

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

## **Prophylaxe von thorakalen Wundheilungsstörungen nach Aorto- Coronarer Bypass Operation**

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

vorgelegt von

**Elena Shuyana Jacobsen geb. Ramm**

aus Quito

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Rainer Petzina

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2020

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 28.08.2020

gez.: Priv.-Doz. Dr. Jan Schöttler  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung .....	1
1.1. Koronare Herzkrankheit .....	1
1.2. Aorto-Coronarer Bypass.....	4
1.3. Sternotomie.....	6
1.4. Thorakale Wundheilungsstörungen .....	6
1.4.1. Einteilung der sternalen Wundheilungsstörungen .....	7
1.4.2. Ätiologie und Risikofaktoren .....	7
1.4.3. Diagnostik.....	8
1.4.4. Therapie .....	8
1.4.5. Morbidität, Mortalität und Kosten .....	10
1.4.6. Präventionsmöglichkeiten sternaler Wundheilungsstörungen .....	10
1.5. InteguSeal® .....	11
1.6. GENTA-COLL® resorb.....	12
1.7. Datenlage.....	14
1.8. Ziel .....	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1. Studienprotokoll .....	16
2.1.1. Studiendesign.....	16
2.1.2. Patientenkollektiv.....	17
2.1.3. Zielparameter .....	17
2.2. Datenerhebung .....	17
2.2.1. Basischarakteristika.....	18
2.2.2. Präoperativer Status .....	18
2.2.3. Intraoperative Daten .....	19
2.2.4. Postoperative Daten .....	19

2.3.	Ablauf.....	19
2.3.1.	Präoperative Vorbereitungen .....	19
2.3.2.	Postoperative Befragung .....	20
2.4.	Statistische Auswertung .....	20
2.4.1.	Auswertungsverfahren.....	21
3.	Ergebnisse .....	22
3.1.	Verteilung erhobener Parameter über die Gruppen.....	22
3.1.1.	Basischarakteristika und präoperativen Daten .....	22
3.1.2.	Intraoperative Daten .....	25
3.1.3.	Postoperative Daten .....	26
3.2.	Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Zusammenhang mit angewandter Methode.....	27
3.3.	Prädiktiven Faktoren für Wundheilungsstörungen in der univariaten Analyse.....	28
3.3.1.	Präoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen .....	28
3.3.2.	Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen .....	31
3.3.3.	Postoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen .....	32
3.4.	Wundheilungsstörungen im Zusammenhang mit angewandter Methode in der multivariaten Analyse.....	33
3.5.	Prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen in der multivariaten Analyse .....	35
4.	Diskussion.....	37
4.1.	Hinweise auf mögliche Wundheilungsstörungen .....	37
4.2.	Präventiver Effekt von GENTA-COLL® resorb und InteguSeal® auf die Wundheilung	38
4.3.	Risikofaktoren .....	40
4.3.1.	C-reaktives Protein als Risikofaktor .....	40
4.3.2.	Verwendung der RIMA bzw. BIMA als Risikofaktor.....	41
4.3.3.	Adipositas als Risikofaktor .....	42
4.4.	Limitationen.....	43
5.	Zusammenfassung.....	44
6.	Literaturverzeichnis .....	45

7. Abbildungsverzeichnis.....	55
8. Tabellenverzeichnis.....	55
9. Veröffentlichung .....	55
10. Danksagungen .....	56

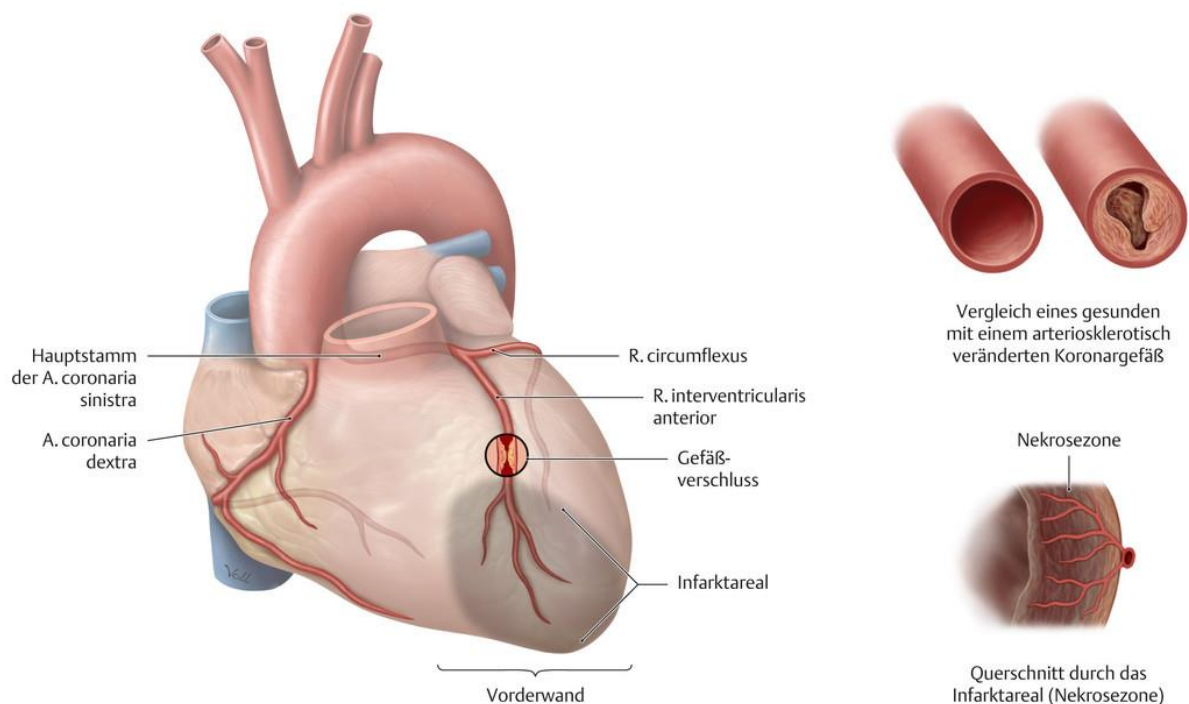
## Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-Coronarer Bypass
BMI	Body-Mass-Index
BIMA	bilateral internal mammary artery
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
DSWI	deep sternal wound infection
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IMA	internal mammary artery
KHK	koronare Herzkrankheit
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LIMA	left internal mammary artery
MIDCAB	minimally invasive coronary artery bypass
NYHA-Klassifikation	Klassifikation nach New York Heart Association
OPCAP	off-pump-coronary-artery-bypass
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheiten
PCI	perkutane Koronarintervention
RIMA	right internal mammary artery
SSWI	superficial sternal wound infection
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHST	Wundheilungsstörung

# 1. Einleitung

## 1.1. Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) wird auch als ischämische Herzkrankheit bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung der Koronararterien, die den Herzmuskel mit Blut versorgenden Gefäße. Bei der koronaren Herzkrankheit kommt es zu einer Stenose dieser Gefäße durch atherosklerotische Auflagerungen an der Gefäßinnenwand, sogenannten Plaques. Eine solche Stenose führt zu einer verminderten Durchblutung des Myokards, welches eine Unterversorgung der Herzmuskelzellen mit Sauerstoff zur Folge hat. Die Unterversorgung kann sich zum Beispiel in Form von pectanginösen Beschwerden, abdominellen Schmerzen, Schmerzen im Bereich des Kiefers und des linken Armes, Dyspnoe und Leistungsminderung äußern oder auch symptomlos bleiben. Treten trotz myokardialer Ischämie keine Symptome auf, spricht man auch von einer stummen Ischämie. Langfristig kann es zu einer chronischen Minderversorgung des Herzmuskels mit dauerhafter Schädigung kommen. Eine weitere gefürchtete Komplikation der koronaren Herzkrankheit ist die Ruptur von atherosklerotischen Plaques. Folge davon ist eine Anlagerung von Thrombozyten im rupturierten Bereich, wodurch es zu einem partiellen oder auch vollständigen Verschluss des Gefäßes kommen kann und in Folge dessen zu einem Myokardinfarkt (1).



**Abbildung 1 Schematische Darstellung eines Myokardinfarkts. A: Arteria; R: Ramus**  
(Prometheus LernAtlas - Innere Organe 2. Seite 116 (2))

Laut Statistischem Bundesamt sind Erkrankungen des Herzens weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland. Dabei können 37,2% aller Todesfälle auf Herzerkrankungen zurückgeführt werden. Dies ist mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. So betragen im Jahr 2015 die Krankheitskosten durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland 46,4 Milliarden Euro. Damit entfielen rund 13,7 % der gesamten Krankheitskosten in Höhe von 338,2 Milliarden Euro auf diese Krankheitsgruppe. (3)

Dass das Krankheitsbild der KHK dabei von großer Relevanz ist, zeigen Statistiken aus dem Deutschen Herzbericht. So lag die vollstationäre Hospitalisationsrate der ischämischen Herzkrankheiten (ICD I20-I25) 2017 in Deutschland insgesamt bei 782,6 pro 100.000 Einwohner/-innen<sup>1</sup>. Die Prognose der KHK sowie des akuten Myokardinfarktes ist ungünstig. Es sterben heutzutage immer noch 8,75% der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, die das Krankenhaus lebend erreichen. Somit gehören die beiden oben genannten Krankheitsbilder weiterhin zu den führenden Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland (4)

Zur Therapie der KHK stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung. Zum einen ist es möglich mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) das betroffene Gefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters zu dilatieren und mit einem sogenannten Stent, einer Gefäßstütze, offenzuhalten. Abhängig von den individuellen Faktoren des Patienten können verschiedene Stentmaterialien eingesetzt werden. Häufig kommen Metallstents aus Legierung zum Einsatz wie beispielweise der Nitinol Stent, eine Legierung aus Nickel und Titan. Um eine Restenosierung durch überschießende Neo-Intimaproliferation nach Stentimplantation zu verhindern, werden in vielen Fällen medikamentenbeschichtete Stents, sogenannte Drug-eluting-Stents, verwendet. Seit einigen Jahren kommen auch bioresorbierbare Gefäßstützen (bioresorbable vascular scaffolds) zum Einsatz, die aus Polyactid oder Magnesiumverbindungen bestehen und innerhalb von ein bis zwei Jahren vom Körper resorbiert werden. Vorteilhaft ist dabei, dass der betreffende Gefäßabschnitt bei Bedarf erneut mit einem Stent versorgt werden kann. (5)

Neben der PCI gibt es die Möglichkeit der operativen Revaskularisierung in Form eines Aorto-Coronaren Bypasses (ACB). Die PCI ist deutlich weniger invasiv, allerdings ist trotz

---

<sup>1</sup> Um den Lesefluss zu erhalten, wird im Nachfolgenden die maskuline Geschlechtsform verwendet. Sie bezieht Männer und Frauen gleichermaßen ein.



kontinuierlicher Weiterentwicklung der PCI vor allem bei Patienten, mit koronarer DreifäÙerkrankung und/oder Stenose des linken Hauptstamms der ACB vorzuziehen. (6–8). Dies bestätigte auch die 2013 erschienene SYNTAX Studie, bei der eine Quantifizierung und Einstufung der anatomischen Komplexität des atherosklerotischen Koronarbefalls nach dem sogenannten SYNTAX Score erfolgte. Dabei steht SYNTAX für **SY**Nergy between PCI with **TAXUS** and cardiac surgery (8). Es zeigte sich, dass je komplexer das Ausmaß der Koronarstenose ist, desto mehr profitieren die Patienten von einer ACB Operation. Welches Verfahren angewendet wird, entscheidet ein interdisziplinäres Herzteam gemeinsam mit dem Patienten. Das Herzteam besteht dabei in der Regel aus einem Herzchirurgen, einem Kardiologen und gegebenenfalls Vertretern anderen Disziplinen. So soll gewährleistet werden, dass der Patient, unter Berücksichtigung individueller Faktoren, die bestmögliche, von mehreren Personen im Konsens erarbeitete, Therapieempfehlung erhält (9).

Recommendations according to extent of CAD	CABG		PCI	
	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>One-vessel CAD</b>				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis. <sup>68,101,139-144</sup>	I	A	I	A
<b>Two-vessel CAD</b>				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis. <sup>68,70,73</sup>	I	B	I	C
<b>Left main CAD</b>				
Left main disease with low SYNTAX score (0 - 22). <sup>69,121,122,124,145-148</sup>	I	A	I	A
Left main disease with intermediate SYNTAX score (23 - 32). <sup>69,121,122,124,145-148</sup>	I	A	IIa	A
Left main disease with high SYNTAX score (>33). <sup>c 69,121,122,124,146-148</sup>	I	A	III	B
<b>Three-vessel CAD without diabetes mellitus</b>				
Three-vessel disease with low SYNTAX score (0 - 22). <sup>102,105,121,123,124,135,149</sup>	I	A	I	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22). <sup>c 102,105,121,123,124,135,149</sup>	I	A	III	A
<b>Three-vessel CAD with diabetes mellitus</b>				
Three-vessel disease with low SYNTAX score 0-22. <sup>102,105,121,123,124,135,150-157</sup>	I	A	IIb	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22). <sup>c 102,105,121,123,124,135,150-157</sup>	I	A	III	A

**Abbildung 2** Empfehlungen zur Art der Revaskularisierung bei Patienten mit stabiler KHK und Eignung für beide Verfahren nach Lokalisation und Ausmaß der KHK. SYNTAX score: angiographischer Score zur Beschreibung des Schweregrads einer koronaren Herzkrankheit; CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; LAD : left anterior descending coronary artery; PCI: percutaneous coronary intervention; SYNTAX: Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery; a=Klasse der Empfehlung ;b=Grad der Evidenz. c=PCI sollte erwogen werden bei hohem operativen Risiko oder wenn der Patient einen ACB ablehnt; I:Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist; II:Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme. IIa Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme; IIb.Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt; III.Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann; Evidenzgrade A Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder MetaAnalysen. B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien. C

## 1.2. Aorto-Coronarer Bypass

In den Jahren 1967 und 1968 legte unter anderem R. Favaloro aus der Clevelandgruppe mit der direkten Revaskularisation des Herzens den Grundstein für die Koronarchirurgie. Ein Verfahren, das bis heute von größter Bedeutung ist (10). Allein im Jahre 2017 wurden in Deutschland 47.673 koronarchirurgische Eingriffe von Fachabteilungen durchgeführt (4). Der Aorto-Coronare Bypass ist dadurch mittlerweile zu einem herzchirurgischen Routineeingriff

geworden und kann sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität einer Vielzahl von Patienten verbessern (11). Dabei wird der stenosierte Abschnitt der Koronararterie durch einen Umgehungskreislauf überbrückt, den sogenannten Bypass. Man unterscheidet dabei zwischen arteriellen und venösen Bypässen. Bei dem venösen Bypass wird in der Regel die Vena saphena magna aus der unteren Extremität entnommen. Das Transplantat wird am proximalen Ende mit der Aorta anastomosiert oder End-zu-Seit mit einem anderen Bypassgraft und am distalen Ende unterhalb der Stenose mit der betroffenen Koronararterie verbunden. Erste Wahl bei venösen Bypässen ist die Vena saphena magna des Ober- oder Unterschenkels, vor allem aufgrund ihres langen oberflächlichen Verlaufs und ihres passenden Gefäßquerschnitts. Alternativ kann auch die Vena saphena parva genutzt werden. Seit vielen Jahren werden, aufgrund der besseren Prognose, arterielle Bypässe bevorzugt (12, 13). Während die venösen Bypässe nach zehn Jahren eine Offenheitsrate von 50-60% aufweisen, zeigen die arteriellen Bypässe Offenheitsraten von 80-95% nach zehn Jahren (14, 15). Bei Verwendung eines arteriellen Bypasses kommt einerseits die Arteria radialis des Unterarms in Frage, die in gleicher Weise wie ein venöses Transplantat eingesetzt wird. Eine andere Möglichkeit des arteriellen ACB ist die Verwendung der Arteria mammaria, auch Arteria thoracica interna genannt. Der Vorteil bei der Verwendung dieses Gefäßes ist, dass die Arteria mammaria nicht nur als freies Transplantat mit Anastomosierung an der Aorta ascendens verwendet werden kann, sondern auch als In-situ-Bypass unter Belassung ihres Abgangs aus der Arteria subclavia, sodass nur am distalen Ende mit dem verengten Herzkranzgefäß anastomosiert werden muss (16). Es besteht die Möglichkeit, die linke, die rechte oder auch beide Arteriae mammae zu verwenden. Ein weiterer Vorteil liegt in der Beschaffenheit der Arteria mammaria, da sie eine Arterie des elastischen Typs darstellt, im Vergleich zur A. radialis, vom muskulären Typ. Dadurch neigt die A. radialis eher zu Gefäßspasmen zu erleiden (17). Heutzutage wird die Arteria mammaria interna in >97% aller Ersteingriffe verwendet.

Bei einem Großteil der Patienten wird die Revaskularisation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) in moderater systemischer Hypothermie durchgeführt. Den Grundstein dafür legte G. Bigelow 1950 in Toronto. Er entwickelte die Oberflächenhypothermie (18). In Kombination mit der 1953 von J.H. Gibbon entwickelten extrakorporalen Zirkulation war es dadurch erstmals möglich, am stillstehenden Herzen unter Sichtkontrolle zu operieren (19). Bis heute wird das Verfahren des ACB in der Regel unter Einsatz einer HLM durchgeführt, die es ermöglicht die physiologischen Hauptfunktionen von Herz und Lunge zeitlich befristet zu übernehmen. Das Prinzip besteht dabei darin, das venöse Blut zu sammeln, mit Sauerstoff anzureichern sowie Kohlenstoffdioxid zu eliminieren und dem Körper wieder zur Verfügung zu stellen. So wird der Körperkreislauf aufrechterhalten, während das Herz unter Einsatz einer kardioplegischen Lösung zum Stillstand gebracht wird. Zum Auslösen der Kardioplegie wird

eine hyperkaliämische Lösung verwendet, welche die elektromechanische Herzaktion unterbricht, indem sie über eine Membrandepolarisation zu einem schnellen diastolischen Herzstillstand führt. Neben der Oxygenierung des Blutes und Aufrechterhaltung des Systemkreislaufes, ist die Thermoregulation eine weitere wichtige Funktion der HLM. Sie erlaubt das Abkühlen und Wiedererwärmen des Patienten mit Hilfe eines Wärmetauschers und trägt so zusätzlich zur Myokardprotektion bei. Voraussetzung für den Einsatz der HLM ist die Vollheparinisierung des Blutes, die am Ende des Eingriffs mit Protamin antagonisiert wird.

Verfahren ohne Einsatz der HLM sind der off pump coronary artery bypass (OPCAB) und der minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB). Beim OPCAB Verfahren werden die Koronar Anastomosen in ähnlicher Weise wie beim oben beschriebenen Verfahren gesetzt. Als Zugangsweg dient die klassische Sternotomie. Bei diesen Verfahren wird das Herz während des gesamten Eingriffes nicht zum Stillstand gebracht und die HLM kommt somit nicht zum Einsatz. Die Anwendung von speziellen Luxationstechniken, Stabilisatoren und Drosselungen in Form von Tourniquetnähten verbessern dabei die Operationsbedingungen. Dieses Verfahren eignet sich besonders für Patienten mit Risikofaktoren wie Multimorbidität (20, 21), hohem neurologischen perioperativem Risiko (Arteriosklerose der Aorta ascendens oder intrakranielle Stenosen) (22, 23), Niereninsuffizienz (24) sowie fortgeschrittenem Alter (25, 26). Beim MIDCAB Verfahren wird hingegen keine Sternotomie als Zugang gewählt, sondern eine anterolaterale Minithoraktomie links im 5./6. Intercostalraum. Dieser Zugang ermöglicht, bei schlagendem Herzen, ohne Einsatz der HLM, die Präparation der Arteria mammaria sinistra mit nachfolgender Anastomosierung auf den Ramus intraventricularis anterior. Die erste Wahl als Zugang zum Herzen ist jedoch weiterhin die mediane Sternotomie.

### **1.3. Sternotomie**

Im Jahre 1897 wurde von H. Milton die mediane Sternotomie eingeführt. Sie ist noch heute der bedeutendste Zugangsweg der Herzchirurgie (27) und wird unter anderem auch bei dem oben genannten Verfahren des ACB verwendet. Es handelt sich dabei um eine vollständige Durchtrennung des Sternums in seiner Längsachse. Durchgeführt wird diese in der Regel mit einer oszillierende Säge oder einer Stichsäge. Nach der Operation werden die Sternumhälften mittels Drahtcerclagen wieder verbunden. Ein gefürchtetes Risiko nach Sternotomie sind thorakale WHST.

### **1.4. Thorakale Wundheilungsstörungen**

Trotz enormer Fortschritte im Bereich der Herzchirurgie bergen herzchirurgische Eingriffe weiterhin nicht unerhebliche Risiken. Neben postoperativem Herzversagen, Schlaganfall und Nierenversagen sind thorakale WHST mit Sternum-Instabilitäten und sternalen Infektionen die

bedeutendsten Komplikationen in der Herzchirurgie. Dabei variieren die Angaben zur Inzidenz in der Literatur zwischen 0,25% und 10% (28).

### 1.4.1. Einteilung der sternalen Wundheilungsstörungen

Obgleich thorakale WHST nach Sternotomie das Thema diverser wissenschaftlicher Abhandlungen sind, existiert bisher keine einheitliche Nomenklatur sowie Einteilung (29). WHST können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und einen schweren Verlauf nehmen. Zunächst müssen aseptische thorakale Wund- und Knochendehiszenzen von infektionsbedingten thorakalen WHST unterschieden werden (30). Bei den infektionsbedingten WHST können oberflächliche und tiefe unterschieden werden. Die oberflächlichen WHST, die Haut und subkutanes Gewebe betreffen, werden vom U.S. Centers for Disease Control and Prevention als Superficial sternal wound infections (SSWI) bezeichnet. Die tiefen WHST, die das tiefe Weichteilgewebe betreffen werden als deep sternal wound infections (DSWI) bezeichnet (31). Des Weiteren wird die Infektion „Organ/Space“ abgegrenzt, welche Gewebe, das über den eigentlichen Zugang hinausgeht, einschließt.

EI Oklay und Wright unterteilten die tiefen WHST in Typ I – V. Kriterien sind dabei Zeitpunkt des Auftretens der WHST, die vorhandenen Risikofaktoren sowie die vorangegangenen gescheiterten Behandlungsversuche(30).

**Tabelle 1 Einteilung der Mediastinitis nach EI Oklay und Wright. W: Woche; post OP: nach der Operation; Risikofaktoren: Übergewicht, Diabetes mellitus, immunsuppressive Therapie**

	<i>Typ I</i>	<i>Typ II</i>	<i>Typ IIIa</i>	<i>Typ IIIb</i>	<i>Typ IVa</i>	<i>Typ IVb</i>	<i>Typ V</i>
<i>Zeitpunkt des Auftretens</i>	<2 W. post OP	2-6 W. post OP	<2 W. post OP	2-6 W. post OP	1-6 W. post OP	1-6 W. post OP	mehr als 6 W. post OP
<i>Risikofaktoren in der Anamnese</i>	0	0	≥ 1	≥ 1			
<i>Vorangegangene fehlgeschlagene Intervention</i>	0	0	0	0	1	>1	

### 1.4.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Thorakale WHST können in der Regel auf Infektionen zurückgeführt werden. Der häufigste nachweisbare Erreger ist Staphylococcus aureus. Ebenfalls gehäuft nachweisbar sind Staphylococcus epidermidis, pseudomonas aeruginosa und streptococcus pneumoniae (32).

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Risikofaktoren beschrieben, die einen Einfluss auf das Auftreten einer thorakalen WHST nach einer Sternotomie haben. Dabei bringt zum einen der Patient selbst verschiedene beeinflussende Faktoren mit. Eine Rolle spielen unter anderem ein hohes Lebensalter (33), das weibliche Geschlecht (34, 35), Vorerkrankungen wie Adipositas (33–37), Diabetes mellitus (33–36), Niereninsuffizienz (38, 39), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) (36, 37, 40), periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) (34), Herzinsuffizienz (41), Nikotinabusus (39, 42) sowie vorangegangene Myokardinfarkte (34). Des Weiteren sind die Begleitumstände während der Operation zu berücksichtigen. Dazu gehört zum Beispiel die Verwendung einer oder der beider Arteriae mammae (33, 39), die Anzahl der Bypässe (41), ein hoher Transfusionsbedarf (33, 43–46), notfallmäßig durchgeführte Operationen (42) und eine lange Operationsdauer (39, 42, 43, 47).

Auch postoperative Faktoren wie Revisionsoperationen (37, 41, 42, 48), lange Beatmungszeit (33, 41, 42) und eine hohe Anzahl an Erythrozytentransfusionen im Verlauf spielen eine wichtige Rolle für die Infektionsgefahr (44).

### **1.4.3. Diagnostik**

Bei der Diagnosestellung thorakaler WHST ist eine engmaschige körperliche Untersuchung von großer Bedeutung. Dabei können sowohl die klassischen Zeichen einer Entzündung wie Fieber, Rötung, Schwellung, Wundsekretion und Überwärmung als auch eine Wunddehiszenz, sternale Instabilitäten sowie Brust- oder Rückenschmerzen hinweisend sein. Des Weiteren sollte die regelmäßige Kontrolle von Entzündungsparametern erfolgen. Für eine gezielte antibiotische Therapie sollte außerdem vor Therapiebeginn eine mikrobiologische Untersuchung aus einem Wundabstrich erfolgen.

Auch bildgebende Verfahren wie Röntgen und Computertomographie können zum Einsatz kommen. Sie können Informationen bezüglich des knöchernen Status sowie bezüglich der Anzahl und Art des eingebrachten Osteosynthesematerials geben, haben allerdings nur eine geringe Sensitivität sowie Spezifität und konnten sich deswegen als Standarddiagnostikum nicht durchsetzen. Sie werden jedoch zur Planung von Revisionsoperationen genutzt.

### **1.4.4. Therapie**

Für die Therapie der WHST gibt es zahlreiche Strategien und Empfehlungen. Eine frühe Diagnosestellung sowie eine unverzügliche Einleitung der Therapie sind anzustreben. Es gilt dabei ein infektiöses Geschehen (SSWI, DSWI) von einem nicht infektiösen Geschehen (aseptische Dehiszenz) zu unterscheiden. Zur Therapie einer aseptischen Dehiszenz kann

eine externe Stabilisierung mittels „Brustgürtel“ (Cingulum) angewendet werden oder eine aseptische Restabilisierungs-OP mit erneuter Sternumosteosynthese durchgeführt werden.

Sobald der Verdacht auf eine infektiöse Wundheilungsstörung gestellt wurde, sollte nach Materialgewinnung zur mikrobiologischen Diagnostik eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Empfehlenswert ist initial eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit einem knochengängigen Antibiotikum mit einem breiten Wirkspektrum, welches auch gegen Anaerobier wirksam ist, wie das Makrolid Clindamycin zu verwenden. Nach einem Erregernachweis mit Antibiogramm kann dann auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt werden.

Eine Revision des Infektionsgebietes mit ausgiebigem chirurgischen Debridement und Entfernung des bereits nekrotisierten Gewebes ist einer der entscheidenden Schritte bei der Therapie. Anfangs wurde anschließend die Wunde erst sekundär verschlossen und bis zum Verschluss erfolgten tägliche Reinigung und Verbandswechsel. Da dies ein sehr langwieriges und belastendes Verfahren für den Patienten ist, verbunden mit hoher Morbidität und Mortalität, ist man im Verlauf zum primären Verschluss mit anschließender kontinuierlicher Drainage übergegangen.

Anfang der achtziger Jahre wurden erstmals muskuläre Lappenplastiken verwendet. Sowohl beim primären als auch beim sekundären Verschluss gibt es die Möglichkeit einer Defektdeckung mittels einer Lappenplastik. Dies hat den Vorteil, dass intaktes, gut perfundiertes Gewebe in den Infektionsbereich eingebracht wird, mögliche durch ausgeprägte Sanierung entstandene Hohlräume gefüllt werden und zusätzlich die Spannung auf der noch verbliebenen Haut durch das Transplantat verringert wird (49). Mögliche Transplante sind zum Beispiel ein Musculus Pectoralis major Lappen, Teile des Omentum Majus oder des Musculus Latissimus dorsi.

Ein weiterer Meilenstein in der Therapie sternaler WHST ist der Einsatz der Vakuumtherapie (36, 49, 50). Entwickelt wurde dieses Verfahren Anfang der 1990er Jahre. Während die Vakuumtherapie zunächst nur bei traumatischen Weichteildefekten angewandt wurde, erhielt sie über die Jahre Einzug in fast alle chirurgischen Disziplinen, so auch 1999 in die Herzchirurgie. Bei der Vakuumtherapie wird durch kontrollierten Sog ein Unterdruck im Bereich der Wunde erzeugt. Dieser kontinuierliche Unterdruck fördert die Drainage von Wundsekret. Dies reduziert wiederum die Anzahl an Mikroorganismen und entzieht den verbliebenen Erregern ihr Nährmedium. Des Weiteren wird die Granulation des Wundgrundes gefördert. (51)

Eine frühe antibiotische Therapie in Kombination mit einer gründlichen Sanierung sowie einer anschließenden vakuumassistierten Therapie ist die derzeit am häufigsten angewendete Therapiemethode. Ein Verschluss kann daraufhin je nach Wundverhältnissen mit oder ohne Lappenplastik erfolgen (39, 49, 52).

#### **1.4.5. Morbidität, Mortalität und Kosten**

Dank hoher hygienischer Standards, prä- und postoperativer antibiotischer Therapie, sowie Verbesserung der chirurgischen Verfahren und des intensivmedizinischen Vorgehens, ist die Rate an thorakalen WHST nach Sternotomie bei herzchirurgischen Eingriffen deutlich gesunken. Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz variieren stark und liegen bei 0,25-10% (53), 33, 36, (54). Tritt eine thorakale WHST auf, ist diese oft mit weitreichenden Konsequenzen verbunden. Insbesondere die tiefen thorakalen WHST mit begleitenden sternalen und mediastinalen Infektionen gehen mit einer erhöhten Morbidität und einer bis zu 30% erhöhten Mortalität einher. (55–57)

Neben den gesundheitlichen Aspekten sind auch die Kosten für das Gesundheitssystem nicht zu vernachlässigen. Eine verlängerte Krankenhausverweildauer, ein kostenintensives Therapieregime sowie eine langwierige Rehabilitation sind nur einige Faktoren, die dazu führen, dass sich die Behandlungskosten beim Auftreten von WHST im Durchschnitt mehr als verdoppeln (36, 48, 55, 58–62).

#### **1.4.6. Präventionsmöglichkeiten sternaler Wundheilungsstörungen**

Die kontinuierliche Optimierung der Begleitumstände bei operativen Eingriffen führte in den letzten Jahren zu einer sinkenden Rate an WHST.

Ein wichtiger Faktor dabei ist die Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten. Dabei gilt es zum Beispiel Vorerkrankungen optimal einzustellen sowie mögliche akute oder chronische Infektionen zu identifizieren und zu sanieren (39, (63, 64). Nach Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut sollte bei Risikopatienten ein Screening auf MRSA durchgeführt werden. Im Falle einer Kolonisation mit MRSA ist eine präoperative Sanierung anzustreben (65).

Es sollte zudem ein möglichst kurzer präoperativer Aufenthalt angestrebt werden. Eine längere Verweildauer beispielsweise aufgrund einer verzögerten Operation erhöht das Risiko für Komplikationen wie WHST nach einer Operation (66, 67).

Eine große Rolle spielt unter anderem auch die Vorbereitung des Patienten vor der Operation. Eine Haarentfernung ist falls erforderlich nicht mit einer Rasur sondern mittels Clipper oder chemischer Haarentfernung kurz vor der Operation durchzuführen (64, 65). Einige Autoren



empfehlen eine über die übliche Körperhygiene hinausgehende antiseptische Waschung. Eine grundsätzliche Empfehlung beispielweise vom Robert Koch-Institut existiert mangels Evidenz derzeit jedoch nicht (65, 68).

Eine perioperative Antibiotikagabe zur Infektionsprophylaxe wird von diversen Autoren empfohlen und ist ebenfalls Gegenstand der aktuellen Empfehlungen der Paul Ehrlich-Gesellschaft (69, 70), (71). Hierzu sollte die Gabe eines Antibiotikums 30-60 Minuten vor Inzision erfolgen, vorzugsweise mit einem Cephalosporin der 1. oder 2. Generation. Bei Unverträglichkeiten können Vancomycin oder Teicoplanin eingesetzt werden. Die Therapie sollte intra- und postoperativ fortgeführt werden. Die Dauer richtet sich dabei nach individuellen Risikofaktoren, unter anderem nach der Länge der Operation (70, 72).

Außerdem sollten allgemeine hygienische Maßnahmen erfolgen, die bei jeder invasiven Maßnahme üblich sind. Dazu zählen unter anderem das Tragen von Bereichskleidung und Schutzausrüstung, chirurgische Händedesinfektion, gründliche Antiseptik im Operationsraum, sterile Abdeckung, aseptisches Arbeiten während der Operation etc. Die Operationsdauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden. Ein optimales peri- und postoperatives Volumen- und Transfusionsmanagement sollte erfolgen, da große Mengen an Erythrozytentransfusionen als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von Infektionen vermutet werden (73).

In den letzten Jahren sind viele zusätzliche Verfahren und Produkte entwickelt worden, die dem zusätzlichen Schutz vor WHST in bestimmten Operationsgebieten dienen sollen. Dazu zählen der mikrobielle Versiegeler InteguSeal® (Halyard Health, Alpharetta, USA (Vormals Kimberly-Clark, Georgia, USA)) sowie der Kollagenfaserschwamm GENTA-COLL® resorb (Resorba Medical GmbH, Nürnberg, Deutschland), der das Antibiotikum Gentamicin enthält.

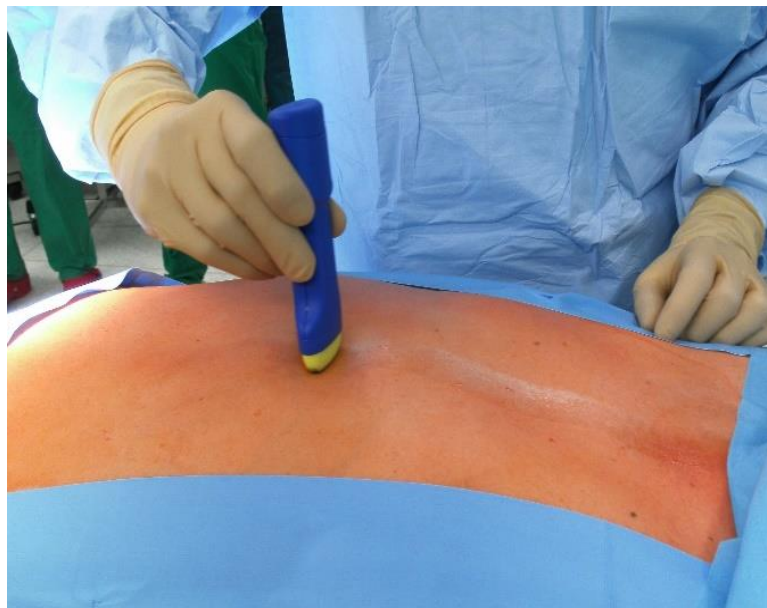
### **1.5. InteguSeal®**

Ein Großteil der Wundinfektionen wird durch die patienteneigene Flora auf der Haut hervorgerufen, da es trotz großer Fortschritte im Bereich der Hygiene nicht möglich ist, mit herkömmlichen Hautantiseptika eine vollständige Erregerfreiheit zu erreichen. Geschützt durch Hautspalten, Haarfollikel und Lipide persistieren Mikroorganismen auch nach der Desinfektion auf der Haut (74, 75). Ziel des mikrobiellen Versiegeler InteguSeal® von Halyard Health ist es die persistierenden Mikroorganismen zu immobilisieren, damit sie während des Eingriffs nicht über die Inzision in tiefere Kompartimente des Mediastinums gelangen können. InteguSeal® setzt sich aus n-Butylcyanoacrylat, Weichmachern, Stabilisatoren und Farbstoffen zusammen und polymerisiert zusammen mit hauteigenen Eiweißen sowie der Hautfeuchtigkeit zu einem Film, der die Hautoberfläche mitsamt Haarfollikeln und Schweißdrüsen bedecken soll. Der Applikator ist in verschiedenen Größen erhältlich und kann

je nach Größe des Operationsgebietes gewählt werden. Ein Vorteil gegenüber anderen antimikrobiellen Maßnahmen ist laut Hersteller die fehlende Resistenzentwicklung



**Abbildung 2 InteguSeal® Einzelteile (eigenes Foto)**



**Abbildung 3 InteguSeal® in Verwendung (eigenes Foto)**

### **1.6. GENTA-COLL® resorb**

Bei GENTA-COLL® resorb der Firma RESORBA Medical GmbH handelt es sich um einen aus Kollagenfasern bestehenden Schwamm, der das Antibiotikum Gentamicinsulfat enthält und zur Ergänzung prophylaktischer Maßnahmen gegen Wund- und Knochenheilungsstörungen

eingesetzt wird. Der Schwamm wird nach einer medianen Sternotomie zwischen beide Sternumhälften appliziert. Die Kollagenfasern entstammen Pferdesehnen. Laut Hersteller sollen die Fasern durch ihre native Struktur die Thrombozytenaggregation und somit die Hämostase fördern. Des Weiteren soll es zu einer Sekretabsorption kommen, da Kollagenfasern in der Lage sind größere Mengen an Flüssigkeit aufzunehmen. Laut Hersteller soll durch diese beiden Eigenschaften die Ausbildung eines Wundhämatoms und somit die bakterielle Besiedlung verhindert werden. Einen zusätzlichen Schutz vor Infektionen soll das im Schwamm enthaltene Gentamicinsulfat bieten. Es handelt sich dabei um ein Antibiotikum der Aminoglykosidgruppe. GENTA-COLL® resorb kann im Ganzen oder zerkleinert, sowohl intrasternal als auch retro- und prästernal eingesetzt werden. Der Kollagenschwamm soll laut Hersteller innerhalb von 1-2 Wochen vollständig resorbiert werden, sodass kein zusätzlicher Eingriff zur Entfernung nötig ist. Gleichzeitig soll das lokal freigesetzte Gentamicin den Wundbereich vor Infektionen durch aufsteigende Keime in der Drainage sowie vor Kontamination des Wundgebietes während der Operation schützen. GENTA-COLL® resorb enthält nach Herstellerangaben pro cm<sup>3</sup> 2,8 mg Kollagen aus Pferdesehnen und 2 mg Gentamicinsulfat, entsprechend 1,1-1,43 mg Gentamicin.

GENTA-COLL® resorb sollte nicht zur Anwendung kommen bei Überempfindlichkeiten gegen equine Produkte, Kollagen, Gentamicin oder andere Aminoglykoside. Des Weiteren sollte eine Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, eingeschränkter Nierenfunktion und neuromuskulären Erkrankungen mit einer strengen Indikationsstellung verbunden sein.

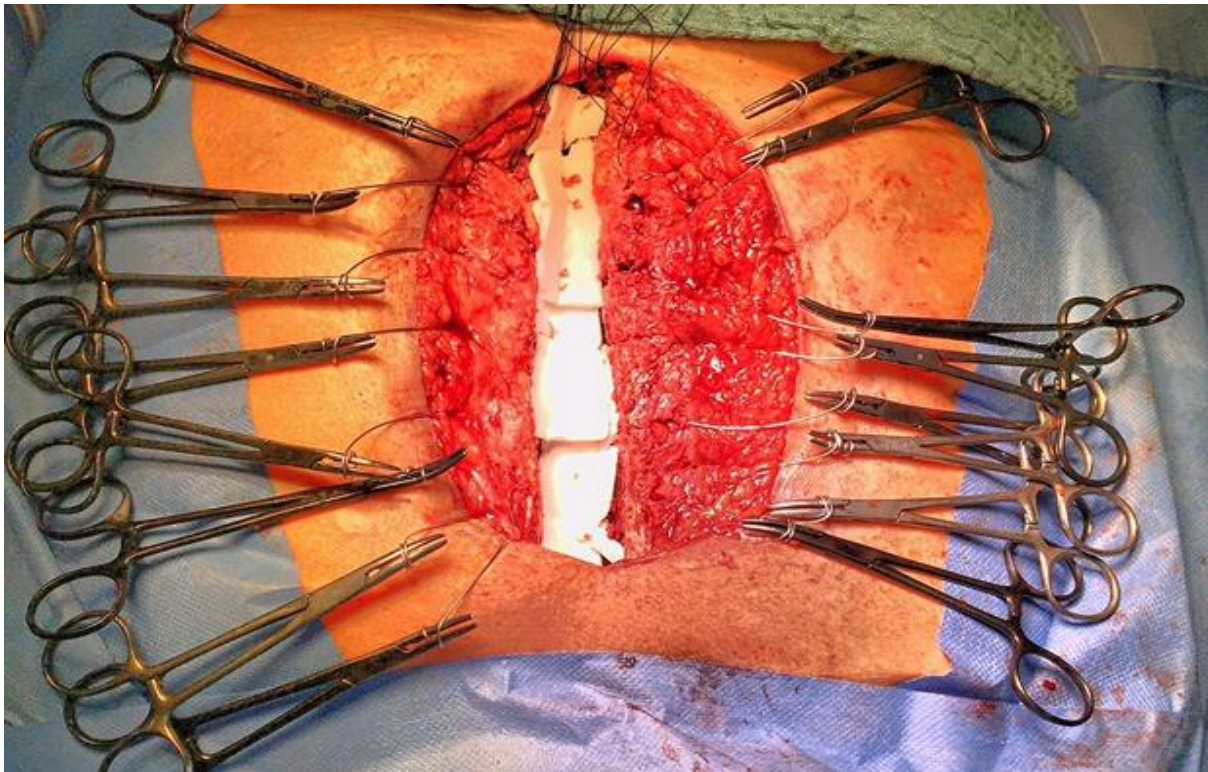


**Abbildung 4 GENTA-COLL®resorb verpackt (eigenes Foto)**



**Abbildung 5 GENTA-COLL®resorb unverpackt (eigenes Foto)**





**Abbildung 6 GENTA-COLL®resorb in situ (eigenes Foto)**

### **1.7. Datenlage**

Die beiden in dieser Arbeit untersuchten Präparate zur Prävention von WHST, InteguSeal® und GENTA-COLL® resorb sind für den klinischen Einsatz schon seit mehreren Jahren offiziell zugelassen. Bisher existieren keine prospektiven Studien, die einen Vergleich zwischen beiden Produkten (InteguSeal® und GENTA-COLL® resorb) mit einer Kontrollgruppe durchführten. Zusätzlich ist die Datenlage sehr uneinheitlich in Bezug auf einen prophylaktischen Nutzen dieser Produkte. Während in Studien von Formanek, Herwaldt et al., Friberg, Svedjeholm et al., Kepa, Krzych et al. und Schimmer Ozkur et al. ein signifikanter Vorteil durch die Verwendung von GENTA-COLL® resorb bei der Prävention von WHST beschrieben wird (76–80), weisen Studien von Birgand, Radu et al., Creanor, Barton et al. sowie Eklund, Valtonen et al. keine signifikanten Unterschiede auf (81–83).

Ähnlich widersprüchlich verhält es sich bei Vorstudien zu InteguSeal®, wobei die Datenlage dort wesentlich eingeschränkter ist. In einer Studie von Dohmen Gabbieri et al. aus dem Jahre 2009 konnte eine signifikante Reduktion von WHST durch den mikrobiellen Versiegeler InteguSeal® nachgewiesen werden (84) während eine weitere Studie von Dohmen Gabbieri aus dem Jahre 2011 keine eindeutige Aussage dazu treffen kann (74). Auch eine Studie von

Hanedan, Unal et al. zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Inzidenz von WHST bei Verwendung von InteguSeal® (85, 84).

### **1.8. Ziel**

Das Ziel dieser prospektiven Arbeit ist es, die Rate an thorakalen WHST nach medianer Sternotomie im Rahmen einer ACB Operation zu ermitteln und die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen zu beurteilen. Hierzu wurden in einer prospektiven randomisierten Einfachblind-Studie drei Gruppen gebildet. In zwei Gruppen wurde intraoperativ zusätzlich zur Behandlung nach standardisiertem Protokoll eine präventive Maßnahme zur Reduktion der thorakalen WHST angewandt. In der dritten Gruppe wurde konventionell ohne zusätzliche Prophylaxe operiert. Bei den präventiven Maßnahmen handelt es sich, zum einen um das intraoperative Auftragen des mikrobiellen Wundversiegeler (InteguSeal® – Halyard Health), unmittelbar vor Hautschnitt, der laut Hersteller Bakterien daran hindert in die Wunde einzuwandern. In der zweiten Gruppe wurde intraoperativ ein mit einem Antibiotikum (Gentamicinsulfat) angereicherter Kollagenschwamm (GENTA-COLL® resorb – RESORBA) am Ende der Operation zwischen beide Sternumhälften eingelegt. Laut Hersteller wird durch die enthaltenen Kollagenfasern die Ausbildung eines Wundhämatoms verhindert und durch das lokal abgesonderte Gentamicin die Erregerzahl verringert.

Diese Arbeit entstand in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, ärztlicher Direktor Prof. Dr. Jochen Cremer, unter Leitung von Prof. Dr. Dr. med. Rainer Petzina. Es liegt ein Ethikvotum vom 07.03.2012 mit dem Aktenzeichen A 172/11 der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität zu Kiel vor.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienprotokoll

#### 2.1.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie mit insgesamt 501 teilnehmenden erwachsenen Patienten. Die Patienten wurden am UKSH, Campus Kiel in dem Zeitraum von April 2012 bis Mai 2014 einer elektiven oder dringlichen isolierten ACB-Operation mit medianer Sternotomie und Einsatz der HLM zugeführt. Das Ziel war die Analyse von tiefen und oberflächlichen thorakalen WHST nach ACB-Operation mit prophylaktischen intraoperativen Maßnahmen.

Es wurden drei Studiengruppen gebildet:

ACB-OP Standard – ohne zusätzliche Wundprophylaxe

ACB-OP mit zusätzlicher Verwendung von GENTA-COLL® resorb

ACB-OP mit zusätzlicher Verwendung von InteguSeal®

Nach stattgehabter Aufklärung wurden die Patienten auf eine der drei Studiengruppen computerbasiert randomisiert. Postoperativ wurde in jeder Studiengruppe die Rate an WHST erfasst. Dies erfolgte durch tägliche Verbandswechsel, Wunddokumentationen, Laboruntersuchungen, Temperaturmessungen, Röntgenaufnahmen des Thorax sowie einem telefonischem Follow up nach drei Monaten. Da die oben genannten Untersuchungen zum standardisierten Protokoll nach jedem herzchirurgischen Eingriff gehören, erfolgten für die Patienten durch die Studie keine zusätzlichen Untersuchungen.

Es wurde dabei zwischen SSWI, oberflächlichen WHST und DSWI, den tiefen WHST unterschieden. Eine oberflächliche WHST wurde dabei wie folgt definiert:

Eine sternale Infektion, die in den ersten dreißig Tagen nach der Operation auftritt, die nur die Haut und das Unterhautgewebe betrifft und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt.

- Eitriges Sekret im Wundbereich
- Nachweis pathologischer Organismen im Wundabstrich
- Zeichen der Infektion wie Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung

Eine tiefe WHST wurde dabei wie folgt definiert:

Eine Sternale Infektion, die in den ersten dreißig Tagen nach der Operation auftritt, die Muskeln oder Faszien betrifft und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt.

- Eitriges Sekret im tiefen Wundbereich
- Spontane Wunddehiszenz
- Zeichen der Infektion wie Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung, Fieber >38°
- Ein Abszess oder anderes ein Zeichen einer Infektion des tiefen Weichteilgewebes

### **2.1.2. Patientenkollektiv**

Es wurden die Daten von 501 Erwachsenen analysiert, die sich zwischen April 2012 und Mai 2014 einer elektiven oder dringlichen isolierten ACB-Operation mit medianer Sternotomie und Einsatz der HLM unterzogen. Alle Patienten wurden in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH, Campus Kiel, operiert und postoperativ versorgt.

Einschlusskriterien waren dabei ein Lebensalter über achtzehn Jahre, die Indikation zur elektiven oder dringlichen Durchführung einer ACB-Operation sowie die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten unter anderem aufgrund folgender Kriterien: Lebensalter unter 18 Jahre; gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien; Schwangerschaft; Stillzeit; bekannte Allergien oder Unverträglichkeiten gegen Gentamicin, Aminoglykoside oder Produkte equinen Ursprungs; systemische Aminoglykosidgabe; bekannte schwere Niereninsuffizienz mit einer Glomerulären Filtrationsrate <30ml/min/1,73m<sup>2</sup> (86); Hypersensibilität auf Cyanoacrylat; gleichzeitige zusätzliche Eingriffe im Bereich der Herzklappen sowie Patienten, deren Operation notfallmäßig durchgeführt werden musste.

Neben den genannten prophylaktischen Maßnahmen mit InteguSeal® sowie GENTA-COLL® resorba wurden keine weiteren Begleittherapien durchgeführt.

### **2.1.3. Zielparameter**

Die primäre Zielgröße dieser Arbeit ist der Einfluss präventiver Maßnahmen auf die Rate an oberflächlichen und tiefen WHST nach ACB-Operationen. Dabei folgte die Diagnose der Definition von SSI des Centers for Disease Control and Prevention.

Ein weiteres Ziel ist es weitere Einflussgrößen zu detektieren, die einen Einfluss auf die Wundheilung haben.

## **2.2. Datenerhebung**

Bei allen Patienten wurden Basischarakteristika, präoperative, intraoperative und postoperative Daten sowie ein telefonisches Follow up nach drei Monaten erhoben. Alle Daten wurden mit einer Datenbank von Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond, USA) tabellarisch erfasst.

## 2.2.1. Basischarakteristika

**Tabelle 2 Erläuterung der Basischarakteristika**

Variable	Beschreibung
Alter	Lebensalter in Jahren
Body-Mass-Index	Maßzahl zur Bewertung des Körpergewichts im Verhältnis zu Körpergröße in kg/m <sup>2</sup>
Geschlecht	Zugehörigkeit zum männlichen bzw. weiblichen Geschlecht

## 2.2.2. Präoperativer Status

**Tabelle 3 Erläuterung der Parameter zum präoperativen Status**

Variable	Beschreibung
Leukozyten	Präoperative Anzahl an Leukozyten im Blut, Einheit: [/nl], Normbereich: (4,0-10,0)
Kreatinin	Präoperativer Menge an Kreatinin im Blut, Einheit [mg/dl], Normbereich: (<1,1)
Harnstoff	Präoperative Menge an Harnstoff im Blut, Einheit: [mg/dl], Normbereich: (12,6-48)
CRP	Präoperative Menge an C-reaktiven-Protein im Blut, Einheit: [mg/l], Normbereich: (<5)
NYHA	Stadium der Herzinsuffizienz gemäß der Einteilung der New York Heart Association (NYHA I-IV)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung als Vorerkrankung
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus als Vorerkrankung (ja/nein)
Myokardinfarkt	Stattgehabter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte
Ejektionsfraktion	Vorhandensein einer Ejektionsfraktion unter 30 %
Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz als Vorerkrankung (ja/nein) (keine Erhebung nach Stadien)
pAVK	eine peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als Vorerkrankung
Antibiotikagaben	Präoperative Gabe von Antibiotika abgesehen von der üblichen standardisierten Prophylaxe



### 2.2.3. Intraoperative Daten

**Tabelle 4 Erläuterung der intraoperativ erhobenen Parameter**

Variable	Beschreibung
LIMA	Verwendung der linken Arteria mammaria als Bypass-Gefäß
RIMA	Verwendung der rechten Arteria mammaria als Bypass-Gefäß
Bypass-Anzahl	Anzahl während der Operation anastomosierten Bypässe
IMA-Bypass-Anzahl	Anzahl der Bypässe unter Verwendung der Arteriae mammariae
Erythrozytenkonzentrat	Menge an intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentraten
Thrombozytenkonzentrat	Menge an intraoperativ verabreichten Thrombozytenkonzentraten
Fresh Frozen Plasma	Menge an intraoperativ verabreichten Fresh Frozen Plasma
Anzahl Drähte	Anzahl an Drähten/Cercalgen mit denen die Osteosynthese der Sternumhälften erfolgt
Methode	Das Standard Verfahren ohne weitere prophylaktische Maßnahmen, das Standard Verfahren ergänzt durch GENTA-COLL® resorba sowie das Standard Verfahren mit zusätzlicher Anwendung von InteguSeal©

### 2.2.4. Postoperative Daten

**Tabelle 5 Erläuterung der postoperativ erhobenen Parameter**

Variable	Beschreibung
Postoperative Revision	Stattgehabte postoperative Revisions-Operation
Durchgangssyndrom	Stattgehabte unspezifische, auf den Eingriff begründbares Delir/Psychose
Oberflächliche sternale Wundheilungsstörung	Auftreten einer postoperativen oberflächlichen Wundheilungsstörung im Bereich des Sternums
Tiefer sternaler Wundinfekt/ Mediastinitis	Auftreten eines tiefen sternalen Wundinfekts / einer Mediastinitis
Post-OP-Befragung	Ergebnis der Befragung drei Monate nach Operation WHST nach Entlassung? Ja/Nein Beschwerden nach Entlassung? Ja/Nein

## 2.3. Ablauf

### 2.3.1. Präoperative Vorbereitungen

Nach stattgehabter Aufklärung wurden die Patienten nach einem standardisierten Protokoll auf die Operation vorbereitet. Dies beinhaltet ein risikoadaptiertes Screening auf Methicillin resistenten Staphylococcus aureus, eine antiseptische Waschung mit Octenisan®, sowie eine

nasale Dekontamination mittels Mupirocinsalbe. Die Haarentfernung erfolgte mittels Clipper am Vortag der Operation. Des Weiteren wurde eine präoperative Antibiotikaphylaxe mit Cefuroxim, einem Cephalosporin der zweiten Generation durchgeführt. Dabei wurde die erste Dosis während der anästhesiologischen Einleitung circa 30-60 Minuten vor Hautschnitt intravenös appliziert. Die Behandlung wurde für 24-48 Stunden fortgeführt, je nach individuellen Risikofaktoren. Das Operationsgebiet wurde zweimal mit Octeniderm®, einer antiseptischen Lösung behandelt. Nach einer Einwirkzeit von drei Minuten wurde eine Inzisionsfolie aufgetragen. Damit war die Vorbereitung abgeschlossen.

Standard: In der Standardgruppe erfolgte die Behandlung nach dem oben beschriebenen Protokoll ohne zusätzliche präventive Maßnahmen.

InteguSeal®: In der Gruppe, in der der antimikrobielle Versiegeler verwendet wurde, trug der Operateur nach der Hautdesinfektion InteguSeal® auf das sternale Inzisionsgebiet auf. Dazu wurde das sterile Einmalprodukt mittels Applikator auf eine Fläche von ca. 25 cm x 15 cm aufgetragen. Die violette Substanz war dabei von einem Glasbehälter umgeben. Beim Verschieben des hinteren Teils bricht der Glasbehälter, sodass die Flüssigkeit am vorderen Teil des Applikators austreten und auf das Inzisionsgebiet aufgetragen werden konnte (siehe Abbildung 3). Nach einer Trockenzeit von circa zwei Minuten konnte die Abdeckung des Operationsgebietes nach dem üblichen Standard erfolgen. Eine Entfernung nach der Operation war nicht notwendig. Im Anschluss erfolgte die Inzision.

GENTA-COLL® resorb: Bei Verwendung des Antibiotikumschwammes erfolgten die operative Vorbereitung sowie der Großteil der Operation identisch zur Standardgruppe. Erst beim Verschluss der Wunde kam GENTA-COLL® resorb zum Einsatz. Dabei wurde der 20 cm x 5 cm große Kollagenschwamm ventral und dorsal des Sternums sowie zwischen den Sternumhäften platziert. Danach erfolgten die sternale Osteosynthese sowie der weitere Wundverschluss wie üblich (Siehe Abbildung 7).

### **2.3.2. Postoperative Befragung**

Drei Monate nach der durchgeführten Operation erfolgte ein telefonisches Follow up. Bei dem die Patienten zu anhaltenden Beschwerden befragt wurden.

## **2.4. Statistische Auswertung**

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte Studie mit 501 Patienten am UKSH, Campus Kiel. Es erfolgte eine prospektiv durchgeführte Block-Randomisierung. Damit kann von einer Vergleichbarkeit der Studiengruppen ausgegangen werden. Zur Kontrolle wurden in der Arbeit auch die Basis-Charakteristika näher untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Institut für medizinische Informatik und Statistik der Universität Kiel. Die Studiendaten wurden mit EXCEL (Microsoft Office 2013, Redmond, USA) in einer Tabelle erfasst. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM Version 15, Armonk, USA).

Der Analyse lag die Hypothese zugrunde, dass sich durch den Einsatz der präventiven Maßnahmen InterguSeal® und GENTA-COLL® resorb die Rate an sternalen WHST senken lässt. Die unabhängige Variable war die angewendete Methode, die abhängige Variable war die Rate an WHST. Außerdem sollten unabhängige Risikofaktoren für WHST identifiziert werden. Die unabhängige Variable war hier der Risikofaktor, die abhängige die Rate an WHST.

Für die statistische Beschreibung und Bewertung wurden die Messwerte in Kategorien eingeteilt. Die Studiengruppen wurden in den Basis-Charakteristika, den intra- und den postoperativen Faktoren in einer univariaten Analyse durch den Chi-Quadrat-Test für und dem exakten Test nach Fisher verglichen.

Die Detektion und Überprüfung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von WHST erfolgte mit einer logistischen Regressionsanalyse. Dichotome Zielgröße war die WHST (ja/nein). Primäre Einflussgröße war die Studienintervention (Behandlung), wobei die Standardbehandlung zur Referenz gesetzt wurde. Weitere Einflussgrößen wurden blockweise (intra- und postoperativ) auch mit einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht.

#### **2.4.1. Auswertungsverfahren**

Die Auswertung der Verteilung von Basischarakteristika, perioperativen Daten, sowie der Inzidenz der WHST in den Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit geprüft. Bei schwach besetzten Tafeln, das heißt wenn theoretische Häufigkeiten solche Häufigkeiten beinhalteten, die niedriger waren als 5%, oder wenn die marginalen Summen des Datensatzes (Summen pro Zeile oder pro Spalte) sehr ungleichmäßig waren, fand auch der exakte Test nach Fisher Anwendung. Ein p-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als signifikant definiert.

Um mögliche prädiktive Faktoren für WHST in der univariaten Analyse zu erheben, wurde ebenfalls der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit angewandt. Auch hier kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung wenn mindestens eine Zelle eine erwartete Häufigkeit kleiner 5% aufwies.

Ein möglicher präventiver Einfluss von GENTA-COLL® resorb und InteguSeal® auf die Wundheilung wurde nach der univariaten Analyse unter Einbeziehung möglicher beeinflussender Variablen mittels logistischer Regressionsanalyse überprüft. Einflussfaktoren

wurden sukzessive aus dem Modell eliminiert. Die logistische Regressionsanalyse wurde ebenfalls angewendet, um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Wundheilung und möglichen Risikofaktoren besteht. Diese wurden zuvor in der univariaten Analyse ermittelt.

### 3. Ergebnisse

Zwischen Mai 2012 und April 2014 wurden am UKSH, Campus Kiel im Rahmen der prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie 501 Patienten operiert. Von den 501 Patienten befanden sich 168 in der Standard-Gruppe, 167 in der GENTA-COLL® resorb-Gruppe und 166 in InteguSeal®-Gruppe. Aufgrund von unvollständigen Datensätzen konnten nicht für alle Merkmale die gesamte Anzahl an Patienten ausgewertet werden.

#### 3.1. Verteilung erhobener Parameter über die Gruppen

##### 3.1.1. Basischarakteristika und präoperativen Daten

**Tabelle 6 Verteilung der Basischarakteristika sowie präoperativer Daten Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten; S-Gruppe: Standard-Gruppe; G-Gruppe: GENTA-COLL®-Gruppe; I-Gruppe: InteguSeal®-Gruppe; n: Anzahl der Patienten; BMI: Body-Mass-Index; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CRP: C-reaktives Protein; NYHA: Stadium der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n.: Zustand nach; <sup>a</sup>: exakter Test nach Fisher; \*p<0,05 \*\*p<0,01\*\*\*p<0,001**

Charakteristika	Gesamt n=501 n (%)	S-Gruppe n=168 n (%)	G-Gruppe n=167 n (%)	I-Gruppe n=166 n (%)	p-Wert p
weiblich	93 (18,6%)	36 (21,4%)	29 (17,4%)	28 (16,9%)	,521
Alter >70 Jahre	244 (48,7%)	90 (53,6%)	77 (46,1%)	77 (46,4%)	,305
BMI>30 kg/m <sup>2</sup>	132 (26,3%)	47 (28%)	35 (21%)	50 (30,1%)	,140
LVEF <30%	31 (6,2%)	12 (7,2%)	8 (4,8%)	11 (6,6%)	,677
NYHA >2	210 (41,9%)	72 (42,9%)	70 (41,9%)	68 (40,9%)	,938 <sup>a</sup>
Antibiotikagabe	8 (1,6%)	5 (3%)	3 (1,8%)	0 (0%)	,081 <sup>a</sup>
Leukozyten >10 /nl	69 (13,8%)	19 (11,3)	24 (14,4%)	26 (15,7)	,481
Kreatinin >1,1 mg/dl	188 (37,5%)	66 (39,3%)	61 (36,5%)	61 (36,7%)	,851
Harnstoff > 48 mg/dl	84 (16,8%)	34 (20,2%)	21 (12,6%)	29 (17,5%)	,160
CRP >5mg/l	186 (37,1%)	70 (41,7%)	62 (37,1%)	54 (32,5%)	,226
COPD	67 (13,4%)	18 (10,7)	27 (16,2%)	22 (13,3%)	,350
Diabetes mellitus	164 (32,7%)	55 (32,2%)	48 (28,7%)	61 (36,7%)	,305
Niereninsuffizienz	143 (28,5%)	54 (32,1)	39 (23,4%)	50 (30,1%)	,178

pAVK	57 (11,4%)	18 (10,7%)	17 (10,2%)	22 (13,3%)	,636
Z.n. Myokardinfarkt	84 (16,8%)	19 (11,3%)	41 (24,6%)	24 (14,5%)	<b>,003**</b>

Tabelle 6 gibt Auskunft über die Verteilung allgemeiner Merkmale der Patienten sowie präoperativ erhobene Daten.

Insgesamt war die Mehrheit der Patienten (81,4%) männlich. Der Anteil an Patienten des weiblichen Geschlechts (insgesamt 18,6%) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (Standard-Gruppe 21,4%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 17,4%; InteguSeal®-Gruppe 16,9%; ( $p=0,521$ ).

Man kann der Tabelle entnehmen, dass es beim Alter der Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verteilung über die verschiedenen Gruppen gab. 48,7% der Patienten waren über 70 Jahre alt. (Standard-Gruppe 53,6%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 46,1%; InteguSeal®-Gruppe 46,4%; ( $p=0,305$ ).

Weiterhin zeigen die Daten, dass die zur Erfassung des präoperativen Status erhobenen Merkmale Body-Mass-Index, NYHA-Stadium und Ejektionsfraktion über die Gruppen gleichmäßig verteilt waren. Ein BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> ließ sich bei 26,3% der Patienten ermitteln (Standard-Gruppe 28%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 21%; InteguSeal®-Gruppe 30,1%; ( $p=0,140$ ). Ein NYHA Stadium III oder IV wurde bei 210 Patienten (41,9%) ermittelt (Standard-Gruppe 42,9%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 41,9%; InteguSeal®-Gruppe 40,9%; ( $p=0,938$ ). Die Mehrheit der Patienten (93,8%) wies eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von mehr als 30% auf. Insgesamt zeigten 6,2% der Patienten eine LVEF <30%. Davon befanden sich 7,2% in der Standard-Gruppe, 4,8% in der GENTA-COLL® resorb-Gruppe sowie 6,6% in der InteguSeal®-Gruppe ( $p=0,677$ ).

Bei einem geringen Anteil der Patienten erfolgte in den Tagen vor der Operation eine nicht OP assoziierte antibiotische Therapie. Die Standard-Gruppe hatte dabei den höchsten Anteil an antibiotischen therapierten Patienten (3%), gefolgt von der Gruppe in der die GENTA-COLL® resorb Methode angewandt wurde (1,8%). In der InteguSeal®-Gruppe sind keine antibiotischen Therapien erfolgt. Da trotz Randomisierung eine tendenziell unterschiedliche Verteilung über die Gruppen vorliegt ( $p=0,081$ ), wurde diese Variable nachfolgend als ein potentieller Störfaktor in der Modellbildung berücksichtigt.

Eine Leukozytose (>10 Leukozyten/nl) wiesen 13,8% der Patienten auf (Standard-Gruppe 11,3%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 14,4%; InteguSeal®-Gruppe 15,7%; ( $p=0,481$ ). Ein erhöhter Kreatininwert von über 1,1 mg/dl wurde bei 37,5% der Patienten ermittelt (Standard-Gruppe 39,3% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 36,5%; InteguSeal®-Gruppe 36,7%;

( $p=0,851$ ). Bei der Verteilung von Patienten mit erhöhten Harnstoffwerten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt wiesen 16,8% der Patienten einen Harnstoffwert von über 48 mg/dl auf. In der Standard-Gruppe befanden sich 20,2%; in der GENTA-COLL® resorb-Gruppe 12,6% und in der InteguSeal®-Gruppe 17,5% ( $p=0,160$ ). An einer Niereninsuffizienz sind im Vorfeld insgesamt 28,5% der Patienten erkrankt (Standard-Gruppe 32,1% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 23,4%; InteguSeal®-Gruppe 30,1%; ( $p=0,178$ ). Eine Unterscheidung nach Stadien der Niereninsuffizienz ist nicht erfolgt. Bezüglich präoperativ erhöhter CRP-Werte waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festzustellen. 37,1% der Patienten wiesen ein CRP von über 5mg/l auf (Standard-Gruppe 41,7%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 37,1%; InteguSeal®-Gruppe 32,5%; ( $p=0,226$ ). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der präoperativ erhobenen Laborparameter Leukozyten, CRP, Kreatinin und Harnstoff sowie bezüglich der Vorerkrankung Niereninsuffizienz.

Bei der Verteilung der Patienten mit den Vorerkrankungen COPD, Diabetes mellitus und pAVK waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen. An COPD vorerkrankt waren 13,4% der betrachteten Patienten (Standard-Gruppe 10,7% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 16,2%; InteguSeal®-Gruppe 13,3%;  $p=0,350$ ). Bei insgesamt 32,7% der Patienten war ein Diabetes mellitus als Vorerkrankung bekannt (Standard-Gruppe 32,7% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 28,7%; InteguSeal®-Gruppe 36,7%; ( $p=0,305$ ). Von den Studienteilnehmern wiesen 57 Patienten eine pAVK auf, das entspricht 11,4%. Dabei befanden sich 10,7% in der Standard Gruppe, 10,2% in der GENTA-COLL® resorb-Gruppe und 13,3 in der InteguSeal®-Gruppe ( $p=0,636$ ).

Während sich bei der Verteilung von Patienten mit den oben genannten Vorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede zeigten, wies die Verteilung von Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt einen signifikanten Unterschied auf. Dabei gaben in der Standard-Gruppe 19 Patienten einen stattgehabten Myokardinfarkt in den letzten zwei Monaten an. In der GENTA-COLL®-Gruppe befanden sich 41 Patienten, die in den letzten zwei Monate einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die InteguSeal®-Gruppe beinhaltet 24 Patienten mit stattgehabten Myokardinfarkt in den vergangenen zwei Monaten (Standard-Gruppe 11,3%; GENTA-COLL® resorb-Gruppe 24,6%; InteguSeal®-Gruppe 14,5%;  $p=0,003$ ). Diese Variable war trotz Randomisierung in den drei Gruppen nicht gleich vertreten und wurde deshalb nachfolgend als ein potentieller Störfaktor in der Modellbildung berücksichtigt.

### 3.1.2. Intraoperative Daten

**Tabelle 7 Verteilung intraoperativer Daten. Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten; S-Gruppe: Standard-Gruppe; G-Gruppe: GENTA-COLL® resorb-Gruppe; I-Gruppe: InteguSeal®-Gruppe; n: Anzahl der Patienten; <sup>a</sup>: exakter Test nach Fisher; LIMA: left internal mammaria artery; RIMA: right internal mammaria artery; IMA: internal mammaria artery, \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$**

Charakteristika	Gesamt	S-Gruppe	G-Gruppe	I-Gruppe	p-Wert
	n=501 n (%)	n=168 n (%)	n=167 n (%)	n=166 n (%)	p
LIMA	487 (97,2%)	163 (97%)	163 (97,6%)	161 (97%)	,946 <sup>a</sup>
RIMA	70 (14%)	30 (17,9%)	18 (10,8%)	22 (13,3%)	,161
Bypässe >3	208 (41,6%)	71 (42,5%)	63 (37,7%)	74 (44,6%)	,425
IMA Bypässe >1	118 (23,6%)	52 (31,1%)	31 (18,6%)	35 (21,1%)	<b>,016*</b>
Anzahl Drähte >10	96 (19,6%)	36 (22%)	28 (17,2%)	32 (19,6%)	,556
Transfusion >5	143 (28,6%)	50 (29,7%)	52 (31,2%)	41 (27,4%)	,573 <sup>a</sup>

Tabelle 7 gibt Auskunft über die Verteilung von intraoperativen Variablen innerhalb der verschiedenen Gruppen.

Wie man der Tabelle entnehmen kann, wurde bei der Mehrheit der Patienten die A. mammaria sinistra (LIMA) als Bypassgraft verwendet. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Verwendung der LIMA war bei allen Gruppen annähernd gleich hoch. (Standard-Gruppe 97% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 97,6%; InteguSeal®-Gruppe 97%;  $p=0,946$ ).

Die A. mammaria dextra (RIMA) wurde nur bei einer Minderheit der Patienten (14%) als Bypass-Gefäß eingesetzt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. (Standard-Gruppe 17,9%, GENTA-COLL® resorb-Gruppe 10,8%, InteguSeal®-Gruppe 13,3%;  $p=0,161$ )

Bei den Patienten wurden ein bis maximal sechs Bypässe gelegt, wobei 41,6% aller Patienten mehr als drei Bypässe erhielten. (Standard-Gruppe 42,5% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 37,7%; InteguSeal®-Gruppe 44,6%;  $p=0,425$ ).

Die überwiegende Zahl der Patienten (76,4%) erhielt einen bzw. keinen Bypass unter Verwendung der IMA (internal mammary artery). Hier ist ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die Verteilung festzustellen. In der G- und I-Gruppe zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Anzahl an Patienten mit zwei und mehr IMA-Bypässe mit 18,6% bzw. 21,1%, während die S-Gruppe einen signifikant höheren Wert von 31,1%

aufweist ( $p=0,016$ ). Diese Variable ist trotz Randomisierung in den drei Gruppen nicht gleich vertreten und wurde deshalb nachfolgend als ein potentieller Störfaktor in der Modellbildung berücksichtigt.

Zum Verschluss der Sternotomie wurden bis zu 14 Drähte/Cerclagen verwendet. Dabei erhielt die Mehrheit der Patienten (80,4%) 5-10 Drahtcerclagen. Die Standard-Gruppe beinhaltet den größten Anteil an Patienten mit mehr als 10 Drähten. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. (Standard-Gruppe 22% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 17,2%; InteguSeal®-Gruppe 19,6%;  $p=0,556$ ).

Die Spannweite von verabreichten Transfusionen bei den Patienten war groß. Die Mehrheit der Patienten (71,5%) erhielt weniger als 6 Transfusionen. In der GENTA-COLL® resorb-Gruppe war mit 18 Patienten der größte Anteil an Studienteilnehmern zu finden, die 6 oder mehr Transfusionen erhielten. (Standard-Gruppe 29,7% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 31,2%; InteguSeal®-Gruppe 27,4%;  $p=0,573$ ).

Bis auf die Unterschiede im Bereich der IMA-Bypass-Anzahl sind die oben genannten Unterschiede im Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit bzw. im exakten Test nach Fisher nicht signifikant.

### 3.1.3. Postoperative Daten

**Tabelle 8 Verteilung postoperativer Daten Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten; S-Gruppe: Standard-Gruppe; G-Gruppe: GENTA-COLL® resorb-Gruppe; I-Gruppe: InteguSeal®-Gruppe; n: Anzahl der Patienten; <sup>a</sup>: exakter Test nach Fisher; WHST: Wundheilungsstörungen; post OP: nach der Operation, \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$**

Charakteristika	Gesamt	S-Gruppe	G-Gruppe	I-Gruppe	p-Wert
	n=501	n=168	n=167	n=166	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P
Revisionsoperationen	22 (4,4%)	10 (6%)	6 (3%)	7 (4,2%)	,411
Durchgangssyndrom	74 (14,9%)	25 (15%)	25 (15,1%)	24 (14,5%)	1,0
Sternuminstabilität	14 (2,8%)	7 (4,2%)	2 (1,2%)	5 (3%)	,255 <sup>a</sup>
WHST oberflächlich	41 (8,3%)	18 (10,8%)	9 (5,4%)	14 (8,5%)	,198
WHST tief	12 (2,4%)	7 (4,2%)	2 (1,2%)	3 (1,8%)	,229
WHST Gesamt	43 (8,7%)	19 (11,4%)	9 (5,4%)	15 (9,1%)	,152
Follow up auffällig	10 (2,6%)	5 (3,7%)	1 (0,8%)	4 (3,2%)	,338 <sup>a</sup>



Tabelle 8 gibt Auskunft über die Verteilung postoperativer Variablen innerhalb der drei Gruppen.

Bei der Mehrheit der Patienten (95,6%) war keine Revisionsoperation, z.B. wegen vermehrter Nachblutung, notwendig. Insgesamt erfolgte nur bei 4,4% ein erneuter operativer Eingriff. Die Verteilung der Patienten mit Revisionsoperationen war innerhalb der drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. (Standard-Gruppe 6% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 3%; InteguSeal®-Gruppe 4,2%;  $p=0,411$ ).

Ein geringer Teil der Patienten (14,9%) erlitt ein postoperatives Durchgangssyndrom. Der prozentuale Anteil an Patienten mit Durchgangssyndrom ist bei allen Gruppen annähernd gleich hoch. (Standard-Gruppe 15% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 15,1%; InteguSeal®-Gruppe 14,5%;  $p=1,0$ ).

Der Großteil der Patienten (97,2%) wies postoperative ein stabiles Sternum auf. Die meisten Instabilitäten im Bereich des Sternums wiesen die Patienten der Standard-Gruppe mit 4,2% auf. Am wenigsten Sternuminstabilitäten fanden sich in der GENTA-COLL® resorb- Gruppe mit 1,2%. In der InteguSeal®-Gruppe waren es 2,8%. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,255$ ).

Bei der postoperativ erfolgten Befragung zu anhaltenden Beschwerden gaben nur 2,6% der Befragten Auffälligkeiten an. (Standard-Gruppe 8,5% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 6,1%; InteguSeal®-Gruppe 7,3%;  $p=0,729$ ). Es waren keine signifikanten Verteilungsunterschiede festzustellen.

### 3.2. Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Zusammenhang mit angewandter Methode

**Tabelle 9 Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Zusammenhang mit angewandter Methode**  
**Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten; S-Gruppe: Standard-Gruppe; G-Gruppe: GENTA-COLL® resorb- Gruppe; I-Gruppe: InteguSeal®-Gruppe; n: Anzahl der Patienten; WHST: Wundheilungsstörungen; \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$**

<i>Charakteristika</i>	<i>Gesamt</i> n=501 n (%)	<i>S-Gruppe</i> n=168 n (%)	<i>G-Gruppe</i> n=167 n (%)	<i>I-Gruppe</i> n=166 n (%)	<i>p-Wert</i> P
WHST oberflächlich	41 (8,3%)	18 (10,8%)	9 (5,4%)	14 (8,5%)	,198
WHST tief	12 (2,4%)	7 (4,2%)	2 (1,2%)	3 (1,8%)	,229
WHST Gesamt	43 (8,7%)	19 (11,4%)	9 (5,4%)	15 (9,1%)	,152

Insgesamt wiesen 43 der 501 Patienten nach der Operation WHST auf. Das entspricht 8,7%. Die Standardgruppe hatte mit 11,4% die höchste Rate an WHST, die GENTA-COLL® resorb Gruppe mit 5,4% die niedrigste. In der InteguSeal®-Gruppe erlitten 9,1% der Patienten eine Wundheilungsstörung. Die Unterschiede sind im exakten Test nach Fisher nicht signifikant ( $p=0,152$ ).

Oberflächliche WHST gab es im Durchschnitt bei 8,3% der untersuchten Patienten. Die höchste Rate an oberflächlichen WHST weist dabei die Standard-Gruppe auf. Es folgt die InteguSeal®-Gruppe. Am niedrigsten ist die Rate der oberflächlichen Wundheilungsstörungen in der Gruppe, in der GENTA-COLL® resorb angewendet wurde (Standard-Gruppe 10,8% GENTA-COLL® resorb-Gruppe 5,4%; InteguSeal®-Gruppe 8,5%;  $p=0,198$ ).

Eine tiefe Wundheilungsstörung ließ sich bei insgesamt 2,4 % der Patienten feststellen. In der Standard-Gruppe waren 4,2% betroffen, in der GENTA-COLL® resorb-Gruppe 1,2% und in der InteguSeal®-Gruppe 1,8% ( $p=0,152$ ). Die Unterschiede in der Verteilung der oberflächlichen und tiefen WHST sind nach dem exakten Test nach Fisher ebenfalls nicht signifikant.

### 3.3. Prädiktiven Faktoren für Wundheilungsstörungen in der univariaten Analyse

#### 3.3.1. Präoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen

**Tabelle 10 Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten (differiert für einige Merkmale, da nicht alle Datensätze vollständig sind); WHST: Wundheilungsstörungen; n: Anzahl der Patienten; BMI: Body-Mass-Index; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CRP: C-reaktives Protein; NYHA: Stadium der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association; COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Z.n: Zustand nach; <sup>a</sup>:exakter Test nach Fisher; \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$**

Charakteristika		Gesamt n	WHST nein n (%)	WHST ja n (%)	p-Wert p
Geschlecht	weiblich	91	87 (95,6%)	4 (4,4%)	,174
	männlich	405	366 (90,4%)	39 (9,6%)	
Alter Jahre	≤70 Jahre	256	234 (91,4%)	22 (8,6%)	1,0
	>70 Jahre	240	219 (91,2%)	21 (8,8%)	
BMI	≤30 kg/m <sup>2</sup>	366	340 (92,9%)	26 (7,1%)	<b>0,046*</b>
	>30 kg/m <sup>2</sup>	130	113 (86,9%)	17 (13,1%)	

LVEF	≥30%	464	423 (91,2%)	41 (8,8%)	1,0 <sup>a</sup>
	<30%	31	29 (93,5%)	2 (6,5%)	
NYHA	I-II	287	264 (92%)	23(8%)	,522 <sup>a</sup>
	III-IV	209	189 (90,4%)	20 (9,6%)	
Leukozyten	≤10 /nl	428	393 (91,8%)	35 (8,2%)	,352
	>10 /nl	68	60 (88,2%)	8 (11,8%)	
Kreatinin	≤1,1 mg/dl	310	286 (92,3%)	24 (7,7%)	,410
	>1,1 mg/dl	186	167 (89,8%)	19,7 (10,2%)	
Harnstoff	≤48 mg/dl	414	375 (90,6%)	39 (9,4%)	,206
	>48 mg/dl	82	78 (95,1%)	4 (4,9%)	
CRP	≤5mg/l	313	295 (94,2%)	18 (5,8%)	<b>,003**</b>
	>5mg/l	183	158 (86,3%)	25 (13,7%)	
COPD	nicht vorhanden	430	396 (92,1%)	34 (7,9%)	,338
	vorhanden	65	57 (87,7%)	8 (12,3%)	
Diabetes mellitus	nicht vorhanden	333	306 (91,9%)	27(8,1%)	,611
	vorhanden	163	147 (90,2%)	16 (9,8%)	
Niereninsuffizienz	nicht vorhanden	354	322 (91%)	32 (9%)	,726
	vorhanden	142	131 (92,3%)	11 (7,7%)	
pAVK	nicht vorhanden	440	401 (91,1%)	39 (8,9%)	,805 <sup>a</sup>
	vorhanden	56	52 (92,9%)	4 (7,1%)	
Myokardinfarkt	nicht vorhanden	414	380 (91,8)	34 (8,2%)	,519
	vorhanden	82	73 (89%)	9 (11%)	

Der Tabelle 10 lässt sich entnehmen, welche der erhobenen Faktoren in einem signifikanten Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von WHST stehen.

Die überwiegende Anzahl der Patienten ist männlich (81,6%). Von den Männern erlitten 9,6% eine oberflächliche oder tiefe Wundheilungsstörung, von den Frauen 4,4%. Der Anteil an Patienten die jünger als 70 Jahre sind, ist nur wenig größer als der Anteil an Patienten die über 70 Jahre alt sind. Von den unter 70 jährigen entwickelten 8,6% eine Wundheilungsstörung, von den über 70 Jährigen 8,8%. Es zeigen keine Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Rate an WHST und dem Geschlecht ( $p=0,174$ ) bzw. dem Alter ( $p=1,0$ ) im Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit.

Anders verhält es sich mit dem BMI. Während von den Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m<sup>2</sup> nur 7,1% eine Wundheilungsstörung erlitten, waren es bei den Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> 13,1%. Der Unterschied ist im Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit signifikant ( $p=0,046$ ).

Ein Großteil der Patienten weist eine LVEF über 30% auf. 8,8% davon entwickelten im Verlauf eine Wundheilungsstörung. Von den Patienten mit LVEF <30% waren es 6,5% ( $p=1,0$ ).

Mehr als die Hälfte der Patienten (57,7%) wiesen präoperativ ein NYHA Stadium I-II auf. Von diesen Patienten entwickelten 8% eine Wundheilungsstörung. Von den Patienten mit NYHA Stadium III-IV wiesen 9,6% WHST auf. Die Unterschiede bezüglich LVEF ( $p=1,0$ ) und NYHA ( $p=0,522$ ) sind nach dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant.

Auch eine präoperative erhöhte Anzahl an Leukozyten >10/nl ( $p=0,352$ ), ein erhöhter Kreatininwert ( $p=0,410$ ), ein pathologischer Harnstoffwert ( $p=0,206$ ) sowie das Vorhandensein einer Niereninsuffizienz als Vorerkrankung ( $p=0,762$ ), scheinen nach dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit in keiner signifikanten Beziehung zum Vorkommen von WHST zu stehen.

Wohingegen ein erhöhtes präoperatives CRP nach den vorliegenden Daten in einem signifikanten Zusammenhang mit WHST steht. Während 5,8% der Patienten mit einem CRP  $\leq 5$ mg/dl im Verlauf eine Wundheilungsstörung entwickelten, waren es bei den Patienten mit einem CRP >5mg/dl 13,7%. Dieser Unterschied ist nach dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit signifikant ( $p=0,003$ ).

Bei den erhobenen Vorerkrankungen Diabetes mellitus ( $p=0,611$ ), pAVK ( $p=0,805$ ) und Myokardinfarkt ( $p=0,519$ ) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von WHST im Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit bzw. im exakten Test nach Fisher.

### 3.3.2. Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen

**Tabelle 11 Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten (differiert für einige Merkmale, da nicht alle Datensätze vollständig sind); WHST: Wundheilungsstörungen; n: Anzahl der Patienten; <sup>a</sup>: exakter Test nach Fisher; LIMA: left internal mammaria artery; RIMA: right internal mammaria artery; IMA: internal mammaria artery; \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001**

Charakteristika		Gesamt	WHST nein	WHST ja	p-Wert
		n	n (%)	n (%)	p
LIMA	Nicht verwendet	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	,346 <sup>a</sup>
	verwendet	482	441 (91,5%)	41 (8,5%)	
RIMA	Nicht verwendet	426	369 (93%)	30 (7%)	<b>,003**</b>
	verwendet	70	57 (81,4%)	13 (18,6%)	
Bypässe	≤3	289	266 (92%)	23 (8%)	,520
	>3	206	186 (90,3%)	20 (9,7%)	
IMA Bypässe	0	27	22 (81,5%)	5 (18,5%)	<b>,015*<sup>a</sup></b>
	1	351	329 (93,7%)	22 (6,3%)	
	>1	117	101 (86,3%)	16 (13,7%)	
Anzahl Drähte	≤10	390	367 (91,5%)	33 (8,5%)	1,0
	>10	95	87 (91,6%)	8 (8,4%)	
Transfusion	≤5	356	325 (91,3%)	31 (8,7%)	1,0 <sup>a</sup>
	>5	140	128 (91,4%)	12 (8,6%)	

In Tabelle 11 sind die erhobenen intraoperativen Faktoren Zusammenhang mit WHST dargestellt.

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten (97,2%) wurde die LIMA als Bypassgefäß verwendet. Von diesen Patienten entwickelten 8,5% eine Wundheilungsstörung. 14,3% der Patienten waren es in der Gruppe, in der die LIMA nicht verwendet wurde. Der Unterschied ist nach dem exakten Test nach Fisher nicht signifikant ( $p=0,346$ ). Die Verwendung der RIMA steht in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von WHST. Bei 70 Patienten wurde die RIMA verwendet. In dieser Gruppe traten bei 18,6% der Patienten WHST auf. Bei den Patienten, bei denen die RIMA nicht verwendet wurde, traten bei 7% der Patienten WHST auf. Mit einem p-Wert von 0,03 ist dies nach dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit ein signifikanter Unterschied.

Die überwiegende Anzahl der Studienteilnehmer (58,4%) hat bis zu drei Bypässe bekommen. Von Ihnen entwickelten 8% eine Wundheilungsstörung. Von den Patienten mit mehr als 3

Bypässen entwickelten 9,7% WHST. Der Unterschied ist nach dem Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit nicht signifikant ( $p=0,520$ ).

Anders sieht es aus bei den Bypässen unter Verwendung einer Arteria mammaria. Ein Großteil der Patienten erhielt nur einen oder keinen IMA-Bypass. Von den Patienten ohne IMA-Bypass erlitten 18,5% eine Wundheilungsstörung. Die Patienten mit einem IMA-Bypass wiesen eine Rate an WHST von 6,3% auf. Bei den Patienten mit zwei bis drei IMA-Bypässen lag die Rate an WHST bei 13,7%. Der Unterschied in den Gruppen ist nach dem exakten Test nach Fisher signifikant ( $p=0,015$ ).

Sowohl die Anzahl der verwendeten Drähte (-10 Drähte (8,5%), >10 Drähte (8,4%),  $p=1,0$ ) als auch die Anzahl der verabreichten Transfusionen (-5 Transfusionen (8,7%), >5 Transfusionen (8,6%),  $p=1,0$ ) zeigen nach dem Chi Quadrat Test auf Unabhängigkeit bzw. nach dem exakten Test nach Fisher keinen Einfluss auf das Vorkommen von WHST.

### 3.3.3. Postoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen

**Tabelle 12 postoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen Gesamt: Gesamtanzahl der Patienten(differiert für einige Merkmale, da nicht alle Datensätze vollständig sind); n: Anzahl der Patienten; <sup>a</sup>:exakter Test nach Fisher; WHST: Wundheilungsstörungen; post OP: nach der Operation; \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$ \*\*\* $p<0,001$**

Charakteristika		Gesamt	WHST nein	WHST ja	p-Wert
		n	n (%)	n (%)	p
Revisionsoperation	nicht erfolgt	474	446 (94,1%)	28 (5,9%)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup>***</b>
	erfolgt	22	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Durchgangssyndrom	nicht vorhanden	422	385 (91,2%)	37 (8,8%)	1,0
	vorhanden	74	68 (91,9%)	6 (8,1%)	
Sternuminstabilität	nicht vorhanden	482	452 (93,8%)	30 (6,2%)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup>***</b>
	vorhanden	14	1 (7,1%)	12 (92,9%)	
auffälliges Follow up	nicht vorhanden	371	245 (93%)	26 (7%)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup>***</b>
	vorhanden	10	1 (10%)	9 (90%)	

Der Tabelle 12 lässt sich entnehmen, dass bis auf das Vorhandensein eines Durchgangssyndroms alle erhobenen postoperativen Parameter in einem signifikanten Zusammenhang mit WHST stehen.

74 Patienten (14,9%) erlitten postoperativ ein Durchgangssyndrom. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Rate an WHST. (Durchgangssyndrom vorhanden: 8,1% WHST, Durchgangssyndrom nicht vorhanden: 8,8% WHST,  $p=1,0$ )

Bei dem Großteil der behandelten Patienten (95,6%) war keine Revisionsoperation notwendig. Nur 2,4% der nicht revidierten Patienten entwickelten eine Wundheilungsstörung. Bei den Patienten, bei denen eine Revisionsoperation erfolgte lag der Prozentsatz bei 68,1% ( $p < 0,001$ ).

Der überwiegende Teil an Studienteilnehmer (97,2%) wies postoperativ keine Sternuminstabilitäten auf. 6,2% dieser Patienten entwickelten im Verlauf eine Wundheilungsstörung. Bei den Patienten mit instabilem Sternum hingegen zeigte sich bei 92,2% eine Wundheilungsstörung ( $p = 0,09$ ).

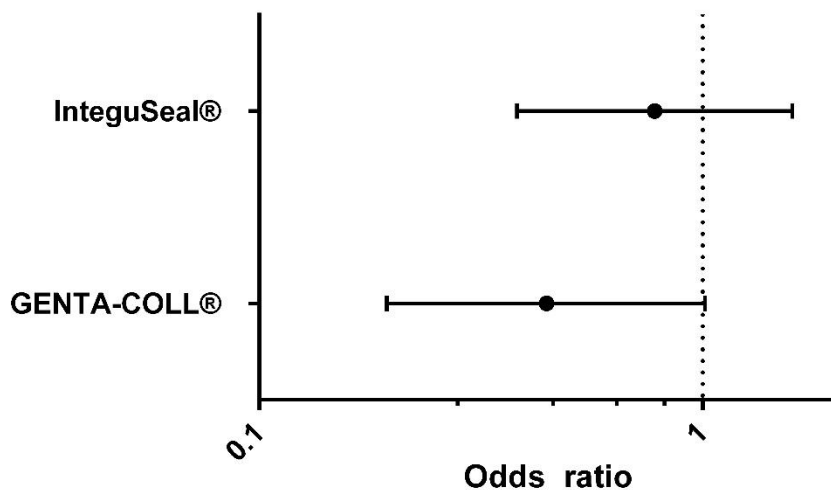
Auf die Frage nach Beschwerden im Follow up nach drei Monaten gaben zehn Patienten Auffälligkeiten an, davon wiesen 90% im Verlauf eine Wundheilungsstörung auf. Von den Patienten ohne auffälliges Follow up wiesen 7% WHST auf ( $p < 0,001$ ).

Die Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von WHST bei Revisionsoperationen, Sternuminstabilitäten, sowie auffälliger Follow ups sind alle nach dem exakten Test nach Fisher signifikant.

### 3.4. Wundheilungsstörungen im Zusammenhang mit angewandter Methode in der multivariaten Analyse

**Tabelle 13 Effekt der Methode auf Wundheilung in der multivariaten Analyse. RK: Regressionskoeffizient; Standard: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall**

<i>Methode</i>	<i>RK</i>	<i>Standard</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>OR</i>	<i>95% KI</i>	
					<i>Unteres</i>	<i>Oberes</i>
GENTA-COLL®	-,813	,421	,053	,444	,194	1,011
InteguSeal®	-,250	,364	,493	,779	,381	1,591



**Abbildung 7 Odds Ratio von InteguSeal® und GENTA-COLL® resorb. 95%ige Konfidenzintervalle; x-Achse: Odds Ratio auf logarithmischer Skala (Log10); 1 mit gestrichelten Linie markiert; y-Achse: Methode**

Es erfolgte eine multivariate Analyse in der zusätzlich zur angewandten Methode (GENTACOLL® resorb/ InteguSeal®) die IMA-Bypass-Anzahl, die präoperative Antibiotikagabe sowie das Merkmal stattgehabter Myokardinfarkt berücksichtigt und anschließend sequenziell entfernt wurden.

In der multivariaten Analyse zeigt sich kein signifikanter Einfluss von GENTA-COLL® resorb im paarweisen Vergleich gegen das Standardverfahren ( $p=0,053$ ), unter der Berücksichtigung von den drei oben genannten Faktoren. Das Risiko einer Wundheilungsstörung wird nach den vorliegenden Daten um den Faktor 0,444 (95% Konfidenzintervall: 0,194-1,011) gegenüber der Standardtherapie gesenkt. Ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von WHST unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren zeigt die Anwendung von InteguSeal® gegenüber dem Standardverfahren ( $p=0,493$ ; OR=0,779).



### 3.5. Prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen in der multivariaten Analyse

Tabelle 14 Prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen in der multivariaten Analyse RK: Regresskoeffizient; Standard: Standardfehler; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; RIMA: right internal mammary artery

Risikofaktor	RK	Standard	Signifikanz	OR	95% KI	
					Unteres	Oberes
BMI>30 kg/m <sup>2</sup>	,651	,344	,058	1,918	,978	3,761
CRP >5mg/l	,900	,333	,007**	2,459	1,282	4,720
RIMA	1,206	,373	,001**	3,340	1,609	6,933

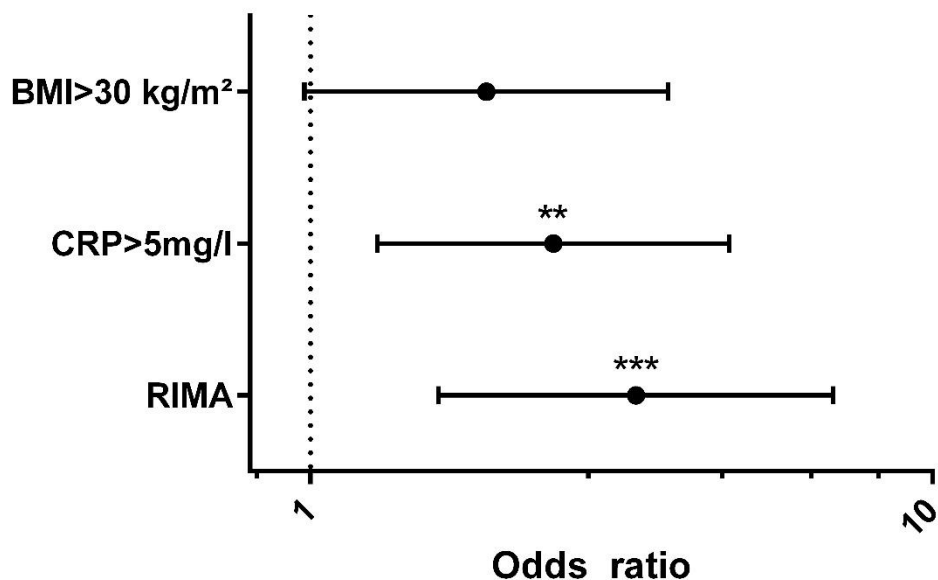


Abbildung 8 Odds Ratio von prädiktiven Faktoren. 95%ige Konfidenzintervalle; x-Achse: Odds Ratio auf logarithmischer Skala (Log10); 1 mit einer gestrichelten Linie markiert; y-Achse: prädiktiver Parameter; signifikante Ergebnisse, mit Sternchen markiert (\*= P<0.05, \*\*=P<0.01, \*\*\*=P<0.001; BMI: Body-Mass-Index; CRP: C-reaktives Protein; RIMA: right internal mammary

Die unterschiedliche Wundheilung wird nach den vorliegenden Daten signifikant durch einen präoperativ bestehendes erhöhtes CRP ( $p=0,007$ ) sowie die Verwendung der RIMA ( $p=0,001$ ) beeinflusst sowie tendenziell durch einen erhöhten BMI ( $p=0,058$ ).

Das Risiko eine Wundheilungsstörung zu erleiden steigt mit Übergewicht; bei BMI>30 kg/m<sup>2</sup> ist das Risiko nahezu doppelt so hoch gegenüber mit BMI<30 kg/m<sup>2</sup> (Odds Ratio 1,918).

Ein erhöhtes Risiko zeigt sich ebenfalls bei präoperativ erhöhten CRP Werten, die das Risiko einer Wundheilungsstörung um den Faktor 2,459 erhöhen gegenüber einem normwertigen CRP.

Auch bei der Verwendung der RIMA als zusätzliches Bypassgefäß zur LIMA ist das Risiko in Bezug auf sternale WHST um den Faktor 3,340 erhöht.

## 4. Diskussion

Sternale WHST gehören weiterhin zu den schwerwiegenden Komplikationen der Herzchirurgie. Die Inzidenz von tiefen thorakalen WHST (Mediastinitis) liegt bei etwa 2% bis 5% mit einer Sterblichkeitsrate von über 30%. Zusätzlich ist die postoperative Mediastinitis assoziiert mit einer Reduktion im Langzeit-Überleben, mit einer erhöhten Morbidität und verlängerten Krankenhausverweildauer sowie einer hohen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem.

Ziel dieser Arbeit war es einen möglichen Effekt zweier präventiver Maßnahmen in Bezug auf thorakale WHST zu untersuchen sowie Risikofaktoren in Bezug auf thorakale WHST zu untersuchen.

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden die Daten von insgesamt 501 teilnehmenden erwachsenen Patienten ausgewertet, die sich einer aorto-coronarer Bypass Operation unterzogen. Es erfolgte eine randomisierte Einteilung der Patienten in drei Gruppen, je nach angewendeter präventiver Maßnahme.

Nach der Datenlage in unserer Studie zeigte sich ein tendenziell protektiver Effekt von GENTA-COLL resorb® auf thorakale WHST jedoch keine ausreichende Evidenz für eine verbesserte Wundheilung bei Verwendung von InteguSeal®. Ein präoperativ erhöhtes CRP sowie die Verwendung der RIMA als Bypassgefäß gehen nach den erhobenen Daten der multivariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko für sternale WHST einher. Bei einem erhöhten BMI zeigt sich ebenfalls eine Tendenz zu einem Erhöhten Risiko für WHST. Die univariate Analyse zeigte, dass eine stattgehabte Revisionsoperation sowie postoperative Sternuminstabilitäten hinweisend sein können für eine drohende Wundheilungsstörung. Außerdem ergab die univariate Analyse, dass Patienten mit Wundheilungsstörungen deutlich mehr Beschwerden im postoperativen Follow up angaben.

### 4.1. Hinweise auf mögliche Wundheilungsstörungen

Die univariate Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Revisionsoperationen und Wundheilungsstörungen ( $p < 0,001$ ). Dies könnte auf eine vermehrte Belastung des Weichteilgewebes, sowie die erhöhte Infektionsgefahr durch den erneuten Eingriff zurückzuführen sein. Mögliche Konsequenz für die Klinik könnte eine strenge Indikationsstellung zu einer Revisionsoperation, sowie anschließende engmaschige Kontrollen sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie in der sowohl Kieler als auch Würzburger Patienten eingeschlossen waren (87).

Zudem können nach Datenlage der Studie postoperative Sternuminstabilitäten hinweisend für Wundheilungsstörungen sein ( $p < 0,001$ ). Eine übungstabile Osteosynthese ist somit von

großer Bedeutung für das Ergebnis einer ACB Operation. Dies bestätigt auch eine Studie von James, Nores et al. aus dem Jahr 2019 (88). Die Stabilität des Sternums sollte ein wichtiger zu erhebender Befund in der postoperativen körperlichen Untersuchung sein.

Ein weiteres Ergebnis der univariaten Analyse von postoperativen Variablen war eine deutlich höhere Rate an Beschwerden im Follow up bei Patienten mit WHST. Daraus lässt sich schließen, dass WHST einen anhaltenden negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Mehaffey, Hawkins et al., in der der Einfluss von Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen (u.a. WHST) auf die Lebensqualität untersucht wurde (89).

#### **4.2. Präventiver Effekt von GENTA-COLL® resorb und InteguSeal® auf die Wundheilung**

Nach der Datenlage unserer Studie zeigte sich nur eine Tendenz zu verbesserte Wundheilung bei Verwendung von GENTA-COLL® resorb ( $p=0,053$ ). Dabei wird das Risiko für WHST um den Faktor 0,444 (OR) gegenüber der Standardtherapie gesenkt.

Andere Studien der letzten Jahre zeigten widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit von gentamicin-haltigen Kollagenschwämmen.

Keinen Nachweis für eine Reduktion von WHST bei Verwendung eines gentamicin-haltigen Kollagenschwammes nach Sternotomie ergab beispielsweise eine Metaanalyse von Creanor et al. Es wurden dabei fast 4000 Patienten betrachtet. Insgesamt zeigte sich kein protektiver Effekt auf WHST. Allerdings erfolgten zusätzlich zur Gesamtauswertung noch eine gesonderte Auswertung bezüglich Hochrisikopatienten sowie eine Unterscheidung zwischen oberflächlichen und tiefen WHST. Diese Analyse ergab, dass Hochrisikopatienten von der Verwendung eines Gentamicin haltigen Kollagenschwammes bezüglich tiefer sternaler WHST profitieren. (82)

Falls GENTA-COLL® resorb im klinischen Alltag weiterhin verwendet werden würde, wäre zu erwägen, ob die zusätzliche präventive Maßnahme nur bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden könnte. Birgand, Radu et al. gingen dieser Frage gezielt nach. Die Studie konnte keine Evidenz für einen positiven Effekt auf die Wundheilung bei Hochrisikopatienten (Diabetiker und/ oder Übergewichtige mit Indikation zur ACB unter Verwendung beider IMA) bei der Verwendung eines gentamicin-haltigen Kollagenschwammes erbringen (81).

Gegenteiliges ergab beispielweise eine umfassende Metanalyse von Formanek, Herwaldt et al., in die zwischen 1990 und 2012 veröffentlichte Studien in den Bereichen Herzchirurgie, kolorektale Chirurgie, Eingriffe bei Sinus pilonidalis, Hernienchirurgie, sowie gastrointestinale

Chirurgie einbezogen wurden. Zusammenfassend zeigte sich ein signifikanter protektiver Effekt durch den Einsatz des mit Gentamicin angereicherten Kollagenschwammes. Auch bei der gesonderten Analyse von Studien im Bereich der Herzchirurgie zeigte sich ein protektiver Effekt (76).

Auch eine großangelegte Studie mit 2000 herzchirurgischen Patienten von Friberg, Svedjeholm et al. ergab einen positiven Effekt auf die Wundheilung durch die lokale Applikation von Gentamicin mittels Kollagenschwamm (77).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Metanalyse aus dem Jahre 2015 mit 4672 betrachteten Patienten von Kowalewski et al. Hier zeigte sich ein reduziertes Risiko sowohl für oberflächliche als auch für tiefe WHST bei Verwendung eines gentamicin-haltigen Kollagenschwammes (90).

Eine 2015 veröffentlichte retrospektive Analyse von Kepa, Krzych et al. von über 1.000 Patienten bestätigte ebenfalls den protektiven Effekt von einem Gentamicin enthaltendem Kollagenschwamm sowohl auf oberflächlich als auch tiefen WHST (80).

Zu diskutieren bleibt bei den zuletzt genannten Studien welche Anteile das Kollagen und welche das Gentamicin an dem protektiven Effekt hat. Der Kollagenschwamm als Förderer der Thrombozytenaggregation und somit der Hämostase soll laut Hersteller die Ausbildung eines Wundhämatoms und somit die bakterielle Besiedlung verhindern. Das Antibiotikum Gentamicin aus der Gruppe der Aminoglykosidantibiotika wirkt bakterizid und kann ebenfalls die bakterielle Besiedlung beeinflussen. Im Rahmen einer prospektive randomisierte Doppelblindstudie von Schimmer Ozkur et al. mit 720 Patienten veröffentlicht im Jahre 2012 wurde der Kontrollgruppe ebenfalls ein Kollagenschwamm appliziert, der jedoch kein Gentamicin enthielt. Die Studie ergab eine Reduktion von tiefen WHST nach Sternotomie bei Verwendung eines retrosternalen gentamicin-haltigen Kollagenschwammes, sodass davon auszugehen wurde, dass die alleinige Verwendung eines Kollagenschwammes der zusätzlichen Verwendung von Gentamicin im Kollagenschwamm unterlegen ist (79).

Um bei diesen widersprüchlichen Ergebnissen aus den Vorstudien noch mehr Informationen über einen möglichen protektiven Effekt von InteguSeal® und GENTA-COLL® resorb zu erhalten, wurden die Daten aus dieser Studie zusätzlich in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Würzburg in einer prospektiven multizentrischen randomisierten Studie einbezogen. Bei einer Fallzahl von 996 Patienten konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Wundheilung unter Verwendung von InteguSeal® oder GENTA-COLL® resorb festgestellt werden (91).

Trotz weiterhin nicht eindeutiger Ergebnisse bezüglich des Nutzens von GENTA-COLL® resorb bleibt bei jeder Sternotomie das Risiko von WHST.

Aus diesem Grund sollte weiterhin an der prophylaktischen Verwendung von Gentamicin geforscht werden. Ein möglicher Ansatzpunkt könnte dabei eine andere Art der lokalen Applikation als der Kollagenschwamm sein. Madsboell, Vestergaard et al. beispielweise konnten im Schweinmodell zeigen, dass es bei der Verwendung von mit Gentamicin angereichertes Knochenwachs zur Hämostase bei Sternotomie zu reduzierten Infektionszeichen wie erhöhter Temperatur, erhöhter neutrophiler Granulozytenzahl, erhöhter Leukozyten, erhöhtem CRP, histologischen inflammatorischen Veränderungen im Wundbereich, sowie Mikroabszessen kommt (78).

Eine jedoch immer bestehende Problematik bei der Verwendung von Antibiotika ist die Gefahr der Resistenzbildung von Mikroorganismen. Eine Studie von Birgand, Radu et al. beispielweise zeigte, dass bei den Patienten, bei denen ein gentamicin-haltiger Kollagenschwamm verwendet wurde, ein deutlich höherer Anteil an Gentamicin resistenten Mikroorganismen nachgewiesen werden konnten.

Für InteguSeal® zeigte sich nach der Datenlage dieser Studie ebenfalls keine ausreichende Evidenz für eine verringerte Inzidenz von WHST ( $p=0,493$ ) Ein möglicher protektiver Effekt lässt sich anhand der Odds Ratio von 0,779 ableiten.

Widersprüchlich verhält es sich auch bei Vorstudien zu InteguSeal®, wobei die Datenlage dort wesentlich eingeschränkter ist als bei GENTA-COLL® resorb. In einer Studie von Dohmen Gabbieri et al aus dem Jahre 2009 konnte eine signifikante Reduktion von WHST durch den mikrobiellen Versiegeler InteguSeal® nachgewiesen werden (84), während eine weitere Studie von Dohmen Gabbieri aus dem Jahre 2011 keine eindeutige Aussage dazu treffen kann (74). Auch eine Studie von Hanedan, Unal et al zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Inzidenz von WHST bei Verwendung von InteguSeal® (85). (84)

### **4.3. Risikofaktoren**

Im Rahmen dieser Studie wurden diverse mögliche prä-, intra- und postoperative prädiktive Faktoren für WHST untersucht. Die unterschiedliche Wundheilung wird nach den vorliegenden Daten primär durch einen präoperativ bestehenden erhöhten CRP Wert und die Verwendung der RIMA als zusätzliches Bypassgefäß sowie tendenziell durch Adipositas beeinflusst.

#### **4.3.1. C-reaktives Protein als Risikofaktor**

Die Ergebnisse unsere Studie zeigten, dass ein wichtiger Risikofaktor für sternale WHST ein erhöhtes präoperatives CRP ist. Während von den Patienten mit normwertigem präoperativem

CRP nur 5,8% eine Wundheilungsstörung erlitten, waren es bei den Patienten mit einem pathologischen CRP 13,7% ( $p=0,007$ ; OR= 2,459).

Auch Mujagic et al. identifizierten in ihrer Kohorten Studie zur Aussagekraft von präoperativen Laborparametern bei postoperativer Wundinfektion ein erhöhtes präoperatives CRP als unabhängigen Risikofaktor (OR 1.34) (92).

Das akute Phase Protein wird in der Leber produziert sowie sezerniert und ist eng mit Gewebeschädigungen assoziiert. Als Grund für eine erhöhte Serumkonzentration des CRP kommen diverse Gründe wie zum Beispiel Infektionen, maligne Tumoren, Traumata und Autoimmunerkrankungen in Frage.

Um ein optimales Outcome nach einer Sternotomie zu erzielen gilt es präoperativ eine noch gründlichere Fokussuche sowie Sanierung möglicher Infektionen zu betreiben. Eine generelle Empfehlung zu abwartendem Verhalten vor elektiven Operationen bei erhöhten CRP kann daraus noch nicht abgeleitet werden. Allerdings sollte bei sehr hohen CRP Konzentrationen in Risikokonstellationen die Durchführung des Eingriffs zu einem späteren Zeitpunkt erwogen werden.

#### **4.3.2. Verwendung der RIMA bzw. BIMA als Risikofaktor**

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Verwendung RIMA, zusätzlich zur LIMA, mit vermehrten WHST assoziiert ist. Während bei den Patienten, bei denen keine IMA oder nur die LIMA als Bypassgefäß verwendet wurde, nur 7% eine Wundheilungsstörung erlitten, waren es von den Patienten, bei denen zusätzlich die rechte IMA verwendet wurde, mit 18,6% mehr als doppelt so viele ( $p=0,001$ ; OR= 3,340).

Die Verwendung beider Arteriae mammae internae ist ein in der Literatur häufig diskutierter Risikofaktor für WHST. Unter dem Gesichtspunkt der Myokard-Revaskularisation ist die Verwendung einer oder beider IMA aufgrund von hohen langfristigen Offenheitsraten gegenüber venösen Bypassgefäßen besonders günstig (12). Außerdem scheint die beidseitige Verwendung der IMA bei gegebener Indikation einen Überlebensvorteil zu bringen (93). Allerdings stand diese Methode schon Ende der Achtziger Jahre im Verdacht Nachteile in Hinblick auf die sternale Wundheilung zu haben, da die IMA für einen Großteil der sternalen Perfusion zuständig ist. In einer Studie von Seyfer et al mit Rhesusaffen konnte festgestellt werden, dass nach der Verwendung einer IMA die Perfusion in der entsprechenden Sternumhälfte um bis zu 90% reduziert ist (94). Auch aktuelle Studien bringen immer wieder insbesondere die beidseitige Verwendung der IMA mit vermehrten WHST in Zusammenhang mit einem bis zu 4-fach erhöhten Risiko in Bezug auf WHST (33, 61, 95, 96).

Manche Autoren wie Fouquet et al. unterscheiden dabei die verschiedenen Arten der Präparation. Wobei in einer systematischen Übersichtsarbeit die Präparation in skelettierte Form Vorteile in Bezug auf die Wundheilung gegenüber der Präparation als Pedikel zeigt (97). Nach de Jesus et al. ist dafür die Schonung der potentiellen Kollateralgefäße bei der skelettierten Präparation verantwortlich (98). In dieser Studie wurde ausschließlich Transplantate in Form von Pedikeln verwendet. Die Anpassung der chirurgischen Technik bei Patienten mit erhöhtem Risiko in Bezug auf WHST könnte ein Ansatzpunkt sein.

Im klinischen Alltag muss gerade bei Hochrisiko Patienten der Vorteil guter Offenheitsraten gegenüber dem erhöhten Risiko an WHST bei Verwendung beider IMA genau abgewogen werden.

#### **4.3.3. Adipositas als Risikofaktor**

Adipositas ist einer in der Literatur häufig genannter Risikofaktor für WHST. Die kausalen Zusammenhänge sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Es ist davon auszugehen, dass es sich dabei um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Fabiana Dos Santos et al. benennen als mögliche Einflussfaktoren die inadäquate Verteilung der Antibiotika aufgrund der erhöhten Körpermasse, die erschwerte Hautdesinfektion aufgrund von vermehrten Hautfalten und das hohe Vorkommen von Fettgewebe als Substrat für Infektionen (37). Nach Diez et al. spielt außerdem die vermehrte postoperative Belastung im Bereich des Sternums bei Adipositas, die vermehrte bakterielle Kontamination, mögliche nicht gewichtsadaptierte antibiotische Therapie sowie die bradytrophischen Eigenschaften des Fettgewebes eine Rolle. Außerdem erhöhe sich laut Diez et al. das Risiko einer Mediastinitis pro zusätzliches Kilogramm Körpergewicht pro Quadratmeter Körperoberfläche um 3% (40).

In unsere Studie zeigte sich ein tendenziell erhöhtes Risiko für WHST bei Patienten mit Body-Mass-Index über 30kg/m<sup>2</sup> mit einem grenzwertigen p-Wert von 0,058 und Odds Ratio von 1,918.

In Anbetracht dieses Ergebnisses, sollte der Risikofaktor Adipositas im klinischen Alltag noch mehr berücksichtigt werden. Je nach Dringlichkeit der Operation ist eine präoperative Gewichtsreduktion anzustreben. Außerdem sollten immer eine optimal gewichtsadaptierte Antibiotikatherapie sowie eine ausgiebige Hautdesinfektion erfolgen. Da Adipositas auch Teil des Risikoclusters metabolisches Syndrom ist, sollte außerdem eine sehr konsequente Blutzuckereinstellung im Rahmen operativer Eingriffe angestrebt werden (99).

Fragestellung zukünftiger Studien könnte sein ob, Hochrisikopatienten möglicherweise von einem anderen Zugangsweg als der Sternotomie mehr profitieren.



#### **4.4. Limitationen**

In dieser Studie wurde im Verhältnis zu den erhobenen Merkmalen nur eine kleine Anzahl an Patienten betrachtet. Zudem ließen sich nicht bei allen Patienten vollständige Daten erheben, sodass zu einigen Merkmalen nur eine geringere Anzahl an Daten auszuwerten war. Außerdem wurden in die Studie ausschließlich Patienten aufgenommen, die einen isolierten ACB bekamen. In der Praxis sind es jedoch oft kombinierte Eingriffe beispielsweise mit Interventionen an Aorten- oder Mitralklappe. Es wurde präoperativ keine Risikostratifizierung für eine Vergleichbarkeit der Patienten in den drei Gruppen vorgenommen, zum Beispiel mittels Euroscore. Des Weiteren war die Studie nur einfach verblindet, was ebenfalls Einfluss auf das Ergebnis haben kann. Die postoperative Befragung erfolgte nicht mit einem validierten Fragebogen. Wie bei vielen klinischen Studien im Bereich der Chirurgie ist das Ergebnis auch von der Technik und Erfahrung des Operateurs abhängig. Ein möglicher additiver Effekt von GENTA-COLL® resorb und InteguSeal® wurde nicht betrachtet. Für belastbare Ergebnisse aus denen sich Konsequenzen für den klinischen Alltag ziehen lassen, sollten weitere multizentrische Studien mit großen Fallzahlen durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung

Thorakale WHST sind seltene, aber lebensbedrohliche Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen. Die Inzidenz variiert in der Literatur zwischen 0,25% und 10%. Wobei 2% bis 5% der Patienten eine tiefe thorakale WHST entwickeln, deren Sterblichkeitsrate bei über 30% liegt. Außerdem ist die postoperative tiefe thorakale Wundheilungsstörung assoziiert mit einer Reduktion im Langzeit-Überleben, einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und einer deutlichen Zunahme der Kosten für das Gesundheitssystem.

Ein Ziel dieser prospektiven, randomisierten Studie war die Überprüfung eines möglichen Effektes von prophylaktischen Maßnahmen auf thorakale Wundheilung nach aorto-coronarer Bypass-Operation. Dabei wurden folgende Maßnahmen untersucht: Präoperatives Auftragen des mikrobiellen Wundversiegeler InteguSeal® unmittelbar vor Hautschnitt und die intraoperative Einlage eines mit Gentamicinsulfat angereicherten Kollagenschwamms, GENTA-COLL® resorb zwischen die beiden Sternumhälften am Ende der Operation. Ein weiteres Ziel war die Detektion von Risikofaktoren für WHST.

In der kontrollierten Studie wurden die Daten von insgesamt 501 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum von April 2012 bis Mai 2014 einer elektiven oder dringlichen isolierten aorto-coronaren Bypass-Operation mit medianer Sternotomie unter Einsatz der HLM unterzogen. Es erfolgte eine randomisierte Einteilung der Patienten in drei Gruppen.

Von den 501 Patienten befanden sich 168 in der Standard-Gruppe (Anwendung des Standardverfahrens ohne Verwendung einer zusätzlichen Wundprophylaxe), 167 in der GENTA-COLL® reorb-Gruppe (zusätzliche Verwendung des Kollagenschwammes) und 166 in der InteguSeal®-Gruppe (zusätzliche Verwendung des mikrobiellen Versiegler). 8,7% der Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf eine Wundheilungsstörung. 2,4% Prozent davon wiesen eine tiefe Wundheilungsstörung auf. In der Standard Gruppe erlitten 11,4% eine Wundheilungsstörung, in der InteguSeal®-Gruppe waren es 9,1%, in der GENTA-COLL®-resorb Gruppe 5,4% ( $p=0,152$ ). In der multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschiede bezüglich WHST gegenüber der Standardtherapie bei InteguSeal® ( $p=0,493$ ). Allerdings lässt sich bei der Verwendung von GENTA-COLL® resorb eine Tendenz zu einer protektive Wirkung ( $OR=0,444$ ;  $p=0,053$ ) erkennen.

Die multivariate Analyse zeigte, dass ein präoperatives CRP über 5mg/l ( $OR=2,459$ ) und die Verwendung der RIMA zusätzlich zur LIMA ( $OR=3,34$ ) unabhängige Risikofaktoren für das Entwickeln einer Wundheilungsstörung sind. Bei einem Body-Mass-Index über 30kg/m<sup>2</sup> deutet sich ebenfalls eine Tendenz zu vermehrten WHST an ( $OR=1,918$ ).

## 6. Literaturverzeichnis

1. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D. (2019): Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 40, 237–69.
2. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2018): Prometheus LernAtlas der Anatomie. 5., vollständig überarbeitete Auflage: Thieme, Stuttgart.
3. (2017): Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
4. Andresen, D., Voigtländer, T., Anders, G., Cordes, V., Glaser, P., Gohlke, H. (2018): Deutscher Herzbericht 2018: Deutsche Herzstiftung, Frankfurt am Main.
5. Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., Dill, T., Löwe, B. (2018): Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage: Thieme, Stuttgart.
6. Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Mack, M. J., Morice, M.-C., Holmes, D. R., Stahle, E., Dawkins, K. D., Mohr, F. W., Serruys, P. W., Colombo, A. (2011): Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*, 32, 2125–34.
7. Li, Y., Zheng, Z., Xu, B., Zhang, S., Li, W., Gao, R., Hu, S. (2009): Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary disease: three-year follow-up results from a single institution. *Circulation*, 119, 2040–50.
8. Mohr, F. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Stahle, E., Colombo, A., Mack, M. J., Holmes, David R Jr, Morel, M.-a., van Dyck, N., Houle, V. M., Dawkins, K. D., Serruys, P. W. (2013): Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*, 381, 629–38.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2019) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1.
10. Zdravkovic, M., Zdravkovic, D., Milic, N., Milinic, N., Dukanovic, B., Zamaklar-Trifunovic, D. (2006): Rene Favaloro--a surgeon who has changed the history of coronary disease. *Med Pregl*, 59, 281–5.
11. Abdallah, M. S., Wang, K., Magnuson, E. A., Osnabrugge, R. L., Kappetein, A. P., Morice, M.-C., Mohr, F. A., Serruys, P. W., Cohen, D. J. (2017): Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol*, 69, 2039–50.

12. Gaudino, M., Benedetto, U., Fremes, S., Biondi-Zoccai, G., Sedrakyan, A., Puskas, J. D., Angelini, G. D., Buxton, B., Frati, G., Hare, D. L., Hayward, P., Nasso, G., Moat, N., Peric, M., Yoo, K. J., Speziale, G., Girardi, L. N., Taggart, D. P. (2018): Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med*, 378, 2069–77.
13. Desai, N. D., Cohen, E. A., Naylor, C. D., Fremes, S. E. (2004): A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 351, 2302–9.
14. Tatoulis, J. (2013): Total arterial coronary revascularization-patient selection, stenoses, conduits, targets. *Ann Cardiothorac Surg*, 2, 499–506.
15. Tranbaugh, R. F., Dimitrova, K. R., Lucido, D. J., Hoffman, D. M., Dincheva, G. R., Geller, C. M., Balaram, S. K., Ko, W., Swistel, D. G. (2014): The second best arterial graft. A propensity analysis of the radial artery versus the free right internal thoracic artery to bypass the circumflex coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147, 133–40.
16. Henne-Bruns, D. (2012): *Chirurgie. 311 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl.:* Thieme, Stuttgart.
17. Kulshrestha, P., Rao, L., Garb, J. L., Rousou, J. A., Engelman, R. M., Wait, R. B. (1999): Use of extrafascially harvested radial artery for coronary artery revascularization: technical considerations. *J Card Surg*, 14, 26–31.
18. Sealy, W. C. (1989): Hypothermia: its possible role in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 47, 788–91.
19. Hill, J. D. (1982): John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*, 34, 337–41.
20. Al-Ruzzeh, S., Ambler, G., Asimakopoulos, G., Omar, R. Z., Hasan, R., Fabri, B., El-Gamel, A., DeSouza, A., Zamvar, V., Griffin, S., Keenan, D., Trivedi, U., Pullan, M., Cale, A., Cowen, M., Taylor, K., Amrani, M. (2003): Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB) surgery reduces risk-stratified morbidity and mortality. A United Kingdom Multi-Center Comparative Analysis of Early Clinical Outcome. *Circulation*, 108 Suppl 1, II1-8.
21. Mack, M. J., Pfister, A., Bachand, D., Emery, R., Magee, M. J., Connolly, M., Subramanian, V. (2004): Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127, 167–73.
22. Sharony, R., Bizekis, C. S., Kanchuger, M., Galloway, A. C., Saunders, P. C., Applebaum, R., Schwartz, C. F., Ribakove, G. H., Culliford, A. T., Baumann, F. G., Kronzon, I., Colvin, S. B., Grossi, E. A. (2003): Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas. A case control study. *Circulation*, 108 Suppl 1, II15-20.

23. Stamou, S. C., Jablonski, K. A., Pfister, A. J., Hill, P. C., Dillum, M. K., Bafi, A. S., Boyce, S. W., Petro, K. R., Corso, P. J. (2002): Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*, 74, 394–9.
24. Ascione, R., Nason, G., Al-Ruzzeh, S., Ko, C., Ciulli, F., Angelini, G. D. (2001): Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg*, 72, 2020–5.
25. Athanasiou, T., Al-Ruzzeh, S., Kumar, P., Crossman, M.-C., Amrani, M., Pepper, J. R., Del Stanbridge, R., Casula, R., Glenville, B. (2004): Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients. *Ann Thorac Surg*, 77, 745–53.
26. Beauford, R. B., Goldstein, D. J., Sardari, F. F., Karanam, R., Luk, B., Prendergast, T. W., Burns, P. G., Garland, P., Chen, C., Patafio, O., Saunders, C. R. (2003): Multivessel off-pump revascularization in octogenarians. Early and midterm outcomes. *Ann Thorac Surg*, 76, 12-7; discussion 17.
27. Dalton, M. L., Connally, S. R. (1993): H. Milton: visionary surgeon. *Am J Surg*, 165, 355–7.
28. Morgante, A., Romeo, F. (2017): Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *G Chir*, 38, 33–6.
29. van Wingerden, Jan J, de Mol, Bas A J M, van der Horst, Chantal M A M (2016): Defining post-sternotomy mediastinitis for clinical evidence-based studies. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 24, 355–63.
30. El Oakley, R M, Wright, J. E. (1996): Postoperative mediastinitis: classification and management. *Ann Thorac Surg*, 61, 1030–6.
31. Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., Jarvis, W. R. (1999): Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*, 27, 97-132; quiz 133-4; discussion 96.
32. Salehi Omran, A., Karimi, A., Ahmadi, S. H., Davoodi, S., Marzban, M., Movahedi, N., Abbasi, K., Boroumand, M. A., Davoodi, S., Moshtaghi, N. (2007): Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis*, 7, 112.
33. Lemaigen, A., Birgand, G., Ghodhbane, W., Alkhoder, S., Lolom, I., Belorgey, S., Lescure, F.-X., Armand-Lefevre, L., Raffoul, R., Dilly, M.-P., Nataf, P., Lucet, J. C. (2015): Sternal wound

infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect*, 21, 674.e11-8.

34. Raza, S., Sabik, Joseph F 3rd, Masabni, K., Ainkaran, P., Lytle, B. W., Blackstone, E. H. (2014): Surgical revascularization techniques that minimize surgical risk and maximize late survival after coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148, 1257-1264; discussion 1264-6.

35. Bhatia, J. Y., Pandey, K., Rodrigues, C., Mehta, A., Joshi, V. R. (2003): Postoperative wound infection in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a prospective study with evaluation of risk factors. *Indian J Med Microbiol*, 21, 246–51.

36. Morgante, A., Romeo, F. (2017): Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *G Chir*, 38, 33–6.

37. Oliveira, Fabiana Dos Santos, Freitas, Leticia Delfino Oliveira de, Rabelo-Silva, E. R., Costa, Laura Maggi da, Kalil, Renato Abdala Karam, Moraes, Maria Antonieta Pereira de (2017): Predictors of Mediastinitis Risk after Coronary Artery Bypass Surgery: Applicability of Score in 1.322 Cases. *Arq Bras Cardiol*, 0.

38. Liu, J. Y., Birkmeyer, N. J., Sanders, J. H., Morton, J. R., Henriques, H. F., Lahey, S. J., Dow, R. W., Maloney, C., DiScipio, A. W., Clough, R., Leavitt, B. J., O'Connor, G. T. (2000): Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*, 102, 2973–7.

39. Goh, Siew S C (2017): Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg*, 32, 556–66.

40. Diez, C., Koch, D., Kuss, O., Silber, R.-E., Friedrich, I., Boergermann, J. (2007): Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery - a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg*, 2, 23.

41. Lu, John C Y, Grayson, A. D., Jha, P., Srinivasan, A. K., Fabri, B. M. (2003): Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 23, 943–9.

42. Willy, C., Engelhardt, M., Stichling, M., Grauhan, O. (2016): The impact of surgical site occurrences and the role of closed incision negative pressure therapy. *Int Wound J*, 13 Suppl 3, 35–46.

43. Loop, F. D., Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Mahfood, S., McHenry, M. C., Goormastic, M., Stewart, R. W., Golding, L. A., Taylor, P. C. (1990): J. Maxwell Chamberlain memorial paper.

Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg*, 49, 179-86; discussion 186-7.

44. Horvath, K. A., Acker, M. A., Chang, H., Bagiella, E., Smith, P. K., Iribarne, A., Kron, I. L., Lackner, P., Argenziano, M., Ascheim, D. D., Gelijns, A. C., Michler, R. E., van Patten, D., Puskas, J. D., O'Sullivan, K., Kliniewski, D., Jeffries, N. O., O'Gara, P. T., Moskowitz, A. J., Blackstone, E. H. (2013): Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 95, 2194–201.

45. Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Starr, N. J., Blackstone, E. H. (2006): Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*, 34, 1608–16.

46. Ferraris, V. A., Davenport, D. L., Saha, S. P., Austin, P. C., Zwischenberger, J. B. (2012): Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*, 147, 49–55.

47. Milano, C. A., Kesler, K., Archibald, N., Sexton, D. J., Jones, R. H. (1995): Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation*, 92, 2245–51.

48. Chan, M., Yusuf, E., Giulieri, S., Perrottet, N., Segesser, L. von, Borens, O., Trampuz, A. (2016): A retrospective study of deep sternal wound infections: clinical and microbiological characteristics, treatment, and risk factors for complications. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 84, 261–5.

49. Morisaki, A., Hosono, M., Murakami, T., Sakaguchi, M., Suehiro, Y., Nishimura, S., Sakon, Y., Yasumizu, D., Kawase, T., Shibata, T. (2016): Effect of negative pressure wound therapy followed by tissue flaps for deep sternal wound infection after cardiovascular surgery: propensity score matching analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 23, 397–402.

50. Lo Torto, F., Monfrecola, A., Kaciulyte, J., Ciudad, P., Casella, D., Ribuffo, D., Carlesimo, B. (2017): Preliminary result with incisional negative pressure wound therapy and pectoralis major muscle flap for median sternotomy wound infection in a high-risk patient population. *Int Wound J*.

51. Petzina, R., Hoffmann, J., Navasardyan, A., Malmsjo, M., Stamm, C., Unbehaun, A., Hetzer, R. (2010): Negative pressure wound therapy for post-sternotomy mediastinitis reduces mortality rate and sternal re-infection rate compared to conventional treatment. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 38, 110–3.

52. Kobayashi, T., Mikamo, A., Kurazumi, H., Suzuki, R., Shirasawa, B., Hamano, K. (2011): Secondary omental and pectoralis major double flap reconstruction following aggressive sternectomy for deep sternal wound infections after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*, 6, 56.
53. Jolivet, S., Lescure, F.-X., Armand-Lefevre, L., Raffoul, R., Dilly, M.-P., Ghodbane, W., Nataf, P., Lucet, J.-C. (2017): Surgical site infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Clin Microbiol Infect*.
54. Ridderstolpe, L., Gill, H., Granfeldt, H., Ahlfeldt, H., Rutberg, H. (2001): Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 20, 1168–75.
55. Sears, E. D., Wu, L., Waljee, J. F., Momoh, A. O., Zhong, L., Chung, K. C. (2016): The Impact of Deep Sternal Wound Infection on Mortality and Resource Utilization: A Population-based Study. *World J Surg*, 40, 2673–80.
56. Mauermann, W. J., Sampathkumar, P., Thompson, R. L. (2008): Sternal wound infections. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 22, 423–36.
57. Berdajs, D. A., Trampuz, A., Ferrari, E., Ruchat, P., Hurni, M., Segesser, L. K. von (2011): Delayed primary versus late secondary wound closure in the treatment of postsurgical sternum osteomyelitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 12, 914–8.
58. Mokhtari, A., Sjogren, J., Nilsson, J., Gustafsson, R., Malmsjo, M., Ingemansson, R. (2008): The cost of vacuum-assisted closure therapy in treatment of deep sternal wound infection. *Scand Cardiovasc J*, 42, 85–9.
59. Perencevich, E. N., Sands, K. E., Cosgrove, S. E., Guadagnoli, E., Meara, E., Platt, R. (2003): Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis*, 9, 196–203.
60. Kirkland, K. B., Briggs, J. P., Trivette, S. L., Wilkinson, W. E., Sexton, D. J. (1999): The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20, 725–30.
61. Goh, Siew S C (2017): Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg*.
62. Graf, K., Ott, E., Vonberg, R.-P., Kuehn, C., Haverich, A., Chaberny, I. F. (2010): Economic aspects of deep sternal wound infections. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37, 893–6.



63. Cutrell, J. B., Barros, N., McBroom, M., Luby, J., Minhajuddin, A., Ring, W. S., Greilich, P. E. (2016): Risk factors for deep sternal wound infection after cardiac surgery: Influence of red blood cell transfusions and chronic infection. *Am J Infect Control*, 44, 1302–9.
64. Trussell, J., Gerkin, R., Coates, B., Brandenberger, J., Tibi, P., Keuth, J., Montefour, K., Salisbury, H., Ferrara, J. (2008): Impact of a patient care pathway protocol on surgical site infection rates in cardiothoracic surgery patients. *Am J Surg*, 196, 883-9; discussion 889.
65. K. Oldhafer, U. Jürs, A. Kramer, J. Martius, K. Weist, M. Mielke (2007): Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 3, 377–93
66. Penel, N., Lefebvre, D., Fournier, C., Sarini, J., Kara, A., Lefebvre, J. L. (2001): Risk factors for wound infection in head and neck cancer surgery: a prospective study. *Head Neck*, 23, 447–55.
67. de Boer, A S, Mintjes-de Groot, A J, Severijnen, A. J., van den Berg, J M, van Pelt, W. (1999): Risk assessment for surgical-site infections in orthopedic patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 20, 402–7.
68. Webster, J., Osborne, S. (2015): Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004985.
69. Ried, M., Hofmann, H.-S. (2014): Perioperative antibiotic therapy in thoracic surgery. *Zentralbl Chir*, 139 Suppl 1, S22-6.
70. Wacha, Hoyme, Isenmann, Kujath, Lebert, Naber, Salzberger (2010): Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. *Chemotherapie Journal*, 19, 70–84
71. Kallman, J., Friberg, O. (2007): Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery--general principles. *APMIS*, 115, 1012–5.
72. Gorski, A., Hamouda, K., Ozkur, M., Leistner, M., Sommer, S.-P., Leyh, R., Schimmer, C. (2015): Cardiac surgery antibiotic prophylaxis and calculated empiric antibiotic therapy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 23, 282–8.
73. Cutrell, J. B., Barros, N., McBroom, M., Luby, J., Minhajuddin, A., Ring, W. S., Greilich, P. E. (2016): Risk factors for deep sternal wound infection after cardiac surgery. Influence of red blood cell transfusions and chronic infection. *Am J Infect Control*, 44, 1302–9.
74. Hubner, N.-O., Assadian, O., Grohmann, S. A., Diab-Elschahawi, M., Kramer, A. (2011): Efficacy of five alcohol-based skin antiseptics on sebaceous skin used at shorter application

times than the current recommendation of 10 minutes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30, 825–9.

75. Selwyn, S., Ellis, H. (1972): Skin bacteria and skin disinfection reconsidered. *Br Med J*, 1, 136–40.

76. Formanek, M. B., Herwaldt, L. A., Perencevich, E. N., Schweizer, M. L. (2014): Gentamicin/collagen sponge use may reduce the risk of surgical site infections for patients undergoing cardiac operations: a meta-analysis. *Surg Infect (Larchmt)*, 15, 244–55.

77. Friberg, O., Svedjeholm, R., Soderquist, B., Granfeldt, H., Vikerfors, T., Kallman, J. (2005): Local gentamicin reduces sternal wound infections after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*, 79, 153-61; discussion 161-2.

78. Madsboell, T. K., Vestergaard, R. F., Andelius, T. C., Hauge, E. M., Hasenkam, J. M. (2014): Gentamicin-enriched, water-soluble polymer wax reduces the burden of infection after sternotomy in pigs. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 45, 476–80.

79. Schimmer, C., Ozkur, M., Sinha, B., Hain, J., Gorski, A., Hager, B., Leyh, R. (2012): Gentamicin-collagen sponge reduces sternal wound complications after heart surgery: a controlled, prospectively randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 143, 194–200.

80. Kepa, K., Krzych, L., Krejca, M. (2015): Gentamicin-containing collagen implant reduces sternal wound complications after cardiac surgery: a retrospective analysis. *Int J Surg*, 13, 198–206.

81. Birgand, G., Radu, C., Alkhoder, S., Al Attar, N., Raffoul, R., Dilly, M.-P., Nataf, P., Lucet, J.-C. (2013): Does a gentamicin-impregnated collagen sponge reduce sternal wound infections in high-risk cardiac surgery patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16, 134–41.

82. Creanor, S., Barton, A., Marchbank, A. (2012): Effectiveness of a gentamicin impregnated collagen sponge on reducing sternal wound infections following cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann R Coll Surg Engl*, 94, 227–31.

83. Eklund, A. M., Valtonen, M., Werkkala, K. A. (2005): Prophylaxis of sternal wound infections with gentamicin-collagen implant: randomized controlled study in cardiac surgery. *J Hosp Infect*, 59, 108–12.

84. Dohmen, P. M., Gabbieri, D., Weymann, A., Linneweber, J., Konertz, W. (2009): Reduction in surgical site infection in patients treated with microbial sealant prior to coronary artery bypass graft surgery: a case-control study. *J Hosp Infect*, 72, 119–26.

85. Hanedan, M. O., Unal, E. U., Aksoyek, A., Basar, V., Tak, S., Tutun, U., Isik, H., Birincioglu, C. L. (2014): Comparison of two different skin preparation strategies for open cardiac surgery. *J Infect Dev Ctries*, 8, 885–90.
86. Stevens, P. E., Levin, A. (2013): Evaluation and management of chronic kidney disease. Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 158, 825–30.
87. Schimmer, C., Gross, J., Ramm, E., Morfeld, B.-C., Hoffmann, G., Panholzer, B., Hedderich, J., Leyh, R., Cremer, J., Petzina, R. (2017): Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery. A two-centre prospective randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 51, 67–72.
88. James, T. M., Nores, M. A., Stamou, S. (2019): A Technique for 360-Degree Rigid Sternal Fixation with Sternal Plates and Wire Cerclage. *Thorac Cardiovasc Surg*.
89. Mehaffey, J. H., Hawkins, R. B., Charles, E. J., Kron, I. L., Ailawadi, G., Kern, J. A., Roeser, M. E., Kozower, B., Teman, N. R. (2019): Impact of Complications After Cardiac Surgery on One-Year Patient Reported Outcomes. *Ann Thorac Surg*.
90. Kowalewski, M., Pawliszak, W., Zaborowska, K., Navarese, E. P., Szwed, K. A., Kowalkowska, M. E., Kowalewski, J., Borkowska, A., Anisimowicz, L. (2015): Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 149, 1631-40.e1-6.
91. Schimmer, C., Gross, J., Ramm, E., Morfeld, B.-C., Hoffmann, G., Panholzer, B., Hedderich, J., Leyh, R., Cremer, J., Petzina, R. (2017): Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery: a two-centre prospective randomized controlled study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 51, 67–72.
92. Mujagic, E., Marti, W. R., Coslovsky, M., Zeindler, J., Staubli, S., Marti, R., Mechera, R., Soysal, S. D., Gurke, L., Weber, W. P. (2018): The role of preoperative blood parameters to predict the risk of surgical site infection. *Am J Surg*, 215, 651–7.
93. Taggart, D. P., D'Amico, R., Altman, D. G. (2001): Effect of arterial revascularisation on survival. A systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries, England.
94. Seyfer, A. E., Shriver, C. D., Miller, T. R., Graeber, G. M. (1988): Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries. *Surgery*, 104, 899–904.

95. Hashimoto, I., Takaku, M., Matsuo, S., Abe, Y., Harada, H., Nagae, H., Fujioka, Y., Anraku, K., Inagawa, K., Nakanishi, H. (2014): Risk Factors for Complications after Reconstructive Surgery for Sternal Wound Infection. *Arch Plast Surg*, 41, 253–7.
96. Lu, J. C., Grayson, A. D., Jha, P., Srinivasan, A. K., Fabri, B. M. (2003): Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23, 943–9.
97. Fouquet, O., Tariel, F., Desulauze, P., Mevel, G. (2015): Does a skeletonized internal thoracic artery give fewer postoperative complications than a pedicled artery for patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 20, 663–8.
98. de Jesus, R A, Acland, R. D. (1995): Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum. *Ann Thorac Surg*, 59, 163–8.
99. Dogra, P., Jialal, I. (2019): Diabetic Perioperative Management. In: Treasure Island (FL).

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines Myokardinfarkts.....	1
Abbildung 3 InteguSeal® Einzelteile.....	12
Abbildung 4 InteguSeal® in Verwendung .....	12
Abbildung 5 GENTA-COLL®resorb unverpackt.....	13
Abbildung 6 GENTA-COLL®resorb verpackt.....	13
Abbildung 7 GENTA-COLL®resorb in situ.....	14
Abbildung 8 Odds Ratio von InteguSeal® und GENTA-COLL® .....	34
Abbildung 9 Odds Ratio von prädiktiven Faktoren .....	35

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Mediastinitis nach El Ookay und Wright.....	7
Tabelle 2 Erläuterung der Basischarakteristika.....	18
Tabelle 3 Erläuterung der Parameter zum präoperativen Status .....	18
Tabelle 4 Erläuterung der intraoperativ erhobenen Parameter .....	19
Tabelle 5 Erläuterung der postoperativ erhobenen Parameter.....	19
Tabelle 6 Verteilung der Baselinecharakteristika sowie präoperativer Daten .....	22
Tabelle 7 Verteilung intraoperativer Daten.....	25
Tabelle 8 Verteilung postoperativer Daten.....	26
Tabelle 9 Inzidenz von Wundheilungsstörungen und Zusammenhang mit angewandter Methode .....	27
Tabelle 10 Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen.....	28
Tabelle 11 Intraoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen.....	31
Tabelle 12 postoperative prädiktive Faktoren für Wundheilungsstörungen .....	32
Tabelle 13 Effekt der Methode auf Wundheilung in der multivariaten Analyse .....	33
Tabelle 14 Prädiktiven Faktoren für Wundheilungsstörungen in der multivariaten Analyse...35	

## 9. Veröffentlichung

Schimmer, C., Gross, J., Ramm, E., Morfeld, B.-C., Hoffmann, G., Panholzer, B., Hedderich, J., Leyh, R., Cremer, J., Petzina, R. (2017): Prevention of surgical site sternal infections in cardiac surgery. A two-centre prospective randomized controlled study. Eur J Cardiothorac Surg, 51, 67–72.

## **10. Danksagungen**

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Dr. Rainer Petzina für die Überlassung dieses Themas, seine kontinuierliche Unterstützung und die zuverlässige Betreuung, über die gesamte Zeit, in der diese Dissertation entstanden ist.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Jochen Cremer, für die Nutzung der Arbeitsmöglichkeiten in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, sowie die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren.

Des Weiteren möchte ich Herrn Jürgen Hedderich danken für die Unterstützung sowie die sehr hilfreiche Beratung bei der statistischen Analyse.

Meinen Freunden danke ich für das Lesen und Korrigieren der Arbeit.

Meiner ganzen Familie bin ich sehr dankbar für die Unterstützung, Stärkung und Motivierung bei der Erstellung dieser Dissertation. Ein besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, diesen Weg einzuschlagen.

Zuletzt möchte ich Fabian danken, für den Rückhalt während des gesamten Studiums.