

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
-Direktor: Prof. Dr. Dr. med. H. Van Aken-

**Lokalgewebliche Interleukin-6-Produktion bei postoperativer
sternaler Wundinfektion versus nicht-infektiöser
inflammatorischer Gewebsreaktion**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Blum, Franziska Elisabeth
aus Münster

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. F. Hinder

2. Berichterstatter: PD Dr. H. Stubbe

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
-Direktor: Prof. Dr. Dr. med. H. Van Aken-

Referent: Prof. Dr. F. Hinder
Korreferent: PD Dr. H. Stubbe

ZUSAMMENFASSUNG

Lokalgewebliche Interleukin-6-Produktion bei postoperativer
sternaler Wundinfektion versus nicht-infektiöser
inflammatorischer Gewebsreaktion

Franziska Elisabeth Blum

Postoperative sternale Wundinfektionen werden zu den häufigsten postoperativen Komplikationen gezählt. Das Ziel der Arbeit ist es, festzustellen, ob es nach Sternotomie zu einer Erhöhung der Konzentration von Interleukin-6 (IL-6) in sternalem Wundsekret kommt und ob diese Erhöhung mit einer sternalen Wundinfektion assoziiert ist.

Bei dieser Observationsstudie wurde im Rahmen eines Pilotprojektes erstmals die lokalgewebliche Zytokinproduktion nach Sternotomie dokumentiert und analysiert. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission am 21. 07. 2006 unter dem Aktenzeichen 2006-246-f-S genehmigt.

Es wurden 39 Patienten mit Wundsekretion nach Sternotomie in die Studie eingeschlossen. Das Wundsekret wurde täglich aus dem Sternalverband der Patienten isoliert. Blutproben wurden durch die tägliche routinemäßige Blutabnahme gewonnen. Die Konzentration von IL-6 in Blut- und Sekretproben wurde durch einen Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt.

Patienten mit einer postoperativen Wundinfektion (n = 13) zeigten höhere sternale IL-6-Konzentrationen als Patienten ohne Wundinfektion (n = 26) ($p < 0,001$). Patienten mit Sternuminfektion zeigten schon vor der klinischen Diagnose der Sternuminfektion (n = 13) höhere IL-6-Konzentrationen als Patienten ohne Wundinfektion (0,024).

Die postoperative lokale IL-6-Konzentration kann dazu beitragen, frühzeitig zwischen einer nichtinfektiösen Wundsekretion und einer Infektion zu differenzieren, ersetzt aber nicht die konventionelle klinische Diagnostik.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2010

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | EINFÜHRUNG..... | 1 |
| 1.1 | Postoperative sternale Wundinfektion..... | 1 |
| 1.1.1. | Definition, Klassifikation und Epidemiologie | 1 |
| 1.1.2. | Ätiologie, Pathogenese und Keimspektrum..... | 3 |
| 1.1.3 | Risikofaktoren..... | 4 |
| 1.1.4 | Diagnostik und Therapie..... | 6 |
| 1.1.5 | Prognose und intensivmedizinische Bedeutung der postoperativen Wundinfektion..... | 8 |
| 1.2 | Lokale Inflammation und Infektion..... | 8 |
| 1.2.1 | Definition der lokalen Inflammation, der lokalen Infektion und der Kolonisation am Beispiel der postoperativen Wundinfektion..... | 9 |
| 1.3 | Sepsis..... | 9 |
| 1.3.1 | Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Sepsis..... | 9 |
| 1.3.2 | Pathophysiologie der Entzündungsreaktion..... | 12 |
| 1.3.3 | Entzündungsparameter..... | 13 |
| 1.4 | Interleukin-6..... | 14 |
| 1.4.1 | Biochemie und Physiologie..... | 14 |
| 1.4.2 | Bedeutung von IL-6 für die Pathophysiologie der lokalen Inflammation und Infektion..... | 15 |
| 1.4.3 | Aussagekraft von Interleukin-6 bei entzündlichen Prozessen..... | 16 |
| 1.4.4 | Messmethoden..... | 17 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2. | FRAGESTELLUNGEN..... | 18 |
| 3. | MATERIAL / METHODEN..... | 18 |
| 3.1 | Material..... | 18 |
| 3.1.1 | Verwendete Materialien und Geräte auf der Intensivstation..... | 18 |
| 3.1.2 | Verwendete Materialien und Geräte im Labor..... | 19 |
| 3.2 | Methoden..... | 20 |
| 3.2.1 | Auswahl des Patientenkollektivs..... | 20 |
| 3.2.2 | Probengewinnung, Lagerung und Transport der Proben..... | 22 |
| 3.2.3 | Bestimmung von Interleukin-6 im Serum und im lokalen Wundsekret Nachweisgrenze für Interleukin-6..... | 23 |
| 3.2.4 | Statistik..... | 24 |
| 4. | ERGEBNISSE..... | 25 |
| 4.1 | Patientenkollektiv..... | 25 |
| 4.2 | Analysierte Parameter der Infektions- und Kontrollgruppe...26 | |
| 4.2.1 | Lokale Interleukin-6-Konzentrationen in der Infektions- und in der Kontrollgruppe..... | 26 |
| 4.2.2 | Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl)..... | 31 |
| 4.2.3 | Medizinische Grunddaten der Patienten, Komorbiditäten, Scores, infektiologische Parameter und analysierte Parameter der Diagnose- und Therapie | 35 |
| 4.2.4 | Fallbeispiel..... | 38 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.3 | Subgruppenanalyse der Infektionsgruppe vor Diagnose der Infektion..... | 39 |
| 4.3.1 | Lokale Interleukin-6-Konzentrationen..... | 39 |
| 4.3.2 | Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6,C-reaktives Protein und Leukozytenzahl)..... | 41 |
| 4.3.3 | Systemische Entzündungsreaktionen in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung..... | 46 |
| 4.4 | ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE..... | 47 |
| 5. | DISKUSSION..... | 48 |
| 5.1 | Studienaufbau und Methodik der Datengewinnung | 48 |
| 5.1.1 | Patientenkollektiv..... | 48 |
| 5.1.2 | Gewinnung, Lagerung und Transport der Proben..... | 49 |
| 5.1.3 | Laborchemische Bestimmung von Interleukin-6 im Serum und im Wundsekret..... | 50 |
| 5.2 | Analysierte Parameter aller Gruppen..... | 51 |
| 5.2.1 | Lokale IL-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe..... | 51 |
| 5.2.2 | Lokale IL-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe vor Diagnose der Infektion..... | 55 |
| 5.2.3 | Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl) in der Infektionsgruppe..... | 56 |
| 5.2.4 | Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl) in der Infektionsgruppe vor Diagnose..... | 57 |
| 5.2.5 | Medizinische Grunddaten der Patienten, Komorbiditäten und infektiologische Parameter in der Infektionsgruppe..... | 58 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 6. | SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK..... | 61 |
| 7. | LITERATURVERZEICHNIS..... | 64 |
| 8. | LEBENS LAUF..... | 86 |
| 9. | DANKSAGUNG..... | 89 |
| 10. | ANHANG..... | I |
| 10.1 | Abbildungsverzeichnis..... | II |
| 10.2 | Tabellenverzeichnis..... | III |
| 10.3 | Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 10.4 | Studienprotokoll..... | VI |
| 10.5 | Aufklärungsbogen..... | XIV |
| 10.6 | Einwilligung..... | XVII |

1. EINFÜHRUNG

1.1 Postoperative sternale Wundinfektion

1.1.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie

Die Definition und Klassifikation der postoperativen sternalen Wundinfektion erfolgt nach den Richtlinien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (60). Nach den CDC-Kriterien tritt die Wundinfektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auf und scheint mit ihr in Verbindung zu stehen. Die Klassifikation der postoperativen Wundinfektion erfolgt nach der Tiefe der Infektion (60). Eine oberflächliche Wundinfektion wird von einer tiefen Infektion unterschieden, die ihrerseits von einer Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet abgegrenzt wird. Die Kriterien, die zur Diagnose und Klassifikation einer postoperativen Wundinfektion verwendet werden, basieren auf den folgenden Parametern:

- Absonderung eines eitrigen Sekrets aus der Wunde oder aus einer Drainage, die Zugang zu einem tiefer gelegenen Raum oder Organ hat.
- Lokale klinische Entzündungszeichen (Dolor, Calor, Rubor, Tumor)
- Mikrobiologischer Keimnachweis
- Diagnose einer postoperativen Wundinfektion durch den behandelnden Arzt.

Die Klassifikation der postoperativen Wundinfektion nach den CDC-Kriterien ist in Tabelle 1 im Detail dargestellt.

| A 1 Oberflächliche postoperative Wundinfektion | A 2 Tiefe postoperative Wundinfektion | A 3 Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet |
|--|---|--|
| <p>- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach Operation.</p> <p>- Betrifft nur Haut oder subkutanes Gewebe</p> <p>- Erfüllung eines der folgenden Kriterien:</p> <p>1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision</p> <p>2. Kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder einer Gewebekultur von der oberflächlichen Inzision</p> <p>3. Eines der folgenden Zeichen :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Schmerz oder Überempfindlichkeit · lokalisierte Schwellung · Rötung oder Überwärmung · Der Chirurg öffnet die Wunde bewusst, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor <p>4. Diagnose des Chirurgen</p> | <p>- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach Operation (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen) .</p> <p>- Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen</p> <p>- Erfasst Faszien- und Muskelgewebe</p> <p>- Erfüllung eines der folgenden Kriterien:</p> <p>1. Eitrige Sekretion aus dem tiefen Einschnitt, aber nicht aus dem Organ beziehungsweise Raum, dies gehört zur Kategorie A 3</p> <p>2. Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der folgenden Symptome hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber (> 38 °C) - Lokalisierter Schmerz oder Empfindlichkeit, es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor <p>3. Ein Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion sind bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich</p> <p>4. Diagnose des Chirurgen</p> | <p>- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach Operation (innerhalb von einem Jahr, wenn Implantat in situ belassen) .</p> <p>- Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen</p> <p>- Erfasst Organe und Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde</p> <p>- Erfüllung eines der folgenden Kriterien:</p> <p>1. Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem tiefen Organ oder Raum hat</p> <p>2. Isolierung eines Mikroorganismus aus steriler entnommener Flüssigkeit (beziehungsweise Wundabstrich) oder Gewebekultur aus einem tiefen Organ oder Raum</p> <p>3. Ein Abszess oder sonstige Zeichen einer Infektion sind bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich</p> <p>4. Diagnose des Chirurgen</p> |

Tabelle 1. Klassifikation der postoperativen Wundinfektion, modifiziert nach (60)

Die postoperative Wundinfektion ist mit 15,1 % aller nosokomialen Infektionen die dritthäufigste nosokomiale Infektion (118).

In Deutschland wurde 1997 das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) gegründet. Es ist ein gemeinsames Projekt des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Krankenhaushygiene und des Robert-Koch-Instituts (RKI). Mit diesem System gelingt eine systematische Erfassung von postoperativen Wundinfektionen in den verschiedenen chirurgischen Disziplinen. Nach diesem System werden somit auch die postoperativen sternalen Wundinfektionen erfasst (64). Die Inzidenz der postoperativen sternalen Wundinfektion wird in der Literatur mit 0,75 % - 4,3 % angegeben (15; 19; 52; 64; 100; 113; 120; 124; 135).

In Deutschland ergibt sich nach dem OP-KISS-System eine Inzidenz der sternalen Wundinfektion von 2,23 % für den Zeitraum Januar 2003 bis Dezember 2007 (64). Nach einer amerikanischen Studie von Sharma et al. (124), bei der über einen Zeitraum von 42 Monaten das Auftreten von sternalen Wundinfektionen nach Bypass-Operationen beobachtet wurde, lag die Inzidenz der sternalen Wundinfektion bei 3,5 %. Die Letalität bei postoperativen, sternalen Wundkomplikationen wird in verschiedenen Studien mit 2,6 % bis über 50 % angegeben (26; 35; 95; 117; 124). Oberflächliche sternale Wundinfektionen sind häufiger als tiefe sternale Wundinfektionen (52; 124), ein weiterer Begriff für diese Form der Wundkomplikation ist die postoperative Mediastinitis.

1.1.2 *Ätiologie, Pathogenese und Keimspektrum*

Sternale Wundinfektionen treten häufig nach Herzoperationen auf, in deren Rahmen das Sternum längs durchgesägt wird.

Nach Abschluss der Operation im Mediastinum wird das eröffnete Sternum durch 4 – 5 Drahtnähte verschlossen. Die Blutversorgung des Sternums erfolgt über die Arteriae mammae internae (25; 74; 76), die teilweise zur Anlage eines aortocoronaren Bypasses verwendet werden (76). Dies begünstigt eine ischämische Osteomyelitis, die als Hauptursache für die postoperative sternale Wundinfektion postuliert wird (96). Durch die Osteomyelitis lockert sich die

Drahtfixierung in der betroffenen Region des Brustbeins. Als Folge entsteht eine sternale Instabilität. Die Drähte führen zu Inzisionen der Haut. Studien und Experimente zur Erforschung der Anatomie der Arteria mammaria interna am menschlichen Leichnam zeigten die Rolle der Arterie in der Blutversorgung des Sternums. Diese Studien unterstützen die Theorie, dass eine Beeinträchtigung der Wundheilung im Operationsgebiet auf eine Ischämie zurückgeführt werden kann (25; 74; 76). Versuchsreihen im Tiermodell zum Thema „Blutfluss im postoperativen Sternum“ unterstützen ebenfalls die oben genannte Theorie (123). Ein anderes Modell zur Ätiologie der postoperativen Wundinfektion geht von einer inadäquaten Brustbeinfixierung am Ende der Operation als primärer Ursache für die Entwicklung der Wundinfektion aus (96; 106). Die hieraus resultierende sternale Instabilität führt zur Dehiszenz der Haut, so dass sich die offene Wunde sekundär infizieren kann. Infiziertes Material kann somit entgegengesetzt zur Wundoberfläche in das Mediastinum eindringen. Eine Studie von Ozaki et al. am Leichen-Sternum hat gezeigt, dass eine Drahtfixierung des Brustbeins eine geringere Stabilität vermittelt als die Plattenosteosynthese (107). Ottino et al. sehen ebenfalls die sternale Drahtfixierung als Risikofaktor für die Entstehung einer Wundinfektion an (106).

Die Literatur zeigt das Vorherrschen von grampositiven Keimen in der infizierten sternalen Wunde. Staphylokokken (130; 131; 133), gefolgt von Enterokokken, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa und Propionibacterium acnes sind im Wundgebiet zu finden (19; 131).

Das Intervall zwischen der chirurgischen Intervention und der Entwicklung der Wundkomplikation ist bei Koagulase-negativen Staphylokokken besonders kurz, bei Staphylococcus aureus hingegen sehr lang.

1.1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren der postoperativen sternalen Wundinfektion können in drei Gruppen eingeteilt werden, die Gruppe der präoperativen, perioperativen und postoperativen Risikofaktoren (Tabelle 2). Zu den präoperativen Faktoren gehören Grundkrankheiten wie eine chronische Niereninsuffizienz (15) oder

eine arterielle Verschlusskrankheit (7) und Lebensgewohnheiten, die zu einer Wundheilungsstörung führen können.

Der operative Eingriff, seine Dauer und mögliche Komplikationen können intraoperative Risikofaktoren bedingen. Notfallmäßige Operationen (15; 35), eine verlängerte Operationsdauer (35; 86) sowie Blutverluste und Transfusionen (86; 148) gelten als perioperative Risikofaktoren. Postoperative Risikofaktoren, die den Wundheilungsprozess behindern können, sind eine Reexploration des Thorax (15; 35; 128), eine verlängerte künstliche Beatmung (35) und ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation (26; 35). In der Literatur werden das Tracheostoma (40), die geschlossene Herzdruckmassage (15) und die Dialyse (15) als weitere postoperative Risikofaktoren genannt. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die genannten Risikofaktoren.

| Präoperative Risikofaktoren | Perioperative Risikofaktoren | Postoperative Risikofaktoren |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - höheres Lebensalter (15; 19; 26) - Adipositas (7; 147; 148; 150) - Diabetes mellitus (7; 19; 35; 82; 100; 120; 147; 148; 150) - Nikotinabusus (69) - COPD (26; 147) - chronische Niereninsuffizienz (15) - niedrige kardiale Ejektionsfraktion (26) - arterielle Verschlusskrankheit(7) - arterielle Hypertonie (69) - Intervall zwischen stationärer Aufnahme und operativem Eingriff (26; 106) - große Mammae (22) - nasale Besiedlung mit Staphylococcus aureus (73) - weibliches Geschlecht (128) - männliches Geschlecht (19) | <ul style="list-style-type: none"> - Notoperation (15; 35) - verlängerte Operationsdauer (35; 86) - Blutverluste und Transfusionen (86; 148) -Verwendung der Arteriae thoracicae internaes als aortokoronarer Bypass (7; 69; 76; 86; 148) - paramediane Sternotomie (149) | <ul style="list-style-type: none"> - Reexploration des Thorax (15; 35; 128) - lange Beatmungsdauer (35) - langer Aufenthalt auf der Intensivstation (26; 35) -Tracheostoma (40) - geschlossene Herzdruckmassage (15) - postoperative Dialyse (15) |

Tabelle 2. Risikofaktoren für postoperative sternale Wundinfektionen.

1.1.4 Diagnostik und Therapie

Die Diagnose der postoperativen sternalen Wundinfektion erfolgt nach den publizierten Richtlinien der CDC (88; 122). Bei der Therapie der Wundheilungsstörungen am Brustbein können bezüglich der Ausprägung der Infektion zwei Gruppen unterschieden werden. Die oberflächlichen Wundheilungsstörungen werden häufig durch eine Wunddrainage und eine Antibiose erfolgreich behandelt, sie bedürfen allerdings einer engmaschigen Kontrolle. Die antibiotische Therapie sollte systemisch erfolgen und zu Beginn ein breites Erregerspektrum abdecken (152). Bei tiefen Wundkomplikationen

des Sternums muss eine komplexe Therapie erfolgen, die operative Maßnahmen beinhaltet (30). Zu den allgemeinen Prinzipien der operativen Wundsanierung gehört das Wunddébridement. Es umfasst die Entfernung des infizierten und nekrotischen Gewebes als Fundament der weiteren Therapie (108; 113). Ist das Brustbein nach einer tiefen Infektion noch intakt, so kann die Operationsmethode der sternalen Reverdrahtung angewendet werden. Nach dem Wunddébridement und einer mediastinalen Spülung wird das Sternum erneut mit Drahtzerklagen fixiert (7). Beim fragmentierten Sternum stehen andere Refixationsverfahren zur Verfügung, wie zum Beispiel die Methode nach Robicsek (116; 132). Bei einer Osteomyelitis oder stark purulentem sternalen Exsudat ist eine Erhaltung des Knochens meist nicht möglich. In diesen Fällen wird eine Revision der Wunde mit Plastiken durchgeführt. Die am häufigsten verwendeten Methoden sind die Omentum-majus-Plastik und die Musculus-pectoralis-major-Plastik (87). Die besseren Behandlungsergebnisse können mit der Omentum-majus-Plastik erzielt werden (87). Lopez-Monjardin et al. zeigten, dass 28,6 % der 21 Patienten ihrer Studie, die mit der Pectoralis-major-Plastik therapiert wurden, eine postoperative Sepsis entwickelten. In der Omentum-majus-Gruppe (12 Patienten) wurde keine Sepsis diagnostiziert ($p < 0,05$) (87). Bei der Omentum-majus-Plastik konnten 100 % der Infektionen effektiv therapiert werden. In der Pectoralis-major-Gruppe gelang dies bei 71,5 % (87). Nach einer Studie von Milano lag die postoperative Sterblichkeit in der Omentum-majus-Gruppe bei 4,8 % und in der Pectoralis-major-Gruppe bei 10,5 % (95). Die Plastiken dienen dazu, den durch das Débridement des Sternums entstandenen Leerraum auszufüllen und die Neovaskularisation zu fördern. (97). Ein System, das Mitte der neunziger Jahre von Argenta et al. entwickelt wurde, ist die Wundtherapie mit Hilfe einer Vakuumpumpe „Vac“ (Vacuum-assisted closure) (8). Dieses System arbeitet mit einem negativen Druck, der auf die infizierte Wunde einwirkt (71). Es ist beschrieben, dass die VAC-Therapie auf verschiedenen Wegen die Wundheilung fördert. Sie beschleunigt die Neubildung von Gewebe und vermindert die Keimdichte der Wundoberfläche (99). Durch die Behandlung wird auch die Durchblutung in der Peripherie der Wunde gesteigert (140).

Friberg et al. zeigten 2007, dass die Inzidenz der postoperativen sternalen Wundinfektion durch prophylaktische lokale Applikation von Gentamicin gesenkt werden kann. Bei diesem Verfahren werden Gentamicin-getränkte Schwämmchen intraoperativ zwischen die beiden Hälften des Sternums gebracht, bevor der Knochen fixiert wird (42).

1.1.5 Prognose und intensivmedizinische Bedeutung der postoperativen sternalen Wundinfektion

Neben der hohen Letalität der postoperativen sternalen Wundinfektion (Abschnitt 1.1.1) ist die postoperative sternale Wundinfektion zudem mit einer erhöhten Morbidität bei den überlebenden Patienten verbunden (46). Als Beispiel dient hier eine Studie von Landes et al.: sie zeigte, dass bei 17,5 % aller Patienten, die bereits wegen einer Sternuminfektion operiert wurden, weitere Behandlungen der sternalen Infektion, wie erneute Operationen, durchgeführt werden mussten (79). Die postoperative Wundinfektion führt zu einem längeren Krankenhausaufenthalt (86) (tiefe sternale Wundinfektion 47 Tage, oberflächliche sternale Wundinfektion 33 Tage und Kontrollgruppe von Patienten ohne Wundinfektion 12 Tage Aufenthalt im Krankenhaus) (23) und erhöhten Behandlungskosten im Krankenhaus (30000 \$ für Patienten mit sternaler Wundinfektion und 15000 \$ für Patienten ohne Infektion) (133). Auch das Langzeitüberleben der betroffenen Patienten ist vermindert (86). Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten mit Wundinfektion bei 75 % (86), bei Patienten ohne sternale Wundinfektion liegt sie bei 90,6 % (12).

1.2 Lokale Inflammation und Infektion

Die postoperative sternale Wundinfektion ist eine zunächst lokale entzündliche Reaktion des Organismus auf Mikroorganismen, die sich zu einem systemischen inflammatorischen Geschehen ausweiten kann.

1.2.1 Definition der lokalen Inflammation, der lokalen Infektion und der Kolonisation am Beispiel der postoperativen sternalen Wundinfektion

Die lokale Inflammation ist eine physiologische Schutzantwort des Organismus auf schädigende Einflüsse. Sie ist die Folge einer Aktivierung des Immunsystems und geht in der Regel mit der Entwicklung von klinischen Entzündungszeichen (Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz) einher (32). Unter einer lokalen Infektion sind die Ansiedlung, das Wachstum und die Vermehrung von Mikroorganismen in oder an einem Makroorganismus mit nachfolgender Abwehr- und/oder geweblicher Schädigungsreaktion desselben zu verstehen. Die Kolonisation ist definiert als eine Dauerbesiedlung der Haut und der Schleimhäute mit Mikroorganismen. Sie stellt den ersten Schritt in der Pathogenese der postoperativen Wundinfektion dar (49).

Eine postoperative Wundinfektion kann lokal begrenzt bleiben, sich aber auch bis zum Krankheitsbild der Sepsis ausweiten (31).

1.3 Sepsis

Die Sepsis ist eine gefürchtete Komplikation der lokalen postoperativen Wundinfektion mit Letalitätsraten von > 50 % (3), wenn sie bis zur schweren Sepsis oder zum septischen Schock fortschreitet.

1.3.1 Definition, Klassifikation und Epidemiologie der Sepsis

Die aktuellen Definitionen der Sepsis beruhen auf einer Konsensuskonferenz von 1991 (Tabelle 3). Die Mitglieder der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine schlugen Definitionen vor, die der Standardisierung der Terminologie dienen sollten und die dem Wissen über die Rolle der systemischen Entzündungsreaktion Rechnung tragen. Durch die einheitliche Verwendung von Begriffen, wie zum Beispiel der Sepsis, sollte ermöglicht werden, Verunsicherungen in der Kommunikation bei Klinikpersonal und Wissenschaftlern zu vermeiden.

Die entzündliche Reaktion des Körpers auf einen Insult kann auch ohne das Vorliegen einer Infektion ablaufen. Die Mitglieder der Konsensuskonferenz bezeichneten diese Reaktion als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Man findet sie bei nichtinfektiösen Pathologien wie Ischämie, Verletzungen, Pankreatitis oder bei polytraumatisierten Patienten. Ist das SIRS Resultat einer Infektion, so liegt nach Definition der Konsensuskonferenz eine Sepsis vor. Begriffe wie das Sepsis-Syndrom oder die Septikämie finden heute kaum mehr Verwendung (5).

| Begriffe | Definitionen |
|-------------------|---|
| SIRS | Mindestens zwei der folgenden Kriterien : <ul style="list-style-type: none"> - Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C - Herzfrequenz > 90 Schläge/min - Atemfrequenz > 20 Atemzüge/min oder Hyperventilation mit einem arteriellen Kohlendioxidpartialdruck < 32 torr - Leukozytose > 12.000 Zellen/mm³, Leukopenie < 4000 Zellen/mm³ oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten |
| Sepsis | Infektion und mindestens zwei der SIRS-Kriterien |
| schwere Sepsis | Sepsis mit Organdysfunktion, Hypotension (< 90 mmHg oder Blutdruckabfall > 40 mmHg) oder Perfusionsstörungen |
| septischer Schock | Kriterien der schweren Sepsis mit einer Hypotension, die nicht auf eine adäquate Volumentherapie anspricht. Auch bei Patienten, deren Hypotension mit vasoaktiven Substanzen therapiert wird, die allerdings Zeichen einer Hypoperfusion und Einschränkungen der Organfunktion aufweisen, liegt ein septischer Schock vor. |

Tabelle 3: Definitionen des SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks, modifiziert nach (5)

Brunkhorst et al. untersuchten die Epidemiologie der schweren Sepsis und des septischen Schocks an 454 Intensivstationen in Deutschland im Zeitraum eines Jahres (SepNet-Studie) (20). Die Studie zeigte eine Prävalenz der Sepsis von 12 % sowie eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11 % bei einem Patientenkollektiv von 3877 Patienten (20). Die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schock wird in dieser Studie auf

110/100000 Einwohner geschätzt. Sie ist vergleichbar mit der Inzidenz eines Myokardinfarktes (143/100000) (20).

Jean-Louis Vincent et al. untersuchten im Jahre 2002 über einen kürzeren Zeitraum (15 Tage) die Epidemiologie der Sepsis in verschiedenen Krankenhäusern in Europa unter Einschluss aller Stationen der Krankenhäuser. Es nahmen 23 europäische Länder an der sogenannten SOAP-Studie teil. Es wurden 3147 Patienten eingeschlossen. In Deutschland lag die Prävalenz der Sepsis bei 31% und der schweren Sepsis bei 24%. In den übrigen 22 europäischen Ländern lag die Sepsisprävalenz bei 23 % und die Prävalenz der schweren Sepsis bei 27%. Abbildung 1 zeigt einen Vergleich der Prävalenz der Sepsis und schweren Sepsis zwischen Deutschland und den übrigen 22 europäischen Ländern.

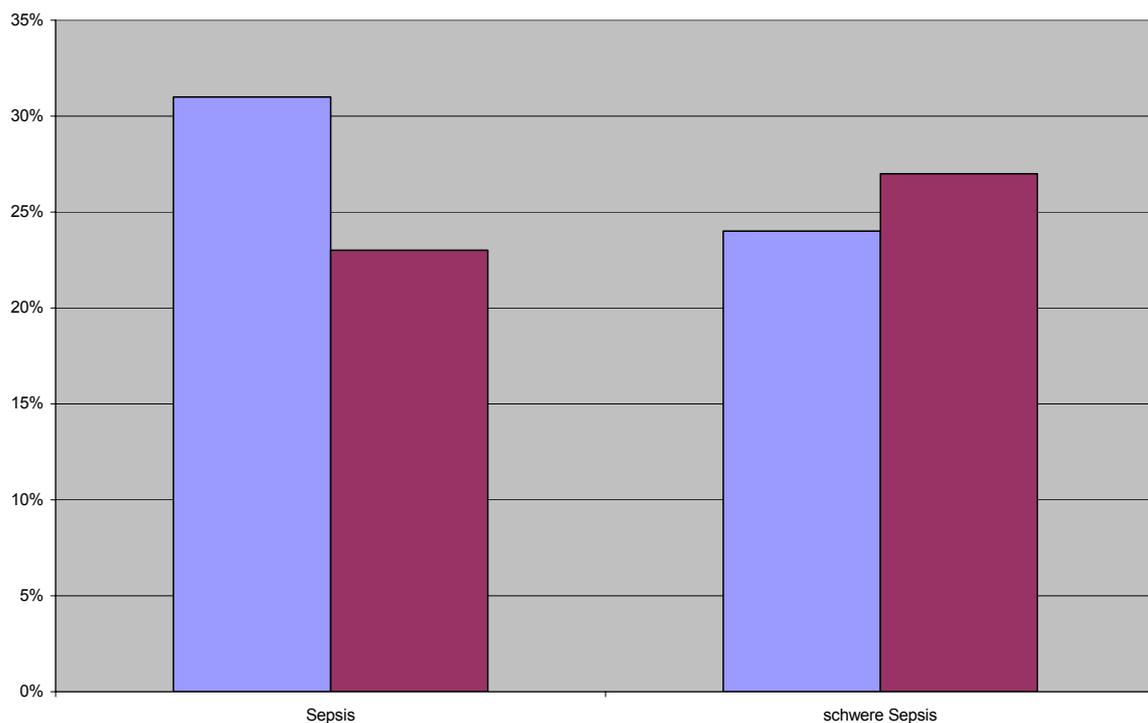


Abbildung 1. Prävalenz der Sepsis und der schweren Sepsis in Deutschland (blau) und 22 weiteren europäischen Ländern (lila), modifiziert nach (139).

Die Abbildung zeigt eine höhere Prävalenz der Sepsis und eine geringere Prävalenz der schweren Sepsis in Deutschland im Vergleich mit 22 weiteren europäischen Ländern.

Die Letalität für eine schwere Sepsis und einen septischen Schock liegt nach der in Deutschland durchgeführten SepNet-Studie bei 54% (20).

1.3.2 Pathophysiologie der Entzündungsreaktion

Eine Entzündungsreaktion kann sowohl durch eine durch eine Infektion, als auch durch eine nicht infektiöse Ursache, wie zum Beispiel Verbrennungen, Bestrahlungen, Traumen oder auch Autoimmunreaktionen bedingt sein.

Bei einer Sepsis triggern Pathogene und ihre Produkte im Rahmen einer Infektion eine systemische Entzündungsreaktion. Auch eine ursprünglich lokal begrenzte Infektion wie die sternale Wundinfektion kann sich zu einer Sepsis entwickeln, wenn sie durch das Immunsystem nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.

Die Reaktion des Organismus auf eine Infektion ist in die angeborene Immunabwehr und die verzögert ablaufende erworbene Immunantwort gegliedert (65). Die Zellen der angeborenen Immunabwehr, vor allem Makrophagen und neutrophile Granulozyten, bilden die erste Verteidigungslinie gegen Mikroorganismen (65).

Es kommt zunächst zu einer Aktivierung immunkompetenter Zellen des angeborenen Immunsystems über erregerassoziierte Liganden.

Zu den erregerassoziierten Liganden zählen unter anderem Bestandteile der bakteriellen Zellwand, Exotoxine und bakterielle DNS (Desoxyribonukleinsäure). Die Interaktion der Liganden mit den Zellrezeptoren führt vor allem zu einer Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, die mit der Synthese und systemischen Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, zu denen auch Zytokine wie Interleukin-6 gehören, beginnen. Es kann hier die Gruppe der proximalen von der Gruppe der distalen Zytokine unterschieden werden. Zu der Gruppe der proximalen Zytokine zählen TNF- α (Tumornekrosefaktor alpha) und IL-1 (Interleukin 1). IL-6 und IL-8

(Interleukin 8) zählen zu der Gruppe der distalen Zytokine (78). Kuhns et al. bestimmten in einer Studie die Konzentration der genannten Mediatoren im Blut nach der Injektion von bakteriellem Endotoxin. Es zeigte sich, dass TNF- α 1,5 bis 2 Stunden nach der Injektion die maximale Konzentration erreichte. Ein signifikanter Anstieg der IL-1-Konzentration wird nach zwei Stunden beobachtet und die Konzentration von IL-6 sowie von IL-8 erreicht nach zwei bis vier Stunden ihr Maximum (78). Die proinflammatorischen Zytokine aktivieren in ihrer Funktion als Modulatoren der Entzündungsreaktion den Arachidonsäuremetabolismus (47), das Gerinnungssystem (134) und das Komplementsystem (98).

Auf diese erste Antwort des Immunsystems folgt eine antiinflammatorische Reaktion, auch CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) genannt, die wahrscheinlich eine Überreaktion des Immunsystems verhindern soll (18). Der IL-1-Rezeptor-Antagonist, lösliche TNF- α -Rezeptoren und Zytokine, wie IL-10 (Interleukin 10), IL-2 (Interleukin-2) und IL-4 (Interleukin-4) sind an dieser Reaktion beteiligt (28; 29; 89; 129). Gérard et al. zeigten, dass IL-10 die Konzentration von TNF- α im Blut senken kann (45). Die Mediatoren des CARS können im Einzelfall zu einer ausgeprägten Anergie führen. Die Steigerung des ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und des Cortisolspiegels im Blut sind Bestandteil der antiinflammatorischen Reaktion (110). Nach Winiski et al. vermindern Glukokortikoide die Lymphozytenproliferation (111; 145). Patienten, die zwischen pro- und antiinflammatorischen Phasen hin und her schwanken, zeigen nach Bone et al. ein MARS (mixed antagonistic response syndrome) (18).

1.3.3 Entzündungsparameter

In der Arbeit wurden außer IL-6 auch die Entzündungsparameter CRP und die Leukozytenzahl untersucht.

Bei einer Entzündungsreaktion, wie zum Beispiel der Sepsis oder einem SIRS zeigt sich eine Leukozytose (> 12.000 Zellen/ mm^3) oder eine Leukopenie (< 4000 Zellen/ mm^3), wobei in der Frühphase des SIRS eine Verminderung des zirkulierenden Granulozytenpools beobachtet wird (138). Die Bestimmung der

Leukozytenzahl im Blut hilft nicht, zwischen einer Infektion und einem nicht infektiösen Geschehen zu differenzieren, da auch bei nicht durch eine Infektion bedingten Entzündungsreaktionen eine Leukozytose oder eine Leukopenie auftreten kann (5). Das CRP (C-reaktives Protein) gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und wird in der Leber gebildet. Die Bildung des Proteins wird von IL-6, dem führenden Untersuchungsobjekt dieser Studie, induziert.

Es hat eine valide Aussagekraft für die Diagnosestellung, Verlaufs- und Therapiekontrolle von Entzündungsaktivitäten (138). Der Referenzwert für das CRP liegt bei bis zu 0,5 mg/dl (63). CRP zeigt einen Anstieg der Serumkonzentration etwa 6 Stunden nach Induktion z. B. durch eine Infektion (141). Das CRP wird langsam abgebaut und hat eine Halbwertszeit von 19 Stunden (141). Im Rahmen eines SIRS haben CRP-Spiegel über einem Cut-off-Wert von 50 mg/l eine Spezifität von 72% und eine Sensitivität von 86% für eine Sepsis bei dokumentiertem Keimnachweis (114). Die Bestimmung der systemischen CRP-Konzentration ist wenig hilfreich bei der Differenzierung zwischen einer infektiösen und nicht infektiösen Entzündungsreaktion (21). Interleukin-6 als Entzündungsparameter wird in Abschnitt 1.4 näher erläutert.

1.4 Interleukin-6

1.4.1 Biochemie und Physiologie

Interleukin-6 ist ein Zytokin mit einem Gewicht von 26 kDa (151), dessen genetische Information nach Ferguson-Smith et al. auf dem Chromosom 7 p15 – p21 liegt (38). Vor seiner Umbenennung in Interleukin-6 im Jahre 1987 durch Garman et al. waren seine biologischen Wirkungen unter den Bezeichnungen BSF-2 (B cell stimulatory factor-2) (51) und IFN- β 2 (Interferon- β 2) (151) bekannt.

Produziert wird IL-6 von Monozyten und Makrophagen im Rahmen der Entzündungsreaktion (siehe 1.3.3). Stimuliert wird die IL-6-Produktion durch LPS (Lipopolisaccharid-Binding-Protein), Interleukin-1 beta und TNF alpha (57). Weiterhin sind T- und B-Zellen (41; 61), Keratinozyten (13), Fibroblasten (143) und Endothelzellen (84) zu einer IL-6-Produktion fähig.

IL-6 existiert in mehreren molekularen Formen. Die Mitglieder dieser IL-6 Familie definieren sich unter anderem über die Nutzung einer gemeinsamen Rezeptoruntereinheit, dem 130 kDa schweren Glykoprotein (gp 130) (83). Hibi et al. zeigten 1990, dass gp 130 eine Rolle in der Signaltransduktion spielt (56). IL-6 ist ein endogenes Pyrogen. Es induziert über Interaktionen am Hypothalamus eine Temperaturerhöhung (66) und induziert die Akute-Phase-Reaktion durch Einwirkung auf die Hepatozyten. Hierbei wird die Synthese der Akute-Phase-Proteine eingeleitet, ein Beispiel ist die Bildung des CRP (C-reaktives-Protein) (67). IL-6 stimuliert das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (85) und fördert das Wachstum und die Differenzierung von T- und B-Zellen (68).

Harbarth et al. zeigten für die IL-6-Konzentration im Serum von gesunden Probanden Werte zwischen 2,6 pg/ml und 11,3 pg/ml (51).

IL-6 erscheint innerhalb kürzester Zeit nach Antigenkontakt im Serum und erreicht nach etwa vier Stunden ein Maximum (78). Das Zytokin ist 24 Stunden nach Antigenkontakt noch nachweisbar (146). Die biologische Halbwertszeit des Interleukin-6 beträgt 1 - 2 Stunden (102).

1.4.2 Bedeutung von IL-6 für die Pathophysiologie der lokalen Inflammation und Infektion

IL-6 spielt eine Rolle beim Übergang von der angeborenen zur erworbenen Immunantwort, denn das Zytokin führt bei einer lokalen Entzündungsreaktion zu einer Lymphozytenaktivierung (65). IL-6 fördert die Differenzierung von Lymphozyten zu TH2-Zellen (Typ2-T-Helferzellen) und somit die Bildung von Antikörpern bei der humoralen Immunantwort (67). Auf ruhende und aktivierte T-Lymphozyten wirkt IL-6 antiapoptotisch (77; 103). IL-6 fördert die Proliferation, Differenzierung und Polarisierung von T-Zellen sowie die Antikörpersekretion von B-Zellen (67; 70).

1.4.3 Aussagekraft von Interleukin-6 bei entzündlichen Prozessen

Interleukin-6 ist ein Zytokin, das Entzündungen anzeigt. Die IL-6 Konzentration im Blut ist sowohl bei nicht infektiösen inflammatorischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (104) und dem Morbus Crohn (10), als auch bei inflammatorischen Erkrankungen infektiöser Genese, wie der Sepsis (27; 51; 90; 121) erhöht.

Matsuzaki et al. fanden 1993 eine erhöhte IL-6-Konzentration in Plazenten von Frauen mit einer Chorioamnionitis im Vergleich zu Patientinnen ohne den Befund eines inflammatorischen Geschehens (91).

Nach einer Studie von Ribeiro-Rodrigues et al. weist Sputum von Patienten mit einer pulmonalen Tuberkulose eine höhere IL-6-Konzentration im Vergleich mit dem Sputum gesunder Probanden ohne den Befund eines entzündlichen Geschehens in der Lunge auf. Die IL-6-Konzentration steigt bei den betroffenen Patienten innerhalb der ersten vier Wochen bis auf 250 pg/ml an und bleibt auch in der folgenden Zeit erhöht bei Werten um 170 pg/ml (115). Herwig et al. beschrieben 2002 den Zusammenhang zwischen einer hohen IL-6-Konzentration im peritonealen Sekret und einer peritonealen Entzündung, durch eine Leckage einer kolorektalen Anastomos nach einem viszeralchirurgischen Eingriff bedingt (55). Die Studie zeigte signifikant höhere IL-6-Konzentrationen im peritonealen Sekret bei Patienten mit einer peritonealen Entzündungsreaktion im Vergleich zu Patienten ohne diese postoperative Komplikation. Fassbender et al. haben die Bedeutung von IL-6 bei subarachnoidaler Blutung und bei bakterieller Infektion untersucht (36; 37). Bei einer Meningitis ist die IL-6-Konzentration signifikant erhöht (36). Im Falle einer Subarachnoidalblutung, die zu einer lokalen Entzündungsreaktion führt findet sich ebenfalls eine erhöhte Konzentration der im Liquor bestimmten IL-6-Konzentration (37).

Ambrosch et al. (4) untersuchten in einer Studie aus dem Jahr 2008 den Zusammenhang der Konzentration von IL-6 in Wundsekreten von chronischen arteriellen und venösen Geschwüren und einer Infektion der Geschwüre mit einem oder mehreren Mikroorganismen (4). Ergebnis der Studie ist, dass die lokale Konzentration von IL-6 bei einer Infektion des Ulcus mit ≥ 2

Mikroorganismen erhöht ist im Vergleich zu einer Infektion des Ulcus mit einem Mikroorganismus ($p = 0,005$) (4).

1.4.4 Messmethoden

Für die Bestimmung der IL-6-Konzentration in biologischen Flüssigkeiten gibt es verschiedene Messmethoden. Zu den bekanntesten Verfahren zählen der biologische Assay und der Immunoassay. Bei den Immunoassays sind der Radioimmunoassay und der ELISA zu nennen, welcher den am häufigsten verwendeten Assay unter den immunologischen Messverfahren darstellt (62) und in dieser Studie angewendet wird. Diese Verfahren sind in Kapitel 3.2.4 näher beschrieben. Besondere Vorteile des ELISA liegen in der schnellen Durchführbarkeit und einer einfachen Handhabung. Weiterhin zeigt dieses Messverfahren ökonomische Vorteile, und es werden keine Zellkulturen für die Messung benötigt (62). Bei einem Bioassay dient biologisches Material als Indikatorsystem für Zytokine. Bei dem biologischen Material handelt es sich um Zelllinien, isoliertes Gewebe oder Tiermodelle (59; 62). Werden Zytokine zum Beispiel zu bestimmten Zelllinien gegeben, kann eine Reaktion der Zellen gemessen werden (54). Nachteile dieses Verfahrens sind ein Mangel an Spezifität der Indikatorzellen für bestimmte Zytokine und unterschiedliche Antworten der Zielzellen auf Zytokinapplikation. Weiterhin gibt es nur wenige Zelllinien, die ausschließlich auf ein bestimmtes Zytokin reagieren (62).

In der heutigen Zeit ist der Immunoassay das am häufigsten angewandte Messverfahren für Zytokine (62; 127) und wurde in dieser Studie angewandt.

In der Studie wurde IL-6 im Sternalsekret nach Sternotomie bestimmt, folgende Fragen sollten beantwortet werden.

2. FRAGESTELLUNGEN

- 1) Ist die Konzentration von Interleukin-6 im Wundsekret bei postoperativen Wundinfektionen erhöht gegenüber stark sezernierenden Wunden ohne Infektion?
- 2) Ist die Konzentration von Interleukin-6 im Wundsekret erhöht, bevor die Diagnose einer postoperativen Wundinfektion nach den CDC Kriterien gestellt wird?
- 3) Eignen sich systemisches Interleukin-6 sowie die systemischen Entzündungsparameter CRP und Leukozytenzahl als diagnostisches Instrument bei postoperativen Wundinfektionen?

3. MATERIAL / METHODEN

3.1 Material

3.1.1 Verwendete Materialien und Geräte auf der Intensivstation

Im Rahmen der Studie wurde postoperativ Wundsekret thorax- und herzchirurgischer Patienten der operativen Intensivstation gewonnen und analysiert. Zudem erfolgte die Gewinnung und Analyse von Blutproben der genannten Patienten. Ausschließlich Patienten nach Sternotomie wurden in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 5 werden die auf der Intensivstation verwendeten Geräte und Materialien aufgeführt.

| | |
|---|---|
| Verbandmaterial | Cutiplast – Steril (30 cm x 10 cm) der Firma smith & nephew |
| Lösungen und Proben | - 0,9 % NaCl-Lösung (10 ml) - postoperatives, sternales Wundsekret - Blutproben der Studienpatienten |
| Arbeitsmaterialien für die Probengewinnung | - Verbandschere - anatomische Pinzette - Nierenschale - Plastikbeutel (27 cm x 18 cm, 2300 ml) |
| Arbeitsmaterialien für die Dokumentation und Auswertung der gewonnenen Daten | - Protokollbogen (siehe Anhang) - Personal-Computer - Statistikprogramme (Excel®, SPSS®) |

Tabelle 4. Verwendete Materialien und Geräte auf der Intensivstation.

NaCl = Natriumchlorid

3.1.2 *Verwendete Materialien und Geräte im Labor*

Zur Bestimmung der Interleukin-6 (IL-6)-Konzentration im lokalen Wundsekret und im Blut wurde das Cobas-Core (Roche Deutschland Holding GmbH, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen) als Analysegerät verwendet. Für die Konzentrationsbestimmung wurde das Reagenz (IL-6-Antikörper) mit der Chargennummer 6-69-1 und eine Farblösung (TMB H₂O₂) benötigt. Die Bestimmung der CRP-Konzentrationen aus den Blutserumproben erfolgte mittels eines immunologischen Trübungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von CRP in Humanserum und –plasma (Test = Tina -quant a C-Reactive protein Gen.3) mit klinisch-chemischen Analysenautomaten von Roche (Roche/Hitachi 912,917, Modular P Geräte:ACN 210) (Roche Diagnostics GmbH, D-68296 Mannheim). Die Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut erfolgte durch die Fluoreszenz-Durchflusszytometrie. Als Gerät für die Durchflusszytometrie wurde die Sysmex, XE-2100 verwendet (Sysmex Deutschland GmbH Bornbach 1, 22848 Norderstedt). Weitere Materialien, die zur Anwendung kamen, sind in Tabelle 6 aufgeführt.

| | | |
|---|-------------------------|-----------|
| Greiner - Röhrchen | 115 mm x 30 mm | 50,0 ml |
| Greiner - Röhrchen | 40 mm x 10 mm x 5 mm | 2,0 ml |
| Kryobox | 136 mm x 136 mm x 50 mm | 924,0 ml |
| EDTA - Monovette | 92 mm x 16 mm | 9,0 ml |
| EDTA - Monovette | 66 mm x 11 mm | 2,7 ml |
| Eppendorf - Pipette | | 1000,0 µl |
| NaCl – Lösung (0,9 %), PBS | | 10,0 ml |
| Interleukin – 6 Antikörper (Biosource Europe SA B – 1400 Nivelles Belgium) | Chargennummer: 6-69-1 | |

Tabelle 5. Verwendete Materialien und Geräte im Labor.

PBS = phosphate buffered saline

3.2 Methoden

3.2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde auf der operativen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster durchgeführt. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission am 21.07.2006 unter dem Aktenzeichen 2006-246-f-S genehmigt.

Zu den Einschlusskriterien für die Aufnahme in das Studienkollektiv zählten:

Alter > 18 Jahre, Sternotomie, Intensivpatient, sternale oder thorakale Sekretion, Gewinnung von mindestens 3 Sekret und mindestens 3 Blutproben an 3 verschiedenen Tagen.

Gründe für den Ausschluss waren vor allem eine fehlende Einverständniserklärung der Patienten oder eine zu geringe Anzahl an gewonnenen Proben des sternalen Wundsekrets. Ein weiterer Ausschlussgrund war ein Fehlen der Einschlusskriterien oder das Aufweisen von Ausschlusskriterien. Zu den Ausschlusskriterien zählten: Schwangerschaft, Malignom, Autoimmunerkrankung, HIV/ Hepatitis, Sepsis/ SIRS präoperativ,

eine andere angeborene oder erworbene Immunschwäche, Alter < 18 Jahre, Organtransplantation, G-SCF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)-Therapie in den letzten 6 Monaten, Einnahme von Interferonen, Infliximabtherapie, Virustatikatherapie, Einnahme von Immunsuppressiva, Vorhandensein von chronischen Infektionen, Einnahme von Zytokinen innerhalb der letzten 6 Monate.

Rekrutierte Patienten oder deren gesetzliche Betreuer wurden über die Durchführung und die Zielsetzung der Studie aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt. Verstarb der Patient, wurden seine Daten ohne schriftliches Einverständnis im Einklang mit dem Votum der Ethikkommission in die Studie aufgenommen. Erfüllte ein Patient die genannten Kriterien, wurde ihm zur Anonymisierung der gewonnenen Daten ein Patientencode zugewiesen. In der Studie, die sich mit lokalgeweblicher Zytokinproduktion im Bereich von postoperativen Sternalwunden befasst, lautete die Codierung ZYKPCT – 1 – 00. Die Ziffer 1 steht dabei für die Untersuchung der Sternalwunden. 00 wurde als Platzhalter für die dem Patienten zugeteilte Nummer verwendet.

Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt:

- Infektionsgruppe
- Patienten mit nicht-infektiöser Wundsekretion
(Kontrollgruppe)

Eine separate Analyse erfolgte im Rahmen einer Subgruppenanalyse der Infektionsgruppe mit Patienten vor der Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion (Infektionsgruppe vor Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion)

Die Infektionsgruppe umfasst alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine postoperative sternale Wundinfektion entwickelt haben. Die Infektionsgruppe vor Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion umfasst alle Patienten der Infektionsgruppe vor Diagnose der sternalen Wundinfektion. Die Kontrollgruppe umfasst alle Patienten, die während der Beobachtung zu keinem

Zeitpunkt eine postoperative sternale Wundinfektion entwickelten. Patienten der Infektionsgruppe, die einen Anstieg der IL-6 Konzentration im lokalen Wundsekret am Tag der Diagnose einer sternalen Wundinfektion oder in unmittelbarem zeitlichen Abstand zum Tag der Diagnosestellung zeigten, wurden als IL-6-Responder bezeichnet. Patienten der Infektionsgruppe, bei denen dieser Anstieg nicht beobachtet werden konnte, wurden als IL-6-Non-Responder bezeichnet. Die an der Behandlung und Betreuung des Patienten beteiligten Mitarbeiter des Klinikums (Ärzte/Ärztinnen, Schwestern/Pfleger, Mitarbeiter in der Verwaltung) waren zu keiner Zeit über die lokal gemessenen Interleukin-6-Konzentrationen informiert.

Die Studie wurde doppelblind in Form einer Beobachtungsstudie durchgeführt.

3.2.2 Probengewinnung, Lagerung und Transport der Proben

Den Patienten der operativen Intensivstation wurde im Rahmen der Routine täglich eine kleine EDTA-Monovette (2,7 ml; 66 mm x 11 mm) Blut abgenommen. Es erfolgten keine zusätzlichen Blutentnahmen, um einen zusätzlichen Eingriff bei den betreffenden Patienten zu vermeiden. Aus den Blutproben wurden täglich die systemischen Entzündungsparameter Leukozyten, Thrombozyten, CRP und Interleukin-6 durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Münster bestimmt. Die Gewinnung des Wundsekrets erfolgte aus täglich gewechselten Verbänden. Der Verband wurde in einem wiederverschließbaren, durchsichtigen Plastikbeutel bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt und bei 4 °C gekühlt. Es erfolgte eine tägliche Weiterverarbeitung des Verbands. Aus dem Sternalverband wurden an den Stellen, an denen Wundsekret zu sehen war, 2 cm x 2 cm große Stücke herausgeschnitten. Zur Gewinnung der Verbandsstücke wurden eine Verbandschere und eine anatomische Pinzette verwendet. Die gewonnenen Abschnitte wurden zusammen mit 5 ml einer 0,9-prozentigen NaCl-Lösung in ein großes Greiner-Röhrchen (50,0 ml; 115 mm x 30 mm) gegeben. Die entstandene Flüssigkeit wurde zusammen mit den Verbandsabschnitten in eine große EDTA-Monovette (9,0 ml; 92 mm x 16 mm) umgefüllt. Aus den so

gewonnenen Proben erfolgte die Bestimmung von Interleukin-6 im Zentrallabor der Klinik.

Nachdem die gewonnenen Proben auf schnellstem Weg in das Zentrallabor transportiert wurden, erfolgte eine Lagerung in einem Kühlschrank für maximal 24 Stunden bei Temperaturen zwischen zwei und acht Grad Celsius. Eine Analyse der Serumproben erfolgte innerhalb von 24 Stunden.

Die Sekretproben wurden nicht innerhalb von 24 Stunden nach ihrer Gewinnung ausgewertet, sondern unmittelbar nach ihrem Eintreffen im Labor eingefroren. Vor dem Einfrieren erfolgte eine Zentrifugation der Blut- und Sekretproben mit 3500 Umdrehungen pro Minute bei 4 °C. Der entstandene Überstand wurde in ein Cryo-Tube-Röhrchen gegeben. Das Röhrchen konnte nach Unterbringung in einem Rastereinsatz einer Kryobox bei minus 70 Grad Celsius eingefroren werden. Für die Messung tauten die Proben bei Raumtemperatur langsam auf. Zur Vermeidung von Messfehlern wurden alle Proben des Wundsekretes nach einmaligem Auftauen analysiert.

3.2.3 Bestimmung von IL-6 im Serum und im lokalen Wundsekret

Nach der in 3.2.2 beschriebenen Zentrifugation wurden mindestens 200 µl des Überstandes in ein Greiner-Röhrchen überführt, in dem sich Mikropartikel befanden. Die IL-6-Konzentration bestimmte das Labor mit Hilfe des Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Bei dem in der Studie verwendeten Immunassay handelte es sich um einen Sandwich-ELISA, in dem Antikörper benutzt wurden, die gegen bestimmte Epitope von IL-6 gerichtet sind. Die verwendeten Antikörper werden MAK genannt. Die Serumprobe reagierte zunächst mit dem Antikörper MAK 1, mit dem die oben genannten Mikropartikel beschichtet waren. Anschließend wurden 100 µl Anti-IL-6-MRP (Meerrettichperoxidase)-Konjugat hinzugegeben und IL-6 reagierte mit dem Antikörper MAK 2, der mit einem anderen Epitop von IL-6 in Kontakt trat als MAK 1. MAK 2 ist mit MRP markiert. Nach einer Inkubationsphase von 30 Minuten bei 37 °C erfolgte die Zugabe von 200 µl der Farblösung (TMB H₂O₂). Es wurde noch einmal für 15 Minuten bei 37 °C inkubiert und anschließend die IL-6-Konzentration bei einer passenden Wellenlänge im Cobas Core bestimmt.

Die Menge an Substratumsatz wurde hierbei kolorimetrisch durch die Messung der Absorption bestimmt, die proportional zur IL-6-Konzentration ist. Überstieg die Konzentration in der Probe die IL-6-Konzentration des Standards, wurde die Serum- oder Sekretprobe von Hand mit 0,9-prozentiger NaCl-Lösung verdünnt und erneut gemessen. Für die Messung mussten die jeweils verwendeten Verbandstücke sekretgetränkt sein.

3.2.3.1 Nachweisgrenze für Interleukin-6

Für IL-6 lag die Nachweisgrenze bei der unter 3.2.2 beschriebenen Messmethode bei 1,5 pg/ml.

3.2.4 Statistik

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mittels Microsoft Excel® und SPSS®-Datenbanken unter Verwendung eines Microsoft Windows-basierten Personal-Computers. Die Messergebnisse für die IL-6-Konzentration werden als Mittelwerte der jeweiligen Gruppen unter Angabe des Standardfehlers aufgeführt. Für die Differenzen innerhalb der Gruppen wurde eine Varianzanalyse mit einem Levene-Test durchgeführt. Ein t-Test für unverbundene Stichproben mit Bonferroni-Korrektur wurde verwendet, um Differenzen zwischen den verschiedenen Gruppen bezogen auf die mittlere IL-6-Konzentration nachzuweisen. Bei allen Tests wurden Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5 % ($p < 0,05$) als statistisch signifikant definiert.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 54 Patienten in die Studie eingeschlossen. Aus dieser Gruppe wurden 15 Patienten im weiteren Verlauf wieder ausgeschlossen. Bei 14 der ausgeschlossenen Patienten konnte die Konzentration des IL-6 im Wundsekret nicht bestimmt werden, da es nicht möglich war bis zur Verlegung der Patienten mindestens drei Sekretproben an drei verschiedenen Tagen zu erlangen. In einem Fall war der Ausschlussgrund das Fehlen der für die Studie notwendigen Einverständniserklärung.

Unter den 39 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, entwickelten 13 eine postoperative, sternale Wundinfektion. 26 Patienten wiesen eine selbstlimitierende Wundsekretion auf. Jede der aufgenommenen Personen zeigte eine lokale Wundsekretion nach Sternotomie.

In der Infektionsgruppe waren die Patienten durchschnittlich 66 Jahre alt, in der Kontrollgruppe lag das mittlere Alter bei 70 Jahren. Die Infektionsgruppe zeigte ein Geschlechterverhältnis von neun Männern zu vier Frauen, in der Kontrollgruppe lag die Verteilung bei 18 Männern zu acht Frauen.

Bei 12 der 13 Patienten der Infektionsgruppe wurde die Diagnose einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks gestellt. In einem Zeitraum von mindestens fünf Tagen vor Diagnosestellung einer postoperativen sternalen Wundinfektion bis mindestens zum fünften Tag nach Diagnosestellung wurden 12 Patienten antibiotisch therapiert. Die früheste Diagnose der Wundinfektion wurde am fünften postoperativen Tag gestellt, die späteste Diagnose am 15. Tag nach Sternotomie.

In dem untersuchten Patientenkollektiv lag die Inzidenz der postoperativen sternalen Wundinfektion bei 33 %. Insgesamt starben vier der 39 Patienten (10 %), von denen drei der Kontrollgruppe angehörten und einer zu der Infektionsgruppe gerechnet werden konnte. Somit ergab sich eine Gesamtmortalität von 10 % und eine gruppenspezifische Mortalität von 7,7 % bei den infizierten Patienten und 11,5 % in der Kontrollgruppe.

4.2 Analyisierte Parameter der Infektions- und Kontrollgruppe

4.2.1 Lokale Interleukin-6-Konzentrationen in der Infektions- und in der Kontrollgruppe

Bei der statistischen Auswertung der mittleren lokalen IL-6-Konzentrationen erfolgte die separate Analyse der IL-6-Konzentrationen im Zeitraum der dokumentierten Infektion (Infektionsgruppe) und bei den Patienten ohne postoperative sternale Wundinfektion (Kontrollgruppe).

Insgesamt waren die lokalen IL-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (Abbildung 2). Die Verteilung der lokalen IL-6-Konzentrationen in der Infektions- und der Kontrollgruppe ist im Boxplotdiagramm in Abbildung 2 dargestellt. Es wurden 168 Proben analysiert (72 in der Infektionsgruppe, 96 in der Kontrollgruppe).

Das Minimum der IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe betrug 7 pg/ml und in der Kontrollgruppe 3,5 pg/ml. Die Infektionsgruppe zeigte ein Maximum der IL-6-Konzentration von 85198 pg/ml im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Maximum von 46519 pg/ml in der Kontrollgruppe. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, die 25. und 75. Perzentile der lokalen IL-6-Konzentration nach statistischer Auswertung. In Tabelle 6 ist zu sehen, dass die lokale IL-6-Konzentration mit 2172 pg/ml (Median) in der Infektionsgruppe höher ist, als in der Kontrollgruppe (Median: 231 pg/ml) (Tabelle 6).

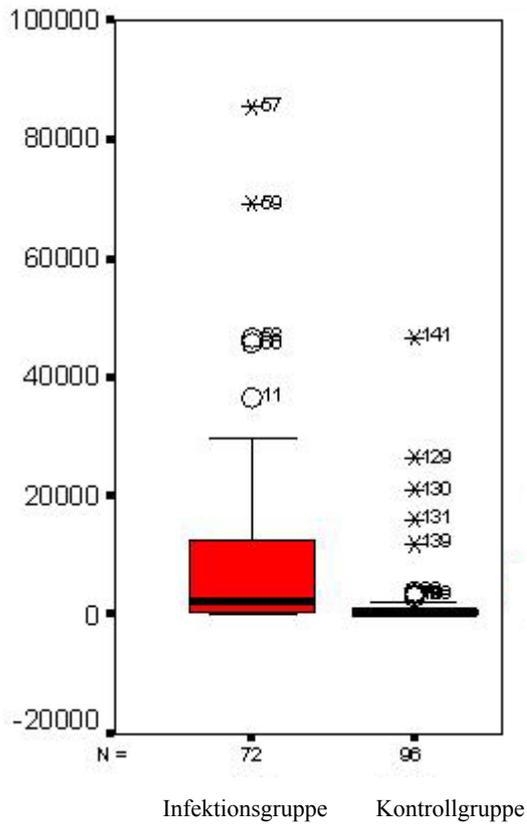


Abbildung 2. Verteilung der lokalen IL-6-Konzentration in der Infektions- und der Kontrollgruppe (in pg/ml). **N** = Probenanzahl

| | Mittelwert und Standard- abweichung | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|-------------------------------|--|--------|------------------|------------------|
| Infektions- gruppe | 9439 ± 15585 | 2172 | 1113 | 10331 |
| Kontroll- gruppe | 1868 ± 6037 | 231 | 56 | 1110 |

Tabelle 6. Lokale IL-6-Konzentrationen (in pg/ml) in der Infektions- und Kontrollgruppe (p < 0,05)

Die beiden Patientenkollektive wurden an Hand von lokalen IL-6-Konzentrationen miteinander verglichen. Es zeigten sich unterschiedliche Spezifitäten, Sensitivitäten, positive und negative prädiktive Werte in den beiden Gruppen für verschiedene Cut-off-Werte. Die Cut-off-Werte wurden probatorisch festgelegt, um eine maximale Sensitivität, Spezifität sowie einen maximalen positiven und negativen prädiktiven Wert zu erhalten. Es wurden die höchsten gemessenen IL-6-Konzentrationen fünf Tage vor und fünf Tage nach Diagnose einer Wundinfektion verwendet, in der Kontrollgruppe wurden alle gemessenen IL-6-Konzentrationen in die Auswertung eingeschlossen (Tabelle 7).

| Lokale IL-6-Konzentration (pg/ml) | Sensitivität (in %) | Spezifität (in %) | Positiv prädiktiver Wert (in %) | Negativ prädiktiver Wert (in %) | Odds Ratio |
|--|----------------------------|--------------------------|--|--|-------------------|
| IL-6 > 20.000 IL-6 ≤ 20.000 | 46 | 92 | 75 | 77 | 10 |
| IL-6 > 10.000 IL-6 ≤ 10.000 | 69 | 92 | 82 | 86 | 27 |
| IL-6 > 5.000 IL-6 ≤ 5.000 | 69 | 92 | 82 | 86 | 27 |
| IL-6 > 3.000 IL-6 ≤ 3.000 | 85 | 77 | 65 | 91 | 18 |
| IL-6 > 1.000 IL-6 ≤ 1.000 | 92 | 50 | 48 | 92 | 12 |
| IL-6 > 500 IL-6 ≤ 500 | 100 | 34 | 43 | 100 | n.v. |

Tabelle 7. Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte bezogen auf die IL-6-Konzentrationen in sternalem Wundsekret.

n.v. = nicht verfügbar

Als Beispiel dient ein Wert von 3000 pg/ml:

Eine IL-6-Konzentration von 3000 pg/ml zeigt optimale Ergebnisse für die Sensitivität (84,6 %), Spezifität (76,9 %), positiven prädiktiven Wert (64,7 %) und den negativen prädiktiven Wert (90,9 %). Eine Sensitivität von 85 % bedeutet, dass 85 von 100 Patienten mit postoperativer sternaler Wundinfektion mindestens einmal eine IL-6-Konzentration im Sternalsekret von >3000 pg/ml haben. Eine Spezifität von 77 % bedeutet, dass bei 77 von 100 Patienten ohne sternale Wundinfektion die IL-6-Konzentration im Sternalsekret bei \leq 3000 pg/ml liegt. Der positive prädiktive Wert von 65 % zeigt, dass 65 von 100 Patienten mit Werten >3000 pg/ml eine postoperative sternale Wundinfektion haben. Der negative prädiktive Wert von 91 % bedeutet, dass in 91 von 100 Fällen bei Werten von \leq 3000 pg/ml für die sternale IL-6-Konzentration keine sternale Wundinfektion vorliegt.

Bei Patienten mit einer IL-6-Konzentration von > 3000 pg/ml ist mit einem 18-fach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer postoperativen sternalen Wundinfektion zu rechnen (Odds-Ratio = 18).

Untersucht wurde in der Arbeit ebenfalls der postoperative Zeitpunkt des Auftretens der Maxima und Minima der lokalen IL-6-Konzentration, um zu sehen, ob sich Infektions- und Kontrollgruppe auch in diesem Punkt unterscheiden.

Es zeigte sich, dass die beiden Gruppen des Kollektivs sich nicht signifikant bezüglich des postoperativen Tages des Auftretens des Maximums- und des Minimums der lokalen IL-6-Konzentration unterscheiden. Die Infektionsgruppe zeigt nicht zu einem signifikant früheren oder späteren Zeitpunkt den Maximalwert, als die Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,099$). Auch zeigten die Patienten der Infektionsgruppe nicht zu einem signifikant früheren oder späteren Zeitpunkt den Minimalwert der lokalen IL-6-Konzentration ($p = 0,289$) (Tabelle 8).

| Daten | Infektionsgruppe | Kontrollgruppe |
|---|--|---|
| Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Maximums. (Mittelwert und Standardabweichung). | 9,7 ± 3,7 | 7,5 ± 4,4 |
| Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Maximums. (Median mit 25. und 75. Perzentil). | 8 25. Perzentil: 7 75. Perzentil: 11 | 7,5 25. Perzentil: 4,3 75. Perzentil: 9,0 |
| Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Minimums. (Mittelwert und Standardabweichung). | 9,7 ± 4,4 | 8,0 ± 3,7 |
| Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Minimums. (Median mit 25. und 75. Perzentil). | 8 25. Perzentil: 7 75. Perzentil: 11 | 7,5 25. Perzentil: 4,3 75. Perzentil: 11 |

Tabelle 8. Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Maximums in der Infektions- und der Kontrollgruppe (Mittelwert mit Standardabweichung, Median, 25. Perzentil und 75. Perzentil); ($P > 0,05$ für den postoperativen Tag des Auftretens des Maximal- und des Minimalwertes)

Die Tabelle zeigt, dass der Maximalwert und der Minimalwert der lokalen IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe zwar tendenziell später erreicht wird, als in der Kontrollgruppe (Maximum: Infektionsgruppe = $9,7 \pm 3,7$ postoperativer Tag, Kontrollgruppe = $7,5 \pm 4,4$ Tag und Minimum: Infektionsgruppe = $9,7 \pm 4,4$, Kontrollgruppe = $8,0 \pm 3,7$) (Tabelle 8), jedoch ist das spätere Auftreten des Konzentrationsmaximums- und minimums, wie oben beschrieben, statistisch nicht signifikant. Das Ergebnis zeigt, dass Patienten mit postoperativer sternaler Wundinfektion nicht früher oder später ein Maximum oder Minimum

der lokalen IL-6-Konzentration aufweisen, als Patienten ohne postoperative sternale Wundinfektion.

4.2.2 Systemische Entzündungsparameter in der Infektions- und Kontrollgruppe (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl)

In dieser Studie, die eine Pilotstudie zum Thema „Interleukin-6 im postoperativen, sternalen Wundsekret“ ist, wurden auch die oben genannten systemischen Entzündungsparameter analysiert. Die Analyse der systemischen Entzündungsparameter erfolgte im gleichen Zeitraum, wie die Analyse der IL-6-Konzentration im postoperativen Sternalsekret. Ziel der Untersuchung war es festzustellen, ob sich die genannten Entzündungsparameter als diagnostisches Instrument bei postoperativen sternalen Wundinfektionen eignen.

In der Infektionsgruppe waren die systemische IL-6-Konzentration, die systemische Konzentration des CRP und die systemische Leukozytenzahl im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht ($p > 0,05$ für IL-6, CRP und für die systemische Leukozytenzahl) (Abbildungen 3, 4, 5). Die Verteilung der systemischen IL-6-Konzentrationen, CRP-Konzentrationen und der systemischen Leukozytenzahl ist in den Boxplotdiagrammen in den Abbildungen 3, 4, 5 dargestellt.

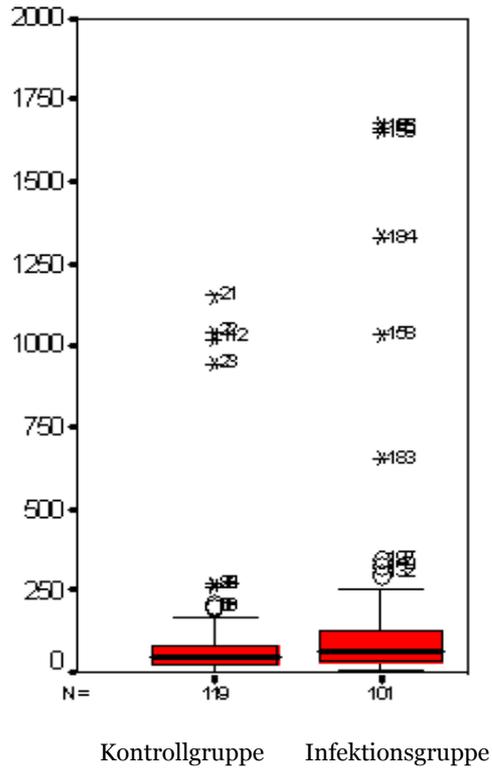


Abbildung 3. Verteilung der systemischen IL-6-Konzentration in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in pg/ml). N = Probenanzahl

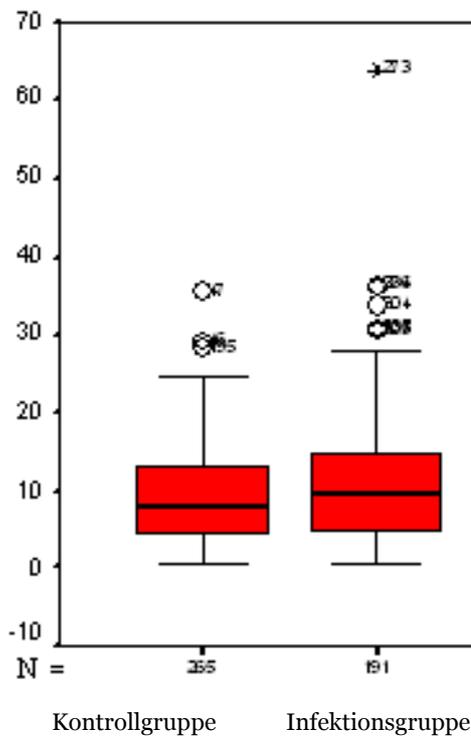


Abbildung 4. Verteilung der systemischen CRP-Konzentration in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in mg/dl). N = Probenanzahl

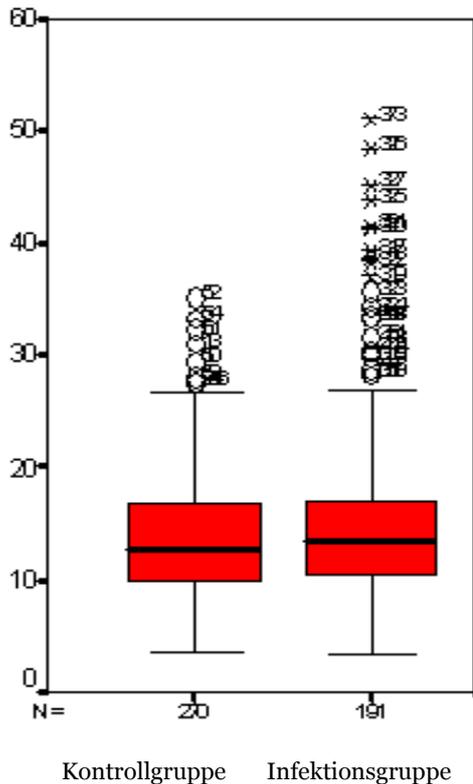


Abbildung 5. Verteilung der systemischen Leukozytenzahl in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in 1000/ μ l). N = Probenanzahl

Die 3 genannten systemischen Entzündungsparameter zeigen einen Trend zu höheren Konzentrationswerten in der Infektionsgruppe (Tabellen 9 - 11). Die systemische CRP-Konzentration ist in der Infektionsgruppe mit $11 \pm 8,2$ mg/dl höher, als in der Kontrollgruppe ($9,2 \pm 6,3$ mg/dl) (Tabelle 10).

Auch der Wert der systemischen Leukozytenzahl (in 1000/ μ l) ist in der Infektionsgruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe gering erhöht ($15,6 \pm 8,8$ versus $13,7 \pm 5,3$) (Tabelle 11). Auch das 25. und das 75. Perzentil der Werte der 3 systemischen Entzündungsparameter zeigen einen Trend zu höheren Werten in der Infektionsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tabellen 9 – 11).

Die Tabellen 9 – 11 zeigen die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, die 25. und das 75. Perzentile für die genannten Entzündungsparameter im Überblick.

| | Mittelwert, Standard- abweichung | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|-------------------------|---|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Infektionsgruppe | 322,6 ± 1354 | 68 | 35 | 123 |
| Kontrollgruppe | 553 ± 3871 | 48 | 26,5 | 84 |

Tabelle 9. Systemische IL-6-Konzentrationen (in pg/ml) in der Infektions- und der Kontrollgruppe (p > 0,05)

| | Mittelwert, Standard- abweichung | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|-------------------------|---|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Infektionsgruppe | 11 ± 8,2 | 9,7 | 5 | 14,7 |
| Kontrollgruppe | 9,2 ± 6,3 | 8 | 4,6 | 13,1 |

Tabelle 10 . Systemische CRP-Konzentrationen (mg/dl) in der Infektions- und der Kontrollgruppe (p > 0,05)

| | Mittelwert Standard- abweichung | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|-------------------------|--|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Infektionsgruppe | 15,6 ± 8,8 | 13,3 | 10,3 | 17 |
| Kontrollgruppe | 13,7 ± 5,3 | 12,8 | 10 | 16,7 |

Tabelle 11. Systemische Leukozytenanzahl (in 1000/μl) in der Infektions- und der Kontrollgruppe (p > 0,05)

4.2.3 Medizinische Grunddaten der Patienten, Komorbiditäten und infektiologische Parameter in der Infektions- und der Kontrollgruppe

Bei den Patienten des Studienkollektivs wurden, neben den Laborparametern (IL-6 lokal und systemisch, CRP systemisch und Leukozytenzahl systemisch), weitere Parameter dokumentiert. Da diese Studie eine Pilotstudie ist, dienen die Parameter der Charakterisierung der Patienten und sind nicht Hauptgegenstand der Analyse. Dokumentiert wurden in beiden Gruppen Parameter wie Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI (Body-Mass-Index), ASA-Klassifikation (ASA = American Society of Anesthesiologists) (7), MET (MET = Metabolic Equivalent) (3), Dauer der Intensivtherapie, Komorbiditäten, prä- und postoperative Medikation. Bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurde kein Unterschied zwischen der Infektions- und der Kontrollgruppe bezogen auf die genannten Parameter nachgewiesen ($p > 0,05$ für jeden Parameter).

Tabelle 12 zeigt einen Vergleich der Infektionsgruppe mit der Kontrollgruppe an Hand der analysierten Parametern, um die Charakteristika des Patientenkollektivs im Überblick darzustellen.

| Charakteristika | Infektionsgruppe (n = 13) | Kontrollgruppe (n = 26) |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| <i>Patientenzahl</i> | 13 | 26 |
| <i>durchschnittliches Patientenalter (in Jahren)</i> | 66 ± 15 | 70 ± 10 |
| <i>Geschlecht</i> | 9 Männer / 4 Frauen | 18 Männer / 8 Frauen |
| <i>Körpergewicht (im Mittel)</i> | 89,6 kg ± 21 | 78,3 kg ± 15 |
| <i>Anzahl der Vorerkrankungen (im Mittel)</i> | 3 | 4,6 |
| <i>mittlere Dauer der Intensivtherapie</i> | 15 Tage ± 5 | 10 Tage ± 5 |
| <i>mittlere ASA-Klassifikation</i> | III ± 0,9 | III ± 0,7 |
| <i>Anzahl der isolierten Keime (lokal / systemisch)</i> | 5 lokal / 1 systemisch | keine lokal / keine systemisch |

Tabelle 12. Analyisierte Parameter der Infektions- und Kontrollgruppe ($p > 0,05$ für jeden Parameter). Die Patienten der Infektionsgruppe sind tendenziell etwas jünger, als die Patienten der Kontrollgruppe ($p > 0,05$), beide Gruppen zeigten ein prozentual ähnliches Geschlechterverhältnis, die Infektionsgruppe zeigte nicht signifikant weniger Vorerkrankungen der Patienten, als die Kontrollgruppe ($p > 0,05$) und die mittlere Dauer der Intensivtherapie war in der Infektionsgruppe nicht signifikant erhöht ($p > 0,05$).

Die Patienten der Infektionsgruppe und der Kontrollgruppe zeigten im postoperativen Verlauf Komorbiditäten. Art und Anzahl der Komorbiditäten sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Patienten der Infektionsgruppe zeigten tendenziell, jedoch statistisch nicht signifikant, häufiger Komorbiditäten, wie eine Pneumonie oder ein akutes Nierenversagen, als Patienten der Kontrollgruppe. Infektionen des unteren Respirationstraktes zeigten 5 von 13 Patienten (38 %) der Infektionsgruppe und 8 von 26 (30,7 %) Patienten der Kontrollgruppe ($p > 0,05$). Ein akutes Nierenversagen wurde bei 38 % der Patienten der Infektionsgruppe und bei 19 % der Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt ($p > 0,05$) (Tabelle 13).

| Komorbidityen | Anzahl der Komorbidityen (Infektionsgruppe N = 13) | Anzahl der Komorbidityen (Kontrollgruppe N = 26) |
|---|---|---|
| akutes Nierenversagen | 5 (38 %) | 5 (19 %) |
| Infektionen des unteren Respirationstraktes | 5 (38 %) | 8 (30 %) |
| kardiales Versagen | 4 (30 %) | 7 (27 %) |
| Erysipel | 4 (30 %) | 8 (30 %) |
| Tachyarrhythmia absoluta | 3 (23 %) | 0 (0 %) |
| Perikardtamponade | 2 (15 %) | 0 (0 %) |
| ischämischer Schlaganfall | 2 (15 %) | 2 (7 %) |
| HIT II | 2 (15 %) | 2 (7 %) |
| Pneumonie | 5 (38 %) | 6 (23 %) |
| Status epilepticus | 1 (7 %) | 2 (7 %) |
| Kompartmentsyndrom | 0 (0 %) | 1 (3 %) |

Tabelle 13. Art- und Anzahl der Komorbidityen in der Infektions- und der Kontrollgruppe ($p > 0,05$ für jede Komorbidity)

In fünf Fällen konnte ein Keim im mikrobiologischen Abstrich der Sternalwunde nachgewiesen werden (1 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, 2 Staphylococcus haemolyticus, 1 Staphylococcus epidermidis, 1 Enterobacter species, 1 Enterococcus faecalis), bei zwei Patienten gelang ein Keimnachweis in einer Blutkultur (1 Proteus mirabilis, 1 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus). Bei einem Patienten gelang ein Keimnachweis sowohl im Wundabstrich als auch in der Blutkultur (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus).

In der Arbeit wurde analysiert, welche Formen der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS, Sepsis) bei den Studienpatienten diagnostiziert wurden und wie lange die Diagnose bestand.

Die Patienten der Infektionsgruppe zeigten signifikant schwerere Formen der systemischen Entzündungsreaktion als die Patienten der Kontrollgruppe, so wurde bei den Patienten der Infektionsgruppe häufiger eine Sepsis diagnostiziert als bei den Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,002$) (Tabelle 14). Im Mittel hatten die Patienten der Infektionsgruppe an $7 \pm 4,9$ Tagen eine

Sepsis und die Patienten der Kontrollgruppe hatten an $2,5 \pm 4,6$ Tagen eine Sepsis (Tabelle 14). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Anzahl der Tage, an denen kein SIRS (Infektionsgruppe = $2,6 \pm 3,9$, Kontrollgruppe = $2,5 \pm 2,6$ Tage) oder ein SIRS (Infektionsgruppe = $5,3 \pm 2,3$ Tage, Kontrollgruppe = $5,1 \pm 3,1$ Tage) diagnostiziert wurde ($p > 0,05$) (Tabelle 14).

| Patientenkollektiv | Kein SIRS (Mittel) | SIRS (Mittel) | Sepsis (Mittel) | Kein SIRS (Median) | SIRS (Median) | Sepsis (Median) |
|--------------------|-----------------------|------------------|--------------------|-----------------------|------------------|--------------------|
| Infektionsgruppe | $2,6 \pm 3,9$ | $5,3 \pm 2,3$ | $7 \pm 4,9$ | 2 | 6 | 7 |
| Kontrollgruppe | $2,5 \pm 2,6$ | $5,1 \pm 3,1$ | $2,5 \pm 4,6$ | 2 | 4 | 0 |

Tabelle 14. Anzahl der Tage, an denen in der Infektions- und der Kontrollgruppe kein SIRS, ein SIRS oder eine Sepsis vorlag; angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen und Mediane.

4.2.4 Fallbeispiel

Zusätzlich zu der Gesamtauswertung wurde jeder Patient mit postoperativer sternaler Wundinfektion separat betrachtet und Verlaufskurven der gemessenen Entzündungsparameter wurden für jeden Patienten einzeln erstellt. Ein Beispiel hierfür ist in Abbildung 6 dargestellt:

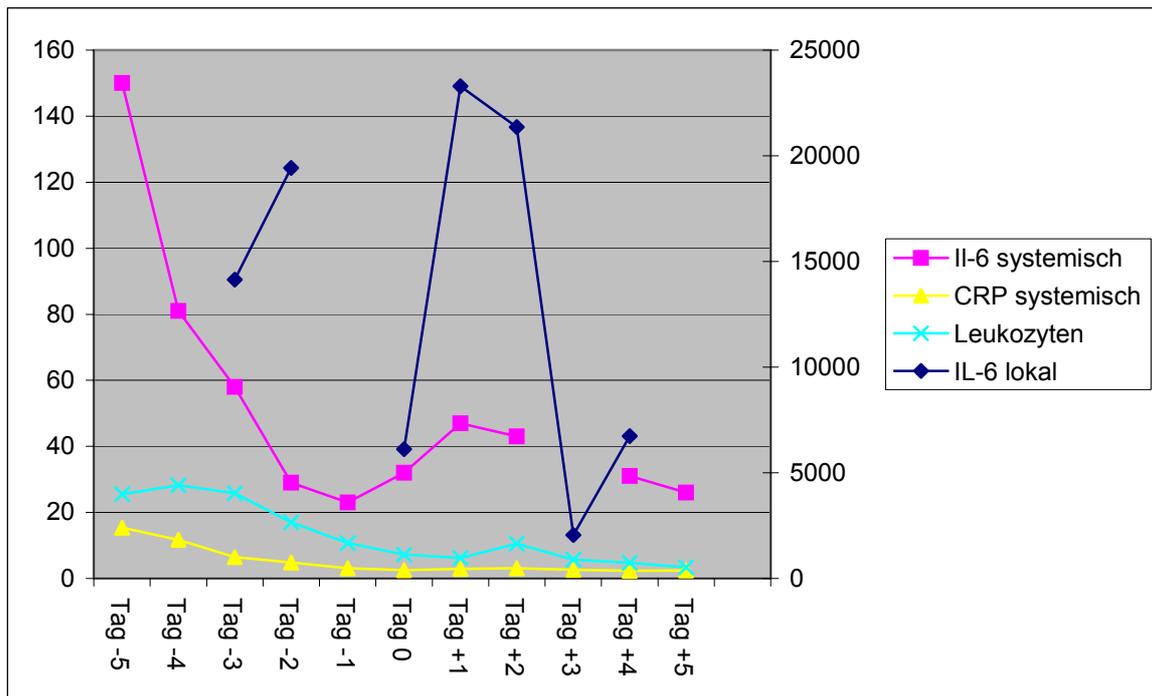


Abbildung 6: Verlauf der Laborparameter bei einer 70 jährigen Patientin, nach Aortenklappenersatz. Die postoperative Wundinfektion wurde am 15. postoperativen Tag (= Tag 0 in der Abbildung) diagnostiziert. Vorerkrankungen der Patientin waren eine arterielle Hypertonie, ein chronisches Nierenversagen und eine koronare Herzerkrankung. Postoperative entwickelte die Patientin ein Erysipel am linken Unterschenkel (Tag -4 in der Abbildung). Die lokale IL-6-Konzentration konnte an Tag -1 nicht bestimmt werden, da sich an diesem Tag keine Probe des Sternalsekrets gewinnen ließ. Die lokale IL-6-Konzentration ist in der Abbildung auf der rechten Y-Achse dargestellt (in pg/ml). Die übrigen Entzündungsparameter sind auf der linken Y-Achse dargestellt (CRP in mg/dl, Leukozyten in 1000/ µl und die systemische IL-6-Konzentration in pg/ml).

4.3 Subgruppenanalyse der Patienten der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung

4.3.1 Lokale Interleukin-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung und in der Kontrollgruppe

Die mittleren IL-6-Konzentrationen der Kontrollgruppe wurden zusätzlich mit denen der Infektionsgruppe vor Diagnose der postoperativen sternalen

Wundinfektion verglichen, um festzustellen, ob die Konzentration von IL-6 in sternalem Wundsekret erhöht war, bevor die Diagnose der sternalen Wundinfektion nach den CDC-Kriterien gestellt wurde.

Die lokalen IL-6-Konzentrationen waren in der Infektionsgruppe vor Diagnose signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p = 0,024$) (Abbildung 7). Insgesamt wurden 124 Proben analysiert (25 in der Infektionsgruppe vor Diagnose, 96 in der Kontrollgruppe).

Die Verteilung der lokalen IL-6-Konzentrationen in der Infektions- und der Kontrollgruppe ist im Boxplotdiagramm in Abbildung 7 dargestellt.

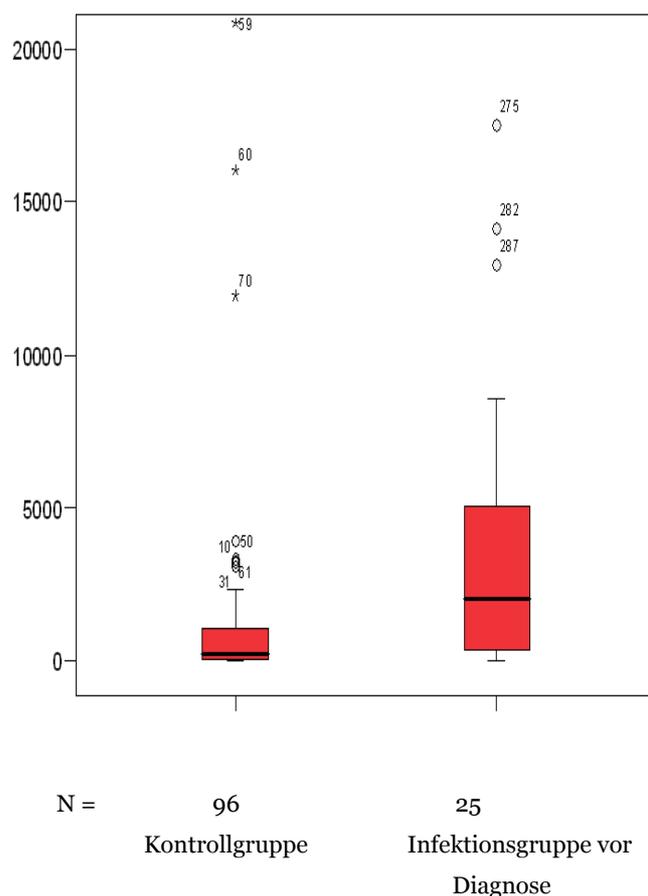


Abbildung 7. Verteilung der lokalen IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe (in pg/ml). **N** = Probenanzahl

Das Minimum der IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe vor Diagnose betrug 11 pg/ml und in der Kontrollgruppe 3,5 pg/ml. Die Infektionsgruppe vor Diagnose zeigte ein Maximum der IL-6-Konzentration von 36571 pg/ml im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Maximum von 46519 pg/ml.

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, die 25. und 75. Perzentile der lokalen IL-6-Konzentrationen. In Tabelle 15 ist zu sehen, dass die lokale IL-6-Konzentration mit 2023 pg/ml (Median) in der Infektionsgruppe vor Diagnose höher ist, als in der Kontrollgruppe mit 232 pg/ml (Median) (Tabelle 15).

| | Mittelwert Standard- abweichung | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|--|--|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Infektions- gruppe vor Diagnose | 6069 ± 9470 | 2023 | 382 | 5054 |
| Kontroll- gruppe | 1868 ± 6037,3 | 232 | 56 | 1110 |

Tabelle 15. Lokale IL-6-Konzentrationen (in pg/ml) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe (p = 0,024)

4.3.2 *Systemische Entzündungsparameter in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung und in der Kontrollgruppe (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozyten)*

In der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung war die systemische IL-6-Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (p > 0,05). Die systemische Konzentration des C-reaktiven Proteins und die

systemische Leukozytenzahl waren bei der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung im Vergleich mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p = 0,001$ für CRP und $p = 0,036$ für die Leukozytenzahl) (Abbildungen 8, 9, 10). Die Verteilung der systemischen IL-6-Konzentrationen, CRP-Konzentrationen und der systemischen Leukozytenzahl in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe ist in den Boxplotdiagrammen in den Abbildungen 8, 9, 10 dargestellt.

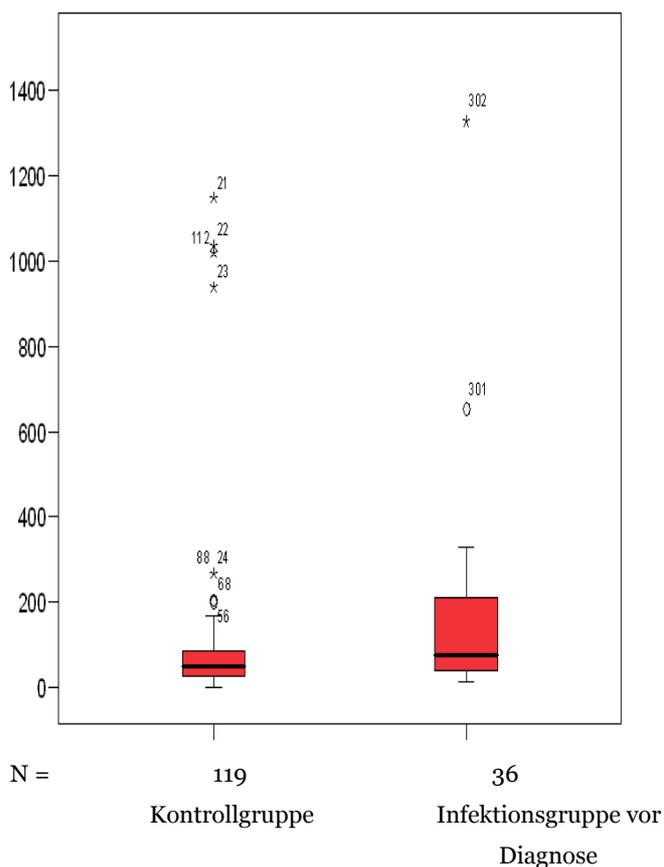


Abbildung 8. Verteilung der systemischen IL-6-Konzentration in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in pg/ml). **N** = Probenanzahl

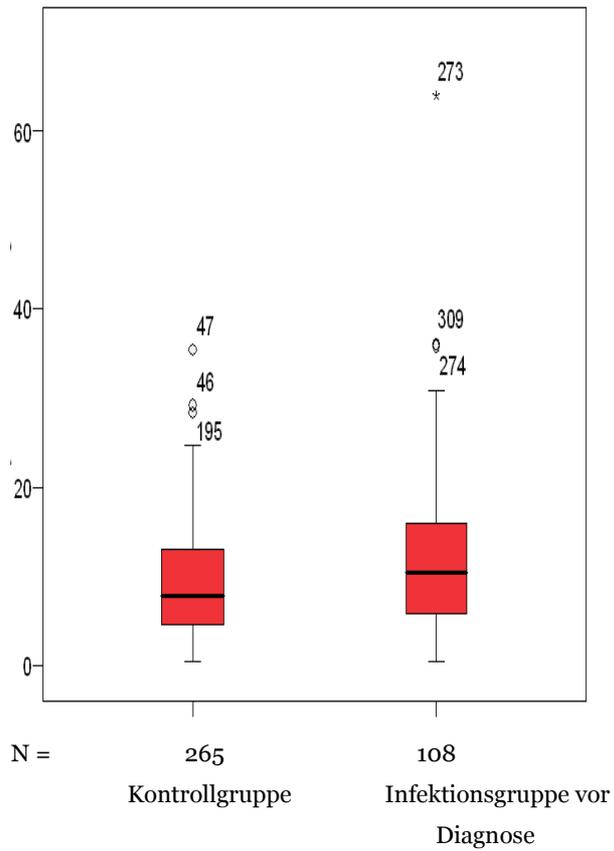


Abbildung 9. Verteilung der systemischen CRP-Konzentration in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in mg/dl). N = Probenanzahl

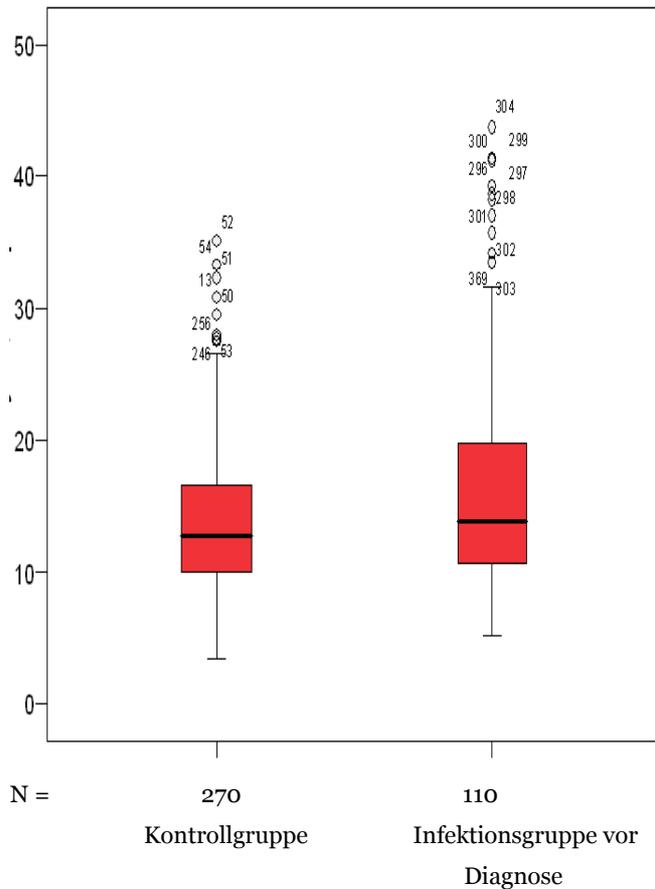


Abbildung 10. Verteilung der systemischen Leukozytenanzahl in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in 1000/ μ l). **N** = Probenanzahl

Die systemische CRP-Konzentration ist in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung mit $12 \pm 9,3$ mg/dl höher als in der Kontrollgruppe ($9,2 \pm 6,3$ mg/dl) (Tabelle 17). Auch der Wert der systemischen Leukozytenzahl (in 1000/ μ l) ist in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung im Vergleich zu der Kontrollgruppe erhöht ($17,0 \pm 9$ versus $9,2 \pm 6,3$) (Tabelle 18). Die 25. und das 75. Perzentile der Werte der beiden systemischen Entzündungsparameter (systemische CRP-Konzentration und systemische Leukozytenzahl) zeigen deutlich höhere Konzentrationen in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Tabellen 17 und 18).

Die Tabellen 16 – 18 stellen die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, die 25. und 75. Perzentile der systemischen IL-6- und CRP-Konzentration, sowie der systemischen Leukozytenzahl im Überblick dar.

| | Mittelwert | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|--|------------|--------|------------------|------------------|
| Infektionsgruppe vor Diagnose | 506 ± 2131 | 78 | 40 | 210 |
| Kontrollgruppe | 553 ± 3871 | 48 | 26,5 | 84 |

Tabelle 16. Systemische IL-6-Konzentrationen (IL-6 in pg/ml) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe ($p > 0,05$)

| | Mittelwert | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|--|------------|--------|------------------|------------------|
| Infektionsgruppe Vor Diagnose | 12 ± 9,3 | 10,5 | 5,8 | 16 |
| Kontrollgruppe | 9,2 ± 6,3 | 8 | 4,6 | 13,1 |

Tabelle 17. Systemische CRP-Konzentrationen (in mg/dl) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe. CRP war in der Infektionsgruppe vor Diagnose statistisch signifikant erhöht ($p = 0,001$)

| | Mittelwert | Median | 25. Perzentil | 75. Perzentil |
|--|------------|--------|------------------|------------------|
| Infektionsgruppe vor Diagnose | 17 ± 9 | 13,8 | 10,7 | 19,7 |
| Kontrollgruppe | 9,2 ± 6,3 | 8 | 4,6 | 13,1 |

Tabelle 18. Systemische Leukozytenanzahl (in 1000/ μ l) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe. Die Leukozytenzahl war in der Infektionsgruppe vor Diagnose statistisch signifikant erhöht ($p = 0,036$)

4.3.3 Systemische Entzündungsreaktionen in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung

Die Formen der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock) wurden im Rahmen der Subgruppenanalyse im Vergleich der Infektionsgruppe vor Diagnose mit der Kontrollgruppe analysiert. Bei Patienten der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung wurde signifikant häufiger kein SIRS und keine Sepsis diagnostiziert als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Im Mittel wurde bei den Patienten der Subgruppe an $1 \pm 2,3$ Tagen kein SIRS diagnostiziert, bei der Kontrollgruppe waren es $2,5 \pm 2,6$ Tage (Tabelle 19). Es besteht die Tendenz, dass bei Patienten der Infektionsgruppe vor Diagnose weniger häufig ein SIRS oder eine Sepsis diagnostiziert wurde. Die beiden Gruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant bezüglich der Anzahl der Tage, an denen ein SIRS oder eine Sepsis diagnostiziert wurden ($p > 0,05$ für SIRS, Sepsis) (Tabelle 19).

| Patientenkollektiv | Kein SIRS (Mittel und Standard- abweichung) | SIRS (Mittel und Standard- abweichung) | Sepsis (Mittel und Standard- abweichung) | Kein SIRS (Median) | SIRS (Median) | Sepsis (Median) |
|--|--|---|---|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Infektionsgruppe vor Diagnose | $1 \pm 2,3$ | $4,9 \pm 2,1$ | $2,2 \pm 3,3$ | 0 | 5 | 0 |
| Kontrollgruppe | $2,5 \pm 2,6$ | $5,1 \pm 3,1$ | $2,5 \pm 4,6$ | 2 | 4 | 0 |

Tabelle 19. Anzahl der Tage, an denen in der Infektions- und der Kontrollgruppe kein SIRS oder eine Sepsis vorlag; angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichungen und Mediane

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Es wurden 54 Patienten in die Studie aufgenommen. Nach Ausschluss von 15 Patienten wurden die Daten von 39 Studienpatienten ausgewertet (13 Patienten in der Infektionsgruppe und 26 Patienten in der Kontrollgruppe). Die Inzidenz der postoperativen sternalen Wundinfektion lag für das Kollektiv der Studienpatienten bei 33 %. Die Mortalität in der Infektionsgruppe lag bei 7,69 %, in der Kontrollgruppe lag sie bei 11,5%.

Insgesamt waren die lokalen IL-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p > 0,001$ für die Infektionsgruppe und $p = 0,024$ für die Infektionsgruppe vor Diagnosestellung). Die lokale IL-6-Konzentration lag in der Infektionsgruppe im Mittel bei 9439 ± 15585 pg/ml und in der Kontrollgruppe bei 1868 ± 6037 pg/ml. In der Infektionsgruppe vor Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion lag die mittlere lokale IL-6-Konzentration bei 6069 ± 9470 pg/ml.

Die höchste Spezifität der lokalen IL-6-Konzentration zeigte sich für einen Cut-off-Wert von 5000 pg/ml (92,3 %). Die höchste Sensitivität lag mit 100 % bei einem Cut-off-Wert von 500 pg/ml. In der Infektionsgruppe war die systemische IL-6-Konzentration vor Diagnosestellung im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht ($p = 0,625$). Die systemische Konzentration des C-reaktiven Proteins und die systemische Leukozytenzahl waren bei der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung signifikant erhöht ($p = 0,001$ für CRP und $p = 0,036$ für die systemische Leukozytenzahl).

Bei den medizinischen Grunddaten und den Komorbiditäten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Infektions- und der Kontrollgruppe.

5. DISKUSSION

5.1 Studienaufbau und Methodik der Datengewinnung

Nach umfassender Recherche in der Pubmed-Datenbank stellte sich heraus, dass noch keine Studie zur Analyse von Zytokinen in lokalen Sekreten mit dem gleichen Studienprotokoll oder zu dem gleichen Studienthema durchgeführt wurde. Diese Studie ist eine Pilotstudie zur Analyse der IL-6-Konzentration in postoperativem sternalem Wundsekret.

5.1.1 Patientenkollektiv

Patienten mit bestimmten Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.2.1) wurden nicht in die Studie aufgenommen, um Faktoren zu eliminieren, die die IL-6-Konzentration modifizieren könnten. Dies könnte wichtige Effekte maskieren und somit die Vergleichbarkeit der gemessenen IL-6-Konzentrationen vermindern. Bei Frauen können sich zum Beispiel die systemischen IL-6-Konzentrationen durch eine Schwangerschaft verändern. Aris et al. zeigten in einer Studie von 2008, dass die Konzentration des Interleukin-6 mit zunehmendem Gestationsalter ansteigt (9). Bei Personen unter 18 Jahren schwanken die systemischen IL-6-Konzentrationen altersabhängig, wobei ein Maximum im dritten und vierten sowie im 15. Lebensjahr erreicht wird (119). Die oben genannten Beispiele verdeutlichen das Risiko einer schlechten Vergleichbarkeit der Messergebnisse bei Schwangeren und Kindern. Diese Personengruppen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Auch Patienten mit einem Tumorleiden wurden aus der Studie ausgeschlossen, da durch die Tumorerkrankung die systemische IL-6-Konzentration verändert werden kann. Bachelot et al. zeigten 2003, dass ein hohes IL-6 ein Prognosefaktor für das Überleben von Brustkrebspatientinnen darstellt (11). Dieses Beispiel zeigt, dass die Aufnahme von Karzinompatienten in die Studie eine Verminderung der Aussagekraft der gemessenen IL-6-Konzentrationen im Hinblick auf die Infektion bedeuten kann.

Durch den Ausschluß bestimmter Patienten aus der Studie ergibt sich eine eingeschränkte Aussagekraft der lokalen IL-6-Konzentration für ein heterogenes Patientenkollektiv bezogen auf die Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion.

5.1.2 *Gewinnung, Lagerung und Transport der Proben*

Die tägliche Blutentnahme bei den Studienpatienten erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Blutentnahme. Sternalverbände wurden auf den Stationen routinemäßig einmal täglich gewechselt. Für die Studie erfolgten keine separaten Verbandswechsel, um die Infektionsgefahr für die Patienten nicht zu erhöhen.

Um sicher zu stellen, dass die IL-6-Menge im Eluat die Zytokinkonzentration in der Sternalwunde widerspiegelt, erfolgte ein standardisierter Ablauf der Sekretgewinnung. Der Wechsel des Sternalverbandes erfolgt stets nach demselben Schema und zur gleichen Tageszeit. Weiterhin wurde jeden Tag ein gleich großes, mit Sternalsekret getränktes Verbandsstück gewonnen (2 cm x 2 cm). Weiterhin wurden die Stücke in 5 ml einer 0,9-prozentigen Kochsalzlösung gelegt. Um Kontaminationen der Proben zu vermeiden, erfolgte die Gewinnung der Verbandsstücke mit sterilen Instrumenten.

Der Abbau des Zytokins, die Kinetik und die Halbwertszeit von IL-6 könnten die Aussagekraft der IL-6-Konzentration limitieren.

IL-6 wird z.B. im Vergleich zu anderen Entzündungs- und Infektionsmarkern wie dem CRP schneller abgebaut (78). In einer Studie von Kuhns et al. erreichte die IL-6-Konzentration nach experimenteller Injektion eines bakteriellen Endotoxins ein Maximum nach zwei bis vier Stunden (78). Der CRP-Spiegel bleibt über einen Zeitraum von mehreren Tagen mit kurzfristigen Schwankungen erhöht, auch wenn der Fokus der Infektion bereits saniert war (134). Die Halbwertszeit von IL-6 in biologischen Flüssigkeiten liegt bei 1 – 2 Stunden (102).

Um den Einfluss der genannten Faktoren auf das Ergebnis der Studie zu vermindern, wurde eine Systematik für die Durchführung der Studie entwickelt and angewand. Bestandteile dieses systematischen Ablaufs waren:

- Ein gleicher Zeitpunkt für die tägliche Gewinnung der Blut- und Sternalsekretproben
- Der zeitnahe Transport der gekühlten Proben in das Labor
- Eine standardisierte Aufbereitung, sowie das Einfrieren der Proben unter gleichen Temperaturbedingungen
- Das einmalige Auftauen der Proben
- Ein gleiches Verfahren zur Bestimmung der IL-6-Konzentration

Es ist zwar nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen, dass es trotz der genannten Maßnahmen zu einem Abbau von IL-6 durch Proteasen kam, jedoch läge dieser Abbau bei allen Proben in ähnlichen Größenordnungen.

Die Proben gewinnung war zwar nicht immer unproblematisch. Die mit dieser Methodik gewonnenen Ergebnisse waren jedoch offensichtlich geeignet Informationen zu liefern, die die klinisch diagnostizierte Infektion zu bestätigten und sogar geeignet waren dazu beizutragen eine Infektion früher zu erkennen.

5.1.3 Laborchemische Bestimmung von Interleukin-6 im Serum und im Wundsekret

Der ELISA ist das am häufigsten angewandte Messverfahren für Zytokine (62; 125). Es bietet mehrere Vorteile. So kann zum Beispiel eine Messung bei einer großen Anzahl von Proben in kurzer Zeit durchgeführt werden. Somit wird in dieser Studie ein Abbau des Zytokins in den Proben durch ein zu lange andauerndes Messverfahren verhindert. Auch werden bei diesem Verfahren keine Zellkulturen benötigt, wie bei biologischen Assays (62). Ein Nachteil des Vefahrens ist, dass nur extrazelluläres, ungebundenes IL-6 erfasst wird, IL-6 liegt jedoch auch intrazellulär oder zu einem geringen Teil gebunden vor (62). Der ELISA ist das Standardverfahren der IL-6 Bestimmung in biologischen

Flüssigkeiten und wurde auf Grund seiner deutlichen Vorteile in dieser Studie verwendet.

5.2 Analyisierte Parameter aller Gruppen

5.2.1 Lokale IL-6-Konzentrationen in der Infektionsgruppe

Eine postoperative Wundinfektion kann komplizierend eine systemische Entzündungsreaktion in Form einer Sepsis zur Folge haben. Angesichts einer Mortalität von über 50 % bei schwerer Sepsis und septischem Schock auf Intensivstationen (139) und einer 90-Tage-Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 54 % nach der SepNet-Studie von Bunkhorst et al. in Deutschland (20) ist die frühe Diagnose einer postoperativen Wundinfektion für die Therapie von großer Bedeutung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen helfen, künftig eine frühere Diagnose der postoperativen sternalen Wundinfektion stellen zu können.

Im Blut zirkulierende Zytokine wie Interleukin-6, TNF-alpha und Interleukin-1 sind sensitive Indikatoren für systemische Entzündungsreaktionen (18). Interleukin-6, Interleukin-1-beta und TNF-alpha werden bei einer Infektion lokal früher freigesetzt als systemisch (18; 55). Sie sind somit lokal messbar, bevor es zu einer systemischen Ausbreitung der Infektion kommt (55).

Es gibt verschiedene Gründe dafür, dass in der Studie lokales Interleukin-6 analysiert wurde und nicht TNF-alpha oder Interleukin-1. Interleukin-6 erscheint innerhalb kürzester Zeit nach Antigenkontakt im Serum und erreicht nach etwa vier Stunden ein Maximum (78). Das Zytokin ist 24 Stunden nach Antigenkontakt noch nachweisbar (146). Es ist ein guter Marker, um die serologische Zeitlücke bis zum Anstieg der Akute-Phase-Proteine bei Infektionen zu schließen (34). Diese Eigenschaft sollte in der Studie dazu führen, die Entwicklung einer Wundinfektion auf der Ebene des lokalen Infektionsgeschehens möglichst frühzeitig zu erfassen. Ein weiterer Faktor, IL-6 bei der Zytokinbestimmung zu präferieren ist, dass es im Vergleich zu IL-1 und

TNF-alpha quantitativ sehr dominant ist (55). Logistisch war es bei der Verarbeitung der Verbandsproben wichtig, dass IL-6 bei Zeitverzögerungen bis zur Durchführung der Konzentrationsbestimmung nicht zu schnell abgebaut wird. In diesem Zusammenhang bestehen Nachteile von TNF-alpha besonders darin, dass seine Maximalkonzentration bereits zwei Stunden nach Antigenkontakt erreicht ist und das Zytokin bereits etwa nach vier Stunden nicht mehr nachweisbar ist (78). TNF-alpha zeigt weiterhin große individuelle Schwankungen der Plasmakonzentration (142). Auch bei der TNF-alpha-Konzentration in lokalen Sekreten müsste mit individuellen Schwankungen gerechnet werden. Hierdurch könnte die Vergleichbarkeit der gemessenen Werte beeinträchtigt werden. Interleukin-1 induziert die Bildung von Interleukin-6 bei einer Sepsis (126). Das Zytokin erreicht seine maximale Konzentration vor dem Konzentrationsmaximum von IL-6 (siehe oben) und ist auf Grund des früh auftretenden Konzentrationsmaximums und des raschen Abbaus nicht so gut für die Analyse geeignet, wie IL-6 (78). Auch die lokale Bestimmung von CRP wäre für eine frühe Diagnose der postoperativen Sternuminfektion ungeeignet, denn es wird in der Leber produziert und seine Produktion wird von IL-6 induziert. Zudem wird das CRP langsam abgebaut und hat eine Halbwertszeit von 19 Stunden (141). Somit ist es noch in hoher Konzentration nachweisbar, wenn ein infektiöser Fokus bereits saniert ist. Es ist demnach wenig geeignet rasche Veränderungen im Infektionsgeschehen anzuzeigen.

Die lokale IL-6-Konzentration war in der Infektionsgruppe signifikant höher, als in der Kontrollgruppe ($p= 0,001$).

Für Patienten mit lokalen IL-6-Konzentrationen > 5000 pg/ml ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 81,8 %. Somit entwickelten über 80 % der Patienten in der Folgezeit eine Wundinfektion oder wiesen sie zum Zeitpunkt der Probengewinnung bereits auf. Diese IL-6-Konzentration ist im Vergleich zu den anderen IL-6-Cut-off-Werten sehr aussagekräftig, denn sie zeigt, dass 81 von 100 Patienten mit Werten > 5000 pg/ml eine postoperative sternale Wundinfektion haben (siehe Kapitel 4.2.1). Diese IL-6-Konzentration hat mit 92 % die höchste Spezifität, bei 92 von 100 Patienten ohne Sternuminfektion liegt die IL-6-Konzentration bei ≤ 5000 pg/ml.

Lag der gemessene Wert unter 500 pg/ml, ergab sich ein negativ prädiktiver Wert von 100 %, somit kann eine Wundinfektion oder eine beginnende Wundinfektion ausgeschlossen werden. Dieser Cut-off-Wert hat mit 100 % die höchste Sensitivität. Zwischen den Konzentrationen von 500 und 5000 pg/ml existiert eine Grauzone. An dieser Stelle wären weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sinnvoll, um die Grauzone zu verkleinern oder aufzuheben. Der postoperative Tag des Auftretens des Maximums und des Minimums der lokalen IL-6-Konzentration waren im Mittel in der Infektionsgruppe nahezu identisch (Maximum = $9,7 \pm 3,7$ postoperativer Tag, Median = 8 und Minimum = $9,7 \pm 4,4$ postoperativer Tag, Median = 8) (siehe Tabelle 9 Abschnitt 4.2.1). Dies zeigt, dass IL-6 ein besonders gut geeigneter Parameter zur Analyse der Entzündungsreaktion im Organismus ist. Wie oben erläutert, kann IL-6 innerhalb von 24 Stunden vom niedrigsten gemessenen Wert bis zum höchsten gemessenen Wert im gesamten Beobachtungszeitraum ansteigen. Somit reagiert das Zytokin in kurzer Zeit auf Veränderungen und kann für eine frühe Diagnose einer Entzündung und möglicherweise für eine Therapiekontrolle nach antibiotischer oder operativer Therapie der Wundinfektion eingesetzt werden.

Die Infektionsgruppe und die Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich des postoperativen Tages des Auftretens des Maximums und des Minimums der lokalen IL-6-Konzentration. In der Infektionsgruppe erreichte die lokale IL-6-Konzentration im Mittel am $9,7$. Tag $\pm 3,7$ (Median 8) ihr Maximum, in der Kontrollgruppe am $7,5$. Tag $\pm 4,4$ (Median 7,5) ($p = 0,099$). Dieses Ergebnis gibt jedoch einen Hinweis ($p = 0,099$) darauf, dass in der Infektionsgruppe das Maximum der postoperativen IL-6-Konzentration später erreicht wird als in der Kontrollgruppe.

Zwei Patienten der Infektionsgruppe zeigten keine erhöhten lokalen IL-6-Konzentrationen. Dies könnte darin begründet sein, dass eine sterile Entzündung vorlag bei fehlendem mikrobiologischen Keimnachweis lokal oder systemisch. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Diagnose der Wundinfektion in diesen Fällen auf Grund des klinischen Bildes vor dem eigentlichen Anstieg des IL-6 erfolgte. Auf Grund einer baldigen Verlegung des Patienten konnte die IL-6-Konzentration während des hoch infektiösen Geschehens dann nicht mehr erfasst werden. In der Kontrollgruppe zeigten zwei

Patienten sehr hohe lokale IL-6-Konzentrationen von > 30000 pg/ml. Da diese Patienten noch während der Beobachtungszeit von der Intensivstation verlegt wurden, konnte der weitere Verlauf nicht dokumentiert werden. Es besteht die Möglichkeit, dass sie erst nach der Verlegung die Diagnosekriterien einer Wundinfektion nach CDC aufwiesen. Bei 10 der 13 Patienten mit Wundinfektion wurden die Maximalkonzentrationen des IL-6 erst am Diagnosetag oder nach Diagnosestellung gemessen.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass eine Erhöhung der lokalen IL-6-Konzentration im sternalen Wundsekret durch Infektionen anderer Lokalisationen durch Diffusion oder Protein-Transport nicht zu erwarten ist. Gestützt wird diese Aussage dadurch, dass Pneumoniepationen in der Kontrollgruppe keine erhöhte lokale IL-6-Konzentration aufweisen im Vergleich zu Patienten aus der Kontrollgruppe ohne Pneumonie ($p = 0,278$). Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die lokale IL-6-Konzentration im Wundsekret mit einer hohen Spezifität für postoperative Wundinfektionen assoziiert ist.

Es lässt sich bei den Patienten der Infektionsgruppe nach Sternotomie zum Teil ein weiterer Anstieg der lokalen IL-6-Konzentration unter antibiotischer Therapie beobachten. Eine Erklärung für diesen Anstieg könnte die Herxheimer-Reaktion auf das verabreichte Antibiotikum sein. Die Herxheimer-Reaktion ist eine Reaktion des Körpers auf Bakterien, die durch den therapiebedingten Erregerzerfall entstehen kann. Im Rahmen dieser Reaktion wurden ebenfalls Erhöhungen der systemischen IL-6-Konzentration beschrieben (24).

Im Gegensatz zu diesem Verlauf reagiert ein anderer Teil der Patienten mit einem abrupten Abfall der lokalen IL-6-Konzentration auf den Beginn oder die Änderung einer antibiotischen Therapie. Zusammenfassend kann mit den Ergebnissen der Arbeit nicht eindeutig geklärt werden, ob durch den Anstieg der lokalen IL-6-Konzentration unter Antibiose der Wundheilungsprozess beurteilt werden kann. Weiterhin bleibt unklar, ob durch einen Abfall der IL-6-Konzentration eine Erfolgskontrolle der antibiotischen Therapie möglich ist.

Interleukin-6 stimuliert die Umwandlung von peripheren T-Zellen in zytotoxische T-Zellen (105). IL-6 stimuliert ebenfalls B-Zellen zur Antikörperproduktion (72). Somit dient das Zytokin der Stärkung der Immunabwehr des Patienten bei Infektionen und ist Mediator im Wundheilungsprozess (43). In einer Studie von Ribeiro-Rodrigues et al. (115) zur IL-6-Konzentration im Sputum von Tuberkulosepatienten

zeigte sich: - kein Abfall der IL-6-Konzentration nach Beginn der antituberkulotischen Therapie
- Ein weiterer Anstieg der IL-6-Konzentration im Sputum unter antituberkulotischer Therapie

Die Ergebnisse der genannten Studie deuten darauf hin, dass die IL-6-Konzentration die lokale Immunität des Patienten reflektiert und zur Kontrolle des Erfolgs der antibiotischen Therapie genutzt werden könnte.

5.2.2 Lokale IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe vor Diagnose der Infektion

In dieser Studie zeigen Patienten **vor** der Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion erhöhte lokale IL-6-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,024$).

Obwohl die IL-6-Konzentrationen vor Diagnosestellung in der Infektionsgruppe signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe, kann an Hand der Studienergebnisse keine sich entwickelnde postoperative Wundinfektion sicher diagnostiziert werden. Es kann jedoch ein deutlicher Hinweis auf eine beginnende postoperative Wundinfektion gewonnen werden. Die oben genannten Cut-off-Werte können bei einem fraglichen Vorliegen einer Wundinfektion helfen, die Diagnose zu sichern und eine Infektion gegenüber einem nicht infektiösen Geschehen abzugrenzen.

Dieses Ergebnis rechtfertigt Überlegungen bezüglich eines Diagnose- und Therapiealgorithmus unter Einbezug der lokalen IL-6-Konzentration.

Durch die routinemäßige postoperative Bestimmung des lokalen IL-6 könnte ein deutlicher Hinweis auf eine beginnende Wundinfektion gewonnen werden, ohne dass klinische Zeichen der Entzündung zu erkennen sind. Der Tag der routinemäßigen Gewinnung des postoperativen Wundsekretes sollte durch eine Folgestudie bestimmt werden, die den Abstand zwischen dem Anstieg der lokalen IL-6-Konzentration und der Diagnose der Infektion untersucht. Ergibt sich durch die Konzentrationsbestimmung des Zytokins ein Hinweis auf eine sich entwickelnde Wundinfektion, könnte die manifeste Infektion durch eine frühzeitige antibiotische Therapie verhindert werden. Auch ein kontinuierlicher großzügiger Einsatz lokaler Desinfektionslösungen könnte früher erfolgen. Die routinemäßige Bestimmung der lokalen IL-6-Konzentration könnte, bei einem Hinweis auf eine Infektion, zu einer früheren mikrobiologischen Diagnostik im Wundbereich führen. Durch einen raschen Keimnachweis ist eine frühe gezielte antibiotische Therapie möglich, mit dem Ziel, eine manifeste Infektion zu verhindern.

5.2.3 Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl) in der Infektionsgruppe

Die systemische IL-6-Konzentration, die systemische CRP-Konzentration und die Leukozytenzahl im Blut sind in der Infektionsgruppe nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p > 0,05$).

Bei Patienten der Infektionsgruppe wurden, genau wie bei Patienten der Kontrollgruppe, unabhängig von der Sternuminfektion eine Reihe anderer Infektionen diagnostiziert. Hierzu zählen beispielsweise Pneumonien, Tracheobronchitiden oder auch das Erysipel. Die Leukozytenzahl im Blut, die systemische CRP-Konzentration und die systemische IL-6-Konzentration sind Entzündungsmarker, die bei den oben genannten Infektionen erhöht sind. Weiterhin können auch immunologische Prozesse und Operationen zu Erhöhungen der Entzündungsparameter führen.

Das Ergebnis der Studie zeigt deutlich, dass die genannten systemischen Entzündungsparameter nicht als Kriterium zur Differenzierung zwischen einer postoperativen sternalen Wundinfektion und anderen infektiösen Foci genutzt werden können.

Im klinischen Alltag können diese Parameter allenfalls verwendet werden, um zwischen viralen oder bakteriellen Erregern einer Infektion zu differenzieren (125).

5.2.4 Systemische Entzündungsparameter (Interleukin-6, C-reaktives Protein und Leukozytenzahl) in der Infektionsgruppe vor Diagnose der Infektion

Die systemische CRP-Konzentration und die systemische Leukozytenzahl sind in der Infektionsgruppe vor Diagnose einer sternalen Wundinfektion im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ($p = 0,001$ für CRP und $p = 0,036$ für die systemische Leukozytenzahl).

Die erhöhten Werte in der Infektionsgruppe vor Diagnosestellung könnten dadurch erklärt werden, dass Infektionen wie Pneumonien oder auch ein akutes Nierenversagen in der Infektionsgruppe vor Diagnose einen fulminanten und ausgeprägten Verlauf hatten. In der Folge könnte dies eine Entstehung der postoperativen Sternuminfektion begünstigt haben. Die Literatur zeigt, dass diese Krankheitsbilder Risikofaktoren für die Entstehung der postoperativen Wundinfektion sind (15; 26; 44; 147).

Auch spiegeln die hohen Werte in der Infektionsgruppe vor Diagnose wieder, dass in dem kurzen Beobachtungszeitraum vor Diagnose der sternalen Wundinfektion (5 Tage) wahrscheinlich noch keine Antibiose für die genannten Infektionen begonnen wurde, beziehungsweise eine begonnene Antibiose in dieser kurzen Zeit noch zu keinem erfolgreichen Ergebnis geführt hat.

Die Datenmenge für die genannten Entzündungsparameter war für den Beobachtungszeitraum vor Diagnosestellung geringer, als für den

Gesamtbeobachtungszeitraum der Infektionsgruppe (11 Tage). Betrachtet man den gesamten Beobachtungszeitraum, so zeigt sich, wie in Abschnitt 5.2.3 bereits diskutiert, keine signifikante Erhöhung der Entzündungsparameter in der Infektionsgruppe.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Anstiege in der Infektionsgruppe vor Diagnose sich nicht eindeutig auf eine beginnende Wundinfektion zurückführen lassen. Die Erhöhung dieser Parameter könnte als Zeichen einer Entzündung im Organismus interpretiert werden. Somit würde keine Assoziation der Erhöhung der genannten Parameter mit einer lokalen Infektion erfolgen.

5.2.5 *Medizinische Grunddaten der Patienten, Komorbiditäten und infektiologische Parameter in der Infektionsgruppe*

Im jeweiligen Beobachtungszeitraum wurden Parameter der Studienpatienten dokumentiert, die in der Literatur als Risikofaktoren für eine postoperative Wundinfektion beschrieben sind (siehe Kapitel 1.1.3).

So zeigten zum Beispiel Antunes et al., dass Patienten mit postoperativer Mediastinitis eine signifikant höhere Inzidenz der Adipositas aufwiesen als Patienten ohne Mediastinitis (7).

Nicht nur für die Adipositas, sondern auch für alle weiteren, in dieser Studie dokumentierten Parameter, die in der Literatur als Risikofaktoren oder mögliche Risikofaktoren beschrieben wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Infektions- und der Kontrollgruppe ($p > 0,05$).

Als Grund für das von der Studienlage abweichende Ergebnis der Arbeit kann die Größe des Kollektivs mit 39 Patienten gesehen werden. Studien, die primär mit dem Ziel der Identifizierung von Risikofaktoren für die postoperative sternale Wundinfektion durchgeführt wurden, wiesen größere Kollektive auf. Die Kollektivgröße umfasste 4474, 12267 oder auch 4137 Patienten (15; 19; 52).

Die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnose einer postoperativen sternalen Wundinfektion betrug bei den Studienpatienten rund neun Tage. Dieser Zeitraum bis zur Entwicklung einer Wundinfektion liegt innerhalb des in der

Definition einer postoperativen Wundinfektion nach CDC festgelegten Zeitfensters von 30 Tagen nach der Operation (60).

Die Patienten der Infektionsgruppe zeigten signifikant häufiger schwerere Formen der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock) als die Patienten der Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit einer Sternuminfektion wurde häufiger eine Sepsis diagnostiziert als bei den Kontrollpatienten ($p = 0,002$) (Tabelle 14).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die postoperative Sternuminfektion in besonderem Maße die Entwicklung einer Sepsis begünstigt. Nach Brunkhorst et al. beträgt die 90-Tage-Letalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks 54 % (20). Es ist somit von besonderer Bedeutung die postoperative Sternuminfektion frühzeitig zu therapieren, um die Entstehung einer Sepsis zu verhindern.

Die Ermittlung des Keimspektrums der postoperativen sternalen Wunde war nicht primäres Ziel der Studie, dennoch entspricht das bei den Studienpatienten ermittelte Keimspektrum dem Ergebnis der Literaturrecherche. In der Literatur werden Staphylokokken, Enterokokken und Enterobacteriaceae als die am häufigsten isolierten Keime bei sternalen Wundinfektionen beschrieben (19; 131). Bei den Studienpatienten wurden ebenfalls Staphylokokken, Enterobacterspezies und Enterococcus faecalis nachgewiesen. Insgesamt konnten bei fünf von 13 Patienten (38,5 %) der Infektionsgruppe pathogene Keime aus dem Wundsekret durch einen mikrobiologischen Abstrich von der Wundoberfläche gewonnen werden (1 Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, 2 Staphylococcus haemolyticus, 1 Staphylococcus epidermidis, 1 Enterobacter species und 1 Enterococcus faecalis) (siehe Kapitel 4.2.3). Im Gegensatz zu einem Wundabstrich erfasst die Wundbiopsie eine Keimbesiedlung in tiefen Wundabschnitten. Mit einem Abstrich werden hauptsächlich Keime auf der Wundoberfläche nachgewiesen (81). Zudem gibt eine Biopsie im Vergleich zu einem Wundabstrich eher Auskunft über eine quantitativ kritische Keimbesiedlung, die zu einer metastatischen Keiminvasion führen kann (136). Ein Keimnachweis bei 38,5 % der betroffenen Patienten könnte daraus resultieren, dass die Bakterien, die zu einer Wundinfektion führten, in tiefen Wundabschnitten vorkamen und durch einen Abstrich nicht

erfasst werden konnten. In Sternalwunden mit oberflächlicher Nekrose ist es ebenfalls schwierig, durch einen Abstrich pathogene Keime nachzuweisen, da sich die Keime häufig unterhalb der Nekrose befinden. Die oben genannte Theorie der Entstehung einer relativ geringen Nachweisequote pathogener Keime wird durch wesentliche Überlegungen zur Ätiopathogenese sternaler Wundinfektionen gestützt. Eine ischämische Osteomyelitis wird als mögliche Ursache der Entstehung einer postoperativen Sternuminfektion angesehen (96). Auch eine inadäquate intraoperative Fixierung des Sternums wird als primäre Ursache diskutiert (96; 106). Die aus der mangelhaften Fixierung entstehende Instabilität des Knochens führt zu einer Dehiszenz der Haut, so dass sich die Wunde sekundär infizieren kann.

Bei beiden Theorien zur Entstehung der Infektion können pathogene Keime in tiefen Wundabschnitten vermutet werden. Sie sind deshalb nicht zwingend durch einen Abstrich nachweisbar.

Eine Sepsis wurde bei zehn der 13 Studienpatienten diagnostiziert, zwei Patienten (20 %) wiesen eine positive Blutkultur auf.

Bei Patienten mit der Diagnose einer bakteriellen Sepsis kann nicht in jedem Fall eine positive Blutkultur gewonnen werden (53; 75). In einer Studie von Henke et al. konnte bei rund 23 % der septischen Patienten eine positive Blutkultur gewonnen werden (53).

Letztendlich kann festgestellt werden, dass trotz einer negativen Blutkultur ein septisches Geschehen vorliegen kann, das durch pathogene Keime aus der infizierten Wunde hervorgerufen wird. Weiterhin kann die Entwicklung einer postoperativen sternalen Wundinfektion durch einen bakteriellen Erreger bedingt sein, auch wenn dieser nicht durch einen Wundabstrich erfasst werden kann (siehe oben).

6. SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK

Durch die Analyse der Interleukin-6-Konzentration in sternalem Wundsekret von Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen konnten Zusammenhänge zwischen der lokalen IL-6-Konzentration und einer sich entwickelnden oder bestehenden postoperativen Wundinfektion aufgezeigt werden.

Die Fragestellungen der Studie können somit wie folgt beantwortet werden:

- 1) Im Falle einer sternalen postoperativen Wundinfektion ist die lokale IL-6-Konzentration im Vergleich zu Patienten ohne Wundinfektion signifikant erhöht. Bei IL-6-Konzentrationen unterhalb von 500 pg/ml kann eine sternale Wundinfektion nahezu ausgeschlossen werden.
- 2) Die lokale IL-6-Konzentration ist bereits vor der klinischen Diagnose einer sternalen Wundinfektion im sternalen Wundsekret der Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Wundinfektion signifikant erhöht.
- 3) Sowohl die systemische Interleukin-6- und CRP-Konzentration als auch die Leukozytenzahl im Blut eignen sich nicht als spezifisches diagnostisches Kriterium bei postoperativen Wundinfektionen.

Die Studie ist eine Pilotstudie, der weitere Studien folgen sollten. Die frühe Diagnose einer postoperativen Wundinfektion ist angesichts einer Letalität von über 50 % bei septischen Patienten (139) von großer Bedeutung. Die in der Arbeit ermittelten Cut-off-Werte für die lokale IL-6-Konzentration können bei fraglichem Vorliegen einer Wundinfektion helfen, die Diagnose zu sichern und eine Infektion gegenüber einem Serom abzugrenzen. Sie sollten zur Diagnostik mit klinischen Kriterien kombiniert werden. Um präzisere Cut-off-Werte ermitteln zu können, ist eine detailliertere Analyse der lokalen IL-6-Konzentration notwendig. In Folgestudien könnten andere Wunden, zum Beispiel Laparotomienarben oder Narben nach peripherer Venenentnahme für

kardiochirurgische Bypassoperationen, untersucht werden. Auch wäre es möglich neue Erkenntnisse durch die Analyse größerer Patientenkollektive und durch längere Beobachtungszeiträume zu erlangen. Durch Studien mit bestimmten Patientenkollektiven, wie Schwangeren, Kindern oder Tumorpatienten, wären Aussagen über abweichende lokale IL-6-Konzentrationen bei diesen Patientengruppen möglich. Interessant wäre ebenfalls die Analyse des Wundsekrets von Patienten mit einer immunsupprimierenden Medikation oder einer Autoimmunerkrankung. Zu untersuchen wäre zum Beispiel, ob sich die Medikation oder die Grunderkrankung auf die lokale IL-6-Konzentration auswirkt. Für Patienten, die ohne klinische Zeichen einer Wundinfektion sehr hohe Konzentrationen des Zytokins im Sekret zeigen, könnte es wichtig sein einen Kontakt zum Anschlusskrankenhaus bei Verlegung herzustellen, um die Entwicklung einer Infektion auswärts dokumentieren zu können.

Da bereits in anderen Studien IL-6 in lokalen Sekreten gemessen werden konnte (36; 37; 55; 91; 92; 109; 115) und signifikante sowie klinische relevante Ergebnisse erzielt wurden, besteht die Annahme, dass die frühe Diagnostik der Wundinfektion durch neue Erkenntnisse in Folgestudien verbessert werden kann.

Ribeiro-Rodrigues et al. zeigten in ihrer Studie ansteigende lokale IL-6-Konzentrationen unter antibiotischer Therapie bei gleichzeitig fallender lokaler Konzentration von TNF-alpha (115).

In weiteren Arbeiten wäre zu untersuchen, ob die Bestimmung des lokalen IL-6 in Kombination mit lokalem TNF-alpha Hinweise auf den Erfolg der antibiotischen Therapie liefert.

Nach der Analyse der lokalen IL-6-Konzentrationen konnte keine Aussage über die Schwere der Infektion gemacht werden.

Hack et al. fanden heraus, dass die systemische IL-6-Konzentration mit der Schwere und Prognose von septischen Patienten korreliert (48). Interessant wäre daher ebenfalls die Durchführung einer Studie, die einen möglichen Zusammenhang der lokalgeweblichen IL-6-Produktion mit der Schwere der postoperativen Wundinfektion untersucht.

Das Patientenkollektiv war für eine Primäranalyse möglicher Risikofaktoren zu klein (15; 19; 52). Aus den Ergebnissen der Arbeit konnten keine Schlussfolgerungen über Risikofaktoren für die postoperative sternale Wundinfektion gezogen werden. Da Wundbiopsien eine höhere Aussagekraft bezüglich pathogener Keime im Wundgebiet haben als Abstriche (81; 136), könnte in Folgestudien eine systematische intraoperative Biopsie im Wundbereich neue Erkenntnisse bringen

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adnet F, Borron SW, Vicaut E, Giraudeau V, Lapostolle F, Bekka R, Baud FJ (1997) Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug- induced aspiration pneumonia. *Chest* 1997 Aug; 112(2): 466-71
2. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS et al. (1993) Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Jan;25(1):71-80
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall R (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 Feb;28(2):108-21.
4. Ambrosch A, Lobmann R, Pott A, Preissler J. (2008) Interleukin-6 concentrations in wound fluids rather than serological markers are useful in assessing bacterial triggers of ulcer inflammation. *Int Wound J.* 2008 Mar;5(1):99-106.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapie in Sepsis *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74
6. American Society of Anesthesiologists (ASA) (1963) New classification of physical status. *Anesthesiology* (1963) 24:111
7. Antunes PE, Bernardo JE, Eugénio L, de Oliveira JF, Antunes MJ(1997) Mediastinitis after aorto-coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Sep;12(3):443-9.

8. Argenta LC, Morykwas MJ (1997) Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997 Jun;38(6):563-76; discussion 577

9. Aris A, Lambert F, Bessette P, Moutquin JM (2008) Material circulating interferon-gamma and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Feb ;34(1) :7-11

10. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, Schütz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schürmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF. (2000) Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation : evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* 2000 May;6(5):583-8

11. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, Rastkha M, Duc A, Blay JY (2003)
Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients.
Br J Cancer. 2003 Jun 2;88(11):1721-6.

12. Banach M, Goch A, Misztal M, Rysz J, Zaslonka J, Goch JH, Jaszewski R. (2008) Relation between postoperative mortality and atrial fibrillation before surgical revascularization--3-year follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;56(1):20-3.

13. Baumann H, Jahreis GP, Sauder DN, Koj A (1984)
Human keratinocytes and monocytes release factors which regulate the synthesis of major acute phase plasma proteins in hepatic cells from man, rat, and mouse.
J Biol Chem. 1984 Jun 10;259(11):7331-42.
14. Bayram A, Balci I. (2006)
Patterns of antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit of a university hospital in Turkey.
BMC Infect Dis. 2006 Oct 25;6:155.
15. Blanchard A, Hurni M, Ruchat P, Stumpe F, Fischer A, Sadeghi H. (1995) Incidence of deep and superficial sternal infection after open heart surgery. A ten years retrospective study from 1981 to 1991. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9(3):153-7
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. (1992)
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
Crit.Care Med. 20:864-874
17. Bone, Roger C MD, FCCM (1996)
Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation.
Crit Care Med. 1996 Jan;24(1):163-72.
18. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 1996 Jul;24(7):1125-8.
19. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE. (1998) Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. Ann Thorac Surg. 1998 Apr;65(4):1050-6.

20. Brunkhorst F.M., Engel C., Reinhart K., Bone H.-G., Brunkhorst R., Burchardi H., Eckhardt K.-U., Forst H., Gerlach H., Grond S., Gründling M., Huhle G., Oppert M., Olthoff D., Quintel M., Ragaller M., Rossaint R., Seeger W., Stüber F., Weiler N., Welte T., Loeffler M., and for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock in Germany - Results From the German "Prevalence" Study. *Crit Care Med.* 2005;33(9 Suppl 1)
21. Brunkhorst FM, Wegschneider K, Forycki ZE, Brunkhorst R (2000) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock *Intensive Care Med.*2000 Mar;26 Suppl 2: S148 – S152
22. Copeland M, Senkowski C, Ulcickas M, Mendelson M, Griep RB (1994) Breast size as a risk factor for sternal wound complications following cardiac surgery. *Arch Surg.* 1994 Jul;129(7):757-9
23. Coskun D, Aytac J, Aydinli A, Bayer A. (2005) Mortality rate, length of stay and extra cost of sternal surgical site infections following coronary artery bypass grafting in a private medical centre in Turkey. *J Hosp Infect.* 2005 Jun;60(2):176-9.
24. Coxon R E, Fekade D, Knox K, Hussein K, Melka A, Daniel A, Griffin G G Warrel D A 1997 The effect of antibody against TNF α on cytokine response in Jarisch-Herxheimer reactions of louse borne relapsing fever. *Q J Med* 1997; 90:213–221

25. de Jesus RA, Acland RD (1995)Anatomic study of the collateral blood supply of the sternum.*Ann Thorac Surg.* 1995 Jan;59(1):163-8
26. Demmy TL, Park SB, Liebler GA, Burkholder JA, Maher TD, Benckart DH, Magovern GJ Jr, Magovern GJ Sr (1990) Recent experience with major sternal wound complications.*Ann Thorac Surg.* 1990 Mar;49(3):458-62.
27. Døllner H, Vatten L, Austgulen R (2001)Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules.*J Clin Epidemiol.* 2001 Dec;54(12):1251-7.
28. Doughty LA, Patrene KD, Evans CH, Boggs SS, Robbins PD (1997) Constitutive systemic expression of IL-1Ra or soluble TNF receptor by genetically modified hematopoietic cells suppresses LPS induction of IL-6 and IL-10.*Gene Ther.* 1997 Mar;4(3):252-7.
29. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J (1998) The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest.* 1998 Jun;113(6):1625-31.
30. Douville EC, Asaph JW, Dworkin RJ, Handy JR Jr, Canepa CS, Grunkemeier GL, Wu Y (2004) Sternal preservation: a better way to treat most sternal wound complications after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004 Nov;78(5):1659-64.
31. Edwards R, Harding KG. (2004) Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Apr;17(2):91-6
32. Egger G (2005) die akute Entzündung : Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der Unspezifischen Immunität Springer-Verlag/Wien 2005 S. 5

33. El Gamel A, Yonan NA, Hassan R, Jones MT, Campbell CS, Deiraniya AK, Lawson RA (1998) Treatment of mediastinitis: early modified Robicsek closure and pectoralis major advancement flaps. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jan;65(1):41-6; discussion 46-7.
34. Faist E (2006) Pathogenese der immunoinflammatorischen Viszeralchirurgie 2006; 41: 6-10
35. Fariñas MC, Gald Peralta F, Bernal JM, Rabasa JM, Revuelta JM, González-Macías J (1995) Suppurative mediastinitis after open-heart surgery: a case-control study covering a seven-year period in Santander, Spain. *Clin Infect Dis.* 1995 Feb;20(2):272-9.
36. Fassbender K, Ries S, Schminke U, Schneider S, Hennerici M (1996) Inflammatory cytokines in CSF in bacterial meningitis: association with altered blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Jul;61(1):57-61
37. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner J, Schmiedek P, Hennerici M. (2001) Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Apr;70(4):534-7
38. Ferguson-Smith AC, Chen YF, Newman MS, May LT, Sehgal PB, Ruddle FH (1988) Regional localization of the interferon-beta 2/B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics.* 1988 Apr;2(3):203-8.
39. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Mechanick JI, Sharma SK, Adams DH. (2007) Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Dec;6(6):753-8

40. Force SD, Miller DL, Petersen R, Mansour KA, Craver J, Guyton RA, Miller JI Jr (2005) Incidence of deep sternal wound infections after tracheostomy in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2005 Aug;80(2):618-21; discussion 621-2.
41. Freeman GJ, Freedman AS, Rabinowe SN, Segil JM, Horowitz J, Rosen K, Whitman JF, Nadler LM (1989) Interleukin 6 gene expression in normal and neoplastic B cells. *J Clin Invest.* 1989 May;83(5):1512-8.
42. Friberg O. (2007) Local collagen-gentamicin for prevention of sternal wound infections: the LOGIP trial. *APMIS.* 2007 Sep;115(9):1016-21
43. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, Kommineni C, Guriel JL, Sugawara T, Luster MI (2000) Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6-deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2525-31
44. Gastmeier P, Weist K, Weigt O, Rüden H (1999) Prävention nosokomialer Infektionen in der Intensivstation und im OP Anaesthesist. 1999 © Springer-Verlag 48: 575–590
45. Gérard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenaabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T (1993) Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med.* 1993 Feb 1;177(2):547-50
46. Grossi EA, Esposito R, Harris LJ, Crooke GA, Galloway AC, Colvin SB, Culliford AT, Baumann FG, Yao K, Spencer FC. (1991) Sternal wound infections and use of internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991 Sep;102(3):342-6; discussion 346-7.

47. Gustavson-Svärd C, Tagesson C, Boll RM, Kald B (1993) Tumor necrosis factor-alpha potentiates phospholipase A2-stimulated release and metabolism of arachidonic acid in cultured intestinal epithelial cells (INT) *Scand J Gastroenterol.* 1993 Apr;28(4):323-30
48. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA (1989) Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood.* 1989 Oct;74(5):1704-10
49. Hahn H, Miksits K, Bhakdi S. (2006) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie Springer-Lehrbuch 5. Auflage (2006) S. 21-24*
50. Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, Miller DS, Johnson DA, Kelley M, Busse LA, Zukowski MM, Wright SD (1994) Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med* 1994 Jan 1;179(1):269-77
51. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):396-402
52. Harrington G, Russo P, Spelman D, Borrell S, Watson K, Barr W, Martin R, Edmonds D, Cocks J, Greenbough J, Lowe J, Randle L, Castell J, Browne E, Bellis K, Aberline M. (2004) Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Jun;25(6):472-6
53. Henke PK, Polk HC Jr (1996) Efficacy of blood cultures in the critically ill surgical patient. *Surgery.* 1996 Oct;120(4):752-8; discussion 758-9

54. Herold Gerd (2006) Innere Medizin Herold Gerd. 2006: S. 819
55. Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, Senninger N, Winde G. (2002) Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum*. 2002 Apr;45(4):514-21.
56. Hibi M, Murakami M, Saito M, Hirano T, Taga T, Kishimoto T (1990) Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. *Cell*.1990 Dec 21;63(6):1149-57
57. Hildebrand F, Fink M, Mommsen P, Gaulke R, Göslig T, Hübner T, Krettek C (2007) Bedeutung des Immunmonitorings in der unfallchirurgischen Intensivmedizin. *Trauma Berufskrankheiten (Springer)*: 2007; 9:196-200
58. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, et al. (1986) Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986 Nov 6-12;324(6092):73-6
59. Hopkins SJ (2003) The pathophysiological role of cytokines *Leg Med (Tokyo)*. 2003 Mar;5 Suppl 1:S45-57
60. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. (1992) CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):606-8
61. Horii Y, Muraguchi A, Suematsu S, Matsuda T, Yoshizaki K, Hirano T, Kishimoto T (1988) Regulation of BSF-2/IL-6 production by human mononuclear cells. Macrophage-dependent synthesis of BSF-2/IL-6 by T cells. *J Immunol*.1988 Sep 1;141(5):1529-351

62. House RV. (2001) Cytokine measurement techniques for assessing hypersensitivity. *Toxicology*. 2001 Feb 2;158(1-2):51-8
63. <http://www.charité.de/zlp/routine/parameter.html>
64. http://www.nrz-hygiene.de/dwnld/200301_200712_OP_reference.pdf
65. Janeway C A, Travers p, Walport M, Shlomchik M (2002) *Immunologie Spektrum Akademischer Verlag 5. Auflage S 12-81*
66. Janeway C A, Travers p, Walport M, Shlomchik M (2002) *Immunologie Spektrum Akademischer Verlag 5. Auflage S. 83*
67. Janeway C A, Travers p, Walport M, Shlomchik M (2002) *Immunologie Spektrum Akademischer Verlag 5. Auflage S. 85- 427*
68. Janeway C A, Travers p, Walport M, Shlomchik M (2002) *Immunologie Spektrum Akademischer Verlag 5. Auflage S.725*
69. Jones G, Jurkiewicz MJ, Bostwick J, Wood R, Bried JT, Culbertson J (1997) Management of the infected median sternotomy wound with muscle flaps. The Emory 20-year experience. *Ann Surg*. 1997 Jun;225(6):766-76; discussion 776-8
70. Jones SA (2005). Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005 Sep 15;175(6):3463-8.
71. Jones SM, Banwell PE, Shakespeare PG. (2005) Advances in wound healing: topical negative pressure therapy. *Postgrad Med J*. 2005 Jun;81(956):353-7

72. Kishimoto T, Hirano T (1988) Molecular regulation of B lymphocyte response. *Annu Rev Immunol.*1988;6:485-512
73. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, Verbrugh HA (1995) Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis.* 1995 Jan;171(1):216-9
74. Knudsen FW, Andersen M, Niebuhr U, Nielsen PL, Krag C (1993) The role of the internal thoracic artery in the sternal blood supply. *Scand J Thorac Caediovasc Surg.* 1993;27(1):3-8
75. Kohsaka S, Menon V, Iwata K, Lowe A, Sleeper LA, Hochman JS; SHOCK Investigators (1990) Microbiological profile of septic complication in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK study). *Am J Cardiol.* 2007 Mar 15;99(6):802-4
76. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG Jr (1990) Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1990 Feb;49(2):210-7; discussion 217-9
77. Kovalovich K, Li W, DeAngelis R, Greenbaum LE, Ciliberto G, Taub R. interleukin-6 protects against Fas-mediated death by establishing a critical level of anti-apoptotic hepatic proteins FLIP, Bcl-2, and Bcl-xL. *J Biol Chem.* 2001 Jul 13;276(28):26605-13. Epub 2001 May 10
78. Kuhns DB, Alvord WG, Gallin (1995) Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *J Infect Dis.* 1995 Jan;171(1):145-52

79. Landes G, Harris PG, Sampalis JS, Brutus JP, Cordoba C, Ciaburro H, Bernier C, Nikolis A. Outcomes in the management of sternal dehiscence by plastic surgery: a ten-year review in one university center. *Ann Plast Surg.* 2007 Dec;59(6):659-66.
80. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1043-9
81. Levine NS, Lindberg RB, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr (1976) The quantitative swab culture and smear: A quick, simple method for determining the number of viable aerobic bacteria on open wounds. *J Trauma.* 1976 Feb;16(2):89-94
82. Li JY, Sun S, Wu SJ (2006) Continuous insulin infusion improves postoperative glucose control in patients with diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass surgery. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(4):445-51
83. Löffler G, Petrides PE, PC (2002) *Biochemie und Pathobiochemie* Heinrich von Springer Verlag 7. Auflage S. 28
84. Löffler G, Petrides PE,, PC (2002) *Biochemie und Pathobiochemie* Heinrich von Springer Verlag 7. Auflage S.36
85. Löffler G, Petrides PE, PC (2002) *Biochemie und Pathobiochemie* Heinrich von Springer Verlag 7. Auflage S.882

86. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Mahfood S, McHenry MC, Goormastic M, Stewart RW, Golding LA, Taylor PC (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.* 1990 Feb;49(2):179-86; discussion 186-7
87. López-Monjardin H, de-la-Peña-Salcedo A, Mendoza-Muñoz M, López-Yáñez-de-la-Peña A, Palacio-López E, López-García A (1998) Omentum flap versus pectoralis major flap in the treatment of mediastinitis. *Plast Reconstr Surg.* 1998 May;101(6):1481-5
88. Losanoff JE, Richman BW, Jones JW (2002) Disruption and infection of median sternotomy: a comprehensive review *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 May;21(5):831-9
89. Lotze MT, Matory YL, Ettinghausen SE, Rayner AA, Sharrow SO, Seipp CA, Custer MC, Rosenberg SA (1985) In vivo administration of purified human interleukin 2. II. Half life, immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells in vivo with recombinant IL 2. *J Immunol.* 1985 Oct;135(4):2865-75.
90. Martin H, Olander B, Norman M (2001) Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):E61
91. Matsuzaki N, Taniguchi T, Shimoya K, Neki R, Okada T, Saji F, Nakayama M, Suehara N, Tanizawa O (1993) Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jan;168(1 Pt 1):94-7.

92. Mattsby-Baltzer I, Platz-Christensen JJ, Hosseini N, Rosén P (1998) IL-1beta, IL-6, TNFalpha, fetal fibronectin, and endotoxin in the lower genital tract of pregnant women with bacterial vaginosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Aug;77(7):701
93. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care.* 1999;3(1):45-50
94. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. (1995) Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2245-51
95. Milano CA, Georgiade G, Muhlbaier LH, Smith PK, Wolfe WG (1999) Comparison of omental and pectoralis flaps for poststernotomy mediastinitis. *Ann Thorac Surg.* 1999 Feb;67(2):377-80; discussion 380-1
96. Mills C, Bryson P (2006) The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jul;30(1):153-9
97. Misawa Y (2004) Which is better for treatment of mediastinitis following heart surgery, omental or muscle flap transfer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jul;26(1):232-3
98. Montz H, Koch KC, Zierz R, Götze O (1991) The role of C5a in interleukin-6 production induced by lipopolysaccharide or interleukin-1 *Immunology.* 1991 Nov;74(3):373-9

99. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W (1997) Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. *Ann Plast Surg.* 1997 Jun;38(6):553-62
100. Mossad SB, Serkey JM, Longworth DL, Cosgrove DM 3rd, Gordon SM Coagulase-negative staphylococcal sternal wound infections after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997 Feb;63(2):395-401.
101. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):977-83
102. Nydegger U, Risch L, Huber A (2006) Labordiagnostik der Entzündung State of the Art Nr. 1 Jan 2006 S. 9
103. Oh JW, Van Wagoner NJ, Rose-John S, Benveniste EN. Role of IL-6 and the soluble IL-6 receptor in inhibition of VCAM-1 gene expression. *J Immunol.* 1998 Nov 1;161(9):4992-9.
104. Ohshima S, Saeki Y, Mima T, Sasai M, Nishioka K, Nomura S, Kopf M, Katada Y, Tanaka T, Suemura M, Kishimoto T (1998) Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul 7;95(14):8222-6
105. Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T (1988) IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol.* 1988 Sep 1;141(5):1543-9
106. Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C (1987) Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg.* 1987 Aug;44(2):173-9

107. Ozaki W, Buchman SR, Iannettoni MD, Frankenburg Biomechanical study of sternal closure using rigid fixation techniques in human cadavers. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jun;65(6):1660-5.
108. Perkins DJ, Hunt JA, Pennington DG, Stern HS Secondary sternal repair following median sternotomy using interosseous absorbable sutures and pectoralis major myocutaneous advancement flaps. *Br J Plast Surg.* 1996 Jun;49(4):214-9
109. Quaedvlieg V, Henket M, Sele J, Louis R (2006) Cytokine production from sputum cells in eosinophilic versus non-eosinophilic asthmatics. *Clin Exp Immunol.* 2006 Jan;143(1):161-6
110. Raab C, Weidmann E, Schmidt A, Bergmann L, Badenhoop K, Usadel KH, Haak T (1999) The effects of interleukin-2 treatment on endothelin and the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999 Jan;50(1):37-44
111. Rahman M, Hirabayashi Y, Ishii T, Watanabe M, Maolin L, Sasaki (2001) Prednisolone sodium succinate down-regulates BSAP/Pax5 and causes a growth arrest in the Nalm6 pre-B cell line. *Tohoku J Exp Med.* 2001 Mar;193(3):237-44
112. Raudat CW, Pagel J, Woodhall D, Wojtanowski M, Van Bergen R (1997) Early intervention and aggressive management of infected median sternotomy incision: a review of 2242 open-heart procedures. *Am Surg.* 1997 Mar;63(3):238-41; discussion 241-2.
113. Rand RP, Cochran RP, Aziz S, Hofer BO, Allen MD, Verrier ED, Kunzelma (1998) Prospective trial of catheter irrigation and muscle flaps for sternal wound infection. *Ann Thorac Surg.* 1998 Apr;65(4):1046-9

114. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY (2002) Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002 Mar;30(3):529-35
115. Ribeiro-Rodrigues R, Resende Co T, Johnson JL, Ribeiro F, Palaci M, Sá RT, Maciel EL, Pereira Lima FE, Dettoni V, Toossi Z, Boom WH, Dietze R, Ellner JJ, Hirsch CS (2002) Sputum cytokine levels in patients with pulmonary tuberculosis as early markers of mycobacterial clearance. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Jul;9(4):818-23
116. Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW. (1977) The prevention and treatment of sternum separation following open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:267– 8.
117. Robinson PJ, Billah B, Leder K, Reid CM; ASCTS Database Committee (2007) Factors associated with deep sternal wound infection and haemorrhage following cardiac surgery in Victoria *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007 Apr;6(2):167-71
118. Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M (1997) Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) *Infection.* 1997 Jul-Aug;25(4):199-202
119. Sack U, Burkhardt U, Borte M, Schädlich H, Berg K, Emmrich F (1998) Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998 Jan;5(1):28-32.

120. Sakamoto H, Fukuda I, Oosaka M, Nakata H. (2003) Risk factors and treatment of deep sternal wound infection after cardiac operation *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Aug;9(4):226-32.
121. Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P, Doménech E (2001) Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2001 Oct;90(10):1176-81
122. Schimmer Ch, Bohrer T, Elert O (2007) Postoperative sternale Wundheilungsstörungen *Z Herz – Thorax – Gefäßchir.* 2007; 21 : 16 – 23
123. Seyfer AE, Shriver CD, Miller TR, Graeber GM (1988) Sternal blood flow after median sternotomy and mobilization of the internal mammary arteries. *Surgery.* 1988 Nov;104(5):899-904.
124. Sharma M, Berriel-Cass D, Baran J Jr. (2004) Sternal surgical-site infection following coronary artery bypass graft: prevalence, microbiology, and complications during a 42-month period *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Jun;25(6):468-71
125. Shaw AC (1991) Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *JClin Pathol.* 1991 Jul;44(7):596-9.
126. Slotman GJ, Quinn JV, Wry PC, Brathwaite CE, Friedman BM (1997) Unopposed interleukin-1 is necessary for increased plasma cytokine and eicosanoid levels to develop in severe sepsis. *Ann Surg.* 1997 Jul;226(1):77-84.
127. Song M, Kellum JA (2005) Interleukin-6. *Crit Care Med.* 2005 Dec;33(12 Suppl):S463-5.

128. Ståhle E, Tammelin A, Bergström R, Hambraeus A, Nyström SO, Hansson HE. (1997) Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors..*Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Jun;11(6):1146-53.
129. Takahashi H, Tsuda Y, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F (2006) CCL2 as a trigger of manifestations of compensatory anti-inflammatory response syndrome in mice with severe systemic inflammatory response syndrome. *J Leukoc Biol.* 2006 Apr;79(4):789-96
130. Tammelin A, Hambraeus A, Ståhle E (2002) Mediastinitis after cardiac surgery: improvement of bacteriological diagnosis by use of multiple tissue samples and strain typing. *J Clin Microbiol.* 2002 Aug;40(8):2936-41
131. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA (2004) Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Spring;16(1):62-9
132. Tavilla G, van Son JA, Verhagen AF, Lacquet LK (1991) Modified Robicsek technique for complicated sternal closure. *Ann Thorac Surg.* 1991 Nov;52(5):1179-80
133. Tegnell A, Arén C, Ohman L (2000) Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4):1104-9
134. Tijburg PN, Ryan J, Stern DM, Wollitzky B, Rimon S, Rimon A, Handley D, Nawroth P, Sixma JJ, de Groot PG (1991) Activation of the coagulation mechanism on tumor necrosis factor-stimulated cultured endothelial cells and their extracellular matrix. The role of flow and factor IX/IXa. *J Biol Chem.* 1991 Jun 25;266(18):12067-74

135. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Derosé JJ Jr, Swistel DG (2005)
The impact of deep sternal wound infection on long-term survival after
coronary artery bypass grafting. *Chest*. 2005 Feb;127(2):464-71
136. Uppal SK, Ram S, Kwatra B, Garg S (2007) Comparative evaluation of
surface swab and quantitative full thickness wound biopsy culture in
burn patients. *Burns*. 2007 Jun;33(4):460-3
137. van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T (2006) *Intensivmedizin*
Verlag: Thieme, Stuttgart 2006 2., überarb. Aufl. 2006: S.828
138. van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T (2006) *Intensivmedizin*
Verlag: Thieme, Stuttgart 2006 2., überarb. Aufl. 2006: S826-831
139. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno
R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients
Investigators (2006) Sepsis in European intensive care units: results of
the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344-53
140. Wackenfors A, Jarvius M, Ingemansson R, Edvinsson L, Malmjö M.
(2005) Triptans induce vasoconstriction of human arteries and veins
from the thoracic *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 May;45(5):476-84
141. Wahl HG, Herum I, Renz H (2003) Sepsis and markers of Sepsis-An
Update *J Lab Med* 2003; 27 (11/12): 431-439
142. Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC, Goldie AS, Ross JA, Grant IS,
Ramsay G, Howie JC (1998) Proinflammatory mediator activity,
endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in
intra-abdominal sepsis. Scottish Sepsis Intervention Group. *Br J Surg*.
1998 Jun;85(6):818-25

143. Weissenbach J, Chernajovsky Y, Zeevi M, Shulman L, Soreq H, Nir U, Wallach D, Perricaudet M, Tiollais P, Revel M (1980) Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 Dec;77(12):7152-6
144. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, Muller B, Li Q, Tamarkin L, White JC. (2000) Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. Shock. 2000 Jul;14(1):73-8.
145. Winiski A, Wang S, Schwendinger B, Stuetz A (2007) Inhibition of T-cell activation in vitro in human peripheral blood mononuclear cells by pimecrolimus and glucocorticosteroids and combinations thereof. Exp Dermatol. 2007 Aug;16(8):699-704
146. Xie H, Rath NC, Huff GR, Huff WE, Balog JM (2000) Effects of Salmonella typhimurium lipopolysaccharide on broiler chickens. Poult Sci. 2000 Jan;79(1):33-40
147. Zacharias A, Habib RH. 2 (1996) Delayed primary closure of deep sternal wound infections. Tex Heart Inst J.1996;23(3):211-6
148. Zacharias A, Habib RH. 1 (1996) Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. Chest 1996 Nov;110(5):1173-8
149. Zeitani J, Penta de Peppo A, Moscarelli M, Guerrieri Wolf L, Scafuri A, Nardi P, Nanni F, Di Marzio E, De Vico P, Chiariello L (2006) Influence of sternal size and inadvertent paramedian sternotomy on stability of the closure site: a clinical and mechanical study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Jul;132(1):38-42

150. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A (1997) Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetic after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997 Feb;63(2):356-61
151. Zilberstein A, Ruggieri R, Korn JH, Revel M (1986) Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J.* 1986 Oct;5(10):2529-37
152. Zimmerli W (1998) *Antibiotikatherapie in der Chirurg* Chirurg Springer-Verlag 1998;69:1392-1398

8. LEBENSLAUF

9. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. med. H. Van Aken für die Überlassung dieser Arbeit und seine großzügige Unterstützung. Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F. Hinder bin ich aufgrund seines besonderen Engagements, seiner freundlichen Unterstützung und der vielen hilfreichen Ratschläge zu großem Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Dr. med. Stefan Bushuven für die gute Betreuung bei der Durchführung der Studie, sowie Stefanie Bushuven für die Hilfe bei organisatorischen Fragen und für das stets offene Ohr bei Sorgen und Problemen. Danken möchte ich weiterhin Dr. med. Michael Erren und Frau Renate Kwiotek für die Zusammenarbeit im Labor, sowie Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schmidt, den Stationärzten der Intensivstationen und dem Team der Pflegekräfte für die tolle Zusammenarbeit und die Unterstützung der Studienarbeit auf den Intensivstationen. Meinen Freunden Maren Schulz und Dr. med. Günseli Kahyaoglu danke ich für Ihren emotionalen Beistand. Meine Dankbarkeit gilt im Besonderen auch den zahlreichen Patienten ohne deren Einverständnis diese Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Mutter, Barbara Blum. Ohne Ihr unermüteliches Engagement und ohne Ihren grenzenlosen Einsatz, sowohl meine Schulzeit, als auch mein Studium und die Doktorarbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wären.

10. ANHANG

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung

Nr.

- 1 Prävalenz der Sepsis und der schweren Sepsis in Deutschland (blau) und 22 weiteren europäischen Ländern (lila), modifiziert nach (216).
- 2 Verteilung der lokalen IL-6-Konzentration in der Infektions- und der Kontrollgruppe (in pg/ml).
- 3 Verteilung der systemischen IL-6-Konzentration in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in pg/ml).
- 4 Verteilung der systemischen CRP-Konzentration in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in mg/dl).
- 5 Verteilung der systemischen Leukozytenzahl in der Kontroll- und der Infektionsgruppe (in 1000/ μ l).
- 6 Verlauf der Laborparameter bei einer 70 jährigen Patientin, nach Aortenklappenersatz
- 7 Verteilung der lokalen IL-6-Konzentration in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe (in pg/ml)
- 8 Verteilung der systemischen IL-6-Konzentration in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in pg/ml).
- 8** Verteilung der systemischen CRP-Konzentration in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in mg/dl).
- 9** Verteilung der systemischen Leukozytenanzahl in der Kontrollgruppe und in der Infektionsgruppe vor Diagnose (in 1000/ μ l).

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabellen

Nr.

- 1 Klassifikation der postoperativen Wundinfektion, modifiziert nach (81)
- 2 Risikofaktoren für postoperative sternale Wundinfektionen
- 3 Definitionen des SIRS, der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks und des SIRS, modifiziert nach (7)
- 4 Verwendete Materialien und Geräte auf der Intensivstation.
- 5 Verwendete Materialien und Geräte im Labor.
- 6 Lokale IL-6-Konzentrationen (in pg/ml) in der Infektions- und Kontrollgruppe.
- 7 Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte bezogen auf die IL-6-Konzentrationen in sternalem Wundsekret.
- 8 Postoperativer Tag des Auftretens des IL-6-Maximums in der Infektions- und der Kontrollgruppe (Mittelwert mit Standardabweichung, Median, 25. Perzentil und 75. Perzentil).
- 9 Systemische IL-6-Konzentrationen in der Infektions- und der Kontrollgruppe (in pg/ml).
- 10 Systemische CRP-Konzentrationen in der Infektions- und der Kontrollgruppe (in mg/dl).
- 11 Systemische Leukozytenanzahl in der Infektions- und der Kontrollgruppe (in 1000/ μ l).
- 12 Analytierte Parameter der Infektions- und Kontrollgruppe ($p > 0,05$ für jeden Parameter).
- 13 Art- und Anzahl der Komorbiditäten in der Infektions- und der Kontrollgruppe.
- 14 Anzahl der Tage, an denen in der Infektions- und der Kontrollgruppe kein SIRS, ein SIRS oder eine Sepsis vorlag

- 15 Lokale IL-6-Konzentrationen (IL-6 in pg/ml) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe
- 16 Systemische IL-6-Konzentrationen (IL-6 in pg/ml) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe.
- 17 Systemische CRP-Konzentrationen (in mg/dl) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe
- 18 Systemische Leukozytenanzahl (in 1000/ μ l) in der Infektionsgruppe vor Diagnose und in der Kontrollgruppe
- 19 Anzahl der Tage, an denen in der Infektions- und der Kontrollgruppe keine Sepsis, ein SIRS oder eine Sepsis vorlag

10.3 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung

| | |
|-----------------|--|
| - ACTH | Adrenocorticotropes Hormon |
| - ASA | American Society of Anesthesiologists |
| - BMI | Body-Mass-Index |
| - BSF- 2 | B Cell Stimulating Factor 2 |
| - ° C | Grad Celsius |
| - CARS | compensatory anti-inflammatory response syndrome |
| - CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| - CRP | C-reaktives Protein |
| - DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| - EDTA | Ethylendiamintetraacetat |
| - ELISA | Enzyme Linked Immunosorbent Assay |
| - gp 130 | Glykoprotein 130 |
| - G-SCF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| - HIT | Heparin induzierte Thrombozytopenie |
| - HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| - IFN β 2 | Interferon β 2 |
| - IL-1 | Interleukin-1 |
| - IL-2 | Interleukin-2 |
| - IL-4 | Interleukin-4 |
| - IL-6 | Interleukin-6 |
| - IL-8 | Interleukin-8 |
| - IL-10 | Interleukin-10 |
| - kDa | kilo Dalton |
| - KISS | Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System |
| - LPS | Lipopolysaccharid |
| - MARS | mixed antagonistic response syndrome |
| - MET | metabolic equivalent |
| - MRP | Meerrettichperoxidase |
| - NaCl | Natriumchlorid |

- NRZ Nationalen Referenzzentrums
- n.v. nicht verfügbar
- OP Operation
- PBS phosphate buffered saline
- RKI Robert-Koch-Instituts
- SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome
- TH-Zelle T-Helfer-Zelle
- TNF- α Tumornekrosefaktor- α
- Vac Vacuum-assisted closure

10.4 Studienprotokoll

Patientendaten

Code: ZYKPCT-___ - ___
 Name: _____
 Vorname: _____
 Geburtstag: _____._____._____
 Geschlecht w m

Studiengruppe I II III IV V
 Alter _____ Jahre
 Körpergröße _____.____ m
 Körpergewicht _____ kg
 Body Mass Index _____ (kg/m²)

Klinik THG NCH
 GYN URO
 MKG ACH
 UCH andere

ASA I II III IV V
 MET 0 1-4 5-9 10+
 rCRI I II III IV

Aufnahme _____
 OP Datum _____
 PAS _____ bis _____
 19 A _____ bis _____
 19 B _____ bis _____
 15 B _____ bis _____

Hauptdiagnose: _____
 OP: _____

Ausschlusskriterien

| | ja | nein |
|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Schwangerschaft | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Malignom | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autoimmun. Erkr. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| HIV/Hepatitis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Immunschwächesy. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sepsis / SIRS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Alter < 18 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Transplantation | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GCSF | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Interferone | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Infliximab | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Virostatica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Immunsuppressiva | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Chron Infekt | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Zytokine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Einschlusskriterien

| | ja | nein | Gruppe |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Alter > 18 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1-5 |
| Intensivpatient | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1-5 |
| Sternotomie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Sekretion sternal. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Liquorzellen > 5/µl | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 und 3 |
| Ventrikeldrainage | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 und 3 |
| ICB/SAB/SDH o. VE | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 2 |
| ICB/SAB/SDH m. VE | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Tracheotomie / intubiert | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Thoraxdrainagen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 5 |

Patient erfüllt die Kriterien für und wird eingeschlossen
 in Gruppe: I II III IV V

 Datum & Unterschrift Prüfarzt

OP

OP Dauer _____ Minuten
 HLM Zeit _____ Minuten
 Milde Hypothermie _____ Minuten
 Moderate Hypoth. _____ Minuten
 Tiefe Hypothermie _____ Minuten
 Profunde Hypo. _____ Minuten
 Notfall OP ja nein

Prämedikation (Medikation)

Dikaliumchlorazepat _____ mg
 Oxycodon _____ mg
 Flunitrazepam _____ mg
 Midazolam _____ mg
 Clonidin _____ µg

OP (Medikation)

| | ja |
|--------------|--------------------------|
| Thiopental | <input type="checkbox"/> |
| Methohexital | <input type="checkbox"/> |
| Propofol | <input type="checkbox"/> |
| Etomidate | <input type="checkbox"/> |
| Midazolam | <input type="checkbox"/> |
| Fentanyl | <input type="checkbox"/> |
| Sufentanil | <input type="checkbox"/> |
| Remifentanil | <input type="checkbox"/> |
| Piritramid | <input type="checkbox"/> |
| Isofluran | <input type="checkbox"/> |
| Sevofluran | <input type="checkbox"/> |
| Desfluran | <input type="checkbox"/> |
| Noradrenalin | <input type="checkbox"/> |
| Dobutamin | <input type="checkbox"/> |
| Adrenalin | <input type="checkbox"/> |

Medikation vor OP

| | ja | nein | |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| Betablocker | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Betasymphomim. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| ACE Hemmer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| CSE Hemmer | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Kalziumantagonist | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Diuretikum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Digitalisglykosid | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Antibiotikum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Opioid | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| NSAIR | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| SD-Hormone | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Antidiabeticum | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Insulin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Corticosteroide | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | mg_____ |
| Magnesium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Kalzium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Östrogene /SERMS | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Thyreostatica | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |

OP

- AKE (Bio)
- AKE (Metall)
- TKE (Bio)
- TKE (Metall)
- MKE (Bio)
- MKE (metall)
- TKR
- MKR
- Andere Klappen OP
- Arterieller Bypass (LIMA)
- Arterieller Bypass (RIMA)
- Arterieller Bypass (LIMA+RIMA)
- Arterieller Bypass (anderer)
- ACVB / SVG
- LVAD / RVAD / BIVAD
- Aortenbogensersatz + AKE
- OPCAB
- Lungenteilresektion
- Sternotomie / Thorakotomie
- Kleine Kraniotomie (Bohrloch)
- Große Kraniotomie
- OP an hinterer Schädelgrube
- Laparotomie
- Zweihöhleneingriff
- transvaginaler Eingriff
- Transurethraler Eingriff
- Orthop. Eingriff / Extremitäten
- Wirbelsäuleneingriff
- MKG/HNO Eingriff

Vorerkrankungen ja nein

| | ja | nein | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| KHK | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Anz.____ |
| Herz OP | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | _____ |
| Atherosklerose | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| AFli / TAA /BAA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Aorteninsuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Aortenstenose | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Aortendissektion | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Typ ____ |
| Mitralinsuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Mitralstenose | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Anderes Vitium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Endokarditis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pleuraerguss | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pleuraempyem | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| HRST | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lown____ |
| Herzinsuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | NYHA____ |
| IDDM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| NIDDM | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| Nikotinabusus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | py____ |
| Alkoholabusus | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| SM/ICD | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| Art. Hypertonie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| COPD/Asthma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| Stroke | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| Meningitis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | J____ |
| Leberinsuffizienz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Bili____ |
| | | | _____ |
| | | | _____ |
| | | | _____ |
| | | | _____ |
| | | | _____ |

Laborwerte

| Wert/Tag | -1 | OP | +1 | +2 | +3 | +4 | +5 | +6 | +7 | +8 | +9 | +10 | +11 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Leukos | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Thrombos | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| CRP | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| PCT (sys) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| PCT (lok) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| LBP (sys) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| LBP (lok) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| IL-6 (sys) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| IL-6 (lok) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Bak (sys) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Bak (lok) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Temp max | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Temp-min | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| AF max | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| AF min | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Horow (min) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| HF (max) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| HF (min) | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ICU Event* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ICU Event* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ICU Event* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ICU Event* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Intervention* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Ort* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| OP* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| OP* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Beatmung* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Tubus* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| PEEP | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Sekret* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Sekretmas.* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Liquor * | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ICP max | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Nierenersatz* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| EK | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| TK | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| FFP | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Wundinf.* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Ventrikulitis* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Trach.bro.* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Pneumonie* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Plempyem* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Pl. Erguss* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Sepsis* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Vasospas.* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| SAPS II | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| APACHE II | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| ODIN | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| SOFA | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Abnahme* | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ | _____ |

Laborwerte

| Wert/Tag | +12 | +13 | +14 | +15 | +16 | +17 | +18 | +19 | +20 | +21 | +22 | +23 | +24 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leukos | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Thrombos | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| CRP | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PCT (sys) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PCT (lok) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| LBP (sys) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| LBP (lok) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IL-6 (sys) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| IL-6 (lok) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bak (sys) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Bak (lok) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Temp max | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Temp-min | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| AF max | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| AF min | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Horow (min) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HF (max) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| HF (min) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ICU Event* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ICU Event* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ICU Event* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ICU Event* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Intervention* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ort* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| OP* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| OP* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Beatmung* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tubus* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| PEEP | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sekret* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sekretmas.* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Liquor * | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ICP max | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nierenersatz* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| EK | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| TK | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| FFP | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Wundinf.* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ventrikulitis* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Trach.bro.* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Pneumonie* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Plempyem* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Pl. Erguss* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sepsis* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vasospas.* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SAPS II | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| APACHE II | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ODIN | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SOFA | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Abnahme* | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

Bakterien Codierung:

| | |
|----|----------------------------|
| 0 | keine |
| 1 | Acinetobacter |
| 2 | Actinomyces |
| 3 | Aeromonas |
| 4 | Arcanobacterium |
| 5 | Bacillus anthracis |
| 6 | Bacteroides |
| 7 | Bordetella |
| 8 | Borrelia |
| 9 | Brucella |
| 10 | Burkholderia |
| 11 | Campylobacter |
| 12 | Cardiobacterium |
| 13 | Chlamydia pneumoniae |
| 14 | Chlamydia trachomatis |
| 15 | Citrobacter |
| 16 | Clostridium difficile |
| 17 | Clostridium histolyticum |
| 18 | Clostridium perfringens |
| 19 | Clostridium septicum |
| 20 | Corynebacterium dipht |
| 21 | Coxiella |
| 22 | E coli |
| 23 | Ehrlichia |
| 24 | Eikenella |
| 25 | Enterobacter |
| 26 | Enterokokkus faecalis |
| 27 | Enterokokkus faecium |
| 28 | Erysipelothrix rusopathiae |
| 29 | Francisella |
| 30 | Fusobacterium |
| 31 | Gordona |
| 32 | Hämophilus duc |
| 33 | Hämophilus infl. |
| 34 | Kingella |
| 35 | Klebsiella |
| 36 | Legionella |
| 37 | Leptospira |
| 38 | Listeria spp |
| 39 | Moraxella |
| 40 | Morganella |
| 41 | Mycobacterium avium |
| 42 | Mycobacterium tbc |
| 43 | Mycoplasma |
| 44 | Neisseria gon |
| 45 | Neisseria men |
| 46 | Nocardia |
| 47 | Orienta |
| 48 | Peptococcus niger |
| 49 | Peptostreptokokkus |
| 50 | Plesiomonas |
| 51 | Porphyromonas |
| 52 | Proteus |
| 53 | Prevotella |
| 54 | Providencia |
| 55 | Pseudomonas aeruginosa |
| 56 | Rickettsia |
| 57 | S. aureus |
| 58 | S. aureus (MRSA) |
| 59 | S. epidermidis |
| 60 | S. saprophyticus |
| 61 | Salmonella |
| 62 | Serratia |
| 63 | Shigella |
| 64 | Stenotrophomonas |
| 65 | Str. bovis |
| 66 | Str. pneumoniae |
| 67 | Streptokokkus (C) |
| 68 | Streptokokkus (G) |
| 69 | Streptokokkus agalactiae |
| 70 | Streptokokkus pyogenes |
| 71 | Treponema |
| 72 | Vibrio |
| 73 | VRE |
| 74 | Yersinia |

Bakterien Codierung:

| | |
|-----|-----------------------|
| 75 | Blastomyces |
| 76 | Candida albicans |
| 77 | Candida glabrata |
| 78 | Aspergillus fumigatus |
| 79 | Aspergillus niger |
| 80 | Cryptokokkus |
| 81 | Pneumocystis |
| 82 | Hefen |
| 83 | andere Pilze |
| 84 | HSV 1 |
| 85 | HSV 2 |
| 86 | CMV |
| 87 | VZV |
| 88 | HIV (Ausschluss!) |
| 89 | RS Virus |
| 90 | Influenza A |
| 91 | Influenza B |
| 92 | Parainfluenzavirus |
| 93 | Coronavirus |
| 94 | Rotavirus |
| 95 | EBV |
| 96 | HHV 6 |
| 97 | HHV 8 |
| 98 | Protozoen |
| 99 | Helminth |
| 100 | Nematode |

Abnahme Codierung:

| | |
|---|-----------------|
| 1 | Prof. Hinder |
| 2 | Ass. Bushuven |
| 3 | Dr. Camboni |
| 4 | NCH - Assistent |
| 5 | S. Schomburg |
| 6 | F. Blum |
| 7 | S. Bruns |
| 8 | NN |
| 9 | NN |

Beatmungscodierung:

| | |
|---|---------|
| 0 | spontan |
| 1 | IPPV |
| 2 | SIMV |
| 3 | BIPAP |
| 4 | ASB |
| 5 | CPAP |
| 6 | andere |

Tube Codierung:

| | |
|---|-------------|
| 0 | ohne |
| 1 | oral |
| 2 | nasal |
| 3 | trach |
| 4 | Cpap M. |
| 5 | Cpap H |
| 6 | Brille/Mas. |
| 7 | andere |

Sekret Codierung:

| | |
|---|---------------|
| 0 | kein Sekret |
| 1 | klar |
| 2 | alt blutig |
| 3 | serös |
| 4 | mucös |
| 5 | putride |
| 6 | frisch blutig |

Intervention Codierung:

| | |
|----|----------------|
| 1 | ZVK neu |
| 2 | Arterie neu |
| 3 | PVK neu |
| 4 | BRSK |
| 5 | ÖGD |
| 6 | Pleurapunktion |
| 7 | TD ex |
| 8 | TD neu |
| 9 | Trach -Wechsel |
| 10 | Tracheoboug. |
| 11 | PAK neu |
| 12 | Mes-Kath |
| 13 | andere |

ICU Event Codierung:

| | |
|----|----------------|
| 0 | kein Event |
| 1 | CPR |
| 2 | Schock (kard) |
| 3 | Schock (ana) |
| 4 | Schock (hyp) |
| 5 | Schock (var) |
| 6 | Perikardtamp. |
| 7 | Massivtranfus. |
| 8 | DIC |
| 9 | ak. Abdomen |
| 10 | Kompartment |
| 11 | ANV (neu) |
| 12 | HIT |
| 13 | ARDS |
| 14 | Stroke (isch) |
| 15 | Stroke (häm) |
| 16 | ALV (neu) |
| 17 | Lungenembolie. |
| 18 | Pneumothorax |
| 19 | Pneumonie |
| 20 | anderer Event |

Codierung Sepsis:

| | |
|---|-----------|
| 0 | keine |
| 1 | SIRS |
| 2 | Sepsis |
| 3 | s. Sepsis |
| 4 | s. Schock |

Liquor Codierung:

| | |
|---|---------------|
| 0 | kein Liquor |
| 1 | klar |
| 2 | alt blutig |
| 3 | serös |
| 4 | mucös |
| 5 | putride |
| 6 | frisch blutig |

Codierung OP:

| | |
|---|--------------|
| 0 | keine OP |
| 1 | Sternotomie |
| 2 | Thorakotomie |
| 3 | Laparotomie |
| 4 | Fasziotomie |
| 5 | andere |

Nierenersatz Codierung:

| | |
|---|-------|
| 0 | kein |
| 1 | HD |
| 2 | HF/UF |
| 3 | SLEDD |
| 4 | CVVH |

Codierung Ort:

| | |
|---|--------|
| 0 | PAS |
| 1 | 19 A |
| 2 | 19 B |
| 3 | 15 B |
| 4 | 18 A. |
| 5 | 18 B |
| 6 | andere |

Codierung Wundinfektion, Vasospasmus, Pneumonie, Tracheobronchitis, Pleuraerguss, Pleuraempyem,

| | |
|---|-----------------|
| 0 | nicht vorhanden |
| 1 | vorhanden |

Codierung Ventrikulitis,

| | |
|---|-----------------|
| 0 | nicht vorhanden |
| 1 | suspekt |
| 2 | gesichert |

| Antibiosen | (in mg) | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | -1 | OP | +1 | +2 | +3 | +4 | +5 | +6 | +7 | +8 | +9 | +10 | +11 |
| Aciclovir | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Aminoglyc. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Amphoter | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Azole | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Carbapenem | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Caspofun | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Cephalosp. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Chloramph | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Fosfomyc. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Fusidin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ganglicovir | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Glykopeptid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Griseof. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Gyrase-H | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Lincosamid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Makrolid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Metronida | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Monobakt. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Penicillin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Polymyxin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rifampicin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Streptogram. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sulfonamid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tetracyclin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

| Antibiosen | (in mg) | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | +12 | +13 | +14 | +15 | +16 | +17 | +18 | +19 | +20 | +21 | +22 | +23 | +24 |
| Aciclovir | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Aminoglyc. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Amphoter | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Azole | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Carbapenem | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Caspofun | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Cephalosp. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Chloramph | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Fosfomyc. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Fusidin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ganglicovir | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Glykopeptid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Griseof. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Gyrase-H | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Lincosamid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Makrolid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Metronida | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Monobakt. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Penicillin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Polymyxin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Rifampicin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Streptogram. | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Sulfonamid | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tetracyclin | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

Abkürzungen: APACHE (acute Physiology and chronic Health Evaluation) SAPS (Simplified Acute Physiology Score) MPM (Mortality predictive Model) SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), ODIN (Organ Dysfunction and Infection score), AMI (acute myocardial infarction), NOMI (non obstructive mesenterial infarction), SIADH (Syndrome of inadequate ADH Secretion), HLM (Heart Lung machine), SIRS (systemic inflammatory syndrome), ACVB (aorto coronary venous bypass), ACB (aorto coronary bypass), ARDS (acute respiratory distress syndrome), ALI (acute lung injury), ANV (akutes Nierenversagen), BMI (Body Mass Index), ICU (intensive care unit), ALCOS (acute low cardiac output syndrome), ICB (intracerebral bleeding), CVVH (chronic veno-venous hämodialysis), SLEDD (slowly extended daily dialysis), SAB (subarachnoidal bleeding), ICB (intracerebral bleeding), EDH (Epidural haematoma), SDH (subdural haematoma), SIADH (Syndrome of inadequate ADH Secretion), VE (Ventrikeleinbruch), LBP (Liposaccharide-binding Proteine); TEMP Diff (Temperaturvergleich zum Maximalwert des Vortages)

Nachuntersuchung

Datum: _____

Untersucher: _____

Aufklärung ja nein

Einverständnis ja nein

Daten

Datensatz vollständig ja nein _____

Einverständnis ja nein _____

Daten eingegeben ja nein _____

Proband abgeschlossen ja nein _____

Name**Wichtige Daten****Patientengruppe**

| | | | | |
|---|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|
| 1 | Sternale Wundinfektion | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Osteomyelitis | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Sternuminstabilität | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | |
| 2 | Ventrikulitis | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Empyem | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Vasospasmus | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | |
| 3 | Ventrikulitis | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Empyem | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Vasospasmus | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | |
| 4 | Tracheobronchitis | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Pneumonie | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| 5 | Pleuraerguss | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Pleuraempyem | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |
| | Pneumonie | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | Keim: _____ |

| | Tag | Beurteilung / Bemerkungen |
|--------------------------|-------|---------------------------|
| IL-6 Anstieg lokal | _____ | |
| IL 6 Anstieg systemisch: | _____ | _____ |
| LBP Anstieg lokal | _____ | _____ |
| LBP Anstieg systemisch: | _____ | _____ |
| PCT Anstieg lokal | _____ | _____ |
| PCT Anstieg systemisch: | _____ | _____ |
| Sepsis/SIRS | _____ | _____ |
| Wundinfektion | _____ | |
| Vasospasmus | _____ | |
| Ventrikulitis | _____ | |
| Ventrikelempyem | _____ | |
| Pleuraempyem | _____ | |
| Tracheobronchitis | _____ | |
| Pneumonie | _____ | |

10.5 Aufklärungsbogen



Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

Universitätsklinikum Münster ♦ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin ♦ 48129 Münster



**Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin**

Direktor: Univ.-Prof.Dr.med.Dr.h.c.H. Van Aken,FRCA,FANZCA

Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Telefon/phone: +49-(0)251/83-0
+49-(0)251/83-47251
+49-(0)251/83-47258
Fax: +49-(0)251/88704
Email: hva@uni-muenster.de
<http://anaesthesie.uni-muenster.de>

Patientenaufklärung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie

Nachweis lokalgeweblicher Zytokin- und Procalcitoninproduktion bei beginnender inflammatorischer Gewebsreaktion

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie waren an einer schweren Herzerkrankung erkrankt, die eine Operation am offenen Herzen notwendig machte. Dabei wurde eine Eröffnung des Brustkorbs durch eine Sternotomie (Brustbeinschnitt) notwendig.

Nach der Operation erhielten Sie die übliche Standardbehandlung auf unseren Intensivstationen.

Im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung wurden überschüssige Blut-, und Wundwasserproben, welche in der normalen Routinediagnostik entnommen wurden, konserviert und einer speziellen laborchemischen Diagnostik unterzogen.

Wir möchten Sie bitten, der Untersuchung dieser Proben hinsichtlich bestimmter Laborwerte zuzustimmen.

Stimmen Sie nicht zu, so werden die konservierten Proben und erhobenen Daten unverzüglich vernichtet.

1. Zweck der Studie

Ziel der Studie ist, Informationen über die klinische Bedeutung bestimmter Proteine (so genannte Zytokine) im Blut und Wundsekret bei beginnenden Infektionen zu erfassen.

Zytokine (Interleukin 6 und LBP) und das Hormon Procalcitonin werden üblicherweise zur Erfassung des Krankheitsbildes der Sepsis (Blutvergiftung) genutzt und im Blut nachgewiesen. Unsere Fragestellung ist, wie früh sich bereits vor Ausweitung eines örtlich begrenzten Infektes (z.B. bei einer Wunde) zu einer den ganzen Körper betreffenden Infektion diese Laborwerte nachweisen lassen.

Sollte unsere Vermutung richtig sein, dass diese Laborwerte bereits frühzeitig in infizierten Sekreten nachweisbar sind, könnte eine frühzeitige Therapie mit Antibiotika eine solche gefürchtete Ausweitung des Infektes verhindern und so zu einer relevanten Verminderung der Sterblichkeit führen.

2. Ablauf der Studie

Im Rahmen Ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden Ihnen Blut und Wundsekret entnommen und auf Krankheitserreger untersucht. Das überschüssige Probenmaterial, welches nicht weiter zur klinischen Diagnostik benötigt wurde, wurde zum weiteren Verbleib eingelagert und hinsichtlich Zytokin- Procalcitonin und LBP-konzentrationen untersucht.

Es war grundsätzlich nicht vorgesehen, die aus der Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse in Ihrer Behandlung zu berücksichtigen, da das Verfahren erst entwickelt worden ist und entsprechende klinische Erfahrungen noch fehlen.

Entwickelten Sie aber eine Infektion und Ihr Zustand verschlechterte sich, ohne dass mit der Standarddiagnostik ein Erregernachweis gelang, bestand die Möglichkeit, das Ergebnis der Laborwerte in die therapeutischen Überlegungen einzubeziehen.

Über die genannten Blutuntersuchungen hinaus wurden noch weitere Daten von den Untersuchern gesammelt (z.B. Daten der Kreislaufüberwachung, Beatmungsüberwachung oder Labordaten), was aber mit keiner Belastung für Sie einherging.

Im Falle einer Teilnahme an der Studie würden Sie uns die Erlaubnis erteilen, die Ergebnisse der Blutuntersuchung auf Krankheitserreger und die übrigen erhobenen Krankendaten **anonymisiert** zu veröffentlichen.

3. Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Wir würden uns über Ihre Einwilligung in die Teilnahme an dieser wichtigen Untersuchung freuen. Sie können aber ohne Angabe von Gründen diese Erlaubnis verweigern, ohne dass Sie Nachteile befürchten müssen. In diesem Falle werden keine Ihrer Daten wissenschaftlich ausgewertet.

4. Versicherung

Für eventuell durch die im Zusammenhang mit den Untersuchungen (Entnahme von Wundsekret) verursachte gesundheitliche Schäden besteht im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung des Universitätsklinikums Münster für Sie Versicherungsschutz.

5. Vertraulichkeit

Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt. Alle Daten, die von Ihnen im Rahmen dieser Studie erhoben werden, werden in anonymisierter Form dokumentiert und ggf. zur Überprüfung anonymisiert an den Auftraggeber der Studie oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

6. Offene Fragen

Sollten Sie noch Fragen haben, zögern Sie bitte nicht, uns diese zu stellen. Wir werden Ihnen Ihre Fragen gerne beantworten. Bitte adressieren Sie Ihre Fragen an

den zuständigen Prüfarzt Hr. Stefan Bushuven (Tel.-Nr.: 0251 83 -47255)

oder den Sie behandelnden Arzt.

10.6 Einwilligung



Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin • 48129 Münster



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktor: Univ.-Prof.Dr.med.Dr.h.c.H. Van Aken,FRCA,FANZCA

Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Telefon/phone: +49-(0)251/83-0
+49-(0)251/83-47251
+49-(0)251/83-47258
Fax: +49-(0)251/88704

Email: hva@uni-muenster.de
<http://anaesthesie.uni-muenster.de>

Einverständniserklärung

Name des Patienten: _____

Geburtsdatum: ____-____-____

Ich bin heute von Herrn/Frau _____ darüber informiert worden, dass ich während meines Aufenthaltes im Universitätsklinikum Münster vom _____ bis zum _____ aufgrund _____ folgender _____ Erkrankung _____ behandelt wurde. In dieser Zeit wurde eine geringe Menge meines Blutes, sowie _____ ohne zusätzliches Risiko entnommen und im Rahmen der Infektionsdiagnostik auf spezielle Laborwerte (Zytokine, Procalcitonin) untersucht. Die Ergebnisse dieses Testes wären in dem Falle, dass meine Erkrankung nicht auf die Standardbehandlung angesprochen hätte, in die Therapie einbezogen worden.

Es wurden ferner ohne Änderung der Therapie Krankheitsdaten zu wissenschaftlichen Zwecken dokumentiert.

Mir wurde zugesichert, dass auch im Falle einer Veröffentlichung der Ergebnisse der Untersuchung die Vertraulichkeit meiner personenbezogenen Daten gewährleistet bleibt. Zur Auswertung und Publikation der erhobenen Daten in **anonymisierter** Form ist meine Zustimmung erforderlich.

Ich wurde darüber ausgeklärt, dass eine Probandenversicherung durch die Betriebshaftpflichtversicherung des Universitätsklinikums Münster besteht.

Ich habe ein Exemplar der Patientenaufklärung zum Mitnehmen erhalten. Ich habe diesen Aufklärungsbogen gelesen und verstanden. Ich hatte zudem die Gelegenheit, solange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden hatte. Die von mir gestellten Fragen wurden ausführlich beantwortet.

Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie „*Nachweis lokalgeweblicher Zytokinproduktion bei beginnender inflammatorischer Gewebsreaktion*“ einverstanden, weiß aber, dass diese Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, meine Unterschrift ohne Angabe von Gründen jederzeit zu verweigern.

....., den

.....
.....

Unterschrift Patient/in

Unterschrift Arzt/Ärztin