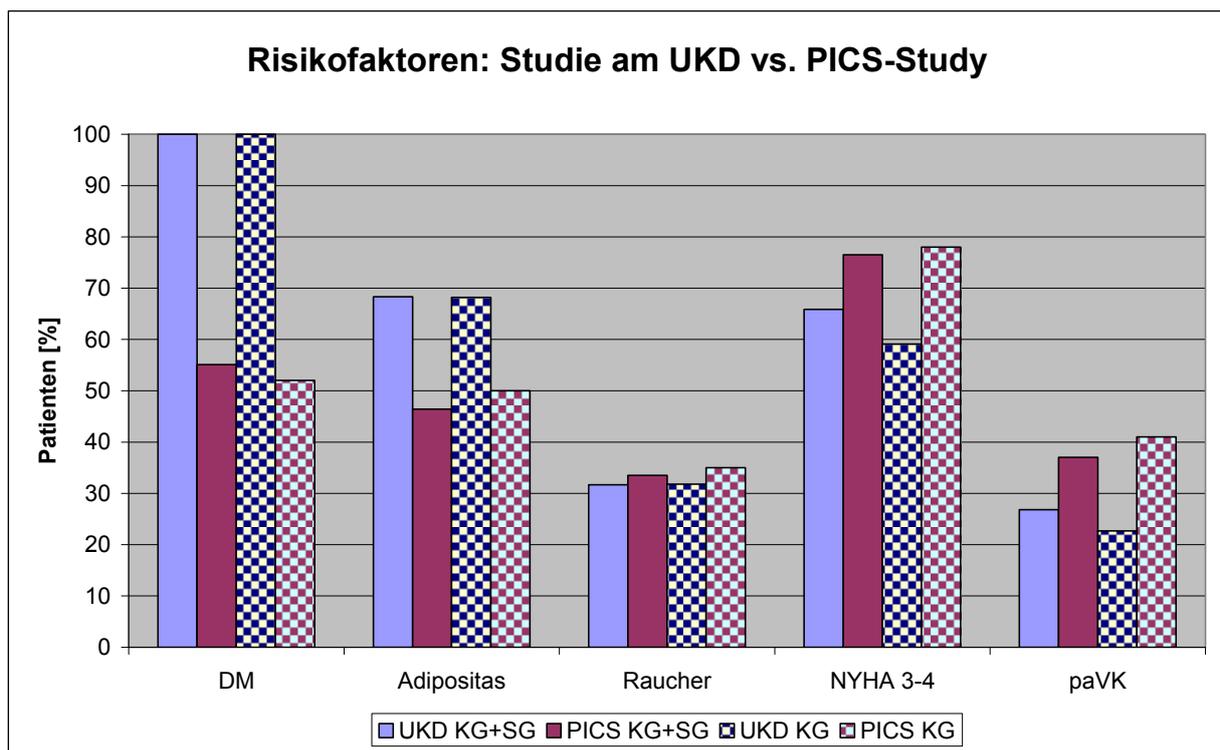


Diagramm 28: Vergleich der Risikofaktoren der Universitätsklinik Düsseldorf- mit der PICS-Studie

Bei Betrachtung von Diagramm 28 erkennt man, dass die Verteilung von Patienten mit NYHA Klasse III/ IV oder paVK leicht auf Seiten der PICS-Studie dominiert. Das Verhältnis von Rauchern ist ausgeglichen. Der Anteil an adipösen Patienten hingegen ist in unserer Studie 20-25 Prozentpunkte höher und der an Diabetikern nahezu doppelt so groß. Daraus lässt sich schließen, dass bei uns gleichzeitig mehr Patienten durch einen Diabetes

kombiniert mit einer Adipositas, sowie zugleich mit mehr Risikofaktoren pro Person, belastet waren. Außerdem wurden mit 36,4 % vs. 72,7 % am UKD auch markant mehr Patienten mit allogenen Blutprodukten transfundiert. Das Risikoprofil der PICS Studie ist also ebenfalls sichtlich günstiger als bei uns. Das zeigt sich auch in der Häufigkeit der beobachteten Wundheilungsstörungen. In der gesamten Studie entwickelten nur 13 von 170 Patienten (7,6 %), davon 7 von 83 (8,4 %) in der Kontrollgruppe, eine WHST am Sternum. 12 von 123 Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine DSI (9,8 %).

4.1.9 Zusammenfassung der Teilergebnisse

Das vorangegangene Kapitel hat sich mit der Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren für die Wundheilung beschäftigt. Besonders für den Diabetes Mellitus und die Adipositas konnte über die ausführliche Beleuchtung der biochemischen und physiologischen Kausalketten eine deutliche Assoziation mit der Inzidenz von Wundheilungsstörungen demonstriert werden. Diese Verknüpfung von Risikofaktoren und WHST spiegelt sich in den Ergebnissen unserer Studie wider.

Obwohl die paVK, die COPD und das Rauchen ebenfalls als bedeutende Einflüsse bei der Entstehung einer problematischen Wundheilung bekannt sind, konnten wir für diese Faktoren keine Unterschiede in der Prävalenz zwischen unseren Patienten mit und ohne WHST nachweisen. Nierenfunktionsstörungen waren bei unseren Patienten mit WHST signifikant häufiger bekannt. Auch die These, dass die Häufung von allogenen Bluttransfusionen mit einer erhöhten WHST-Rate korreliert ist, wurde durch unsere Ergebnisse bestätigt.

Die Inzidenz von Wundheilungsstörungen in unserer Studie lag deutlich über denen früherer großer Studien in der Herzchirurgie. Es konnte demonstriert werden, dass dieses Missverhältnis besonders auf das deutlich ungünstigere (Hoch-) Risikoprofil unserer Patienten zurückzuführen ist (vor allem der Anteil an Diabetikern und der Grad der Adipositas, sowie deren Kombination).

Die einzige bekannte Studie an einer Hochrisikopopulation (PICS-Studie) wies ebenfalls deutliche günstigere Profile auf.

4.1.10 Risikofaktoren in APG- versus Kontrollgruppe

Beim Vergleich der präoperativen Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen unserer Studie zeigt sich in der APG-Behandlungspopulation mit durchschnittlich mehr Haupt-, dafür

aber weniger zusätzlichen Risikofaktoren, ein etwas ungünstigeres Risikoprofil als bei den Kontrollpatienten. Unter allen prä-, peri- und postoperativen Risikofaktoren für eine Wundheilungsstörung gab es jedoch bis auf die in der SG längere Operationsdauer keine signifikanten Unterschiede.

Die Studienpatienten waren häufiger weiblich, über 70 Jahre alt, einen Tag länger präoperativ im Krankenhaus und etwas adipöser. Sie hatten geringfügig häufiger eine paVK, eine NYHA Klasse 3-4 und eine niedrigere Ejektionsfraktion, deutlich mehr Nierenfunktionsstörungen, Schlaganfälle und längere EKZ, sowie im präoperativen Labor etwas weniger Thrombozyten und Fibrinogen. Zudem erhielten sie mehr Bypasses, IABPs und präoperativ etwas mehr Medikamente (v.a. β -Blocker). Die Kontrollpatienten wurden dagegen häufiger dringlich operiert, wurden länger maschinell beatmet und intensivmedizinisch behandelt, erhielten mehr allogene Bluttransfusionen (mehr EKs, FFPs und TKs), hatten häufiger und intensiver pektanginöse Beschwerden, mehr Herzinfarkte und einen niedrigeren Hämoglobin- und Hämatokritwert.

4.2 Das autologe Thrombozytengel

Die folgenden Kapitel ([4.2.1](#) – [4.2.7](#)) befassen sich mit den Eigenschaften des APG und seinen Auswirkungen auf die Wundheilung, die Inzidenz von WHST und Schmerzen, den Blutverlust, sowie die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltszeiten.

4.2.1 Wundheilung und die Rolle der Thrombozyten

Die Heilung einer Wunde mit ihren drei Phasen der Inflammation (zwei bis drei Tage), Proliferation (drei Wochen) und des Remodelings (bis zu zwei Jahre) ist ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Zellpopulationen und den von ihnen sezernierten Mediatoren. Die Initiierung der Heilungskaskade und die folgenden zwei bis drei Tage sind geprägt durch die Funktion der Thrombozyten. Aktivierte Plättchen bilden einen Thrombus und beginnen mit der Exkretion ihrer (α - und elektronendichten) Granula. Serotonin und Thromboxan vermitteln eine gerinnungsunterstützende Vasokonstriktion, Histamin erhöht die Gefäßpermeabilität für immigrierende Zellen^{10,91}. Chemokine und in erster Linie PDGF und TGF- β führen zur

Substanzen in den Granula ^{91,92}
Platelet-derived growth factor
Transforming growth factor (β 1 & α)
Vascular endothelial growth factor
Epidermal growth factor
Basic fibroblast growth factor (B-FGF)
IGF
Serotonin
Histamin
Platelet-activating factor
Thrombospondin
Thromboxan
Gerinnungsfaktoren (vWF, Thromboplastin)

Einwanderung von Fibroblasten, Granulozyten und Monozyten in das Wundgebiet⁹³. TGF- β wirkt dabei zusätzlich parakrin, sowie autokrin und stimuliert so eine fortdauernde Expression und Sekretion von TGF. Die sezernierten Wachstumsfaktoren bewirken eine Proliferation von Fibroblasten, Epidermis- und Mesenchymzellen, sowie die Aktivierung von Makrophagen, die Angiogenese und die Produktion der Extrazellulärmatrix (3.-5. Tag)(Tabelle 27) und leiten damit die Proliferationsphase ein. Die Lebensspanne der Thrombozyten und damit der direkte Einfluss seiner Wachstumsfaktoren beträgt weniger als fünf Tage. Mit Beginn ihrer Aktivierung am ersten und zweiten Tag lösen die Makrophagen ab dem dritten Tag die Thrombozyten sukzessiv als primäre Quelle für Wachstumsfaktoren ab.^{91,93-95}

	Produktionsort	Wirkungsort und Haupteffekte
PDGF	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten • Makrophagen • Epidermiszellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotaxis & Proliferation von Fibroblasten • Chemotaxis und Aktivierung von Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten • Proliferation von Mesenchymzellen, Osteoblasten und glatten Muskelzellen • Regulation der Kollagenase-Sekretion und Kollagen Synthese
TGF-β	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten • Makrophagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Motilitätssteigerung von Epidermiszellen • Chemotaxis von Makrophagen , Fibroblasten und Osteoblasten • Proliferation von Fibroblasten und Osteoblasten • Angiogenese • Synthese von Extrazellulärmatrix • Remodeling
EGF	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten • Makrophagen • Epidermiszellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotaxis und Proliferation von Epidermis-, Endothel- und Mesenchymzellen • Angiogenese • Regulation der Kollagenase-Sekretion
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten • Epidermiszellen • Makrophagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiogenese • Steigerung der Gefäßpermeabilität
B-FGF	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozyten • Makrophagen • Epidermiszellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiogenese • Proliferation von Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten • Proliferation und Differenzierung von Chondroblasten

Tabelle 27: An der Wundheilung beteiligte wichtige Zytokine aus Thrombozyten

Der von uns eingesetzte Thrombozytenseparator (MagellanTM Autologous Platelet Separator[®]) wurde so konfiguriert, dass wir bei dem Einsatz von 104 Millilitern (2 x 52 ml) Vollblut 12 Milliliter (2 x 6 ml) Plättchenreiches Plasma (PRP) erhalten haben. Durch diese Einstellung erzielten wir eine Steigerung der Thrombozytenkonzentration im PRP um das Sechsfache verglichen mit der im Vollblut. Um die Thrombozyten zur Thrombusbildung und

Exkretion seiner Granula zu stimulieren, muss das PRP vor der Applikation mit Thrombin zum APG aktiviert werden. Im Gegensatz zu früheren Studien verwendeten wir kein xenogenes Rinderthrombin, sondern ein aus drei Milliliter PRP gewonnenes rein autologes Thrombin und reduzierten so das Risiko von Immunreaktionen und der Übertragung von Krankheiten. In der Literatur wird dem Zeitpunkt der Thrombozytenaktivierung eine immense Bedeutung für die Funktionsfähigkeit des Gels beigemessen⁹³. Um das Risiko einer zu frühen Aktivierung und damit einer abgeschwächten Wirksamkeit des Gels zu umgehen, wurden das PRP und das Thrombin erst unmittelbar beim Auftragen auf die Wundflächen vermischt.

Wie bereits erläutert, besteht bei Hochrisikopatienten (vor allem mit Diabetes Mellitus) eine deutliche Assoziation zwischen Wundheilungsstörungen und Störungen in verschiedenen Zellreihen und deren Signalkaskaden. Mindestens für die Wachstumsfaktoren TGF- β , PDGF, KGF und VEGF wurden bisher erniedrigte Konzentrationen während der Wund- und Knochenheilung nachgewiesen. Das Resultat ist eine deutlich eingeschränkte Entzündungsreaktion und Regeneration mit verminderter Zellproliferations- und Migrationsrate, sowie eine reduzierte Expression und Sekretion von unter anderem Extrazellulärsubstanzen, Zytokinen und weiteren Wachstumsfaktoren.

In der Vergangenheit gab es bereits erste Erfolg versprechende Versuche, die gestörten Signalkaskaden durch den selektiven Zusatz von rekombinanten Wachstumsfaktoren positiv zu beeinflussen^{94,96}. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass lediglich versucht wird, mit einzelnen, unsynchronisierten Faktoren in den komplexen Mechanismus der Wundheilung einzugreifen; sie ist damit dem APG mit seinem Synergismus aus verschiedenen Zellen, Plasmabestandteilen und multiplen Mediatoren deutlich unterlegen.

4.2.2 Blutverluste

Durch den Einsatz des Gels werden in die Wundregion hochkonzentrierte Mengen an Thrombozyten, Leukozyten und die Gerinnung unterstützendem Fibrinogen appliziert. Ein unmittelbar zu erwartender Effekt der überproportional vielen aktivierten Thrombozyten und des Fibrinogens ist die schnellere Blutstillung im Wundgebiet, mit einer konsekutiv reduzierten Notwendigkeit für den Einsatz des Elektrokauters und einem geringeren Blutverlust. In der Gesichtschirurgie sind Erfolge beschrieben, dass durch das APG Schwellungen und subkutane Blutungen trendmäßig, teilweise sogar signifikant reduziert werden^{97,98}. In der Herzchirurgie müsste sich die Effektivität dieser Blutstillung postoperativ

direkt an einer verminderten Menge blutigen Drainagesekrets, indirekt an einem reduzierten Transfusionsbedarf ablesen lassen.

In der Studie bot sich bei der Drainagemenge ein den Erwartungen entgegengesetztes Ergebnis. Nach sechs Stunden (450 vs. 275 ml), zwölf Stunden (553 vs. 407 ml) und nach Entfernung der Schläuche (1096 vs. 800 ml) hat sich bei den Patienten mit APG-Anwendung durchschnittlich mehr – aber nichtsignifikant – Drainagesekret angesammelt. In der Kontrollgruppe konnten die Drainageschläuche zudem signifikant früher entfernt (74 vs. 55 h) werden.

In der PICS-Studie⁹⁰ war das Ergebnis umgekehrt. Mit insgesamt 821 (SD: 603) vs. 909 (SD: 639) ml Drainagesekret zeigte sich ein nichtsignifikanter leichter Vorteil in der APG-Gruppe; die Drainagen wurden ebenfalls etwas früher (39 h, SD: 31 h vs. 36 h, SD: 26 h) in der Studiengruppe entfernt. Evertset al.⁹⁹ und Brown et al.¹⁰⁰ wiesen in ihren Erhebungen in der Kniearthroplastie und der Plastischen Gesichtschirurgie sogar signifikant reduzierte Drainagemengen nach Anwendung des APG nach. Zwei nordamerikanische Studien (Koronarchirurgie, Brustreduktions-OPs) konnten hingegen keinen Unterschied zwischen APG- und konventioneller Behandlung feststellen^{101,102}.

Zumindest bei der Notwendigkeit zur Transfusion von allogenen Blutprodukten – in erster Linie von EKs – profitierte möglicherweise unsere Studiengruppe leicht von den hämostatischen Eigenschaften des Gels; mit 17,00 (MW: 773 ml) anstatt 19,75 Litern (MW: 898 ml) benötigten die Patienten weniger EK-Einheiten, wenn auch nicht-signifikant.

Zwei Studien in der Kniechirurgie zeigten sogar eine signifikante Reduktion der Transfusionsmengen^{99,103}, eine weitere in der Koronarchirurgie von 2001 jedoch keinen Vorteil des Gels¹⁰².

In der PICS-Studie⁹⁰ mussten 33 % der APG-behandelten Patienten transfundiert werden, in der Kontrollgruppe 40 %; bei den EKs betrug der Unterschied nur noch drei bis vier Prozentpunkte (24 vs. 20,5 %). In unserer Studie bestand nahezu kein Unterschied in der Anzahl der transfundierten Patienten (Blutprodukte: 77,3 vs. 72,7 %; EKs: 72,7 vs. 68,2 %).

Zwar werden in der Literatur vereinzelt positive Einflüsse des Gels auf den Blutverlust nach Operationen beschrieben, doch sind die Ergebnisse in der Herzchirurgie wenig aussagekräftig.

Es konnte weder eine Senkung des Transfusionsbedarfs, noch eine signifikante Reduktion der Drainagemengen nachgewiesen werden. Die leicht unterschiedlichen Drainageresultate zwischen unserer und der PICS Studie sind wahrscheinlich das Ergebnis der niedrigen Gruppenstärken beider Studien. Eine Erklärung für den schwachen Effekt auf den Blutverlust gegen Ende und nach der OP ist möglicherweise, dass das Gel lediglich auf das knöcherne

Sternum und die extrathorakalen Weichteilstrukturen appliziert wurde, jedoch in der Regel nicht explizit auf das Bett der IMA.

4.2.3 Wundheilungsfördernde Eigenschaften des APG

Linear mit der im APG vervielfachten Thrombozytenkonzentration steigt auch der Anteil an aus den thrombozytären Granula sezernierten Wachstumsfaktoren und Mediatoren⁹². Dieses Überangebot bildet den Grundstein für die Hoffnung einer gesteigerten und beschleunigten Chemotaxis, sowie einer Aktivierung der bereits erläuterten an der Entzündungs- und Wundheilungskaskade beteiligten Zellreihen.

Über die histologischen Effekte der APG-Applikation gibt es leider bisher nur wenige Daten. Im Jahr 2003 demonstrierte eine Studie, die die Heilung von Brandwunden bei Schweinen untersucht hatte, eine hochsignifikante Mehrproduktion von Extrazellulärmatrix und Granulationsgewebe, sowie eine gesteigerte Neovaskularisation, Fibroblastenproliferation und Kollagenbildung, jedoch keine erhöhte Reepitheliasierung¹⁰⁴. Eine weitere Studie von 2005 verglich die histologischen Auswirkungen (an Tag: 2; 7; 14; 21) nach Implantation von Polyethylen-Scheibchen und azellulären Hauttransplantationen (AlloDerm) bei Kaninchen. Das Zellmuster bei den zusätzlich mit einem autologen Thrombozytengel behandelten Tieren entsprach im Grundschemata dem der Kontrollgruppe. Jedoch zeigten sich in der Studiengruppe am zweiten Tag signifikant mehr Neutrophile Granulozyten und Makrophagen, am siebten Tag signifikant mehr Fibroblasten, Lymphozyten und Endothelzellen als in den Kontrollhistologien. Die signifikanten Unterschiede verschwanden bis zum nächsten Erhebungszeitpunkt, sodass ab dem 14. postoperativen Tag keine Unterschiede mehr festzustellen waren. Diese Ergebnisse implizieren, dass sich der histologische Effekt des Gels nur auf die Frühphase der Wundheilung beschränkt.¹⁰⁵

Eine Studie von 2007 untersuchte – ebenfalls bei Kaninchen – die Wundheilung von paarigen Hautinzisionen (eine Seite APG, andere Seite konventionell). In Stanzbiopsien (am siebten, 14. und 21. Tag) lies sich in den thrombozytengelbehandelten Wunden eine insgesamt stärkere – in der dritten Woche sogar signifikant stärkere – Inflammation nachweisen. In der APG-Wunde fand sich am siebten Tag eine verdoppelte, am 14. Tag noch 25 Prozent höhere Konzentration an Neutrophilen Granulozyten (NS), sowie an allen drei Erhebungszeitpunkten zehn bis fünfzehn Prozent mehr Makrophagen (NS). Lediglich die parallele Eosinophilie zeigte jeweils statistische Signifikanz.¹⁰⁶

Auch beim Menschen sind bereits Teilerfolge bei der Wundheilung durch den Einsatz des APG beschrieben worden. In einer Studie bei acht freiwilligen, gesunden Probanden konnte an 80 Oberschenkelstanzbiopsien (40 mit APG, 40 konventionell behandelt) eine insgesamt

beschleunigte Wundheilung mit früherem Wundverschluss demonstriert werden. Überstieg die Thrombozytenkonzentration im Gel die im Blut um das Sechsfache, konnten eine deutlich frühere und stärkere Epitheliasierung, sowie Bildung von Granulationsgewebe in der Histologie beobachtet werden. Nach dem 14. bis 17. Tag egalisierten sich diese Parameter⁹². Bei chronischen Hautläsionen unterschiedlicher Ätiologie lässt sich mit Beginn der ersten Gel-Applikation (bei zwar verzögerter Reepitheliasierung) eine gesteigerte Formation von Granulationsgewebe beobachten¹⁰⁷, sowie bei diabetischen Fußulzera eine signifikant höhere Heilungsrate erzielen¹⁰⁸. Bei dehiszenten Brustbeinen nach ACVB-OP erreichte man in einer weiteren Studie durch das APG (in Kombination mit einer Vakuum-Pumpe) eine Halbierung der Dauer bis zur vollständigen Heilung verglichen mit der Kontrollgruppe (konventionelle Therapie inklusive Vakuum-Pumpe).⁹⁶

In unserer Studie ließen sich bei der Wundheilung am Sternum und am Bein keine signifikanten Unterschiede feststellen. Der Heilungsprozess war an beiden Lokalisationen in der Kontrollgruppe geringfügig beschleunigt; zwar sind in beiden Gruppen bis zur Wiedereinbestellung jeweils gleich viele Wunden an Brust und Beinen verheilt, doch ist in der Kontrollgruppe die Wundheilung durchschnittlich etwas fortgeschrittener.

Auch bei der Knochenheilung ließen sich keine Differenzen in der Stabilität des Sternums diagnostizieren. Lediglich am vierten Tag ist ein leichter Vorteil in der Kontrollgruppe erkennbar, der bis zum nächsten Erhebungszeitpunkt wieder verschwindet.

Die Ergebnisse unserer Studie entsprechen im Wesentlichen denen der PICS-Studie⁹⁰. Auch dort sind in der Wundheilung und der Stabilität am Sternum keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufgefallen; an den Beinen sahen die Autoren zur Entlassung eine geringfügig schnellere Wundheilung in der Kontrollgruppe, die sich bis zum 30. Tag einen leichten Vorteil in der APG-Gruppe wandelte.

Insgesamt fallen zwischen den beiden Studien nur leichte Unterschiede in der Geschwindigkeit der Wundheilung auf, mit leicht günstigeren APG-Effekten in der PICS-Studie. Diese Differenzen liegen zum einen in den nicht ganz deckungsgleichen Erhebungszeitpunkten der Daten (UKD: (Tag 4), Tag 15 und 40; PICS: Entlassung und Tag 30), zum anderen wieder in der gravierenderen Risikostruktur mit ihren konsekutiv höheren Wundheilungsstörungen-Raten in unserer Studie.

4.2.4 Antiinfektiöse Eigenschaften des APG

Das APG besitzt neben seiner hämostatischen und heilungsfördernden Wirkung zusätzlich antiinfektiöse Eigenschaften. Dafür gibt es zwei Erklärungen: Durch die Zentrifugation des

Blutes erreicht man nicht nur die Aufkonzentrierung von Thrombozyten, sondern auch eine gegenüber dem Vollblut dreifache (2 - 4 -fache) Erhöhung von verschiedenen unaktivierten Leukozyten^{93,105}. Dadurch beginnt die leukozytäre Erregerabwehr nicht erst mit der verzögerten Einwanderung von Monozyten und Granulozyten, sondern bereits unmittelbar mit der Applikation des Gels. Zudem weiß man inzwischen, dass auch Thrombozyten über antimikrobielle Aktivitäten verfügen. Diese umfassen beispielsweise die Expression von IgG-Fc- und C3a/ C5a-Komplement-Rezeptoren, die Fähigkeit zur Bildung von antimikrobiellen Sauerstoffmetaboliten (Superoxide, Wasserstoff-Peroxide, Hydroxyl-Radikale) und (Poly-) Peptiden, sowie die Beteiligung an der antikörper-abhängigen Zytotoxizität gegen Keime. Die antiinfektiöse Aktivität scheint zudem mit der Thrombozytenkonzentration positiv zu korrelieren.^{93,94,109}

In unserer Studie zeigten sich bei der Betrachtung der Infektzeichen am Sternum zwischen Studien- und Kontrollgruppe keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich am Bein ließ sich um den vierten und 40. Tag in der Studiengruppe eine durchschnittlich minimal größere Wundreizung erkennen. Das Ergebnis entspricht wieder dem der PICS-Study⁹⁰, mit der Ausnahme, dass dort zur Entlassung die Wunden am Bein etwas reizloser erschienen.

Bei fünf Patienten (2x SG, 3x KG) mit schweren Wundheilungsstörungen konnten in insgesamt neun Fällen Bakterien aus dem Wundgebiet identifiziert werden; davon vier Mal Staphylokokken (1x MRSA, 1x MSSA, 2x koagulase negative Staphylokokken), zwei Mal Escherichia-Coli und je ein Mal Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter und Propioni Bacterium.

Ein Experiment von 2007 hat die Wirkung von APG auf das Invitro-Wachstum von Bakterien untersucht. Demnach hemmt das Gel am deutlichsten das Wachstum von MSSA, dann von E-Coli (inklusive ESBL) und etwas weniger von MRSA. Bei Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen und Enterokokken zeigt das Gel keine hemmende Wirkung und scheint das Wachstum von Pseudomonas möglicherweise sogar zu induzieren.¹⁰⁹

Bei den beiden APG-behandelten Patienten fand sich kein Staphylokokkus aureus, jedoch am zwölften Tag eine Infektion mit Pseudomonaden; die anderen drei Bakterien ließen sich erst in der fünften postoperativen Woche nachweisen. Die frühe Pseudomonadeninfektion lässt sich scheinbar durch die offensichtlich mangelhafte Wirksamkeit des Gels in dieser Bakterienklasse erklären. Gemäß den vorangegangenen Studien ist das Thrombozytengel nur in der Frühphase an der Wundheilung beteiligt und histologische Effekte lassen sich lediglich in den ersten 14 Tagen nachweisen. Unter dieser Wirkungslimitierung scheint das Gel seinen geforderten antiinfektiösen Ansprüchen gerecht geworden zu sein. Die in der fünften Woche aufgetretenen drei übrigen positiven Bakterienkulturen in der Studiengruppe

liegen demnach wohl außerhalb des zeitlichen Wirkradius des APG. Die Infektion zwischen dem achten und 17. Tag mit Staphylokokken und E-Coli bei den drei Kontrollpatienten hätten möglicherweise noch innerhalb dieses Wirkradius gelegen.

Durch die niedrige Studienpopulation und die geringe Zahl an nachgewiesenen Keimen lässt sich auch bei der Vermeidung von bakteriellen Infektionen keine verbindliche, eindeutige Aussage zur Wirksamkeit des APG vornehmen.

4.2.5 APG und sein Einfluss auf die Inzidenz von WHST

Trowbridge et al. haben 2005 in einer 1330 Patienten umfassenden Studie (APG: 382; KG 948) den Effekt des Thrombozytengels auf Wundheilungsstörungen nach ACVB-OPs untersucht. Sowohl bei SSWI (0,3 % vs. 1,8 %), als auch bei DSWI (0,0 % vs. 1,5 %) führte der Einsatz des Gels zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenzen.¹¹⁰

In der von der Patientenzahl eindeutig schwächeren PICS-Studie⁹⁰ kristallisierte sich lediglich ein leichter Vorteil durch das Gel heraus. Am Sternum (6,9 % vs. 8,4 %; NS; $p = 0,78$) und etwas deutlicher am Bein (0 % [0/ 16] vs. 10 % [12/ 123]; NS, $p = 0,36$) entwickelten in der Studiengruppe weniger Patienten Wundheilungsstörungen. Kein Patient starb an den Folgen einer WHST.

Bei uns zeigte sich mit zwölf gegen neun Wundheilungsstörungen in Studien- und Kontrollgruppe ein den beiden anderen Studien und den Erwartungen gegenüber eher leicht entgegengesetzter Trend.

Mit jeweils vier gestörten Wundheilungen wirkt das Verhältnis am Sternum auf den ersten Blick ausgeglichen. Jedoch wurden leichte WHST (SSWI) häufiger in der Studiengruppe beobachtet (3 vs. 1; NS ($p = 0,32$)), schwere WHST (DSWI) eher in der Kontrollgruppe (3 vs. 1; NS ($p = 0,61$)). Unter Umständen ist diese Reduktion von DSWIs in der Studiengruppe auf die Wirkung des APG zurückzuführen.

Die Entstehung der einzigen DSWI in der Studiengruppe bei Patientin S5 lässt sich möglicherweise durch die zusätzliche Belastung durch ein Mamma-Karzinom mit Ablatio-OP in der Vorgeschichte erklären. Als Folge der ACVB-Operation (Sternotomie und IMA-Bypass) führen mikro- und makrozirkulatorischen Schäden zu einer Reduktion der Perfusion des Wundgebietes (inklusive Sternum). Additiv zu Gefäßschäden, resultierend aus der vorherigen Ablatio-OP, ist es möglich, dass die Blutversorgung des Wundgebiets noch weiter gestört wurde, und daraus eine gravierende Unterversorgung mit konsekutiver WHST folgte. Außerdem entstand die WHST erst nach über 4 Wochen, einem Zeitpunkt zu dem das Gel anscheinend keine Wirkung mehr zeigt.

Bei Patientin K10 bildete sich nach zwei Wochen am Sternum bei intakter Hautwunde ebenfalls eine DSWI. Bei der extrem übergewichtigen (BMI >40 kg/ m²) und insulinabhängigen Diabetikerin mussten mangels Gefäßalternativen beide IMAs für Bypasses verwendet werden. Sie scheint damit ein Musterbeispiel für die These zu sein, dass der bilaterale IMA Einsatz besonders bei Diabetikern eine extreme Gefahr für DSWI darstellt.^{39,51,58}

Am Bein wurde eine leichte Dominanz der WHST in der Studiengruppe beobachtet (8 vs. 5; NS (p = 0,31)). In beiden Gruppen entwickelten jeweils fünf Patienten leichte Wundheilungsstörungen (SDSI); schwere WHST (DDSI) ereigneten sich lediglich in der Studiengruppe (3 vs. 0; NS (p = 0,09)).

Aufgrund der geringen Gruppenstärke von je 22 lassen sich auch bei der Reduktion von Wundheilungsstörungen keine signifikanten Ergebnisse ablesen. Es zeigt sich jedoch selbst bei unseren Hochrisikopatienten der Trend, dass das APG möglicherweise eine Vermeidung von DSWI begünstigt. Bezüglich schwerer Verläufe am Bein war dieser protektive Effekt aber wohl wirkungslos.

Es ist aber auch vorstellbar, dass die zahlreichen Störeinflüsse der einzelnen Risikokrankheiten, vor allem der Hochrisikokrankheiten, bei unseren Patienten so nachhaltig in den Wundheilungsmechanismus eingreifen, dass sie durch die antiinfektiösen und wundheilungspromovierenden Fähigkeiten des Gels nicht vollständig kompensiert werden können.

4.2.6 APG-vermittelte Schmerzreduktion

Durch den Einsatz von APG erhofft man sich zusätzlich zu einer akzelerierten Wundheilung und der Vermeidung von Wundheilungsstörungen eine Linderung der Wundschmerzen und damit verbunden eine Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs. Während nach Operationen am Augenlid und nach Brustreduktions-Operationen keine Unterschiede in den Schmerzereignissen nachgewiesen werden konnten^{98,101}, beschreiben die Autoren einer kieferchirurgischen Studie von 2004 eine deutliche Schmerzreduktion nach Verabreichung des APG in den ersten Tagen nach dem Eingriff⁹⁷. Bei der Behandlung von chronischen Wunden konnte bei allen Patienten im Anschluss an die Applikation des Gels ebenfalls eine Schmerzsenkung verzeichnet werden.¹⁰⁷

Vor allem nach besonders invasiven Eingriffen wie in der Herzchirurgie bedeutet die Linderung von postoperativen Schmerzen mehr Lebensqualität für die Patienten und eine schneller mögliche Remobilisierung, aber auch die Einsparung von direkten (Schmerzmittel)

und indirekten Kosten (verlängerter ICU-Aufenthalt durch Opioidwirkungen oder längere Bettlägerigkeit mit größerem Risiko für nosokomiale Infektionen). Während Vang et al. lediglich eine Schmerzreduktion am ersten postoperativen Tag beschreiben¹¹¹, berichten Englert et al. trotz einer kleinen Gruppenstärke (15 vs. 15) von einer signifikanten Senkung von Brust- und einer deutlichen Reduktion von Beinschmerzen am ersten und dritten Tag, sowie zur Wiedereinbestellung¹¹².

Die PICS-Study⁹⁰ konnte an der Brust zu allen drei Zeitpunkten (Entlassung, Tag 30, Tag 90) keine Unterschiede in der Schmerzintensität feststellen, ermittelte jedoch bis zum 30. Tag einen leichten Vorteil der Studiengruppe im Verhältnis von keinen zu leichten und bis zu moderaten Schmerzen. Eine Beschreibung der Ereignisse in der frühen Wundheilungsphase fehlt.

In unserer Studie ist am vierten Tag nach der Operation an der Brust ein minimal größerer Anteil an schmerzfreien Patienten in der APG-Gruppe festzustellen. Ab dem 40. Tag jedoch beobachteten wir Schmerzfreiheit etwas häufiger in der Kontrollgruppe. Geringfügig mehr Studiengruppenmitglieder (7 vs. 5) klagten zudem über stärkere Schmerzereignisse während ihres Krankenhausaufenthaltes.

Insgesamt lässt sich jedoch kein deutlicher Unterschied in den Schmerzintensitäten zwischen beiden Gruppen feststellen; dieser Sachverhalt drückte sich auch in einem grob vergleichbaren Schmerzmittelverbrauch mit leichtem Übergewicht auf Seiten der Studiengruppe aus.

Während den Patienten in der Studiengruppe (nicht-signifikant) mehr Diclofenac und Tramadol, sowie Metamizol-Tropfen (signifikant) verordnet wurde, erhielt die Kontrollgruppe eine (nicht-signifikant) höhere kumulative Dosis Metamizol-, Paracetamol-, Dipidolor-Infusionen und Valdecoxib.

Aufgrund der unterschiedlichen analgetischen Potenzen dieser Opioid- und Nicht-Opioid-Analgetika und deren ungleichmäßigem Einsatz lässt sich keine valide Aussage zur Wertigkeit des APG mit der Fragestellung einer Schmerzreduktion treffen. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Kumulativedosen ist durch den inhomogenen Einsatz von insgesamt zwölf verschiedenen Wirkstoffen bzw. Darreichungsformen in einer kleinen Studienpopulation limitiert. Schon einzelne Patienten mit einem außerordentlich hohen Analgetikabedarf bzw. einer unterschiedlich stark empfundenen Schmerzintensität können das Ergebnis verzerren.

4.2.7 APG und ICU- & Krankenhausaufenthaltsdauer

Über die Auswirkungen von autologem Thrombozytengel auf die Aufenthaltsdauer in der Intensivstation und im Krankenhaus ist bisher nur wenig vorbeschrieben. Lediglich in der Knie-Arthroplastie wurde in zwei Studien eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes um ein bis eineinhalb Tage beschrieben^{99,103}. Die Behandlungsdauer von dehiszenten Sternumwunden von ACVB-OPs konnte um 50 Prozent reduziert werden.⁹⁶

In der PICS-Studie⁹⁰ zeigte sich in den Intensivzeiten kein nennenswerter Unterschied (36 h, SD: 53 h vs. 39 h, SD: 167 h; NS), der durchschnittliche postoperative Krankenhausaufenthalt war sogar identisch (11 d, SD: 11 d vs. 11 d, SD 11 d).

Auch in unserer Studie war der Krankenhausaufenthalt in Studien - und Kontrollgruppe nahezu deckungsgleich (16 d, SD:14,5 d vs. 16 d, SD:12,8 d; p = 0,98).

Bei den ICU-Zeiten ist ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten der Studiengruppe erkennbar (83 h, SD: 190 h vs. 136 h, SD: 288 d; p = 0,48). Dieses Missverhältnis ist hauptsächlich durch die zwei Patienten (K11; K16) entstanden, die wegen einer DSWI von der Normalstation auf die ICU zurückverlegt werden mussten, sowie durch den sechswöchigen Aufenthalt von Patientin K10 wegen Sepsis , ANV und DSWI. In der Studiengruppe musste kein Patient wegen einer Wundheilungsstörung intensivmedizinisch versorgt werden (Ausnahme S5, ICU-Einlieferung nach Krankenhauserlassung).

4.3 Bewertung der Studie und des APG

Nach Abschluss der Studie kann resümiert werden, dass das autologe Thrombozytengel unseren Erwartungen und Anforderungen bezüglich der Reduktion von Wundheilungsstörungen nicht entsprochen hat. Wir konnten durch den Einsatz von APG bei Hochrisikopatienten nach ACVB-Operationen leider keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der konservativen Behandlung nachweisen.

Die APG-Patienten haben durchschnittlich kürzer auf der Intensivstation gelegen, wurden etwas weniger mit allogenen Blut transfundiert, hatten in den ersten zwei bis zweieinhalb Wochen weniger Staphylokokken- und E-Coli-Infektionen (0 vs. 4) und entwickelten seltener eine DSWI. Dem stehen jedoch in der Kontrollgruppe weniger produziertes Drainagesekret, weniger verzeichnete Schmerzen, sowie seltener SSWIs und DDSIs gegenüber.

Bei der Knochen- und Wundheilung und den Infektionszeichen an den Wunden offenbarte sich ein ausgeglichenes Verhältnis, mit gelegentlichem Vorteil in der Kontrollgruppe.

Die positiven Ergebnisse in der Studiengruppe sind möglicherweise auf den Einsatz des APG zurückzuführen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz und vor allem der niedrigen Gruppenstärke ist eine verbindliche Aussage jedoch nicht möglich. In gleicher Weise lässt sich nicht sicher ausschließen, dass einige der adversen Ereignisse und Resultate in der Studiengruppe ebenfalls durch die Gel-Applikation bedingt sind.

Bezüglich der Wundheilung und Vermeidung von Wundheilungsstörungen generell kann unterstellt werden, dass das APG in unserer Studie seinen Anforderungen keinesfalls entsprochen hat.

Es stellen sich die Fragen, wieso sich die wundheilungsfördernden Fähigkeiten des APG nicht in eindeutig positiven Ergebnissen ablesen lassen und, wie die Divergenz zu den Ergebnissen früherer Studien zu erklären ist.

Diese Fragen lassen sich wie folgt beantworten:

- I. Die wohl bedeutendsten Störfaktoren für die Effektivität des APG sind die genannten Risikofaktoren der Studie.

Mittels der tief greifenden beschriebenen Eingriffe in die Funktion von Zellen und Geweben stören vor allem Diabetes Mellitus, Adipositas und allogene Bluttransfusionen, aber auch andere Faktoren (u.a. Medikamente) und Krankheiten die Aktivität des angeborenen und erworbenen Immunsystems, der Thrombozyten und weiterer an der Wundheilung beteiligter Zellen.

Alle unserer Patienten verfügten – im Gegensatz zu anderen Studien – per se über ein Hochrisikoprofil, einige sogar durch die Anzahl und Ausprägung der einzelnen Faktoren gekennzeichnetes besonders gravierendes.

Offensichtlich waren bei unseren Hochrisikopatienten die kumulierten Störeffekte den protektiven Fähigkeiten des APG überlegen und egalisierten diese. Das liefert zwei denkbare Erklärungen für die fehlende Durchschlagskraft des APG:

- Zum einen ist es möglich, dass die Mechanismen, die für die Störung der Expression von Wachstumsfaktoren in der Wundheilung verantwortlich sind, ähnliche Effekte in den Thrombozyten der Hochrisikopatienten bewirken. Die Thrombozyten im Gel wären so in ihren Fähigkeiten eingeschränkt und könnten die Heilungskaskaden in der Wunde nur eingeschränkt triggern. Leider gibt es bisher keine invitro-Studien, die die Expressions- und Sekretionsleistung von Wachstumshormonen in Thrombozyten bei Hochrisikopatienten thematisieren.

- Zum anderen ist es denkbar, dass die anderen an der Wundheilung beteiligten Effektorzellen (Leukozyten, Bindegewebszellen, Epithelzellen) so gravierend in ihren Funktionen behindert sind, dass das APG mit seinen Wachstumsfaktoren und Zytokinen nur einen Teil der möglichen Reaktionen auslösen kann. Eine Kombination aus beiden Ansätzen erscheint ebenfalls denkbar.
- II. Ein wesentlicher, die Aussagekraft unserer Ergebnisse beeinträchtigender Faktor ist sicher die niedrige Gruppenstärke.
- III. Durch absolute oder relative Thrombozytenerniedrigungen sind Abweichungen in der Plättchenkonzentration im APG möglich, die in eine verminderte Wirksamkeit münden. Hom et al. beschreiben, dass die wundheilungsfördernden Mechanismen des Gels erst bei einer sechsfach über dem Blutniveau erhöhten Thrombozytenkonzentration zu beobachten waren⁹². Der von uns eingesetzte Thrombozytenseparator war so konfiguriert, dass wir genau diese Konzentration erhielten. Die absolute Thrombozytenmenge und damit die Konzentration in den jeweils sechs Milliliter PRP sind jedoch mit der Plättchenkonzentration im Vollblut und deren Anteil am gesamt-korpuskulären Bestand korreliert.
- IV. Auch Fehler in der Applikation des Gels sind theoretisch möglich. Da nicht alle Chirurgen über die Anwendung geschult werden konnten, sind leichte Unregelmäßigkeiten in der gleichmäßigen Verteilung des Gels auf alle wichtigen Wundabschnitte denkbar (z.B. zu starkes Herabdrücken des Spritzenkolbens am Anfang mit Applikation von zu viel Gel auf einer Stelle, das an einer anderen Wundposition später fehlt).
Eine zeitlich unkoordinierte Aktivierung des Gels kann durch den Mechanismus des Vermischens von PRP und seinem Aktivator Thrombin erst bei der Applikation wohl ausgeschlossen werden.

Da jedoch durch diese Studie nicht geklärt werden kann, in wie weit eine APG-Behandlung bei Hochrisikopopulationen in welchen Teilaspekten förderlich und auch ökonomisch sinnvoll ist, sollten weitere Studien in diesem Sektor geplant werden.

4.4 Alternative Präventionsansätze

Durch Wundheilungsstörungen verlängerten sich die Intensivzeiten in Mittel von 40 auf 214 Stunden ($p = 0,055$), der durchschnittliche postoperative Krankenhausaufenthalt erhöhte sich signifikant um zehn Tage (12,8 d; SD: 6,7 d vs. 22,7 d SD: 17,2 d; $p = 0,03$). Keinem

Todesfall unter den Patienten ohne WHST steht eine 17 prozentige Mortalitätsrate unter den Wundheilungsstörungen gegenüber. Diese Resultate verdeutlichen, wie wichtig die Anstrengungen sind, in der Herzchirurgie bei Hochrisikopatienten Wundheilungsstörungen zu vermeiden.

Viele der präoperativen Risikofaktoren lassen sich nicht oder nur eingeschränkt im Vorfeld der häufig dringlichen Eingriffe beeinflussen. Ein besonders wichtiger Ansatz ist die perioperative Kontrolle des Blutzuckers mit Vermeidung von Hyperglykämien. Studien in der Herzchirurgie haben gezeigt, dass der perioperative Blutglukosespiegel eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von sternalen WHST spielt (für DSI ist dieser Faktor noch nicht untersucht). Vor allem in den ersten zwei bis drei Tagen nach der Operation bergen Hyperglykämien von über 200 mg/ dl eine große Gefahr. Unter einer kontinuierlichen und intensiven intravenösen Insulintherapie mit dem anvisierten Blutzuckerlevel von unter 200 mg/ dl erzielte man eine signifikante Senkung der DSWI (von 2,0 auf 0,8 %⁵⁸, bzw. von 2,4 auf 1,5 %¹¹³). Mit einem Blutglukosespiegel unter 150 mg/ dl ließ sich die Inzidenz von DSWI sogar um 77 Prozent reduzieren¹¹⁴.

Eine Studie bei diabetischen CABG-Patienten beschäftigte sich mit der Phagozytosekapazität von neutrophilen Granulozyten. Durch das Vermeiden von intraoperativen Glukosespiegeln über 150 mg/ dl verbesserte sich die der Aktivität auf immerhin 75 Prozent der normoglykämischen Ausgangslage – verglichen mit nur 47 Prozent bei Eingreifen erst ab 200 mg/ dl.⁶³

Van den Berghe et al. testeten ein noch aggressiveres Model der Blutzuckereinstellung bei ICU-Patienten mit einem Zielwert von 80 bis 110 mg/ dl und Intervention bei Glukosewerten über 110 mg/ dl und demonstrierten damit eine weitere Reduktion von Mortalität, genereller Morbidität und nosokomialen Infektionen.^{59,115}

Sofern es sich nicht absolut vermeiden lässt, sollte auch auf den Einsatz beider Aa. mammae internae verzichtet werden. Ihre Verwendung verdoppelt das Ischämieausmaß am Brustbein und birgt so besonders bei Diabetikern und Hochrisikopatienten ein enormes Risiko für DSWIs.^{39,51,58}

Eine weitere Maßnahme DSWIs zu verhindern, bietet unter Umständen auch der Verzicht von Drahtcerclagen zur Sternumreadaptation und ihren Ersatz durch eine Platte. Eine Studie von 2004 hat eruiert, dass sich dadurch die Inzidenz von tiefen sternalen Wundheilungsstörungen bei Hochrisikopatienten signifikant senken lässt (14,8 % (28/ 207) vs. 0 % DSWI).¹¹⁶

Je größer die Wundflächen und das geschädigte Gewebe sind, desto gefährlicher und wahrscheinlicher werden die möglichen Wundheilungsstörungen. Oberstes Ziel bei Patienten mit erwartet schlechter Wundheilung sollte darum die Vermeidung von unnötig großen

Traumen sein. Eine Möglichkeit dieses Ziel zu erreichen ist die minimal invasive Chirurgie (MIC). Gummert et al. unterstellen in ihrer Studie mit über 10.000 Herzoperationen, dass tiefe Wundheilungsstörungen am Sternum mit einer totalen Sternotomie korreliert sind und die MIC deshalb vor allem bei Hochrisikopatienten lohnenswert sei. Der DSWI-Inzidenz von 1,44 Prozent in der Population mit totaler Sternotomie (1,7 % bei reinem CABG) stand in der MIC-Gruppe (1070 Patienten) eine Rate von null Prozent gegenüber.³⁷

Eine Variante, um Patienten parallel dazu vor DSI zu verschonen, bietet die endoskopische Venenentnahme. In mehreren Studien wurde durch diese Methode, verglichen mit der offenen Chirurgie, eine signifikante Reduzierung von Wundheilungsstörungen am Bein erzielt.¹¹⁷⁻¹¹⁹

In den großen herzchirurgischen Studien sind 60 bis 80 Prozent aller der in Wundheilungsstörungen identifizierten Keime Staphylokokken. Gelegentlich dominieren MRSA und MSSA, manchmal koagulase-negative Staphylokokken (*S. epidermidis*)^{19,21,22,37,42,49}. Enterobakterien werden häufiger in DSI als in SWI nachgewiesen^{13,20}. Besonders besorgniserregend ist die hohe Infektionsquote mit Staphylokokken, deren Quelle häufig das Krankenhauspersonal ist^{40,120}. Viele Wundheilungsstörungen sind durch Unachtsamkeiten und Fehler im Umgang mit Hygienerichtlinien (z.B. Händedesinfektion) von Seiten der OP- und Intensivangestellten bedingt und somit vermeidbar¹²⁰. Eine Strategie zur Vermeidung von Staphylokokkus aureus assoziierten Wundinfekten, insbesondere der extrem folgenschweren DSWI, bietet der prophylaktische Einsatz von intranasalem Mupirocin; durch dessen routinemäßigen klinischen Einsatz ließ sich bereits auf sichere, billige und effektive Weise die Inzidenz von DSWIs (auch bei Diabetikern) signifikant reduzieren.⁴¹

4.5 Schlussfolgerung

Nachdem in mehreren Teilgebieten der Chirurgie mit der Applikation von APG viel versprechende Resultate erzielt wurden, lassen auch die bisherigen Ergebnisse der PICS Studie⁹⁰ und von Englert et al.¹¹² den Nutzen des Gels in der Herzchirurgie bezüglich der Reduktion von WHST erahnen.

Dieser teils trendmäßige, teils statistisch signifikante Vorteil lässt sich durch unsere Ergebnisse weder bestätigen noch widerlegen.

Aus der APG-Applikation in unserer Hochrisikopopulation resultierten weder eine beschleunigte Wundheilung, ein reduzierter Blutverlust, eine Senkung der Schmerzen und des Schmerzmittelverbrauchs, noch eine signifikante Vermeidung von

Wundheilungsstörungen oder längeren Liegezeiten. Lediglich bei der Vermeidung von DSWIs, der Verkürzung der intensivmedizinischen Behandlungsdauer und möglicherweise bei den antimikrobiellen Eigenschaften lassen die Resultate leichte Trends zu einem Nutzen des APG erahnen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichen. Leider ist es durch die klinischen Ergebnisse schwer einzuschätzen, in welcher Weise und in welchem Umfang die Wirksamkeit des APG durch die Kumulation von Hochrisikofaktoren beeinträchtigt wird.

Um verbindliche Aussagen treffen zu können, sind künftig weitere klinische Studien an Hochrisikopatienten als multizentrische Erhebungen mit größerem Populationsumfang erforderlich. Diese sollten durch Experimente zu den Einflüssen einzelner und kumulierter Risikofaktoren auf die APG-Physiologie ergänzt werden.

5 Zusammenfassung

5.1 Ansatz

In Deutschland werden pro Jahr über 60.000 Menschen einem offenen herzchirurgischen Eingriff unterzogen. Den Großteil davon stellen isolierte oder kombinierte Koronar- und Klappenoperationen in extrakorporaler Zirkulation nach medianer Sternotomie. Wundheilungsstörungen (WHST) infolge dieser Eingriffe sind trotz größter Sorgfalt besonders aufgrund der möglichen sekundären Entwicklung einer Sepsis oder Mediastinitis gefürchtete Komplikationen. Die Angaben zur Inzidenz von WHST schwanken zwischen 2,1 und 16 Prozent (am Sternum [SWI]: 1,5 – 10 %; im Bereich der Gefäßentnahmestelle [DSI]: 4 – 8 %).

In zahlreichen Untersuchungen wurden verschiedene prä- und perioperative Risikofaktoren für WHST ermittelt. Als bedeutendste unabhängige Einflussfaktoren haben sich Diabetes Mellitus, Insulinpflichtigkeit, Adipositas, Rauchen, NYHA Klasse \geq III und die paVK herauskristallisiert, aber auch allogene Bluttransfusionen und Nierenfunktionsstörungen.

Die Störeinflüsse des Diabetes auf die Wundheilung sind bisher am besten untersucht; so finden sich in der Wundregion diabetischer Patienten

- tief greifende molekularbiologische Funktionsstörungen von Granulozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Keratinozyten, Komplementfaktoren und Immunglobulinen, sowie
- deutlich reduzierte Spiegel von Wachstumsfaktoren (TGF, VEGF, KGF, PDGF) und Zytokinen.

Nach Bypassoperationen schlagen sich diese Beeinträchtigungen bei Diabetikern in einer zwei- bis fünffach größeren Prävalenz von Wundheilungsstörungen nieder. Adipöse Patienten weisen ein verdoppeltes bis verdreifachtes Risiko eine WHST zu erleiden auf; bei adipösen Diabetikern ist die Gefahr einer leichten SWI nahezu verfünffacht, die für eine schwere sternale WHST fast verachtfacht.

Diese signifikanten Risikoanstiege fordern zwingend die Suche nach Methoden, die diese kostenintensiven und die Lebensqualität deutlich mindernden Komplikationen bei Hochrisikopatienten (Patienten mit einer Kombination aus mehreren Risikofaktoren) reduzieren.

Ein relativ neuer Ansatz zur Verminderung von Wundkomplikationen ist der Einsatz eines autologen Thrombozytengels (APG), das aus patienteneigenem Blut separiert und intraoperativ beim Wundverschluss auf die Wundränder und das Sternum aufgetragen wird. Die im Gel um das sechsfache erhöhten Thrombozyten und Leukozyten sezernieren hohe Konzentrationen von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (v.a. PDGF, TGF- β , VEGF, EGF) in das Wundgebiet. Diese initiieren ihrerseits eine schnellere Hämostase und parallel eine akzellerierte Chemotaxis von Fibroblasten und weiteren Leukozyten. Daraus resultiert eine beschleunigte Angiogenese, Elimination von Keimen und Formation von Granulationsgewebe.

5.2 Arbeitshypothese

An dieser Stelle setzt unsere Arbeitshypothese an: Wir erhofften uns durch den Einsatz des APG bei Hochrisikopatienten eine schnellere und effektive Wundheilung von Weichteilen und Knochen, einen besseren Wundschluss und vor allem eine signifikante Senkung von Wundheilungsstörungen. Sekundäre, erwartete Effekte waren die Reduktion von Schmerzen, Schmerzmittelverbrauch und Infektionen, sowie die positive Beeinflussung der Drainagemenge und des Bluttransfusionsverbrauchs.

Letztlich sollte durch das APG eine Verbesserung der Versorgungs- und Lebensqualität, eine Reduktion der Liegezeiten und eine Verminderung von stationären und ambulanten Verlaufskosten erreicht werden.

5.3 Vorgehensweise

Wir führten eine prospektiv, randomisierte Doppelblindstudie mit 44 Hochrisikopatienten der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie des Uniklinikums Düsseldorf durch. 22 Patienten wurden konventionell, die andere Hälfte mit dem autologen Thrombozytengel therapiert.

Zur Herstellung des streng autologen APG wurden den Patienten präoperativ 104 ml Vollblut entnommen. Mit dem MagellanTM Autologous Platelet Separator[®] (Fa. Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) wurde durch Zentrifugieren ein thrombozytenreiches Plasma (PRP) generiert. Ein Teil dieses PRP wurde zu autologem Thrombin umgewandelt, der Rest mit dem gewonnenen Thrombin zu autologem Thrombozytengel gemischt. Das fertige Gel applizierte der Operateur intraoperativ auf die sternalen, subkutanen und peripheren Wundregionen.

Die Wundheilung wurde etwa alle zwei bis drei Tage bis zum Entlassungstag, sowie einmal zur Wiedereinbestellung um den 40. Tag sorgfältig protokolliert und durch Fotos archiviert. Zusätzlich erfolgten die gründliche Dokumentation der Schmerzen und des

Schmerzmittelverbrauchs, sowie regelmäßig laborchemische Kontrollen der Entzündungsparameter.

Leichte WHST wurden definiert als Defekt oder Infektion umschriebener Areale lediglich der Haut und des Subkutangewebes, schwere WHST über großflächige Haut- und Subkutandefekte, eine Mediastinitis oder den Befall von Weichteilgeweben (Faszien, Muskeln) oder Knochen.

Bei klinischem Verdacht auf eine eingetretene Wundheilungsstörung erfolgten hygienische Untersuchungen (Keimidentifizierung) und gegebenenfalls eine zunächst kalkulierte bzw. später gezielte Antibiotikatherapie.

5.4 Ergebnisse

Die APG- und die konventionell behandelte Gruppe setzten sich mit einem nahezu identischen mittlerem BMI von 32,3 kg/ m² und einem Durchschnittsalter von 65 Jahren zu gleichen Teilen aus Diabetikern (je 100 %), insulinpflichtigen (je etwa 50 %), adipösen (70 %) und Rauchern (32 %) zusammen. Insgesamt zeigten sich lediglich statistisch eher unbedeutende Unterschiede, die das präoperative Risikoprofil der APG-Patienten als etwas ungünstiger darstellten (Studienpatienten: häufiger Nierenfunktionsstörungen und NYHA-Klasse III/ IV; Kontrollpatienten: präoperativ niedrigere Hb-Werte und höheres Fibrinogen).

Bei den perioperativen Ergebnissen wurden die einzigen beiden statistisch signifikanten Unterschiede der Studie verzeichnet: Die Studiengruppe

- wies längere Operationszeiten auf und
- die Drainagen wurden später entfernt.

Ansonsten erhielten die Studienpatienten mehr Bypasses, häufiger eine IABP, hatten eine längere Extrakorporale-Zirkulations-Zeit und förderten zu allen Erhebungszeitpunkten mehr Drainagesekret. Die Kontrollpatienten lagen durchschnittlich länger auf der Intensivstation und erhielten mehr allogene Bluttransfusionen.

Im Wund- und Knochenheilungsverlauf, sowie bei den verzeichneten Schmerzereignissen konnten weder Signifikanzen, noch deutliche Trends ermittelt werden. Der Wundheilungsprozess war in der Kontrollgruppe geringfügig beschleunigt. In der APG-Gruppe wurde unmittelbar postoperativ ein minimal größerer Anteil an sternal schmerzfreien Patienten verzeichnet. Die postoperativen Verweilzeiten im Krankenhaus waren in beiden Gruppen identisch.

Bei den WHST zeigten sich zwar leichte Tendenzen, diese erreichten aber kein statistisch signifikantes Niveau:

Merkmal	Studiengruppe		Kontrollgruppe	p-Wert
Schwere sternale WHST (DSWI)	1	<	3	0,61
Leichte sternale WHST (SSWI)	3	>	1	0,32
Rethorakotomie	1	<	3	0,61
DSI	8	>	5	0,31
Schwere DSI	3	>	0	0,09
Staphylokokken-/ E-Coli-Infektionen in den ersten 14 d	0	<	4	0,11
Tod infolge einer DSWI	1	<	2	1,00

Tabelle 28: Teilergebnisse Wundheilungsstörungen; SG vs. KG

5.5 Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse an herzchirurgischen Hochrisikopatienten können eine Überlegenheit des APG über die konventionelle Therapie weder bestätigen noch widerlegen, obwohl teils trendmäßige, teils statistisch signifikante Resultate aus verschiedenen Teilgebieten der Chirurgie den Nutzen des APG bezüglich der Reduktion von WHST weiterhin erhoffen lassen.

Gemäß diesen vorangegangenen Studien ist die Wirkung des Thrombozytengels auf die Frühphase der Wundheilung beschränkt, und histologische Effekte lassen sich lediglich in den ersten 14 Tagen nachweisen. Unter dieser Wirkungslimitierung scheint das Gel zumindest seinen antiinfektiösen Ansprüchen gerecht geworden zu sein (niedrigere Inzidenz von bakteriellen Wundinfektionen, besonders mit E-Coli und Staphylokokken; bei Pseudomonaden (eine schwere Beinwundeninfektion in der APG-Gruppe) ist das APG nach Literaturangaben scheinbar wirkungslos). Unter Umständen sind auch die Reduktion von DSWIs, intensivmedizinischer Behandlungsdauer und dezent der postoperativen Schmerzen in der Studiengruppe auf die Wirkung des APG zurückzuführen.

Während des Evaluationszeitraums beobachteten wir eine extrem hohe Inzidenz von Wundheilungsstörungen (21). Diese Häufigkeiten – vor allem die der DSWI (9,8 %) und DSI (31,7 %) – liegen weit über den in früheren herzchirurgischen Studien beschriebenen Inzidenzen.

Die Patienten unserer Studie wiesen jedoch eindeutig das höhere Risikoprofil und im Durchschnitt mehr Risikofaktoren für eine WHST auf als die Probanden früherer Erhebungen. Unsere Studienteilnehmer hatten häufiger Diabetes Mellitus und eine paVK,

waren häufiger und stärker adipös, insulinpflichtig, sowie älter. Diese Diskrepanzen verdeutlichen erneut die Dringlichkeit der Suche nach weiteren Möglichkeiten, Wundheilungsstörungen bei Hochrisikopatienten zu senken.

Bezüglich der Bedeutung der Risikofaktoren insulinabhängiger Diabetes, Adipositas, Nierenfunktionsstörungen und allogene Bluttransfusionen für die Entwicklung einer WHST untermauern unsere Resultate die Ergebnisse früherer Studien. Unter den Patienten mit einer problematischen Wundheilung waren diese Faktoren deutlich häufiger oder ausgeprägter zu finden, als bei Patienten ohne eine WHST.

Die Vermutung liegt nahe, dass die verschiedenen Störeinflüsse der einzelnen Risikokrankheiten, vor allem der Hochrisikokrankheiten, bei unseren Patienten so schwerwiegend in den Wundheilungsmechanismus eingreifen, dass sie durch die antiinfektiösen und wundheilungsfördernden Fähigkeiten des Gels nicht vollständig kompensiert werden können. Leider lässt sich durch die klinischen Ergebnisse nicht eindeutig ableiten, welche Risikofaktoren in welcher Weise und in welchem Umfang die Wirksamkeit des APG beeinträchtigen.

Um verbindliche Aussagen treffen zu können, bedarf es

- I. weiterer klinischer Studien an Hochrisikopatienten beispielsweise als multizentrische Erhebungen, die einen größeren Populationsumfang zulassen, und
- II. Experimente zu den Einflüssen der einzelnen und kombinierten Risikofaktoren auf die APG-Physiologie.

6 Literatur

- 1 Bundesgeschäftsstelle-Qualitätssicherung-GGMBH. BQS-Bundesauswertung 2004. Qualitätssicherung Herzchirurgie 2004
- 2 Borst H KW, Oelert H. Herzchirurgie - Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen: Springer, 1987
- 3 Böttcher W MF, Weitkemper H. Historische Entwicklung des Kardiopulmonaren Bypasses von der Idee bis zur klinischen Anwendung. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. 2003
- 4 Gott VL. Lillehei, Lewis, and Wangenstein: the right mix for giant achievements in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:S2210-2213
- 5 Gott VL, Shumway NE. Cross-circulation: a milestone in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:617
- 6 Böttcher W MF, Weitkemper H. Historische Entwicklung der Blutpumpen. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. 2003
- 7 DeBakey ME. John Gibbon and the heart-lung machine: a personal encounter and his import for cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:S2188-2194
- 8 Fraser JG. Retrospective on Dr Gibbon and his heart-lung machine. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:S2197-2198
- 9 Singh J, Dhaliwal RS, Luthra S, et al. Seventy-five years after the birth of an idea: a tribute to John H Gibbon Jr. *J Am Coll Surg* 2006; 202:384-385
- 10 Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738-746
- 11 Carson JL, Scholz PM, Chen AY, et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:418-423
- 12 Jonkers D, Elenbaas T, Terporten P, et al. Prevalence of 90-days postoperative wound infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:97-102
- 13 L'Ecuyer PB, Murphy D, Little JR, et al. The epidemiology of chest and leg wound infections following cardiothoracic surgery. *Clin Infect Dis* 1996; 22:424-429
- 14 Olsen MA, Sundt TM, Lawton JS, et al. Risk factors for leg harvest surgical site infections after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:992-999
- 15 Paletta CE, Huang DB, Fiore AC, et al. Major leg wound complications after saphenous vein harvest for coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:492-497

- 16 Crabtree TD, Codd JE, Fraser VJ, et al. 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* 2004; 16:53-61
- 17 Lu JC, Grayson AD, Jha P, et al. Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:943-949
- 18 Noyez L, van Druten JA, Mulder J, et al. Sternal wound complications after primary isolated myocardial revascularization: the importance of the post-operative variables. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:471-476
- 19 Olsen MA, Lock-Buckley P, Hopkins D, et al. The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:136-145
- 20 Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, et al. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1168-1175
- 21 Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest* 1996; 110:1173-1178
- 22 Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, et al. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2000; 118:397-402
- 23 Coskun D, Aytac J, Aydinli A, et al. Mortality rate, length of stay and extra cost of sternal surgical site infections following coronary artery bypass grafting in a private medical centre in Turkey. *J Hosp Infect* 2005; 60:176-179
- 24 Birkmeyer NJ, Charlesworth DC, Hernandez F, et al. Obesity and risk of adverse outcomes associated with coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1998; 97:1689-1694
- 25 Kim J, Hammar N, Jakobsson K, et al. Obesity and the risk of early and late mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2003; 146:555-560
- 26 Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, et al. Obesity is not a risk factor for significant adverse outcomes after cardiac surgery. *Circulation* 1996; 94:1187-92
- 27 Prabhakar G, Haan CK, Peterson ED, et al. The risks of moderate and extreme obesity for coronary artery bypass grafting outcomes: a study from the Society of Thoracic Surgeons' database. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1125-1130; discussion 1130-1121
- 28 Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, et al. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202:131-138

- 29 Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Effects of obesity and small body size on operative and long-term outcomes of coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1976-1986
- 30 Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002; 49:531-537
- 31 Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, et al. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1570-1576
- 32 Woods SE, Smith JM, Sohail S, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an 8-year prospective cohort study. *Chest* 2004; 126:1789-1795
- 33 Savage EB, Grab JD, O'Brien SM, et al. Use of both internal thoracic arteries in diabetic patients increases deep sternal wound infection. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:1002-1006
- 34 Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:676-683
- 35 Garey KW, Kumar N, Dao T, et al. Risk factors for postoperative chest wound infections due to gram-negative bacteria in cardiac surgery patients. *J Chemother* 2006; 18:402-408
- 36 Lucet JC. Surgical site infection after cardiac surgery: a simplified surveillance method. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1393-1396
- 37 Gummert JF, Barten MJ, Hans C, et al. Mediastinitis and cardiac surgery--an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:87-91
- 38 Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, et al. Mediastinitis and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:2004-2007
- 39 Momin AU, Deshpande R, Potts J, et al. Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1765-1772; discussion 1772
- 40 Baskett RJ, MacDougall CE, Ross DB. Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:462-465
- 41 Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Derose JJ, Jr., et al. The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005; 127:464-471

- 42 Harrington G, Russo P, Spelman D, et al. Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:472-476
- 43 Robinson PJ, Billah B, Leder K, et al. Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6:167-171
- 44 Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, et al. Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:1146-1153
- 45 Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001; 119:1461-1468
- 46 Borger MA, Rao V, Weisel RD, et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1050-1056
- 47 Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1200-1207
- 48 Wang FD, Chang CH. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41:709-713
- 49 Sakamoto H, Fukuda I, Oosaka M, et al. Risk factors and treatment of deep sternal wound infection after cardiac operation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9:226-232
- 50 Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. 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* 1990; 49:179-186; discussion 186-177
- 51 Hirotsu T, Kameda T, Kumamoto T, et al. Effects of coronary artery bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:532-538
- 52 Garg AK, Gargenese D, Peace I. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update* 2000; 11:41-44
- 53 Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107:229-237; discussion 238-229
- 54 Powell DM, Chang E, Farrior EH. Recovery from deep-plane rhytidectomy following unilateral wound treatment with autologous platelet gel: a pilot study. *Arch Facial Plast Surg* 2001; 3:245-250

- 55 Robiony M, Polini F, Costa F, et al. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:630-635
- 56 Welsh J. Autologous platelet gel - Clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Dermatology* 2000:13-19
- 57 El Oakley R, Paul E, Wong PS, et al. Mediastinitis in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risk analysis and midterm results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997; 38:595-600
- 58 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:352-360; discussion 360-352
- 59 Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114:1187-1195
- 60 Gupta A, Raghubir R. Energy metabolism in the granulation tissue of diabetic rats during cutaneous wound healing. *Mol Cell Biochem* 2005; 270:71-77
- 61 Al-Mashat HA, Kandru S, Liu R, et al. Diabetes enhances mRNA levels of proapoptotic genes and caspase activity, which contribute to impaired healing. *Diabetes* 2006; 55:487-495
- 62 Liu BF, Miyata S, Kojima H, et al. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes* 1999; 48:2074-2082
- 63 Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88:1011-1016
- 64 Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003; 144:5329-5338
- 65 Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, et al. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med* 1995; 12:916-920
- 66 Doxey DL, Nares S, Park B, et al. Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids. *Life Sci* 1998; 63:1127-1136
- 67 Doxey DL, Ng MC, Dill RE, et al. Platelet-derived growth factor levels in wounds of diabetic rats. *Life Sci* 1995; 57:1111-1123
- 68 Maruyama K, Asai J, Ii M, et al. Decreased macrophage number and activation lead to reduced lymphatic vessel formation and contribute to impaired diabetic wound healing. *Am J Pathol* 2007; 170:1178-1191

- 69 Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res* 1996; 28:267-270
- 70 Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* 1990; 30:830-832; discussion 832-833
- 71 Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. *Diabetes* 1990; 39:271-275
- 72 Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, et al. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6:135-141
- 73 Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol* 2003; 162:303-312
- 74 Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M, et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. *Diabetes* 2001; 50:1627-1635
- 75 Frank S, Hubner G, Breier G, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 1995; 270:12607-12613
- 76 Werner S, Breiden M, Hubner G, et al. Induction of keratinocyte growth factor expression is reduced and delayed during wound healing in the genetically diabetic mouse. *J Invest Dermatol* 1994; 103:469-473
- 77 Lobmann R, Ittenson A, Schiweck S, et al. Expression of cell surface antigens in diabetic patients and healthy controls after injury. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17:244-246
- 78 Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117:1219-1222
- 79 Tyndall WA, Beam HA, Zarro C, et al. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. *Clin Orthop Relat Res* 2003:319-330
- 80 Follak N, Kloting I, Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:288-296
- 81 Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, et al. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. *Connect Tissue Res* 2000; 41:81-91

- 82 Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, et al. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2003; 144:346-352
- 83 Copeland M, Senkowski C, Ulcickas M, et al. Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery. *Arch Surg* 1994; 129:757-759
- 84 Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995; 92:2245-2251
- 85 Lindhout AH, Wouters CW, Noyez L. Influence of obesity on in-hospital and early mortality and morbidity after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:535-541
- 86 Jarvinen O, Julkunen J, Tarkka MR. Impact of obesity on outcome and changes in quality of life after coronary artery bypass grafting. *World J Surg* 2007; 31:318-325
- 87 Orhan G, Bicer Y, Aka SA, et al. Coronary artery bypass graft operations can be performed safely in obese patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25:212-217
- 88 Pan W, Hindler K, Lee VV, et al. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity. *Anesthesiology* 2006; 104:441-447
- 89 Immer FF, Durrer M, Muhlemann KS, et al. Deep sternal wound infection after cardiac surgery: modality of treatment and outcome. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:957-961
- 90 Medtronic. The PICS Study, 2007
- 91 Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18:27-33
- 92 Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9:174-183
- 93 Everts PA, Jakimowicz JJ, van Beek M, et al. Reviewing the structural features of autologous platelet-leukocyte gel and suggestions for use in surgery. *Eur Surg Res* 2007; 39:199-207
- 94 Everts PA, Overdeest EP, Jakimowicz JJ, et al. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. *Surg Endosc* 2007; 21:2063-2068
- 95 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85:638-646
- 96 Mazzucco L, Medici D, Serra M, et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44:1013-1018
- 97 Mendez R, Lopez-Cedrun JL, Patino B, et al. [Platelet-rich plasma (platelet gel) in secondary alveoloplasty in cleft patients]. *Cir Pediatr* 2006; 19:23-26

- 98 Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, et al. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006; 22:102-104
- 99 Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:593-599
- 100 Brown SA, Appelt EA, Lipschitz A, et al. Platelet gel sealant use in rhytidectomy. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:1019-1025
- 101 Anzarut A, Guenther CR, Edwards DC, et al. Completely autologous platelet gel in breast reduction surgery: a blinded, randomized, controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119:1159-1166
- 102 Wajon P, Gibson J, Calcroft R, et al. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analg* 2001; 93:536-542
- 103 Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, et al. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop* 2007; 31:309-313
- 104 Henderson JL, Cupp CL, Ross EV, et al. The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear Nose Throat J* 2003; 82:598-602
- 105 Sclafani AP, Romo T, 3rd, Ukrainsky G, et al. Modulation of wound response and soft tissue ingrowth in synthetic and allogeneic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7:163-169
- 106 Chandra RK, Handorf C, West M, et al. Histologic effects of autologous platelet gel in skin flap healing. *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9:260-263
- 107 Crovetti G, Martinelli G, Issi M, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci* 2004; 30:145-151
- 108 Driver VR, Hanft J, Fylling CP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52:68-70, 72, 74 passim
- 109 Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, et al. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:417-420
- 110 Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, et al. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37:381-386
- 111 Vang SN, Brady CP, Christensen KA, et al. Autologous platelet gel in coronary artery bypass grafting: effects on surgical wound healing. *J Extra Corpor Technol* 2007; 39:31-38

- 112 Englert SJ, Estep TH, Ellis-Stoll CC. Autologous platelet gel applications during cardiovascular surgery: effect on wound healing. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37:148-152
- 113 Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, et al. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:356-361
- 114 Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 3:22-26
- 115 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449-461
- 116 Song DH, Lohman RF, Renucci JD, et al. Primary sternal plating in high-risk patients prevents mediastinitis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:367-372
- 117 Bitondo JM, Daggett WM, Torchiana DF, et al. Endoscopic versus open saphenous vein harvest: a comparison of postoperative wound complications. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:523-528
- 118 Brandt CP, Greene GC, Pollard TR, et al. Review of efforts to decrease costly leg wound complications in the medicare population following coronary revascularization. *Heart Surg Forum* 2003; 6:258-263
- 119 Nasso G, Anselmi A, De Filippo CM, et al. Evaluation of less invasive method for saphenous vein harvest in patients with type II diabetes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8:511-516
- 120 Borer A, Gilad J, Meydan N, et al. Impact of active monitoring of infection control practices on deep sternal infection after open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:515-520

7 Curriculum Vitae

- **Persönliche Daten**

- *Name* Christian Philipp
- *Geburtstag* 13. November 1980
- *Geburtsort* Duisburg
- *Nationalität* deutsch

- **Schulbildung**

- *1991 – 2000* Steinbart-Gymnasium Duisburg
- *2000* Abitur

- **Hochschulbildung**

- *2001 – 2008* Studium der Medizin an der HHU Düsseldorf
- *2003* Ärztliche Vorprüfung (gut)
- *2008* 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut)
- *12. Juni 2008* Approbation

- **Publikationen**

- *2009 - Perfusion:*
Lithmathe J, Philipp C, Kurt M, et al. The use of autologous platelet gel (APG) for high-risk patients in cardiac surgery - is it beneficial? *Perfusion* 2009; 24:381-387

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlichst bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben!

Auf der klinischen Seite betrifft dies insbesondere meinen Doktorvater PD Dr. Jens Litmathe; danke für die Überlassung dieses Themas, die Betreuung und die andauernde Hilfsbereitschaft auch über größere Strecken hinweg.

Mein Dank gilt auch Dr. Muhammed Kurt und Prof. Dr. Feindt, sowie allen beteiligten Kollegen im OP und auf den Stationen.

Nicht zu vergessen sind selbstverständlich die 44 Patienten, die an unserer Studie teilgenommen haben.

Unendlich dankbar bin ich meinen Eltern und Großeltern, die mir das Studium der Medizin und diese Promotion durch ihren immerwährenden (emotionalen und finanziellen) Rückhalt ermöglicht haben.

Zusätzlicher Dank gebührt meinem Vater und meinem Großvater für das wiederholte Durchwälzen dieses (für Fachfremde sicherlich ausgesprochen spannenden und leicht verständlichen) 110-Seiten-Werkes auf der Suche nach Rechtschreib- und Grammatikfehlern, Stil-Verletzungen und Logikbrüchen.

Meiner Caro möchte ich für die liebevolle, geduldige, aufmunternde und auch kulinarische Unterstützung danken, nicht nur in den zermürenden Monaten der Schreibtischarbeit.

Danke, dass Ihr mir stets motivierend zur Seite steht und an mich glaubt. Ohne meine Familie wäre ich niemals dort angekommen, wo ich jetzt bin. Euch allen ist diese Arbeit gewidmet.