

Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Ulm

Direktor: Prof. Dr. Ludger Sunder-Plassman

## **BRONCHUSSTUMPFINSUFFIZIENZ:**

PRÄDIKTORVARIABLEN DES ÜBERLEBENS UND MANAGEMENT  
UNTER EINSCHLUSS INNOVATIVER BEHANDLUNGSMETHODEN  
(VAKUUMVERSIEGELUNGSTECHNIK)

EINE RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Universität Ulm

Verfasserin: Julia Verena Wölfle

Bobingen, 2005

Amtierender Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der Promotion:

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	1
<b>II</b>	<b>EINLEITUNG</b>	3
	1. Bedeutung der Bronchusstumpfinsuffizienz	3
	2. Ursachen und Risikofaktoren	3
	a) prädisponierende Faktoren	3
	b) technische Faktoren	5
	3. Prävention	6
	4. Diagnose und Therapie	8
	5. Die Vakuumversiegelungstechnik	11
	6. Gegenstand der vorliegenden Arbeit	14
<b>III</b>	<b>PATIENTEN UND METHODEN</b>	15
	1. Gewinnung der Patientendaten	15
	2. Patientengut	15
	3. Behandlungsmethoden	25
	a) Diagnose	25
	b) Konventionelle Operationstechnik	26
	c) Vakuumversiegelungstechnik	30
	4. Auswertung der Ergebnisse und Statistik	32
	a) Statistische Verfahren	32
	b) Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität	34
	c) Evaluation der VVS	35
<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	36
	1. Rohdaten	36
	2. Überlebenszeitanalyse	40
	3. Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität	41
	a) Dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes	41
	b) Latenzzeit bis zum Auftreten der BSI	41
	c) Fistelgröße	43

d)	Intraoperativer Blutverlust	44
e)	Weitere potenziell prädiktive Variablen	45
f)	Behandlungsoptionen	46
4.	Evaluation der VVS	47
a)	Letalität	47
b)	Dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes	49
c)	Tracheotomie	49
d)	Zahl der Operationen	50
e)	Intraoperativer Blutverlust	50
f)	Nachbeatmungszeit, Intensivzeit und Gesamtliegedauer	51
g)	Entzündungsparameter	52
h)	Nachweis bakterieller Erreger	57
<b>V</b>	<b>DISKUSSION</b>	59
1.	Methodendiskussion	60
a)	Datenerhebung und Statistik	60
b)	Behandlungsmethoden	62
2.	Ergebnisdiskussion	64
a)	BSI-Inzidenz und BSI-spezifische Letalität	64
b)	Verteilung wesentlicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv	65
c)	Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität	66
d)	Evaluation der VVS	71
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	75
<b>VII</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	77
<b>VIII</b>	<b>ANHANG</b>	87
<b>IX</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	91
<b>X</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	92

## I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	=	Arteria
Aa.	=	Arteriae
Abb.	=	Abbildung
A.S.	=	Initialien von Patient Nr. 10
$B_{VVS}$	=	tatsächliche Zahl der Todesfälle bei der VVS-Gruppe
$B_{\emptyset VVS}$	=	tatsächliche Zahl der Todesfälle bei der $\emptyset$ VVS-Gruppe
BOP	=	Operation wegen BSI
BS	=	Bronchusstumpf
BSI	=	Bronchusstumpfsuffizienz
CA	=	Karzinom
CRP	=	C-reaktives Protein
COPD	=	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	=	Computertomographie
E.	=	Enterococcus
$e_{VVS}$	=	erwartete Zahl der Todesfälle in der VVS-Gruppe für einen Tag
$e_{\emptyset VVS}$	=	erwartete Zahl der Todesfälle in der $\emptyset$ VVS-Gruppe für einen Tag
$E_{VVS}$	=	Summe der $e_{VVS}$ -Werte
$E_{\emptyset VVS}$	=	Summe der $e_{\emptyset VVS}$ -Werte
E.H.	=	Initialien von Patient Nr. 8
EICES	=	<b>E</b> uropean <b>I</b> ntergroup <b>E</b> wing`s <b>S</b> arcoma <b>S</b> tudy
EK	=	Erythrozytenkonzentrat
E.W.	=	Initialien Patient Nr. 11
F	=	Frühinsuffizienz
FEV1	=	Einsekundenausatemkapazität, forced expiratory volume
FFHeT	=	Fisher-Freeman-Halton-exact-Test
FS	=	Frühinsuffizienz
FVC	=	forcierte Vitalkapazität
Gy	=	Gray
HR	=	Hazard-Ratio
95%KI	=	95%-Konfidenzintervall

KNS	=	Koagulase-negative Staphylokokken
LK	=	Lymphknoten
L.K.	=	Initialien von Patient Nr. 1
mmHg	=	Millimeter Quecksilbersäule
MVTR	=	Moisture Vapour Transmission Rate
M.	=	Musculus
n	=	Anzahl der Patienten
OP	=	Operation
R <sub>0</sub> -Resektion	=	Resektion im Gesunden
R <sub>1</sub> -Resektion	=	Resektion unter Hinterlassung mikroskopisch nachweisbarer maligner Zellen
R <sub>2</sub> -Resektion	=	Resektion unter Hinterlassung makroskopisch sichtbarer maligner Zellen
P	=	P-Wert
PBSCT	=	Peripheral Blood Stem Cell Transplantation
POP	=	Primäroperation
PVA	=	Polyvinylalkohol
S.	=	Staphylococcus
SS	=	Spätinsuffizienz
Tab.	=	Tabelle
TNM	=	Tumor-Klassifikation durch Beurteilung des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und der Fernmetastasierung (M)
Überlebenswsk	=	Überlebenswahrscheinlichkeit
VAIA	=	Kombinations-Chemotherapie mit <b>V</b> incristin, <b>A</b> ctinomycin C, <b>I</b> fosamid, <b>A</b> driamycin
V.	=	Vena
VVS	=	Vakuumversiegelung
ØVVS	=	keine Behandlung mit der Vakuumversiegelungstechnik
W.H.	=	Initialien von Patient Nr. 12
Z. n.	=	Zustand nach
Σ	=	Summe
Ø	=	Durchmesser, „kein ...“

## II. EINLEITUNG

### 1. Bedeutung der Bronchusstumpfsuffizienz (BSI)

Selbst mehr als 70 Jahre nachdem *Singer* und *Graham* im Jahre 1933 die erste Pneumonektomie gelang [23,24], ist für die Behandlung der Bronchusstumpfsuffizienz (BSI) – einer seltenen, jedoch sehr schwerwiegenden Komplikation nach Lungenresektion – noch immer keine befriedigende Lösung gefunden worden. Nach wie vor stellt sie für jeden Thoraxchirurgen eine besondere Herausforderung dar.

Durch Identifikation von Risikopatienten sowie durch neue und verbesserte Naht- und Deckungstechniken des BS konnte die Inzidenz der BSI zwar beträchtlich gesenkt werden: Vor einigen Jahrzehnten lag sie noch bei 28 %, [1] seitdem ist sie auf ca. 1 - 5 % [35, 40] gesunken. *Jack* [34] und *Sarsam* [51] berichten sogar von 450 bzw. 332 Patienten mit einer Inzidenz von 0 %. Die hohe Letalität der BSI, die trotz Behandlung weiterhin bei bis zu 71,2 % [3] liegt, gibt jedoch dringenden Anlass zur Perfektionierung der bestehenden Behandlungsoptionen und zur Suche nach neuen Therapieansätzen.

### 2. Ursachen und Risikofaktoren

Zunächst wurde angenommen, dass das Spektrum der Ursachen und Risikofaktoren der BSI äußerst eingeschränkt ist. Im Jahr 1956 schrieb *Bjork*: „There is practically only one cause of a bronchopleural fistula, ... that is infection.“ [7]. Doch dieser Satz wurde seither durch eine Vielzahl von Autoren widerlegt, die in uni- und multivariaten Analysen zahlreiche Risikofaktoren ermittelten.

Eine grobe Einteilung untergliedert diese Risikofaktoren in prädisponierende Faktoren und technische Faktoren.

#### a) prädisponierende Faktoren

Zu den prädisponierenden Faktoren zählen v.a. epidemiologische Daten und präoperativ durchgeführte Therapiemaßnahmen, die zu einer allgemeinen Immunsuppression führen bzw. mit der Wundheilung und/oder der Blutversorgung des BS interferieren und dadurch die Entstehung einer BSI begünstigen.

Einen zentralen prädisponierenden Faktor stellt die **(NEO)ADJUVANTE THERAPIE** (Strahlen- und/oder Chemotherapie) dar [3,53]. Insbesondere eine Bestrahlung fördert die Devaskularisierung des BS, wirkt sich negativ auf die Wundheilung aus und wurde entsprechend in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Risikofaktor identifiziert [3]. Der Zusammenhang zwischen Bestrahlung und BSI wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass präoperativ bestrahlte Patienten nicht nur mit höherer Wahrscheinlichkeit eine BSI entwickeln, sondern auch signifikant früher und dann auch eine erhöhte Letalität aufweisen: Laut einer japanischen Studie trat bei diesen Patienten die BSI im Durchschnitt 17,6 Tage nach der Primäroperation auf, bei der nicht-bestrahlten Vergleichsgruppe dagegen erst nach 29 Tagen (t-Test,  $p < 0,05$ ). Die Letalität erhöhte sich von 71,2 % auf 84,6 % [3].

Des Weiteren korreliert das Auftreten der BSI mit typischen **IMMUNKOMPROMITTIERENDEN**, für die Wundheilung ungünstigen **FAKTOREN** wie Diabetes mellitus, hohem Alter, (längerer) Steroidtherapie und Hypoalbuminämie, die zumeist durch Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom oder Mangelernährung bedingt ist. Während sich Diabetes mellitus und Hypoalbuminämie als unabhängige Risikofaktoren erwiesen haben [3,54] und die Steroidtherapie immerhin noch in der univariaten Analyse als Faktor signifikant wurde, wurde der Zusammenhang zwischen BSI und Alter nur rein intuitiv festgestellt [1].

**CHRONISCHE ENTZÜNDUNGEN** von Lunge und Pleura sind – wie Bjork schon 1956 erkannte - ein weiterer wichtiger an der Entstehung der BSI beteiligter Faktor. Die COPD gilt als unabhängiger Risikofaktor der BSI; der Grund liegt vermutlich in der Beeinträchtigung der Wundheilung durch die chronische Infektion der bronchialen Schleimhaut [1].

Sowohl Pleuraempyem als auch endobronchiales Empyem gelten als Risikofaktor der BSI. Das Pleuraempyem ist nicht nur Ursache sondern auch Folge der BSI und damit ein Risikofaktor für ein BSI-Rezidiv [31].

Durch eine langandauernde, chronische Entzündung kann wiederum durch Auszehrung des Körpers eine Hypoalbuminämie entstehen, die ein bereits erwähnter Risikofaktor der BSI ist [3].

Zu den zahllosen weiteren prädisponierenden Faktoren einer BSI gehören u.a. das **POSTOPERATIVE STAGING**: Patienten, die postoperativ in die Stadien III und IV eingestuft wurden, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko, eine BSI zu entwickeln [3].

Außerdem sind das Geschlecht (bei Männern ist eine BSI häufiger), starkes Rauchen (mehr als 30 pack-years), Zahl der Bluttransfusionen, das Vorliegen eines Plattenepithelzellkarzinoms, ein geringer % FVC-Wert, ein niedriger präoperativer FEV1-Wert, eine schlechte Prognose für den postoperativen FEV1-Wert und ein niedriger Karnowsky-Index prädisponierend für eine BSI [1,13,29,40,54].

b) technische Faktoren

Die technischen Faktoren umfassen v.a. Besonderheiten des intraoperativen Vorgehens und der postoperativen Nachsorge, die mit einem vermehrten Auftreten der BSI in Verbindung gebracht werden.

Gut erforscht ist der Einfluss der operierten **SEITE** auf die Inzidenz der BSI: Handelt es sich um eine Pneumonektomie der rechten Seite, so ist die Häufigkeit einer BSI signifikant erhöht. Dies liegt daran, dass sich der rechte Hauptbronchus schlechter in das mediastinale Gewebe einbetten lässt [53] und wegen seines größeren Lumens eher zum Aufklaffen neigt [62]. Des Weiteren kann der rechte Hauptbronchus durch eine Lymphknotendissektion leichter devaskularisiert werden, da er häufig nur durch einen einzigen Arterienast versorgt wird [1].

Von Bedeutung für die BSI ist auch die **ART DER OPERATION**, also ob es sich um eine einfache Lobektomie, eine einfache Pneumonektomie oder gar ein bronchoplastisches Verfahren im Sinne einer Manschettenresektion handelt. Die BSI-Inzidenz ist bei einer Pneumonektomie oder Manschettenresektion im Vergleich zu einer Lobektomie nicht selten auf das mehr als Fünffache erhöht [3,11]. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Zwischenbronchus und der Hauptbronchus im Vergleich zum Lappenbronchus aus dem umgebenden Gewebe und dem Lungenkreislauf mit viel weniger Blut versorgt werden, da sie an den intrathorakalen Totraum angrenzen. Es wird auch vermutet, dass die Entstehung einer BSI davon abhängt, ob eine einfache, eine erweiterte oder eine Restpneumonektomie durchgeführt wurde [53].

Die Inzidenz der BSI wird weiterhin durch die **LÄNGE DES BRONCHUSSTUMPFES (BS)** beeinflusst, da ein langer BS eine Schleimansammlung im Bronchus begünstigt und dadurch das Risiko einer Infektion oder eines endobronchialen Empyems erhöhen kann [1].

Die Diskussion über die Rolle der **LYMPHKNOTENRESEKTION** bei der Entstehung der BSI ist kontrovers: Zwar steht außer Frage, dass die Lymphknotendissektion neben der Strahlentherapie und der intraoperativen Abklemmung des BS an der Devaskularisierung des BS beteiligt ist [31] und zur Entfernung des für die Wundheilung und Regeneration so wichtigen peribronchialen Gewebes führt [3]. Dennoch konnte häufig keine statistisch signifikant erhöhte BSI-Inzidenz nachgewiesen werden [3,53].

Wird der Patient postoperativ **MECHANISCH BEATMET**, so kann dies v.a. bei einer steifen, undehnbaren Lunge zu einem Auseinanderweichen der Nahtränder führen; überschreitet die postoperative Nachbeatmung eine Dauer von 24 Stunden, so ist die BSI-Inzidenz statistisch signifikant erhöht [35]. Um dieses sog. Barotrauma zu vermeiden sollte die Extubation so früh wie möglich erfolgen; wenn das nicht möglich ist sollte nur eine Lunge beatmet werden oder zumindest eine Obergrenze für die verwendeten Drucke gesetzt werden [40,62].

Ein weiterer technischer Risikofaktor ist das Vorhandensein **MALIGNER RESIDUALZELLEN** am BS oder an der Anastomose. Sogar wenn karzinomatöse Zellen nur mikroskopisch nachweisbar sind (R<sub>1</sub>-Resektion), ist die BSI-Inzidenz bereits signifikant erhöht, weshalb alle Bemühungen unternommen werden sollten, möglichst keine malignen Zellen am BS zurückzulassen [3].

Zu den technischen Risikofaktoren wird auch die Unerfahrenheit des Operateurs, eine nicht spannungsfreie Naht und eine fehlende Deckung des BS gerechnet [1,31].

### 3. Prävention

Im Wissen um die Schwierigkeit der Behandlung einer BSI sollten gemäß des Mottos „The best treatment of a bronchopleural fistula is prevention.“ [11] alle Bemühungen darangesetzt werden, die Entstehung einer BSI durch adäquate Vorsorgemaßnahmen zu verhindern.

Dazu sind im Laufe des vergangenen Jahrhunderts verschiedene **NAHTTECHNIKEN ZUM VERSCHLUSS DES BS** entwickelt bzw. verfeinert worden. Im Folgenden sind die wichtigsten Techniken beschrieben, die heute noch von Bedeutung sind:

*Sweet* stellte im Jahr 1945 den Verschluss des BS durch eine longitudinale Aufnahme des hinteren Parietes membranaceus auf den Bronchialknorpel vor [55].

Von ihm stammen auch folgende Operationsprinzipien, die noch heute ihre Anwendung finden [62]: Minimierung des Traumas des Bronchusstumpfes, Erhalt der Blutzufuhr, vorsichtige Annäherung der beiden Schnittränder, adäquate Verstärkung des Verschlusses.

Im Gegensatz zu *Sweet* verschloss *Overholt* (1949) den Bronchusstumpf, indem er die knorpeligen Wandanteile des Bronchus unter Einfaltung des Parietis membranaceus aneinander nähte [48].

*Brewer* und Kollegen entwickelten 1953 die Nahttechnik von *Sweet* weiter, indem sie die hintere, membranöse Wand des Bronchus weiter distal schnitten als die vordere, knorpelige Wand, sodass die hintere Wand eine Art Lappen bildete, dessen Aufnaht auf den Knorpel zu günstigeren Spannungsverhältnissen des Verschlusses führte [8].

*Jack* nahm das Prinzip der Spannungsreduktion auf und entwickelte 1965 die Technik des „tracheal closure“, bei der die Bronchialknorpel bis hin zur Carina entfernt werden, um so einen spannungsfreien Verschluss zu ermöglichen. Mit dieser Methode erzielte er in einer Studie mit 450 Patienten eine BSI-Inzidenz von 0 % [34].

Heutzutage kommt hauptsächlich die Nahttechnik nach *Sweet*, v.a. in der Weiterentwicklung nach *Brewer*, und selten auch die Technik nach *Overholt* zur Anwendung. Manche Autoren beschreiben eine Kombination der Nahttechniken nach *Sweet* und *Overholt* [3].

Lange Zeit herrschte eine rege Diskussion, ob der Verschluss des BS mit **HAND- ODER MIT STAPLERNAHT** Vorteile hinsichtlich der BSI-Inzidenz böte. Doch nach Veröffentlichung zahlreicher Studien wurde klar, dass die Vor- und Nachteile beider Techniken sich die Waage halten und die BSI-Inzidenz nicht wesentlich beeinflusst wird [1,25]. Dementsprechend kommen Stapler- und Handnaht heutzutage etwa gleich häufig zum Einsatz.

An dieser Stelle ist auch auf den Unterschied zwischen **OFFENER UND GESCHLOSSENER BRONCHUSABSETZUNG** und die sich daraus ergebenden Vor- und Nachteile hinzuweisen. Durch eine geschlossene Bronchusabsetzung – durch Einsatz des Staplers oder durch Handnaht bei abgeklemmtem Bronchus – versucht man die Kontamination des Umfeldes durch Bronchialsekret zu

verringern. Die offene Bronchusabsetzung dagegen erlaubt die Beurteilung der Bronchialschleimhaut, das Absaugen von Bronchialsekret und ggf. die Resektion von Tumorgewebe aus dem Bronchusstumpf [31]. Die Entscheidung für eine offene oder eine geschlossene Bronchusabsetzung wird im Einzelfall getroffen.

Ist ein Patient mit Hilfe der oben genannten Faktoren als Risikopatient identifiziert worden, so ist eine **DECKUNG DES BS** zum zusätzlichen Schutz vor der Entstehung einer BSI angezeigt; häufig wird auch routinemäßig eine Deckung des BS vorgenommen. Dafür stehen eine Reihe von Materialien zur Verfügung, die gut durchblutet und am Ort der Operation leicht mobilisierbar sein sollten: Häufig zur Deckung verwendet werden die Interkostalmuskulatur, mediastinales Fettgewebe und Pleura parietalis, aber auch die Deckung mit Perikard, einer V. azygos-Plastik oder einem Diaphragmalappen kommt zur Anwendung [1,31]. Es wurde auch von einer routinemäßigen Deckung des BS durch das mobilisierte und aus der Bauchhöhle hochgezogene Omentum majus bei Patienten mit vorangehender starker Bestrahlung (>50 Gy) berichtet, da diese anatomische Struktur fast nie im Bestrahlungsfeld liegt und deshalb ihre Durchblutung und Fähigkeit zu Wundheilung und Regeneration noch weitgehend intakt ist [62].

Insgesamt konnte durch Identifikation von Risikopatienten sowie durch neue und verbesserte Naht- und Deckungstechniken des BS die Inzidenz der BSI beträchtlich gesenkt werden.

#### 4. Diagnose und Therapie

Eine frühzeitige Diagnose der BSI ist für den Verlauf entscheidend, da durch rechtzeitiges Eingreifen das Risiko einer Aspiration mit konsekutiver, häufig tödlich verlaufender Aspirationspneumonie deutlich herabgesetzt ist. Meist entsteht der Verdacht auf BSI durch klinische Symptome wie Fieber, Husten, Hämoptysen, Dyspnoe oder foetidem Atem, die häufig vom Patienten selbst wahrgenommen werden [29]. Auch kutane Emphyseme und das im Thoraxröntgen sichtbare Absinken des Serothoraxspiegels auf ein Niveau unterhalb der BSI können zur Verdachtsdiagnose führen. Zum Nachweis der BSI wird eine Bronchoskopie und eine Röntgenaufnahme des Thorax mit Kontrastmittelgabe durchgeführt [40].

Das weite Spektrum verschiedener Therapieansätze der BSI, das sich nach erfolgter Diagnosestellung für den Thoraxchirurgen auftut, spiegelt die Komplexität und Schwierigkeit ihrer Behandlung wider.

Die Therapie hat zwei wesentliche Ziele: Erstens muss der BS wieder verschlossen werden, um eine lebensgefährliche Aspiration der infektiösen Pleuraflüssigkeit in den kontralateralen Lungenflügel zu verhindern, und zweitens muss das Empyem unter Kontrolle gebracht werden, um das Risiko einer lebensbedrohlichen Sepsis zu verringern.

Als **SOFORTIGE MASSNAHME** wird von allen Autoren unisono die Anlage einer Thoraxdrainage gefordert, da dadurch das Aspirationsrisiko, die Gefahr eines Spannungspneumothorax und die Wahrscheinlichkeit der Empyembildung deutlich verringert wird [40].

Für den **WIEDERVERSCHLUSS DES BS** erfolgt zunächst eine Rethorakotomie mit sorgfältigem Débridement. Ist ursprünglich eine Lobektomie oder Manschettenresektion durchgeführt worden, wird meist eine Restpneumonektomie nötig [52]. Bei einem hinreichend langen BS bietet sich häufig die Resektion eines Stückes des vorhandenen BS mit anschließendem Wiederverschluss des BS durch Direktnaht an.

Empfehlenswert ist nun die **DECKUNG DES BS**: Diese kann analog der präventiven Stumpfdeckung mit Pleura oder Interkostalmuskulatur erfolgen; meist werden jedoch weiter entfernte anatomische Strukturen herangezogen.

Erfolgreich zur Deckung eingesetzt wird das große Netz. Dieses wird zunächst über eine Laparatomie von der großen Magenkurvatur her mobilisiert, wobei die Blutversorgung über die Aa. gastromentales aufrechterhalten wird. Der so entstandene gestielte Netzlappen wird transdiaphragmal in die Thoraxhöhle hochgezogen, wo er entweder zur Deckung auf den BS aufgenäht wird oder zur Ausfüllung der Fistel dient [42].

Erfolgsversprechend ist auch die Verwendung des sternokostalen Anteils des M. pectoralis major, der subkutan als gestielter Lappen mit intakter Blutversorgung durch die A. thoracoacromialis mobilisiert, durch einen Spalt im zweiten Interkostalraum in die Thoraxhöhle hineingezogen und auf den Bronchusstumpf aufgenäht bzw. mit Fibrinkleber fixiert wird [40].

Gute Ergebnisse lieferte auch die Deckung mit einem gestielten Lappen des M. latissimus dorsi: Nach *de Perrot* konnte der BS in vier von sechs Fällen geschlossen werden [49].

Die bisher beschriebenen Vorgehensweisen wählen alle einen extraperikardialen Zugang - meist über den Zugang der ursprünglichen Thorakotomie. Es wurde aber auch von einer transsternalen, transperikardialen Methode berichtet, die nicht den Zugang über die infizierte Pleurahöhle wählt und sich speziell bei Patienten mit sehr kurzem BS eignet. Der Bronchus wird – wie oben beschrieben – reseziert und durch Direktnaht verschlossen; in seltenen Fällen wird der Bronchus sogar einschließlich der Carina reseziert und dann eine Anastomose zwischen Trachea und dem verbleibenden Hauptbronchus hergestellt. Bei einem Beobachtungskollektiv von 16 Patienten lag die Letalität mit 6,25 % äußerst niedrig, Fistelrezidive kamen nicht vor [57].

Die **BEHERRSCHUNG DES EMPYEMS** geht oft mit dauerhaften Einschränkungen und Beeinträchtigungen des Patienten einher.

Zur Ableitung der infektiösen Flüssigkeit nach außen wird häufig eine permanente Thoraxdrainage verwendet; als alleinige Behandlung ist dies jedoch nur bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz oder weit fortgeschrittenem, eitrigem Empyem angebracht [62]. Als Anzeichen für eine Beherrschung des Empyems gelten negativer Keimnachweis der Drainageflüssigkeit und abnehmende Förderleistung der Drainage. Eine noch größere Beeinträchtigung für den Patienten stellt die Anlage eines Thoraxfensters zur Kontrolle des Empyems dar; dies ist jedoch im Notfall bei unkontrollierbarer Sepsis nicht zu vermeiden [29]. Eine weitere Option ist die Obliteration des Empyemraumes durch totale Thorakoplastik, bei der alle Rippen reseziert werden, wodurch der Hemithorax zusammenfällt. Ist die Struktur, die zur Deckung des BS herangezogen wurde, sehr voluminös, so ist die Obliteration des Empyemraumes ein positiver Nebeneffekt der Stumpfdeckung.

Der Kontrolle des Empyems und der damit einhergehenden Infektion dient ebenfalls die systemische Antibiotikagabe, die sorgfältige Irrigation bei der Rethorakotomie und die Spülung der Thoraxhöhle mit antibiotischen Lösungen über die Thoraxdrainage.

Die genannten Behandlungsmaßnahmen werden je nach Allgemeinzustand des Patienten, Ausmaß des Empyems und der Sepsis allein oder in Kombination angewandt.

In letzter Zeit wird eine **BRONCHOSKOPISCHE** Fibrinverklebung als initiale Alternative zu den z.T. sehr schwerwiegenden bzw. stark einschränkenden operativen Interventionen wie Thorakoplastik und Thoraxfensterung gesehen. Dieses Verfahren kann auch bei Patienten angewandt werden, die wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes inoperabel sind, allerdings nur, wenn keine akut lebensgefährliche Sepsis vorliegt und der Durchmesser der Fistel kleiner als 8 mm ist. Bei sehr kleinen Fisteln ( $\varnothing < 3$  mm) werden nur die beiden Komponenten des Fibrinklebers in die Schleimhaut injiziert, bei größeren Fisteln ( $\varnothing > 3$  mm) wird zusätzlich dekalzifizierter spongiöser Unterschenkelknochen eingesetzt. Allerdings kann nur in 30 - 50 % der Fälle auf diese Weise überhaupt ein Verschluss des BS herbeigeführt werden, und selbst dann kann nur zu 40–50% auch das begleitende Empyem unter Kontrolle gebracht und der Patient als geheilt entlassen werden [29,30].

Trotz durchgeführter Behandlung liegt die Letalität der BSI weiterhin bei bis zu 71,2 % [3]. Haupttodesursachen sind dabei u.a. Aspirationspneumonie, Blutungen im Bereich der Atemwege durch eine bronchoarterielle Fistel, Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis und respiratorische Insuffizienz [3]. Diese hohe Letalität sollte Anlass zur Suche nach weiteren, wirksamen Behandlungsstrategien geben.

## 5. Die Vakuumversiegelungstechnik (VVS)

Seit ihrer erstmaligen klinischen Anwendung im Jahre 1987 erfährt die Vakuumversiegelungstechnik (VVS) – eine neuartige und äußerst effektive Methode zur Behandlung von Wundinfektionen – eine zunehmende Verbreitung. Das Prinzip dieser Methode ist der Aufbau eines Vakuums innerhalb der durch eine Versiegelungsfolie luftdicht verschlossenen Wunde mit Hilfe einer Vakuumquelle. Die Drainageschläuche der Vakuumquelle sind in einem PVA-Schaum (Polyvinylalkohol) eingebettet, der den Sog gleichmäßig auf die Wundfläche verteilt. Im Tierexperiment wurde bestätigt, dass der

subatmosphärische Druck zu signifikant gesteigerter Bildung von Granulationsgewebe, erhöhtem Blutfluss in der Wunde und signifikant reduzierter Bakterienzahl führt [44]. Durch die effizientere Wunddrainage werden bakterielle Toxine schnell aus der Wunde entfernt; das so entstandene Milieu beschleunigt die Wundheilung deutlich [28].

Damit eignet sich die VVS ausgezeichnet für die Behandlung akuter und chronischer Hautweichteilinfekte [5], auf die sich ihre Anwendung anfangs auch beschränkte. Nach Bekanntwerden der exzellenten Eigenschaften und Ergebnisse der VVS wurde die Indikationsstellung jedoch rasch auf weitere Gebiete wie die Behandlung traumatischer Defektwunden und offener Frakturen [16] ausgeweitet. Die Weiterentwicklung der Vakuumquellen zu prozessorgesteuerten Sogsystemen mit Alarmfunktion im Falle einer Undichtigkeit der VVS erlaubte bald die Anwendung der VVS-Technik in praktisch allen chirurgischen Fachdisziplinen (s. Tab. 1) [56]; die Einführung batteriebetriebener Vakuumquellen ermöglichte gleichzeitig die ambulante Anwendung der VVS [38].

Tab.1: Einsatzgebiete der VVS			
Jahr	Einsatzgebiet	Zahl der Patienten	Autor
1996	Wundverschluss nach Dermatofasziotomie	25	Fleischmann[18]
1998	Chronisch acetabuläre Beckenosteomyelitis nach alloprothetischem Hüftgelenksersatz	1	Linke[37]
2001	Deckung von Weichteildefekten nach Resektion eines Leiomyosarkoms	1	Bartels[4]
2000	Enterokutane Fistel	1	Hyon[32]
2000 2003	Diabetische Fußulzera	10 6	McCallow[43] Egniton[15]
2002	Infizierte abdominale Defekte nach Laparatomie oder Abdominoplastik	5	Cedidi[10]
2003	Wundheilungsstörungen nach Nierentransplantation	2	Hodzic[28]
2003 2003	Mediastinitis nach Sternotomie	96 27	Domkowsiki[14] Luckraz[38]
2003 2003	Dekubitalulzera	22 28	Wanner[59] Ford[21]

Eine weitere Intensivierung der Infektsanierung wurde erreicht durch Verwendung der VVS zur intermittierenden Instillation antibiotischer und antiseptischer Medikamente. Dabei werden in regelmäßigen Abständen die Drainageschläuche

mit einer Infusionsflasche verbunden, deren Inhalt wegen des Unterdruckes in den PVA-Schwamm gesaugt wird, der als temporärer Wirkstoffträger in der Wunde dient. Nach einer definierten Einwirkzeit wird wieder die Vakuumquelle angeschlossen und das durch das Wundsekret verdünnte Medikament wieder abgesaugt. Auf diese Weise wird eine äußerst effektive Medikamentenapplikation genau definierter Konzentration und Einwirkzeit direkt auf der Wundoberfläche gewährleistet [20].

Es war naheliegend, die positiven Eigenschaften der VVS-Technik auch für die Behandlung der Bronchusstumpfsuffizienz einzusetzen. Die vermehrte Bildung von Granulationsgewebe könnte die Gefahr einer tödlichen Aspirationspneumonie durch verstärkte Fibrothoraxbildung und rascheren Verschluss des BS drastisch senken, während das Potenzial der VVS zur Infektsanierung eine Beherrschung der mit dem Empyem einhergehenden Sepsis denkbar macht.

## 6. Gegenstand der vorliegenden Arbeit

Zwar sind in der Literatur zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten der BSI dargestellt, doch bei einer Letalität von bis zu 71,2 % müssen die bestehenden Behandlungsstrategien dringend optimiert werden. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war deshalb eine gründliche Analyse des derzeitigen Behandlungskonzeptes der Bronchusstumpfsuffizienz und eine Evaluation der erstmals zur Therapie der BSI eingesetzte Vakuumversiegelungstechnik:

Dazu wurde zunächst eine Überlebenszeitanalyse der BSI-Patienten durchgeführt und die mediane Überlebenszeit nach Auftreten der BSI bestimmt.

Des Weiteren wurde der Einfluss verschiedener prä- und intraoperativer Variablen sowie bisher gebräuchlicher Behandlungsoptionen auf die Letalität untersucht, um Prädiktoren des klinischen Verlaufs zu identifizieren und die Wirksamkeit bestehender Therapieansätze zu beurteilen.

Im Besonderen wurde schließlich die innovative Therapieoption der VVS-Technik auf ihre Effektivität geprüft und ein Vergleich mit den bisher bestehenden Behandlungsoptionen durchgeführt.

Als Endpunkte wurden folgende Variablen gewählt: Letalität, dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes, Notwendigkeit einer Tracheotomie, Zahl der Operationen, intraoperativer Blutverlust, Nachbeatmungszeit, Dauer der Intensivbehandlung und des gesamten stationären Aufenthaltes, Verlauf der Entzündungsparameter, intrathorakaler Nachweis bakterieller Erreger.

### III. PATIENTEN UND METHODEN

#### 1. Gewinnung der Patientendaten

Anhand zweier selbstentwerfener Fragebogen wurden die Daten aller Patienten (n=12) retrospektiv ausgewertet, die zwischen 1995 und 2003 in der Abteilung für Gefäß- und Thoraxchirurgie im Universitätsklinikum Ulm wegen einer Bronchusstumpfsuffizienz operiert wurden.

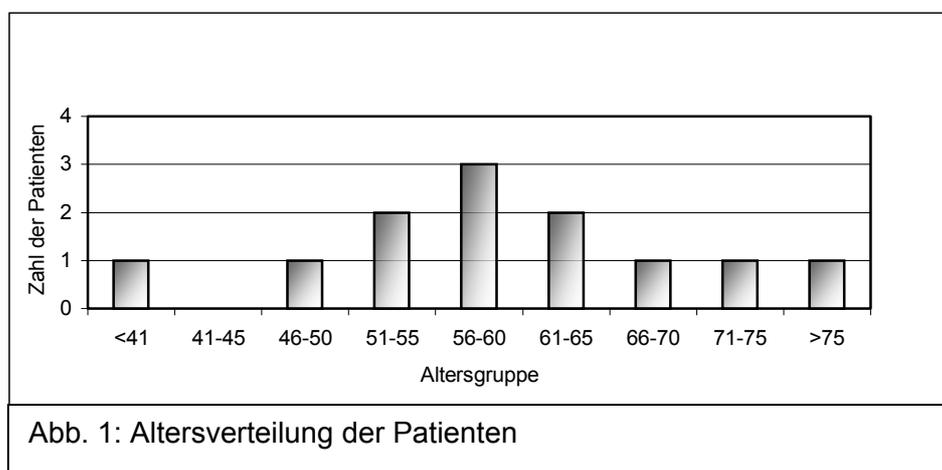
Der Fragebogen 1 „Risikofaktoren und Komorbiditäten“ erfasst demographische Daten, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren, die das Auftreten einer BSI begünstigen können.

Der Fragebogen 2 „Krankheitsverlauf“ stellt den stationären Verlauf der Patienten von der Primäroperation (POP) über die Diagnose der BSI bis hin zur operativen Behandlung der BSI (BOP) und deren Ergebnis dar. Zusätzlich wurden weitere klinische Daten wie die Leukozytenzahl oder die CRP-Konzentration als Entzündungsparameter in diesen Fragebogen aufgenommen.

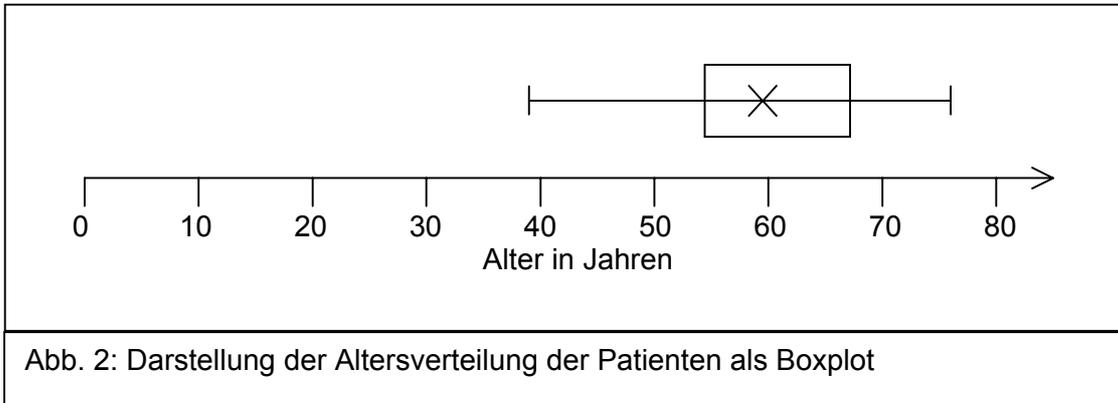
Die Daten wurden pseudonymisiert – d.h. statt der Namen wurden die Anfangsbuchstaben der Patienten verwendet – und in eine Datenbank eingegeben, die mit Hilfe des Programms „MS Access 2000“ erstellt worden. Die Formularansicht beider Fragebögen ist im Anhang (S. 85 – 88) abgedruckt.

#### 2. Patientengut

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der BSI lag zwischen 39 und 76 Jahren; die Altersverteilung der Patienten zeigt Abb. 1.



Der Median betrug 59,5 Jahre. Die Werte des 25. und 75. Perzentil lagen bei 54,25 bzw. 67 Jahren. Diese Werte sind in Abb. 2 in Form eines Boxplot dargestellt.



Die überwiegende Mehrheit der Patienten war männlich (10 von 12).

Die Grunderkrankung, die Anlass zu einer Lobektomie/Pneumonektomie gab, war bei zehn Patienten ein Bronchialkarzinom; in den restlichen beiden Fällen führten der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom, der sich intraoperativ nicht bestätigte, und die Lungenmetastasen eines Ewing-Sarkoms des linken Os pelvis zur Pneumonektomie.

Alle zehn Patienten mit Bronchialkarzinom wiesen laut histologischer Begutachtung nichtkleinzellige Bronchialkarzinome auf: In sieben Fällen lag ein Plattenepithelkarzinom vor, das meist mäßig bis schlecht differenziert war. In je einem weiteren Fall handelte es sich um ein gemischtes Adeno- und Plattenepithelkarzinom bzw. um ein großzelliges Adenokarzinom. Von dem verbleibenden Patienten fehlen entsprechende Angaben.

Die Grunderkrankungen der Patienten sind in Abb. 3 zusammengestellt.

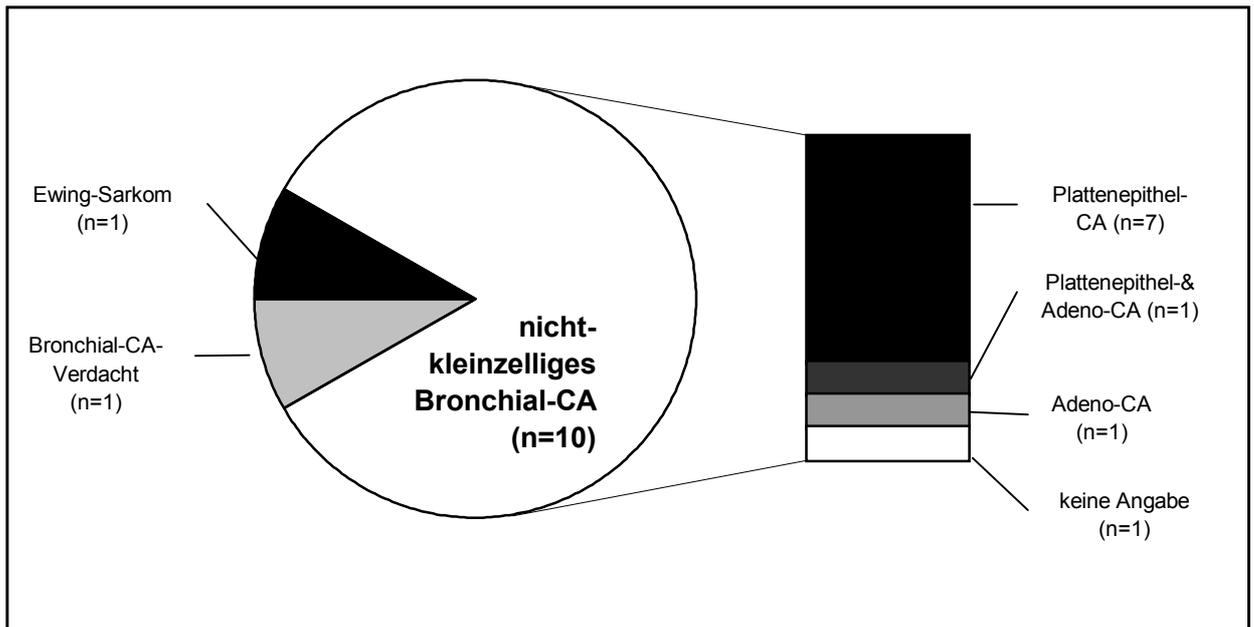


Abb. 3: Grunderkrankungen der Patienten; CA = Karzinom; n = Patientenzahl;

Teilt man die zehn Patienten mit Bronchialkarzinomen gemäß der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer Staging ein, so fällt auf, dass das Tumorstadium IIIa vorherrschend ist. (s. Abb. 4). Die Tumorausdehnung entsprechend der TNM-Klassifikation ist in Tab. 2 im einzelnen aufgeführt.

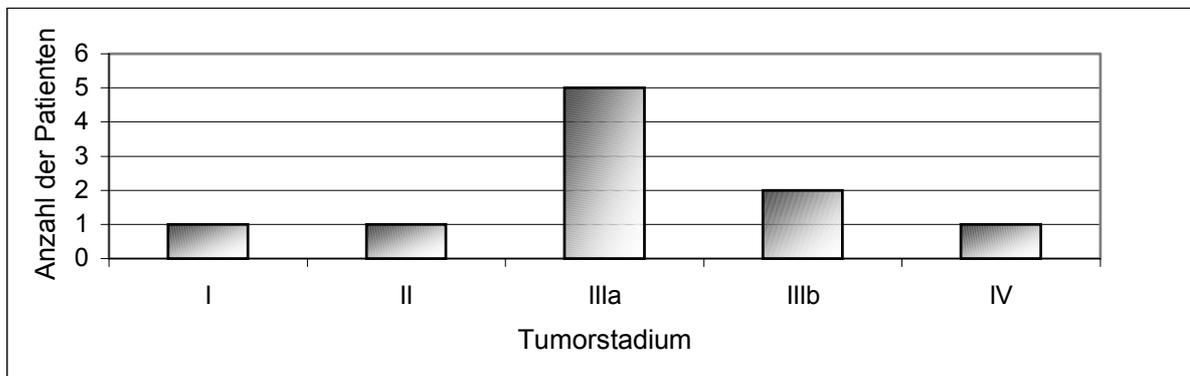


Abb. 4: Verteilung der Tumorstadien bei den zehn Patienten mit Bronchialkarzinom

Tab. 2: Verteilung der Tumorstadien bei den zehn Patienten mit Bronchial-CA gemäß TNM-Klassifikation

Stadium	I	II	IIIa	IIIb	IV
TNM-Klassifikation	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n=1)	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> (n=1)	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (n=2) T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> (n=2) T <sub>3</sub> N <sub>2b</sub> M <sub>0</sub> (n=1)	T <sub>1</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> (n=1) T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> (n=1)	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub> (n=1)

n = Patientenzahl

Die Komorbiditäten der Patienten sind in Tab. 3 tabellarisch aufgelistet, Mehrfachnennungen sind möglich.

Tab. 3: Komorbiditäten der Patienten	n
<b>Erkrankungen des kardiovaskulären Systems</b>	<b>5</b>
• Koronare Herzkrankheit / Myokardinfarkt	2
• Zerebralsklerose	1
• Tachykarde Rhythmusstörungen	1
• Y-Prothese	1
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>9</b>
• Rauchen	7
• Arterielle Hypertonie	3
• Diabetes mellitus	2
• Hyperlipoproteinämie	2
• Adipositas	2
<b>Erkrankungen des respiratorischen Systems</b>	<b>11</b>
• Chronische Bronchitis	10
• Pleuraempyem	6
• Rezidivierende Pneumonien	2
• Lungentuberkulose	1
• Akute Bronchitis	1
<b>Erkrankungen des digestorischen Systems</b>	<b>4</b>
• Peptische Erkrankungen	3
• Hernien	2
• Z. n. Appendektomie	2
<b>Erkrankungen des hepatopankreatischen Systems</b>	<b>3</b>
• Pankreatitis mit Alkoholabusus assoziiert	1
• Cholezystolithiasis	1
• Z. n. Cholezystektomie	1
<b>Erkrankungen des uropoetischen Systems</b>	<b>2</b>
• Diabetische Nephropathie	1
• Blasenfistel	1
<b>Augenerkrankungen:</b>	<b>2</b>
• Engwinkelglaukom	1
• Grauer Star	1

Z.n. = Zustand nach;

Neben diesen allgemeinen Daten wurden prädisponierende Risikofaktoren für die Entwicklung einer BSI erhoben; dies sind Faktoren, die die Wundheilung und die Immunkompetenz des Patienten soweit beeinträchtigen, dass das Risiko einer BSI nach Lobektomie/Pneumonektomie und die Wahrscheinlichkeit eines BSI-Rezidivs nach erfolgter operativer Behandlung der BSI steigt.

### **(NEO)ADJUVANTE THERAPIE:**

Die Hälfte der Patienten erhielt eine (neo)adjuvante Therapie (6/12): In drei Fällen wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, in zwei Fällen eine Zytostatikatherapie und in einem eine Kombination aus beidem. (s. Abb. 5)

Die Bestrahlung erfolgte in einem Fall vor der POP, in den beiden anderen Fällen danach: Bei Patient E.W. (Nr. 11) wurde zunächst der Primärtumor sowie die ossären Filiae in den Brustwirbelkörpern 2 – 7 mit einer Gesamtdosis von 30 bzw. 38 Gy bestrahlt, bevor die Pneumonektomie stattfand. Bei den Patienten L.K. (Nr. 1) und W.H. (Nr. 12) dagegen fand die Bestrahlung des Operationsfeldes nach der Operation statt (bei beiden mit 50 Gy). Bei Patient L.K. musste die Bestrahlung ca. zwei Jahre später wegen eines Bronchusstumpfrezidives (je 20 Gy von ventral, dorsal und lateral) wiederholt werden.

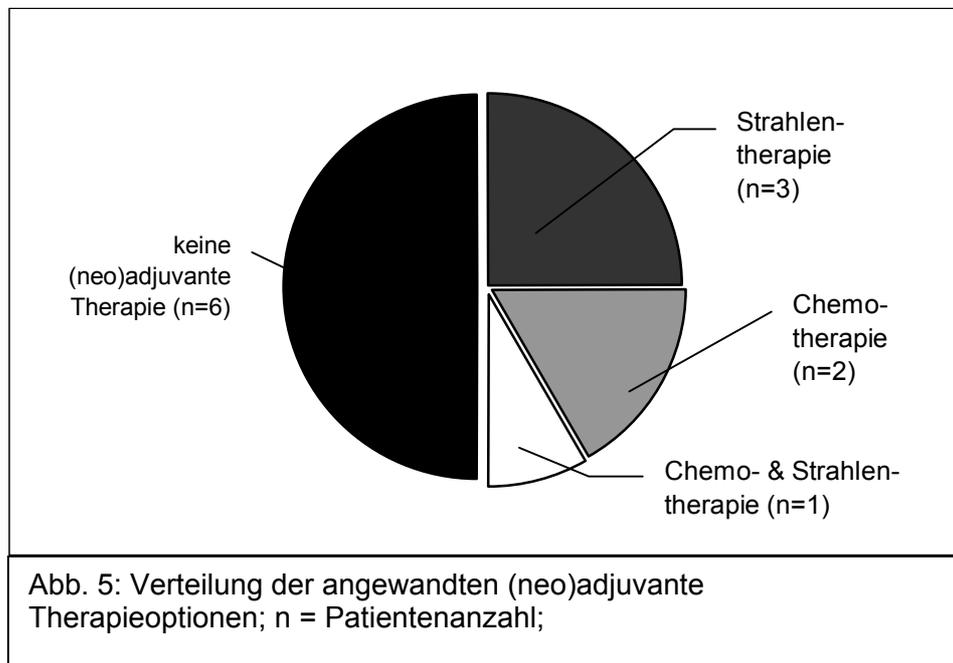
Die BSI trat in einem zeitlichen Abstand zwischen einem und sieben Monaten nach der letzten Bestrahlung auf.

Die Chemotherapie wurde einem Patienten etwa zwei Monate vor, einem anderen etwa zwei Monate nach der POP verabreicht. Es handelte sich dabei um eine kombinierte Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin bzw. um eine Monochemotherapie mit Gemcitabin.

Die BSI trat etwa ein bzw. zwei Monate nach dem letzten Zyklus Chemotherapie auf.

Bei der Patientin A.S. (Nr. 10) mit Ewing-Sarkom wurde eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie angewandt. Zunächst wurden im Zeitraum eines Jahres 14 VAIA-Chemotherapie-Zyklen nach dem EICESS-92-Protokoll im Hochrisikoarm B durchgeführt. Da die Patientin histologisch als „non responder“ eingestuft wurde, wurden zeitgleich sowohl der Primärtumor im linken Os pelvis sowie die Primärmetastasen in der Lunge bestrahlt (45 Gy bzw. 18 Gy). Als anderthalb Jahre später Rezidive der Lungenmetastasen auftraten, wurden weitere vier Zyklen Chemotherapie nach dem REL-EICESS-Protokoll und eine Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan/Etoposid sowie anschließender PBSCT durchgeführt.

29 Monate später erfolgte dann die Pneumonektomie, 32 Monate später trat die BSI auf.



#### **IMMUNKOMPROMITTIERENDE FAKTOREN:**

Zwei Patienten wiesen einen Diabetes mellitus auf (s. Tab. 2), und sechs Patienten wurden im Rahmen der inhalativen Therapie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung mit Kortikosteroiden behandelt. Die verwendeten Wirkstoffe waren dabei im einzelnen Budesonid (Pulmicort<sup>®</sup>) in drei Fällen, Fluticason (Viani discus<sup>®</sup>) bei zwei Patienten und Beclometason (AeroBec<sup>®</sup>) bei einem weiteren.

#### **CHRONISCHE ENTZÜNDUNGEN VON LUNGE UND PLEURA:**

Chronische Entzündungen von Lunge und Pleura konnten bei elf von zwölf Patienten diagnostiziert werden (s. Tab. 3). Zehn Patienten litten unter einer chronischen Bronchitis, eine weitere unter akuter Bronchitis. Zwei Patienten klagten über rezidivierende Pneumonien.

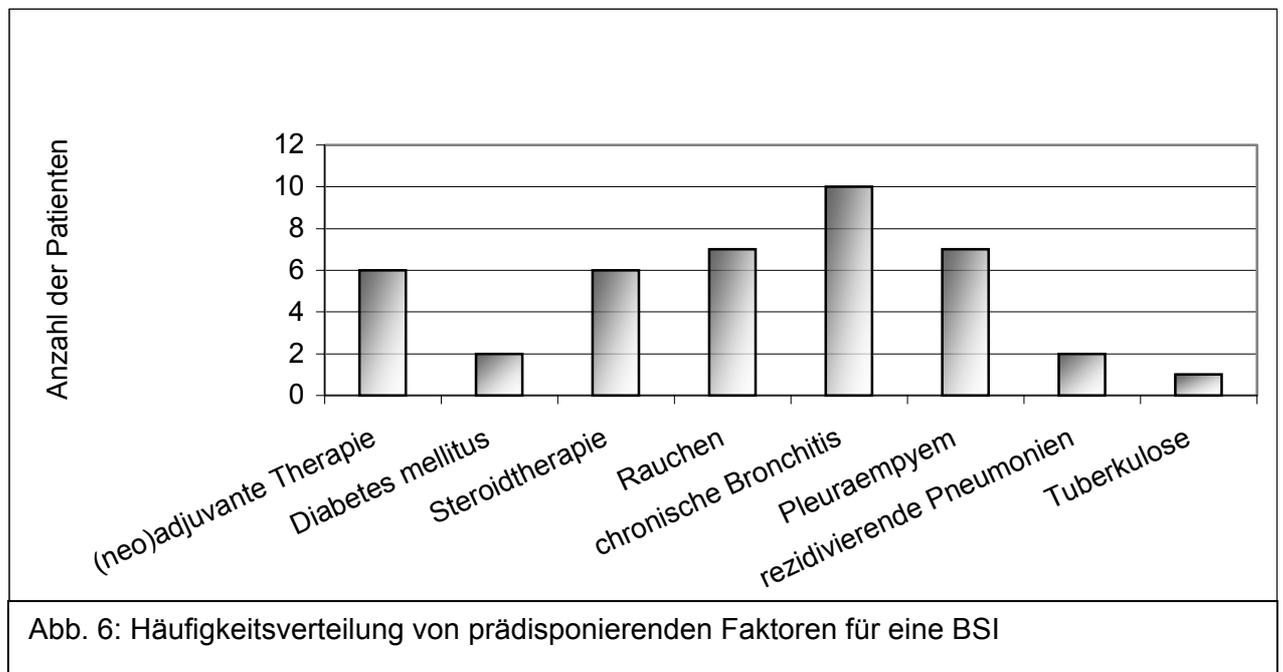
Ein Pleuraempyem bestand bei acht Patienten; dieses stand in einem Fall in einem zeitlichen Zusammenhang zur Erstdiagnose der BSI, in den anderen sieben Fällen zu Rezidiven der BSI.

Ein weiterer Patient litt unter einer persistierenden Parenchymfistel, die zu rezidivierender subkutaner und subfaszialer Abszessbildung führte.

Ein Fall von Lungentuberkulose war schon sechs Jahre vor der POP erstmals diagnostiziert worden und wurde derzeit mit einer Antituberkulotikatherapie behandelt. Es gab keine Hinweise auf eine zu der Zeit aktive Tuberkulose.

**NIKOTINABUSUS:**

Mehr als die Hälfte (7/12) der Patienten waren starke Raucher (mehr als 40 pack-years), eine Patientin rauchte weniger (10 pack-years). Von den sechs starken Rauchern hatten drei wenige Monate und zwei mehrere Jahre vor der ersten POP das Rauchen aufgegeben. Einer hatte seinen Nikotinkonsum von 60 Zigaretten/Tag auf 20 Zigaretten/Tag reduziert. Die restlichen beiden Raucher hatten ihre Rauchgewohnheiten nicht geändert.



Des Weiteren wurden operationstechnische Risikofaktoren für die Entstehung einer BSI erhoben, d.h. intra- und postoperative Bedingungen der Primäroperationen, die das Risiko einer BSI erhöhen.

Da bei vier Patienten die Primäroperation nicht am Universitätsklinikum Ulm sondern an einem auswärtigen Krankenhaus stattfand, konnten bei ihnen entsprechende Daten nur durch aufwändige Recherchen gewonnen werden.

**SEITE DES EINGRIFFES:**

Es handelte sich in neun von zwölf Fällen um die rechte Seite.

**ART DER OPERATION:**

Bei zehn der zwölf Patienten wurde eine Pneumonektomie durchgeführt.

In zwei Fällen erfolgte eine Bilobektomie; dabei handelte es sich jeweils um eine untere und eine obere Bilobektomie ohne Anwendung eines bronchoplastischen Verfahrens.

Nur zwei der zehn Pneumonektomien waren einfache Pneumonektomien. Restpneumonektomien kamen in drei Fällen und erweiterte Pneumonektomien in fünf Fällen vor, wobei das Ausmaß der „Erweiterung“ der Pneumonektomie von der einfachen Entfernung des Pleuraüberzuges des Ösophagus bis hin zur En-bloc-Pneumonektomie reichte.

Die Häufigkeiten der verschiedenen Operationsarten sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tab. 4: Häufigkeit der verschiedenen Operationsarten						
	Bilobektomie		Pneumonektomie			Σ
	oben	unten	einfache P~	erweiterte P~	Restp~	
rechts	1	1	1	4	2	<b>9</b>
links	---	---	1	1	1	<b>3</b>
Σ	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	
	<b>2</b>		<b>10</b>			

**LÄNGE DES BRONCHUSSTUMPFES:**

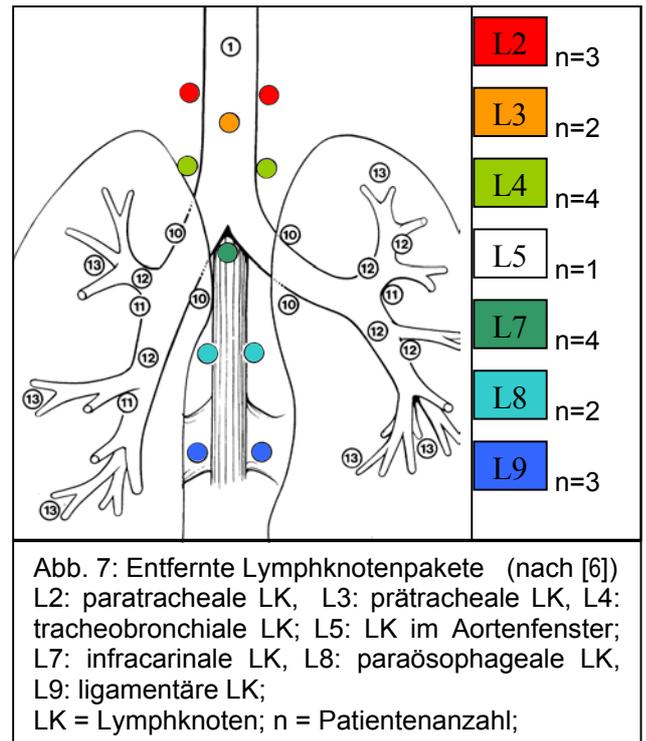
Informationen über die Länge des Bronchusstumpfes waren schwer zu bekommen, weshalb auch in drei Fällen jegliche Angaben hierzu fehlen. Bei acht weiteren Patienten wurde – soweit eruierbar – ein Bronchusstumpf von adäquater Länge hinterlassen. Nur in einem Fall ist das Vorkommen eines „langen“ Bronchusstumpfes dokumentiert: In diesem Fall erfolgte im Rahmen einer Restpneumonektomie die Absetzung des linken Unterlappens einfach an der Oberlappencarina, ohne den Hauptbronchus zu resezieren.

### AUSMAß DER LYMPHADENEKTOMIE:

In vier Fällen bestand diese aus einer umfassenden Dissektion mediastinaler Lymphknoten, z. T. en bloc (n=2) mit dem entfernten Lungenflügel.

In sechs Fällen wurden gezielt mediastinale Lymphknotenpakete entfernt: Die Lage der resezierten Lymphknoten sowie die Häufigkeit ihrer Entfernung ist in Abb. 7 dargestellt.

Bei zwei Patienten wurde wegen palliativem Therapieansatz bzw. wegen fehlender Bestätigung des Karzinomverdachts ganz auf eine Lymphknotendissektion verzichtet.



### DAUER DER MECHANISCHEN BEATMUNG:

Die nach *Javadpour* [35] kritische Grenze der Beatmungszeit von 24 Stunden konnte – soweit eruiert – zumeist unterschritten werden: In drei Fällen wurde der Patient noch im Operationssaal extubiert, in einem Fall im Aufwachraum und in weiteren drei Fällen zumindest noch am Tag der Operation auf der Intensivstation. Allerdings musste einer dieser Patienten wegen einer beatmungspflichtigen Pneumonie nachher wieder reintubiert werden. Bei fünf Patienten fehlten Angaben hierzu.

### MALIGNE RESIDUALZELLEN AM ABSETZUNGSRAND:

Bei neun Patienten befanden sich sicher keine malignen Zellen im Absetzungsrand ( $R_0$ -Situation), in zwei Fällen lag sicher eine  $R_1$ -Resektion vor und bei einem Patienten war vermutlich malignes Gewebe zurückgelassen worden da sich innerhalb kürzester Zeit nach der Primäroperation bereits ein lokales Tumorrezidiv bildete.

### DECKUNG DES BRONCHUSSTUMPFES:

Bei allen sechs Fällen, in denen eine präventive Deckung des Bronchusstumpfes durchgeführt wurde, handelte es sich ausschließlich um Eingriffe der rechten Seite. Sie erfolgte entweder mit einer V. azygos-Plastik (n=2), mit Pleura (n=2) oder mit einer Kombination aus beidem (n=2). Bei einem dieser Patienten wurde zusätzlich zur Deckung mit Pleura der Bronchusstumpf nochmals mit fortlaufender Naht übernäht und Fibrinkleber aufgebracht, um den Verschluss des Bronchusstumpfes zusätzlich zu sichern. In fünf Fällen – darunter alle Patienten, die auf der linken Seite operiert worden waren – wurde keine Deckung durchgeführt; bei einer Patientin fehlten Angaben hierzu.

Tab. 5: Übersicht über den Zusammenhang zwischen der Seite des Eingriffes und der Deckung des Bronchusstumpfes

	<b>Deckung</b>	<b>keine Deckung</b>	<b>keine Angaben</b>	$\Sigma$
<b>rechts</b>	6	2	1	9
<b>links</b>	0	3	0	3
$\Sigma$	6	5	1	

### NAHTTECHNIKEN:

Analysiert man die verwendeten Nahttechniken, so fällt auf, dass die Staplernäht in neun von zwölf Fällen angewandt wurde. Nur in zwei Fällen wurde der Bronchus mit einer Handnaht versorgt, wobei in beiden Fällen eine offene Bronchusabsetzung vorgenommen wurde. In einem der beiden Fälle lag der Grund dafür darin, dass dicke Lymphknotenpakete, die den Bronchus ummauerten, eine Anwendung des Staplers unmöglich machten.

Bei der verbleibenden Patientin war die verwendete Nahttechnik unbekannt.

### 3. Behandlungsmethoden

#### a) Diagnose

Die Diagnose wurde sowohl durch Bronchoskopie als auch intraoperativ gestellt. Zuweilen hatte die Bronchoskopie zunächst keinen Hinweis auf eine BSI ergeben, intraoperativ war jedoch eine BSI diagnostiziert worden. Indizien, die zum Verdacht auf eine BSI führten, waren neben Fieber und ansteigenden CRP- und Leukozytenwerten auch ein Leistungsknick, zunehmende respiratorische Insuffizienz, ein Pleuraempyem, Hämoptysen und Dyspnoe. Erhärtet wurde dieser Verdacht häufig radiologisch durch den Nachweis eines abfallenden Flüssigkeitsspiegels in der Thoraxhöhle der pneumonektomierten Seite oder durch den Übertritt von Kontrastmittel aus dem Bronchialsystem in die Thoraxhöhle.

Bei zwei Patienten konnte die Diagnose auch im CT gestellt werden (Abb. 8a und 8b)

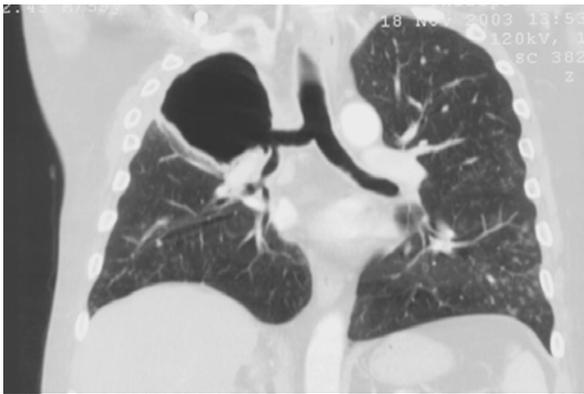


Abb. 8a: Darstellung der Bronchusstumpfinsuffizienz in der Computertomographie bei Patient Nr. 12 (Zustand nach oberer Bilobektomie)

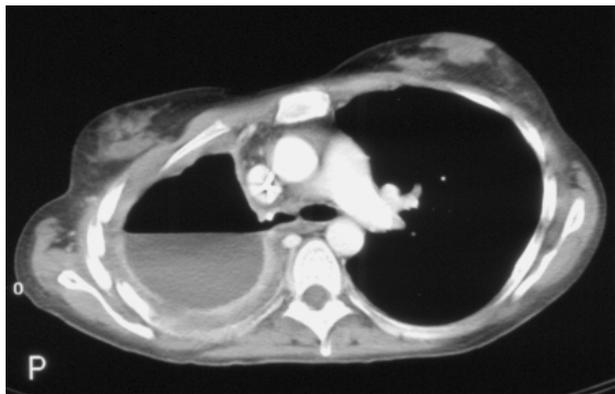


Abb. 8b: Darstellung der Bronchusstumpfinsuffizienz in der Computertomographie bei Patientin Nr. 10 (Zustand nach Pneumonektomie)

Die Fälle der Bronchusstumpfinsuffizienzen wurden als „Frühinsuffizienz“ bzw. „Spätinsuffizienz“ bezeichnet, je nachdem ob sie innerhalb der ersten zwei Wochen nach der POP oder danach auftraten. In Anlehnung an *Hollaus* et al. [29] wurde innerhalb der Spätinsuffizienzen zusätzlich noch unterschieden, ob die Zeit bis zum Auftreten der BSI mehr oder weniger als 90 Tage betrug.

Die Einteilung der Fistelgröße orientierte sich ebenfalls an *Hollaus* et al. [29]: Bis zu einem Durchmesser von 1 mm wurde die Fistel als „Minifistel“ bezeichnet, bei einer Größe von zwischen 1 mm und 5 mm als „intermediäre Fistel“ und ab einem Durchmesser von 5 mm als „totale Dehiszenz“.

b) Konventionelle Operationstechnik

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, umfasst die konventionelle operative Behandlung der BSI mehrere Aspekte: Den Wiederverschluss des Bronchusstumpfes, die Deckung des Bronchusstumpfes und die Sanierung der Thoraxhöhle.

Der **VERSCHLUSS DER BRONCHOPLEURALEN FISTEL** erfolgte durch Hand- oder Staplernaht: Hierzu wurde der Bronchus erst freipräpariert, um einen Nahtrand zu erhalten bzw. das Staplergerät sicher platzieren zu können. Dies gestaltete sich zuweilen schwierig, da der Bronchusstumpf in der durch die chronische Entzündung entstandenen, mediastinalen Schwielen geradezu „eingemauert“ war.

War der verbleibende Bronchusstumpf lang genug, so wurde der häufig nekrotische Absetzungsrand durch Resektion angefrischt.

Für eine Staplernaht wurde nun das Staplergerät platziert und eine Klammernahtreihe gesetzt; die alte, undicht gewordene Klammernahtreihe wurde entfernt.

Für die Handnaht wurde 2/0, 3/0 oder 4/0 Maxon oder 2-0 Prolene verwendet. Der Bronchusstumpf wurde mit Einzelknopfnähten verschlossen; häufig wurden die Nähte zunächst nur vorgelegt und erst geknüpft, nachdem der Bronchusstumpf mit Deckungsmaterial angefüllt worden war.

Unterstützend wurde zuweilen noch 1 - 2 ml Fibrinkleber appliziert werden. Bei einem Bronchusstumpf, der nicht freigelegt und dadurch nicht durch Hand- oder Staplernaht verschlossen werden konnte, war das Auffüllen der Fistel mit Fibrinkleber sogar die einzige Möglichkeit, den Bronchusstumpf direkt zu verschließen. Zuweilen wurde der Fibrinkleber unter bronchoskopischer Kontrolle angewandt, d.h. über den Operationssitus wurde soviel Fibrinkleber appliziert, bis der Fibrinkleber endoskopisch sichtbar im Lumen erschien. Um zu überprüfen, ob durch diese Maßnahmen der Bronchusstumpf verschlossen werden konnte, wurde die Unterwasserprobe durchgeführt.

Als ultima ratio wurde zuweilen ein gecoverter Wallstent eingelegt, der eine dichte Verbindung zwischen der Trachea und dem Hauptbronchus der kontralateralen Lunge herstellen sollte. Dazu wurde zunächst der Abgang des kontralateralen Oberlappenbronchus und die Grenzen der Stimmritze unter Durchleuchtung

markiert. Dann wurde der Stent eingeführt und so abgesetzt, dass er den Abgang des Oberlappenbronchus nicht einengte. Anschließend wurde die richtige Lage des Stents durch Röntgenkontrolle und die Durchgängigkeit durch Bronchoskopie überprüft.

Zu einem Verschluss des Bronchusstumpfes kam es natürlich auch, wenn im Rahmen einer komplettierenden Pneumonektomie einfach der verbleibende Lungenlappen einschließlich des insuffizienten Bronchusstumpfes abgesetzt wurde. Dazu wurde der Hauptbronchus freipräpariert, ggf. mit einer Rumell-Klemme unterfahren und schließlich mit einem Staplergerät abgesetzt.

Häufig zur **DECKUNG DES BRONCHUSSTUMPFES** herangezogen wurden v.a. das Omentum majus sowie in der Nähe des Operationsfeldes lokalisierte Rumpfmuskulatur wie der M. latissimus dorsi. Diese Strukturen weisen alle folgende Vorteile auf: Sie sind gut durchblutet und im Operationsfeld leicht mobilisierbar. Die folgenden Möglichkeiten der Stumpfdeckung wurden einzeln oder in Kombination angewandt:

Bei der **LATISSIMUSPLASTIK** wurde der M. latissimus dorsi zunächst mobilisiert, vollständig freipräpariert und paravertebral, kaudal und lateral abgelöst, so dass nur noch der Ansatz am Tuberculum minus mit der Blutversorgung durch die A. thoracodorsalis erhalten blieb.

Der so entstandene, gestielte Muskellappen wurde nun durch die Thorakotomie in den Thorax hineinrotiert und möglichst spannungsfrei zum Bronchusstumpf hingezogen. Gegebenenfalls wurde diese Spannungsfreiheit durch die Resektion einer oder mehrerer Rippen gewährleistet.

Der Muskel wurde zur Verstärkung auf den Bronchusstumpf und auf das Mediastinum aufgenäht. Häufig wurde zur Aufnahme des Latissimus auf den Bronchusstumpf die langgelassenen Fäden verwendet, mit denen auch schon die Einzelknopfnähte zum Verschluss des Bronchusstumpfes gesetzt worden waren. Oft wurde auch die Spitze des Latissimus in die Fistel eingenäht: Dazu wurden zunächst die Einzelknopfnähte zum Verschluss des Bronchusstumpfes vorgelegt und erst geknüpft, nachdem die Spitze des Muskels „hineingestopft“ worden war. Zuweilen wurde noch Fibrinkleber auf die Nahtreihe des Muskels aufgebracht, um einen möglichst luftdichten Abschluss zwischen Muskulatur und Fistelrand zu erzielen.

Oft wurden zusammen mit dem *M. latissimus dorsi* noch weitere Muskeln zur Deckung des Bronchusstumpfes herangezogen:

Der ***M. PECTORALIS MAJOR*** wurde dazu vollständig mobilisiert, parasternal und lateral an seinen Ursprüngen abgetrennt, so dass nur noch sein Ansatz am Tuberculum majus mit dem Gefäßstiel der *A. thoracoacromialis* erhalten blieb. Ähnlich wie bei der Latissimusplastik wurde er anschließend auf den Bronchusstumpf aufgenäht.

Mit dem *M. serratus anterior* wurde ähnlich verfahren.

Für die **OMENTUMPLASTIK** musste zunächst eine mediane, pararektale oder transrektale Oberbauchlaparotomie durchgeführt werden; auch ein Rippenbogenrandschnitt kam vor.

Danach wurde das Omentum majus vom Querkolon abpräpariert und entlang der großen Kurvatur des Magens gestielt. Dadurch entstand ein Netzlappen, der nach wie vor über die *Aa. gastroepiploicae* versorgt wurde. Die Anforderungen, die an diesen Netzzipfel gestellt wurden, waren eine ausreichende Länge (ca. 30 cm) und eine suffiziente Blutversorgung.

Das Netz wurde nun luxiert und durch eine etwa 5 cm lange Inzision im Zwerchfell spannungsfrei und ohne Torsion in die Pleurahöhle hochgezogen.

Dort wurde es ähnlich wie bei der Latissimusplastik auf dem Bronchusstumpf fixiert; meist wurden dazu die vom Verschluss des Bronchusstumpfes verbliebenen, nicht abgeschnittenen Fäden verwendet und das Netz fest auf die Bronchusnaht aufgenäht.

Seltener wurde die ***V. AZYGOS*** zur Deckung des Bronchusstumpfes verwendet; dazu wurde die *V. azygos* zunächst freipräpariert und an der Einmündung in die *V. cava superior* doppelt ligiert. Anschließend wurde sie längs eröffnet, und der so entstandene Patch auf den Bronchusstumpf aufgenäht.

Zur Deckung des Bronchusstumpfes mit Hilfe eines **NARBENFLAPS** wurde aus dem mediastinal gelegenen, schwieligen Narbengewebe ein Lappen „herausgeschnitzt“, der dann mit tiefgreifenden Einzelknopfnähten aufgenäht wurde.

Selbstverständlich wurde durch die Omentum- und Latissimusplastik nicht nur der Bronchusstumpf gedeckt, sondern auch der Hemithorax der pneumonektomierten Seite obliteriert.

War die Auffüllung der Pleurahöhle mit Rumpfmuskulatur und Omentum majus nicht ausreichend, z.B. da das große Netz bei schlanken Patienten oft nicht besonders voluminös war, so wurde eine **THORAKOPLASTIK** durchgeführt.

Dafür wurde mit Hilfe eines Doyen zunächst das Periost der 2. – 10. Rippe abgeschoben und diese dann mit der Rippenschere entfernt. Für eine

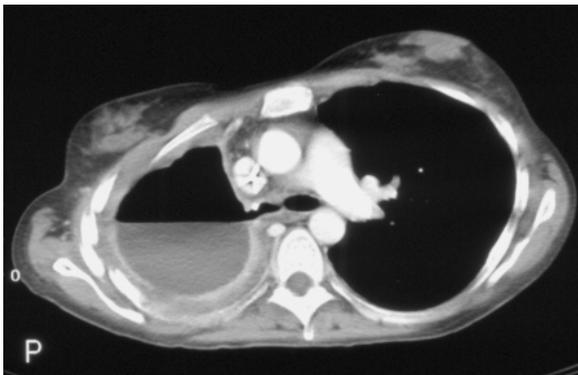


Abb. 9a: Computertomographie von Patientin Nr. 10 vor der Thorakoplastik

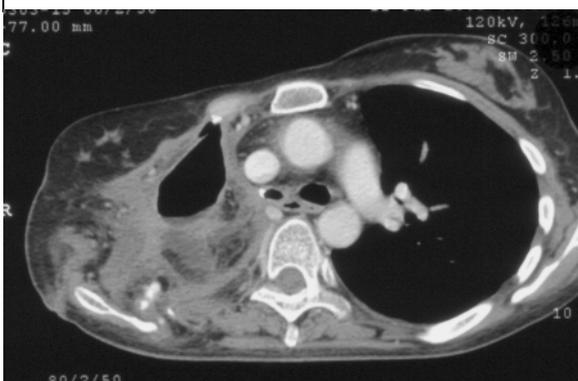


Abb. 9b: Computertomographie von Patientin Nr. 10 nach der Thorakoplastik

Teilthorakoplastik wurden weniger Rippen, z.B. nur die 3. – 7. oder die 3. – 9. Rippe reseziert. Ebenso wurde ausgeprägtes schwieliges Narbengewebe oder eine Pleuraschwarte entfernt. Durch diese Maßnahmen sollte die Thoraxwand einsinken, und die Resthöhle im Hemithorax obliteriert werden. Dies gestaltete sich jedoch v.a. bei solchen Patienten schwierig, bei denen BSI und Pleuraempyem schon längere Zeit bestanden, da durch die chronische Entzündung die Pleurainnenfläche so steif geworden war, dass die Thoraxhöhle auch bei Rippenresektion nicht zum Kollabieren gebracht werden konnte. In Abb. 9a (vor der Thorakoplastik) und 9b (nach der

Thorakoplastik) ist zu sehen, wie durch die Rippenresektion die Resthöhle im rechten Hemithorax beträchtlich verkleinert werden konnte.

Selbstverständlich wurde zusätzlich zu den oben genannten Maßnahmen ein sorgfältiges Wunddébridement durchgeführt: Dies umfasste die Entfernung nekrotischer Strukturen, das Anfrischen der Thoraxhöhle mit dem scharfen Löffel, die gründliche Spülung mit Chloramin-Lösung oder ähnlichem sowie das Einbringen einer Thoraxdrainage.

Bei der operativen Revision nach erneutem BSI-Rezidiv wurde der Bronchusstumpf falls möglich erneut verschlossen, ggf. nekrotisch gewordene Anteile der Netzplastik reseziert, die Muskulatur wieder angefrischt und der Bronchusstumpf erneut damit bedeckt.

c) Die Vakuumversiegelungstechnik

Bei einem Teil der Patienten wurde die innovative Technik der Vakuumversiegelung angewandt.

Das hierfür benötigte Material besteht aus einem PVA-Schwamm (**COLDEX®**) als Wundauflage, einer herkömmlichen Redon-Drainage als Vakuumquelle sowie einer Versiegelungsfolie (OpSite®) zum luftdichten Abschluss der Wunde.

**COLDEX®** ist ein Polyvinylalkohol-Hydroschwamm, d.h. ein offenporiges Material mit untereinander vernetzter Hohlraumstruktur. Als feinporiger und dadurch weicherer PVA-Schwamm wird **COLDEX®** schon seit Jahrzehnten zur offenen Wundbehandlung von traumatischen Weichteildefekten, Verbrennungen, infizierten und chronischen Wunden verwendet. Für die Vakuumversiegelungstechnik ist der grobporigere, dadurch festere PVA-Schwamm (Porengröße 0,2 bis 1 mm) besser geeignet, da er unter Vakuumeinfluss nicht so leicht kollabiert und dadurch die



Abb. 10: klinisches Bild von Patient Nr. 12 nach erfolgreicher Anlage der Vakuumversiegelung

Durchlässigkeit länger (4 – 7 Tage) gewährleistet ist. Die Redon-Drainagen können individuell in den **COLDEX®** eingezogen werden (8 bis 16 Charrière), oder es kann **COLDEX® drain** – ein PVA-Schwamm der bereits mit Redon-Drainagen versehen wurde – käuflich erworben werden.

Die selbstklebende OpSite-Inzisionsfolie besteht aus einer Polyurethanmembran, die rasterförmig mit einem hypoallergenen Acrylkleber beschichtet ist. Sie ist luft-, keim- und wasserdicht,

weist jedoch eine sehr hohe MVTR (Moisture Vapour Transmission Rate) – also eine sehr hohe Wasserdampfdurchlässigkeit – auf.

Bei der Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik wurde folgendermaßen vorgegangen:

An den Stellen des Bedarfs – d.h. Orte mit chronischer Infektion oder verminderter Wundheilung – wurden eine oder mehrere Coldex-Platten, z.T. auch nur Plattenstücke, eingelegt. Die Einlage der Coldex-Platten erfolgte möglichst flächenhaft, da die VVS nur dort wirken kann, wo ein direkter Kontakt mit der Wundoberfläche besteht. Die Redon-Schlauchanschlüsse wurden dann kaudal und kranial der Wunde über getrennte, extravulnäre Stichinzisionen nach außen geleitet. Anschließend wurde die Wunde mit luftdichter Subkutan- und Hautnaht verschlossen und zusätzlich mit einer OpSite-Inzisionsfolie versiegelt. (s. Abb. 10) Zuweilen wurde die Haut auch nur provisorisch mit einer Klammernaht verschlossen.

Sobald die Coldex-Ausleitungen an die Redon-Drainage (Vakuumquelle mit 20 – 80 kPa Unterdruck)

angeschlossen

wurden, zeigte sich,

ob tatsächlich ein

luftdichter Abschluss

der Wunde gelungen

war: War der Redon-

Sog konstant oder

wurde gar die

gesamte

Thoraxwand nach

innen auf den

Bronchusstumpf und

auf das Mediastinum

gezogen (s. Abb. 11), so sprach dies für einen gelungenen, luftdichten Abschluss.

Ein Wechsel der Coldex-Platten wurde alle zwei bis sechs Tage durchgeführt.



Abb. 11: klinisches Bild von Patient Nr. 12; die Thoraxwand wird durch den Vakuumsog nach innen gezogen

Wurde festgestellt, dass die Menge des gebildeten Granulationsgewebes oder das weitgehende Verschwinden putrider Ablagerungen keine weitere Anwendung der Vakuumversiegelung erforderlich machten, so wurde eine Redon-Drainage gelegt und die Wunde durch eine Sekundärnaht definitiv verschlossen.

#### 4. Auswertung der Ergebnisse und Statistik

Ausgewählte, anhand des Fragebogens gewonnene Daten wurden zu statistischen Untersuchungen herangezogen.

##### a) Statistische Verfahren

Zum einen wurden Kontingenztafeln aufgestellt und diese anhand des **FISHER-FREEMAN-HALTON EXACT TESTS (FFHET)** mit einem statistischen Datenverarbeitungsprogramm untersucht. Der  $\chi^2$ -Test wurde hier nicht angewandt, da beim  $\chi^2$ -Test die erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kontingenztafel unter fünf liegen sollte, was ja bei einer Patientenzahl von  $n=12$  in mindestens zwei Zellen unvermeidbar ist. Deshalb wurde der FFHET bevorzugt, da er auch bei dieser kleinen Fallzahl noch brauchbare Ergebnisse liefert. Dieser Test ist etwas konservativer als andere Testverfahren, d.h. für ein signifikantes Testergebnis muss der Unterschied zwischen den beiden Parallelgruppen größer sein als bei anderen Testverfahren. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha=0,05$  gewählt. Der FFHET wurde bei allen nicht-stetigen Variablen angewandt – d.h. bei allen Parametern außer der Nachbeatmungszeit, der Dauer der Intensivbehandlung und des gesamten stationären Aufenthaltes.

War eines der betrachteten Merkmale die Letalität, so wurden bei wichtigen Variablen (der Anwendung der Vakuumversiegelung, der Fistelgröße und der Latenz bis zum Auftreten der BSI) **ÜBERLEBENSZEITKURVEN NACH KAPLAN-MEIER** aufgezeichnet.

Anhand des **LOGRANKTESTS** konnte ermittelt werden, ob beobachtete Unterschiede zwischen den Überlebenszeitkurven signifikant waren.

Am Beispiel des Zusammenhangs zwischen der Anwendung der VVS und der Letalität wird hier exemplarisch das Prinzip dieses Tests erläutert. Für jeden Tag wurde die Zahl der erwarteten Todesfälle für jede der beiden Parallelgruppen ( $e_{VVS}$  bzw.  $e_{\emptyset VVS}$ ) gemäß folgender Formel berechnet:

$$e_{VVS} = \text{Zahl der Todesfälle} \times \frac{\text{in Gruppe VVS unter Beobachtung stehende Personen}}{\text{insgesamt unter Beobachtung stehende Personen}}$$

Diese Zahlen wurden dann zur Zahl der zu erwartenden Todesfälle  $E_{VVS}$  bzw.  $E_{\emptyset VVS}$  aufsummiert. Durch den Vergleich der zu erwartenden Todesfälle  $E_{VVS}$  und  $E_{\emptyset VVS}$  mit den tatsächlich eingetretenen Todesfällen  $B_{VVS}$  und  $B_{\emptyset VVS}$  konnte ein Test durchgeführt werden, der dem  $\chi^2$ -Test zwar ähnlich, durch die Einbeziehung des Todeszeitpunktes jedoch viel genauer ist.

Die Werte für  $E_{VVS}$  und  $E_{\emptyset VVS}$  konnten auch verwendet werden, um die **HAZARD-RATIO** der Gruppe  $\emptyset VVS$  gegenüber der Gruppe VVS zu berechnen gemäß folgender Formel:

$$HR = \frac{\frac{B_{\emptyset VVS}}{E_{\emptyset VVS}}}{\frac{B_{VVS}}{E_{VVS}}} = \frac{B_{\emptyset VVS} \times E_{VVS}}{E_{\emptyset VVS} \times B_{VVS}}$$

Die Interpretation dieses Wertes lautet folgendermaßen: Die Patienten der Gruppe  $\emptyset VVS$  haben gegenüber den Patienten der Gruppe VVS ein HR-fach erhöhtes Risiko zu versterben. Zu diesem Wert kann noch ein 95 %-Konfidenzintervall angegeben werden; schloss dieses den Wert 1 nicht mit ein, so war das Ergebnis als signifikant zu werten.

Der Logrank-Test und die Hazard-Ratio zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Letalität und verschiedenen Behandlungsoptionen angewandt.

Zur Untersuchung stetiger Zielgrößen (Zahl der Operationen, Latenzzeit bis zum Auftreten der BSI, Nachbeatmungszeit, Dauer der Intensivbehandlung und des gesamten stationären Aufenthaltes) wurde der **MANN-WHITNEY U TEST** verwendet.

b) Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität

Um den klinischen Verlauf einer BSI besser vorhersagen und die derzeit gängigen Behandlungsoptionen bewerten zu können wurde zunächst der Einfluss verschiedener potenziell prädiktiver Variablen und bestimmter Behandlungsoptionen auf die Letalität untersucht. Bei den potenziell prädiktiven Variablen handelte es sich um Daten, die sich auf den klinischen Verlauf der BSI bezogen, und um bekannte Risikofaktoren der BSI. Die genannten Variablen sind in Tab. 6 aufgelistet.

Tab. 6: Zusammenstellung der Variablen, deren Einfluss auf die Letalität untersucht wurde

Potenziell prädiktive Variablen	Behandlungsoptionen
Dauerhafter Verschluss des BS Latenzzeit bis zum Auftreten der BSI Fistelgröße Intraoperativer Blutverlust (neo)adjuvante Therapie Steroidtherapie Geschlecht Diabetes R <sub>1</sub> /R <sub>0</sub> -Resektion Nikotinabusus Seite des Eingriffes Lymphknotendissektion Tumorstadium	Vorbehandlung (Thoraxdrainage/-fenster) Nahtform Stenteinlage Omentumplastik Thorakoplastik Latissimusplastik  Vakuumversiegelung

BS = Bronchusstumpf; BSI = Bronchusstumpfsuffizienz, R<sub>0</sub>-Resektion = Resektion im Gesunden; R<sub>1</sub>-Resektion = Resektion unter Hinterlassung mikroskopisch nachweisbarer maligner Zellen;

Von den eingangs erwähnten statistischen Testverfahren kam hier der FFHeT, der Logranktest und die Hazard Ratio zur Anwendung. Meist wurde ein einseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  gewählt, da davon auszugehen war, dass eine etablierte Behandlungsmethode die Letalität nicht erhöhen und ein durch zahlreiche Arbeiten gesicherter Risikofaktor der BSI die Letalität nicht verringern würde. Dementsprechend wurde der statistische Test abgebrochen, wenn wider Erwarten in der Gruppe, in der ein bestimmter Risikofaktor vorlag, die Letalität erniedrigt war oder wenn in der Gruppe, in der eine bestimmte Behandlungsmethode durchgeführt worden war, die Letalität erhöht war.

Ausnahmen stellten die Variablen „Fistelgröße“, „Aufretenszeitpunkt der BSI“, „intraoperativer Blutverlust“ und „Nahtform“ dar: Da hier keine gesicherten

Informationen vorlagen, in welche Richtung diese die Letalität beeinflussen würden, ging man hier von einer zweiseitigen Fragestellung aus.

c) Evaluation der VVS

Um die neue Technik der Vakuumversiegelung zu evaluieren, wurden die in Tab. 7 aufgeführten Variablen in Bezug zur Anwendung der VVS gesetzt und untersucht, ob es sich hierbei um einen statistisch signifikanter Zusammenhang handelte.

Tab. 7:
<b>Untersuchte Variablen</b>
Letalität
Dauerhafter Verschluss der Bronchusstumpfsuffizienz
Anzahl der Operationen
Intraoperativer Blutverlust
Tracheotomie
Nachbeatmungszeit
Intensivzeit
Gesamte Liegedauer

Der Freeman-Fisher-Halton-exact-Test wurde herangezogen, um den Zusammenhang zwischen der Anwendung der VVS und der Letalität, der Verschlussrate des Bronchusstumpfes, der Anzahl der Operationen, dem intraoperativen Blutverlust und der Häufigkeit einer Tracheotomie zu untersuchen.

Der Zusammenhang zwischen den stetigen Zielgrößen Nachbeatmungszeit, Zahl der Operationen, Intensivzeit bzw. gesamte Liegedauer und der Anwendung der VVS wurde anhand des Mann-Whitney U Test untersucht. Bei allen genannten Variablen wurde eine zweiseitige Fragestellung zugrundegelegt, da keine gesicherten Erkenntnisse darüber vorlagen, ob die Anwendung der Vakuumversiegelung diese Parameter positiv oder negativ beeinflussen würde.

Um herauszufinden, ob die VVS tatsächlich einen positiven Einfluss auf die mit der BSI einhergehenden Entzündung hat, wurde außerdem für jeden Patienten ein Verlauf der wichtigsten Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP-Spiegel) für die Zeit vor und nach der Operation aufgestellt.

Ebenso wurden alle Nachweise bakterieller Erreger in der Thoraxdrainage oder in intraoperativen Abstrichen aufgezeichnet, um die Beherrschung der bakteriellen Infektion in der Thoraxhöhle beurteilen zu können.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Rohdaten

Seit dem Jahr 1993 wurden in der Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Ulm 278 Pneumonektomien, 72 Bilobektomien und 525 Lobektomien durchgeführt. Von den pneumonektomierten Patienten entwickelten sieben eine BSI, von den bilobektomierten Patienten nur einer und von den lobektomierten Patienten keiner. Damit lag die Inzidenz der BSI bei den pneumonektomierten Patienten bei 2,5 %, bei den bilobektomierten Patienten bei 1,4 % und bei den lobektomierten Patienten bei 0 %. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $P=0,0008$  im FFHeT).

Die gesamte BSI-Inzidenz nach Pneumonektomie, Bilobektomie oder Lobektomie betrug demnach 0,9 %.

Zusätzlich wurden noch vier Patienten wegen einer BSI erfasst, deren Primäroperation an einem externen Krankenhaus stattgefunden hatte.

Die Zeitspanne zwischen der Primäroperation und dem Auftreten der BSI betrug bei den zwölf beobachteten Patienten median 38,5 Tage (6 – 972 Tage). Bei drei Patienten lag eine Frühinsuffizienz vor; bei den restlichen neun Fällen handelte es sich um Spätinsuffizienzen, die nach 15 bis 90 Tagen ( $n=5$ ) bzw. nach mehr als 90 Tagen ( $n=4$ ) auftraten.

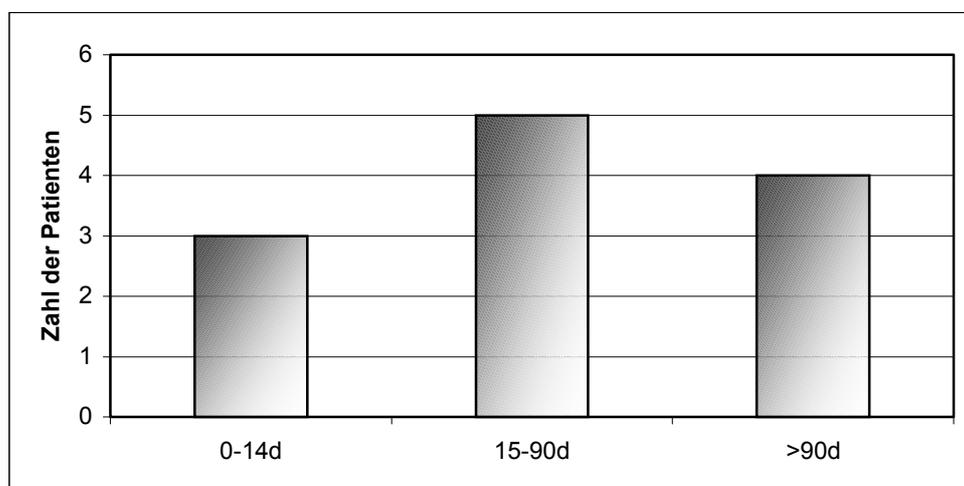


Abb. 12: Zeitpunkt des Auftretens der Stumpfsuffizienz; d = Tage

Die Diagnose wurde in sieben Fällen durch Bronchoskopie und in fünf Fällen intraoperativ gestellt.

Bei acht Patienten war die Größe der bronchopleuralen Fistel zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dokumentiert: In fünf Fällen handelte es sich um eine totale Dehiszenz, in weiteren zwei Fällen um eine intermediäre Fistel und in einem Fall lag eine Minifistel vor. Bei den restlichen vier Patienten war nur die Fistelgröße nach erfolgter operativer Intervention beschrieben: Dabei handelte es sich in zwei Fällen um eine totale Dehiszenz und in zwei Fällen um eine intermediäre Fistel.

In den fünf Fällen der intraoperativen Diagnosestellung erfolgte die operative Intervention mit dem Ziel des Fistelverschlusses sofort; auch bei fünf der sieben Patienten, bei denen die Diagnose bronchoskopisch gestellt worden war, vergingen bis zur operativen Intervention nur wenige Stunden bis Tage. In den restlichen beiden Fällen wurde jedoch erst etwa ein Jahr nach der Erstdiagnose der BSI ein operativer Versuch unternommen, den Bronchusstumpf zu verschließen.

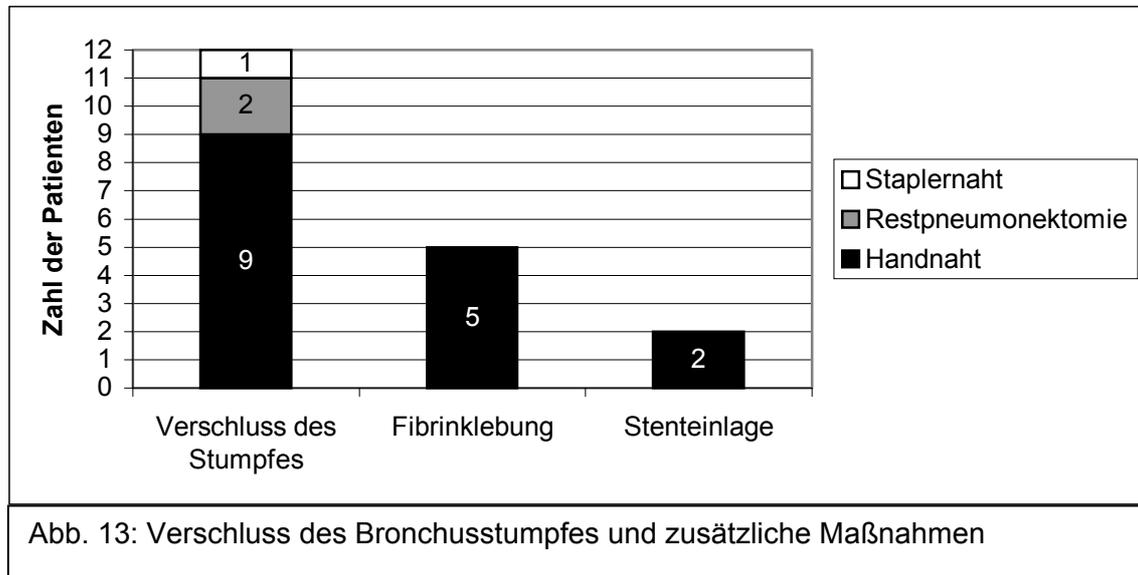
Bei diesen beiden Patienten ist die Vorbehandlung der BSI von besonderer Bedeutung: Bei beiden war zur Beherrschung des Empyems ein Thoraxfenster angelegt sowie eine bronchoskopische Verklebung des Bronchusstumpfes mit Fibrin versucht worden. Bei einem der beiden Patienten wurde zusätzlich eine intensive Spültherapie der Thoraxhöhle durchgeführt.

Nicht nur bei diesen beiden Patienten erfolgte eine Vorbehandlung der BSI: Bei einer anderen Patientin war präoperativ eine Thoraxdrainage eingelegt worden, bei zwei weiteren Patienten waren die Thoraxdrainagen noch vorhanden, die bei der nur Tage vorher erfolgten Primäroperation eingelegt worden waren.

Nach Diagnosestellung und fakultativer Vorbehandlung wurden median 1,5 Operationen (1 – 14 Operationen) durchgeführt mit dem Ziel, die BSI zu verschließen.

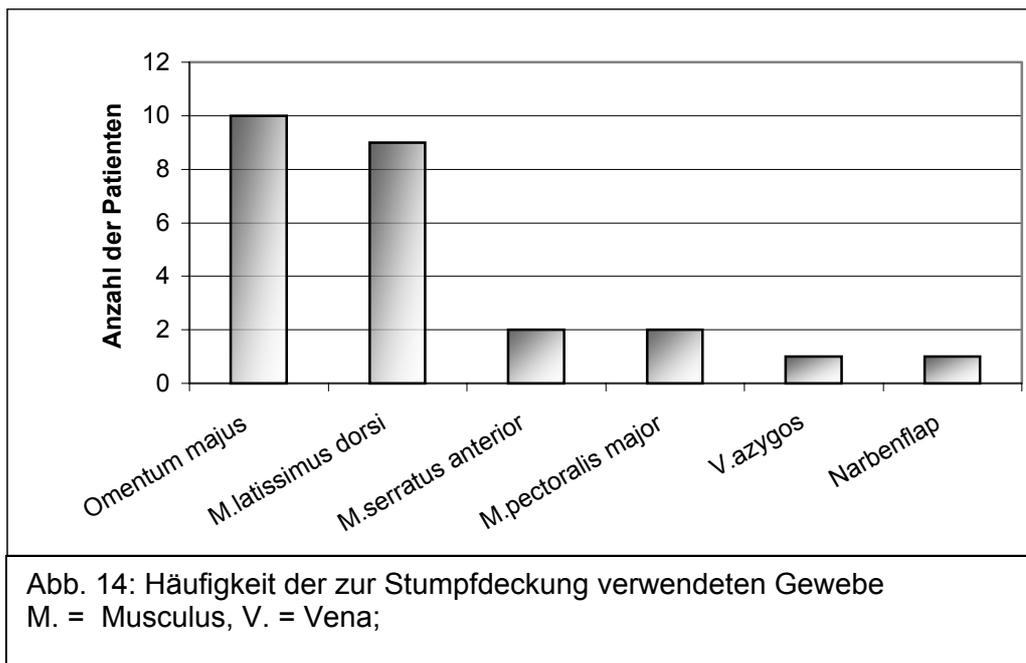
Der Bronchusstumpf wurde in neun Fällen mit einer Handnaht und in einem Fall mit einer Staplernahnt wiederverschlossen (s. Abb. 13); nur in einem Fall ist dabei

eine Nachresektion dokumentiert. Bei den beiden bilobektomierten Patienten wurde auf den Versuch eines erneuten Bronchusstumpfverschlusses verzichtet und stattdessen gleich eine Restpneumonektomie durchgeführt, wobei der Lungenflügel mit dem Staplergerät abgesetzt wurde.



Bei fünf Patienten wurde als zusätzliche Maßnahme die Hand- oder Staplernaht intraoperativ mit Fibrinkleber verstärkt; bei zwei Patienten wurde ein gecoverter Wallstent eingelegt. Wegen erneuter Fistelrezidive wurden bei vier Patienten bis zu drei bronchoskopische Versuche unternommen, die Fistel mit Fibrinkleber zu verkleben.

Die Deckung des Bronchusstumpfes wurde durch eine Kombination verschiedener Verfahren erreicht: In zehn Fällen wurde eine Omentumplastik und in neun Fällen eine Latissimusplastik durchgeführt. Bei je zwei Patienten wurden der M. serratus anterior bzw. der M. pectoralis major zur Deckung herangezogen, und in je einem Fall wurde der Bronchusstumpf mit einer V. azygos-Plastik bzw. einem Narbenflap gedeckt. (s. Abb. 14)



Zur Obliteration der Pleurahöhle wurde bei neun Patienten eine Thorakoplastik oder eine Teilthorakoplastik durchgeführt.

Bei drei Patienten kam die Vakuumversiegelungstechnik zur Anwendung.

Als Maß für den intraoperativen Blutverlust wurde die bei der ersten BOP transfundierte Zahl der Erythrozytenkonzentrate (EK) verwendet; diese lag median bei 2 EK (0 – 4 EK).

Die Nachbeatmungsdauer nach der Operation/den Operationen betrug median 7,5 Tage (0 – 18 Tage), die Dauer der Intensivbehandlung nach BOP 12 Tage (2 – 32 Tage) und die gesamte Dauer des stationären Aufenthaltes 44,5 Tage (3 – 119 Tage).

Bei vier Patienten wurde eine Tracheotomie durchgeführt; bis zum Wiederverschluss des Tracheostomas vergingen zwischen vier und 51 Tagen.

Durch die vorgenannten Maßnahmen konnte in sieben Fällen der Bronchusstumpf dauerhaft verschlossen werden. Der Verschluss des Bronchusstumpfes wurde in sechs Fällen bronchoskopisch oder intraoperativ nachgewiesen, in einem Fall jedoch nur aufgrund eines unauffälligen Thoraxröntgenbefundes angenommen.

Sieben Patienten verstarben an den Folgen der BSI (Letalität: 58 %); die Überlebenszeit dieser sieben Patienten ab der Erstdiagnose der BSI lag median bei 31 Tagen (9 – 150 Tage). Die Beobachtungszeit der restlichen Patienten betrug median 556 Tage (307 – 2154 Tage).

## 2. Überlebenszeitanalyse

Anhand der Beobachtungs- bzw. Überlebenszeit der Patienten konnte eine Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier für die Gesamtheit der Patienten gezeichnet werden. (s. Abb. 15) Die hierfür benötigten Berechnungen zeigt Tab. 8.

Die mediane Überlebenszeit der Patienten betrug 59 Tage nach Diagnose der BSI.

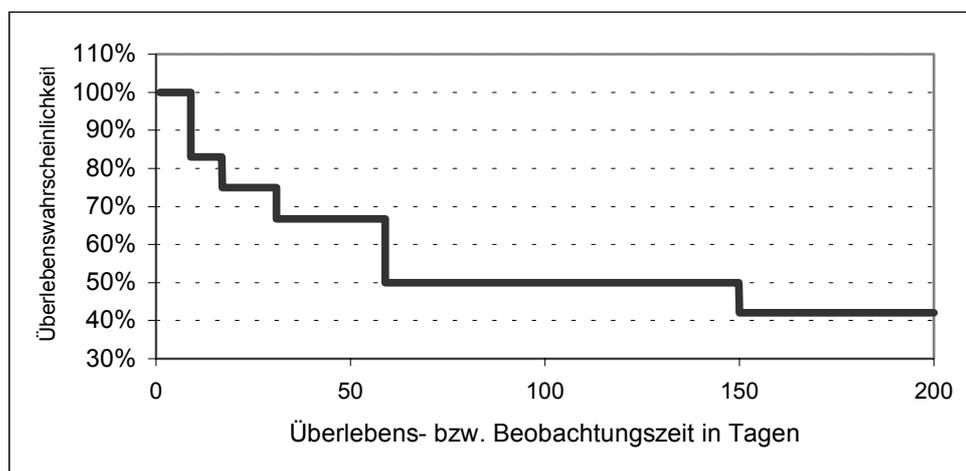


Abb. 15: Überlebenszeitanalyse für das Gesamtkollektiv

Tab. 8: Überlebenszeitanalyse für das Gesamtkollektiv					
Tag	beobachtet	verstorben	zensiert	Überlebenswahrscheinlichkeit	Standarderror
9	12	2	0	83 %	0,10
17	10	1	0	75 %	0,12
31	9	1	0	67 %	0,13
59	8	2	0	50 %	0,13
150	6	1	0	42 %	0,13
307	5	0	1	42 %	0,14
497	4	0	1	42 %	0,16
556	3	0	1	42 %	0,18
1244	2	0	1	42 %	0,23
2154	1	0	1	42 %	0,32

### 3. Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität

Um die Vorhersage des klinischen Verlaufs der BSI verbessern und derzeit gängige Behandlungsmaßnahmen evaluieren zu können, wurde im folgenden der Einfluss von potenziell prädiktiven Variablen und Behandlungsoptionen auf die Letalität untersucht.

#### a) Dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes

Alle fünf Patienten, bei denen der Bronchusstumpf nicht dauerhaft verschlossen werden konnte, verstarben (Letalität: 100 %). (s. Tab. 9) Von den

Tab. 9: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Letalität und erfolgreichem Verschluss des Bronchusstumpfes

	<b>Stumpfverschluss</b>	<b>Kein Stumpfverschluss</b>	$\Sigma$
<b>Tod</b>	2	5	<b>7</b>
<b>Überleben</b>	5	0	<b>5</b>
$\Sigma$	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

restlichen sieben Patienten, bei denen der Verschluss der Fistel von Dauer war, verstarben nur zwei (Letalität: 29 %).

Dieser Zusammenhang erreichte im FFHeT statistische Signifikanz (one sided P=0,0139).

#### b) Latenzzeit bis zum Auftreten der BSI

Des weiteren wurde der Auftretenszeitpunktes der BSI mit Bezug auf die Letalität der Patienten untersucht, wobei eine Einteilung in Frühinsuffizienz (1-14 Tage nach Erstdiagnose der BSI), frühe Spätinsuffizienz (nach 15-90 Tagen) und späte

Tab. 10: Sechsfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen Letalität und Zeitpunkt des Auftretens der Bronchusstumpfsuffizienz

	<b>Frühinsuffizienz</b>	<b>Frühe Spätinsuffizienz</b>	<b>Späte Spätinsuffizienz</b>	$\Sigma$
<b>Tod</b>	1	4	2	<b>7</b>
<b>Überleben</b>	2	1	2	<b>5</b>
$\Sigma$	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>12</b>

Spätinsuffizienz (nach mehr als 90 Tagen) erfolgte. (s. Tab. 10) Von den drei Patienten mit einer Frühinsuffizienz erlag einer den Folgen der BSI (33 %), von

den fünf Patienten mit einer frühen Spätinsuffizienz verstarben vier (80 %) und von den vier Patienten mit einer späten Spätinsuffizienz zwei (50 %). Der FFHeT war nicht signifikant (two sided P=0,4697).

Auch eine Überlebenszeitanalyse wurde für die drei Parallelgruppen durchgeführt. (s. Abb. 16, Tab. 11)

Tab. 11: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Bronchusstumpfinsuffizienz															
Tag	beobachtet			verstorben			zensiert			Überlebenswsk			Standarderror		
	F	FS	SS	F	FS	SS	F	FS	SS	F	FS	SS	F	FS	SS
9	3	5	4	0	1	1	0	0	0	100%	80%	75%	0	0,16	0,19
17	3	4	3	0	0	1	0	0	0	100%	80%	50%	0	0,18	0,20
31	3	4	2	0	1	0	0	0	0	100%	60%	50%	0	0,22	0,25
59	3	3	2	1	1	0	0	0	0	67%	40%	50%	0,22	0,18	0,25
150	2	2	2	0	1	0	0	0	0	67%	20%	50%	0,27	0,13	0,25
307	2	1	2	0	0	0	0	0	1	67%	20%	50%	0,27	0,18	0,25
497	2	1	1	0	0	0	1	0	0	67%	20%	50%	0,27	0,18	0,35
556	1	1	1	0	0	0	1	0	0	67%	20%	50%	0,38	0,18	0,35
1244	0	1	1	0	0	0	0	1	0	---	20%	50%	---	0,18	0,35
2154	0	0	1	0	0	0	0	0	1	---	---	50%	---	---	0,35

F = Frühinsuffizienz; FS = Frühinsuffizienz; SS = Spätinsuffizienz; Überlebenswsk = Überlebenswahrscheinlichkeit

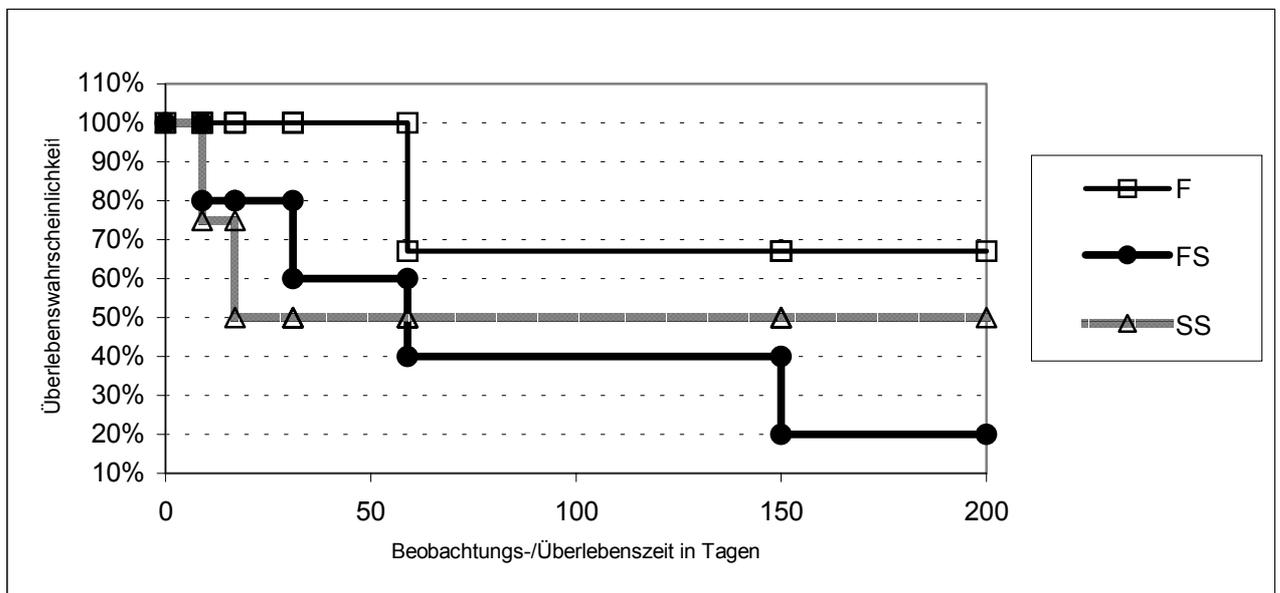


Abb. 16: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Bronchusstumpfinsuffizienz; F = Frühinsuffizienz; FS = frühe Spätinsuffizienz; SS = späte Spätinsuffizienz;

Fasst man die Zeit bis zum Auftreten der BSI als stetige Zielgröße auf, so ergibt sich folgendes Bild: Bei den Patienten, die an den Folgen der BSI verstarben trat

die BSI bereits nach median 31 Tagen (7 – 972 Tage) auf, bei den Überlebenden erst nach median 70 Tagen (6 – 609 Tage). Wegen der enormen Spannweite dieser Werte erreichte dieser Zusammenhang im Mann-Whitney U Test keine Signifikanz (two sided  $P > 0,9999$ ).

c) Fistelgröße

Weiterhin wurde auch der Zusammenhang zwischen Fistelgröße und Letalität der

Tab. 12: Sechsfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen Letalität und Fistelgröße				
	Minifistel	Intermediäre Fistel	Totale Dehiszenz	$\Sigma$
Tod	0	2	5	7
Überleben	1	2	2	5
$\Sigma$	1	4	7	12

Patienten untersucht (s. Tab. 12): Der einzige Patient mit einer „Minifistel“ überlebte (Letalität: 0 %), von den vier Patienten mit einer „intermediären Fistel“ verstarben zwei (Letalität: 50 %) und von den sieben Patienten mit einer „totalen Dehiszenz“ erlagen fünf den Folgen der BSI (Letalität: 71 %). Der Unterschied erreichte im FFHeT keine Signifikanz (two sided  $P = 0,3813$ ).

In Abb. 17 und Tab. 13 ist der Zusammenhang zwischen Letalität und Fistelgröße in Form einer Überlebenszeitanalyse dargestellt.

Tab. 13: Überlebenszeitanalyse der Parallelgruppen getrennt nach Fistelgröße „<1“=Minifistel; „1-5“=intermediäre Fistel; „>5“=totale Dehiszenz;															
Tag	beobachtet			verstorben			zensiert			Überlebenswsk			Standarderror		
	<1	1-5	>5	<1	1-5	>5	<1	1-5	>5	<1	1-5	>5	<1	1-5	>5
9	1	4	7	0	1	1	0	0	0	1,0	0,75	0,86	0	0,19	0,12
17	1	3	6	0	0	1	0	0	0	1,0	0,75	0,71	0	0,22	0,16
31	1	3	5	0	1	0	0	0	0	1,0	0,5	0,71	0	0,20	0,17
59	1	2	5	0	0	2	0	0	0	1,0	0,5	0,43	0	0,25	0,15
150	1	2	3	0	0	1	0	0	0	1,0	0,5	0,29	0	0,25	0,14
307	1	2	2	0	0	0	0	0	1	1,0	0,5	0,29	0	0,25	0,17
497	1	2	1	0	0	0	1	0	0	1,0	0,5	0,29	0	0,25	0,24
556	0	2	1	0	0	0	0	1	0	---	0,5	0,29	---	0,25	0,24
1244	0	1	1	0	0	0	0	0	1	---	0,5	0,29	---	0,35	0,24
2154	0	1	0	0	0	0	0	1	0	---	0,5	---	---	0,35	---

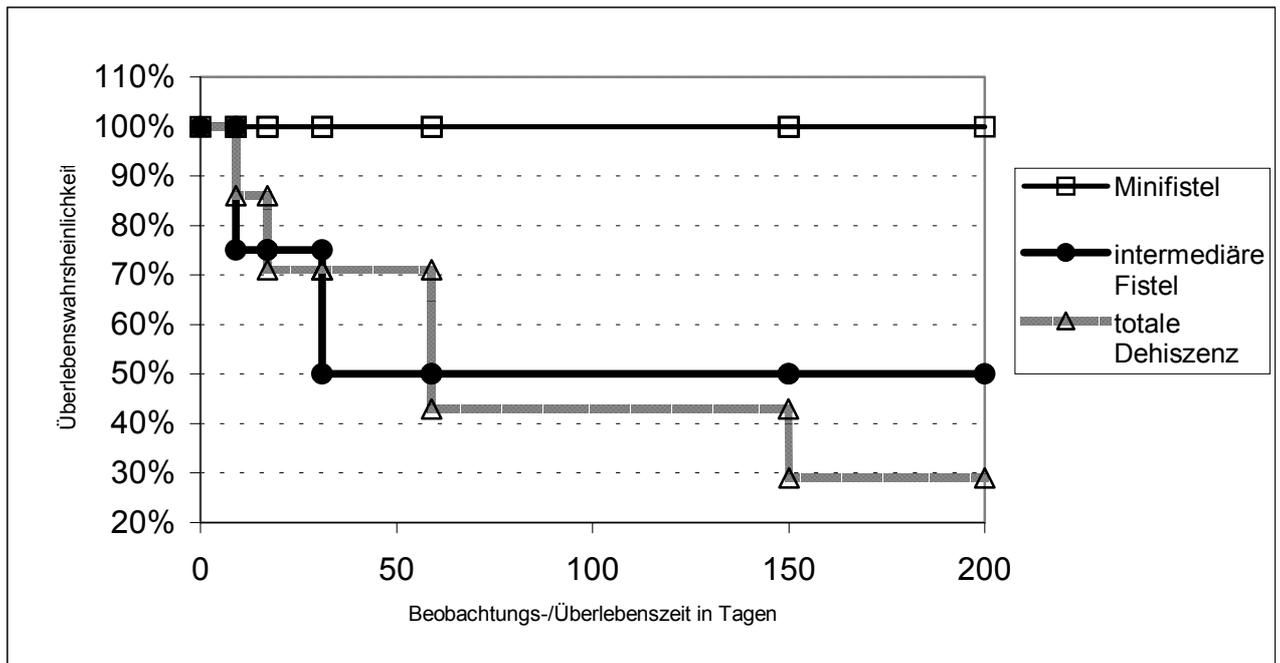


Abb. 17: Überlebenszeitanalyse der Parallelgruppen getrennt nach Fistelgröße

d) Intraoperativer Blutverlust

Als Maß für den intraoperativen Blutverlust wurde die Zahl der während der ersten BOP transfundierten Erythrozytenkonzentrate gewählt. Zwei Gründe sprachen für dieses Vorgehen: Zum einen war die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate die einzige bei allen Patienten einheitlich dokumentierte Variable, so dass nur so die Vergleichbarkeit der Werte gewährleistet werden konnte. Zum anderen war nur die erste Operation für den Blutverlust repräsentativ, da z. B. der Blutverlust bei einem operativen Wechsel des Coldex-Schwammes naturgemäß nicht mit dem anderer Operationen vergleichbar war.

Die Zahl der bei der ersten Operation transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurde in die beiden Gruppen „keine oder eine Erythrozytenkonzentrate“ und „mehr als eine Erythrozytenkonzentrate“ eingeteilt. (s. Tab. 14) Alle vier Patienten, die eine oder keine Erythrozytenkonzentrate erhalten hatten, überlebten (Letalität: 0 %), wohingegen sechs der sieben Patienten, denen mehr als eine

Tab. 14: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen Letalität und intraoperativem Blutverlust

	0-1 EK	>1 EK	Σ
Tod	0	6	6
Überleben	4	1	5
Σ	4	7	11

EK = Erythrozytenkonzentrat;

Erythrozytenkonzentrate transfundiert worden war, verstarben (Letalität: 86 %). Der Zusammenhang zwischen Blutverlust und Letalität war im FFHeT signifikant (two sided P=0,0152).

e) Weitere potenziell prädiktive Variablen

Weitere potenziell prädiktive Variablen, die zugehörige Letalität und die P-Werte sind in Tab. 15 aufgelistet.

Tab. 15: Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Letalität und allen betrachteten, potenziell prädiktiven Variablen unter Angabe des zugehörigen, im Fisher-Freeman-Halton-exact-Test errechneten P-Werte			
Prädiktive Variable	Letalität:		P-Wert (FFHeT)
	„ja“	„nein“	
<b>Verschluss der BSI</b>	2/7 (29%)	5/5 (100%)	0,0139
<b>Zeitpunkt des Auftretens</b>	s.o.	s.o.	0,4697
<b>Fistelgröße</b>	s.o.	s.o.	0,3813
<b>Intraoperativer Blutverlust</b>	>2EK: 6/7 (86%)	1-2 EK: 0/4 (0%)	0,0152
<b>(neo-)adjuvante Therapie</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)	---
<b>Steroidtherapie</b>	3/6 (50%)	4/6 (67%)	---
<b>Männliches Geschlecht</b>	♂: 7/10 (70%)	♀: 0/2 (0%)	0,0758
<b>Diabetes</b>	2/2 (100%)	5/10 (50%)	0,2349
<b>Maligne Residualzellen</b>	R <sub>1</sub> : 3/3 (100%)	R <sub>0</sub> : 4/9 (44%)	0,1023
<b>Raucher</b>	5/8 (63%)	2/4 (50%)	0,5758
<b>Seite des Eingriffs</b>	Rechts: 5/9 (56%)	Links: 2/3 (67%)	---
<b>Lymphknotendissektion</b>	6/10 (60%)	1/2 (50%)	0,6818
<b>Tumorstadium</b>	III-IV: 6/8 (75%)	0-II: 1/3 (33%)	0,697

BSI = Bronchusstumpfinsuffizienz; EK = Erythrozytenkonzentrate; FFHeT = Fisher-Freeman-Halton-exact-Test; R<sub>0</sub> = Resektion im Gesunden; R<sub>1</sub> = Resektion unter Hinterlassung mikroskopisch nachweisbarer maligner Zellen;

Bei den Risikofaktoren für eine BSI „(neo-)adjuvante Therapie“, „Steroidtherapie“ und „rechte Seite“ wurde der statistische Test abgebrochen, da die Letalität wider Erwarten gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt war.

Auf einem Signifikanzniveau von 0,05 erreichte kein weiterer Faktor Signifikanz. Die Faktoren „männliches Geschlecht“ und „R<sub>1</sub>-Resektion“ wiesen eine trendmäßig erhöhte Letalität auf: Der Faktor „männliches Geschlecht“ wäre auf einem

Signifikanzniveau von 0,1 tatsächlich und der Faktor „R<sub>1</sub>-Resektion“ beinahe statistisch signifikant geworden.

f) Behandlungsoptionen

Der Einfluss diverser Behandlungsmethoden auf die Letalität wurde untersucht, indem die entsprechenden P-Werte im FFHeT und im Logranktest sowie die Hazard-Ratio errechnet wurden. (s. Tab. 16)

Tab. 16: Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Letalität und allen betrachteten Behandlungsoptionen unter Angabe des zugehörigen P-Wertes und der Hazard-Ratio						
Behandlungsmethode	Letalität		P-Wert (FFHeT)	Hazard-Ratio(95%KI)	Logranktest	
	„ja“	„nein“			P-Wert	Testwert
<b>VVS</b>	1/3 (33%)	6/9 (67%)	0,5227	2,16 (0,40-11,6)	0,4473	0,576
<b>Vorbehandlung</b>	5/5 (0%)	7/7 (100%)	0,0007	entfällt <sup>1</sup>		
<b>Nahtform</b>	Stapler: 2/3 (67%)	Hand: 5/9 (56%)	>0,9999	0,53 (0,08-3,73) Hand vs. Stapler	0,4223	0,6439
<b>Omentumplastik</b>	5/10 (50%)	2/2 (100%)	0,2349	3,12 (0,30-32)	0,0642	2,3114
<b>Thorakoplastik</b>	6/9 (67%)	1/3 (33%)	---	---	---	---
<b>Latissimusplastik</b>	6/9 (67%)	1/3 (33%)	---	---	---	---
<b>Stenteinlage</b>	2/2 (100%)	5/10 (50%)	---	---	---	---

FFHeT = Fisher-Freeman-Halton-exact-Test; 95%KI = 95%-Konfidenzintervall;

Die Beschreibung der Ergebnisse der VVS erfolgt in Kap. III. 4.

Der Zusammenhang zwischen der Letalität und der Vorbehandlung des Empyems durch Einlegen einer Thoraxdrainage bzw. durch Anlage eines Thoraxfensters war hochsignifikant: Alle fünf Patienten, die entsprechend vorbehandelt worden waren, überlebten, die restlichen sieben verstarben (one sided P=0,007).

Zum Wiederverschließen des Bronchus war die Staplernaht der Handnaht mit hoher Wahrscheinlichkeit (mehr als 99,99 %) ebenbürtig.

<sup>1</sup> In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Vorbehandlung erfolgte, war die Zahl der tatsächlichen Todesfälle B<sub>A</sub>= 0. Da in der Formel zur Berechnung der Hazard-Ratio B<sub>A</sub> im Nenner erscheint, konnte die Hazard-Ratio nicht ausgerechnet werden, da der Nenner sonst den Wert „0“ angenommen hätte.

Die Omentumplastik erreichte im Logranktest beinahe Signifikanz.

Sowohl bei der Durchführung der Thorako- und der Latissimusplastik als auch bei der Einlage eines Stents war die Letalität erhöht statt erniedrigt, weshalb hier der statistische Test abgebrochen wurde.

#### 4. Evaluation der Vakuumversiegelungstechnik

##### a) Letalität

Von den drei VVS-Patienten verstarb ein Patient (Letalität: 33 %), wohingegen von den restlichen neun Patienten fünf den Folgen der BSI erlagen (Letalität: 67 %).

Im FFHeT ergab sich ein P-Wert von  $P=0,5227$ , d.h. die beobachtete unterschiedliche Letalität der beiden Parallelgruppen  $\emptyset$  VVS/ VVS war statistisch nicht signifikant. (s. Tab. 17)

Weiterhin wurde für jede Parallelgruppe getrennt eine Überlebenszeitkurve nach Kaplan-Meier aufgestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abb. 18, die hierfür benötigten Berechnungen in Tab. 18 dargestellt.

Tab. 17: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen Letalität und Durchführung der Vakuumversiegelung

	Tod	Überleben	$\Sigma$
VVS	1	2	3
$\emptyset$ VVS	6	3	9
$\Sigma$	7	5	12

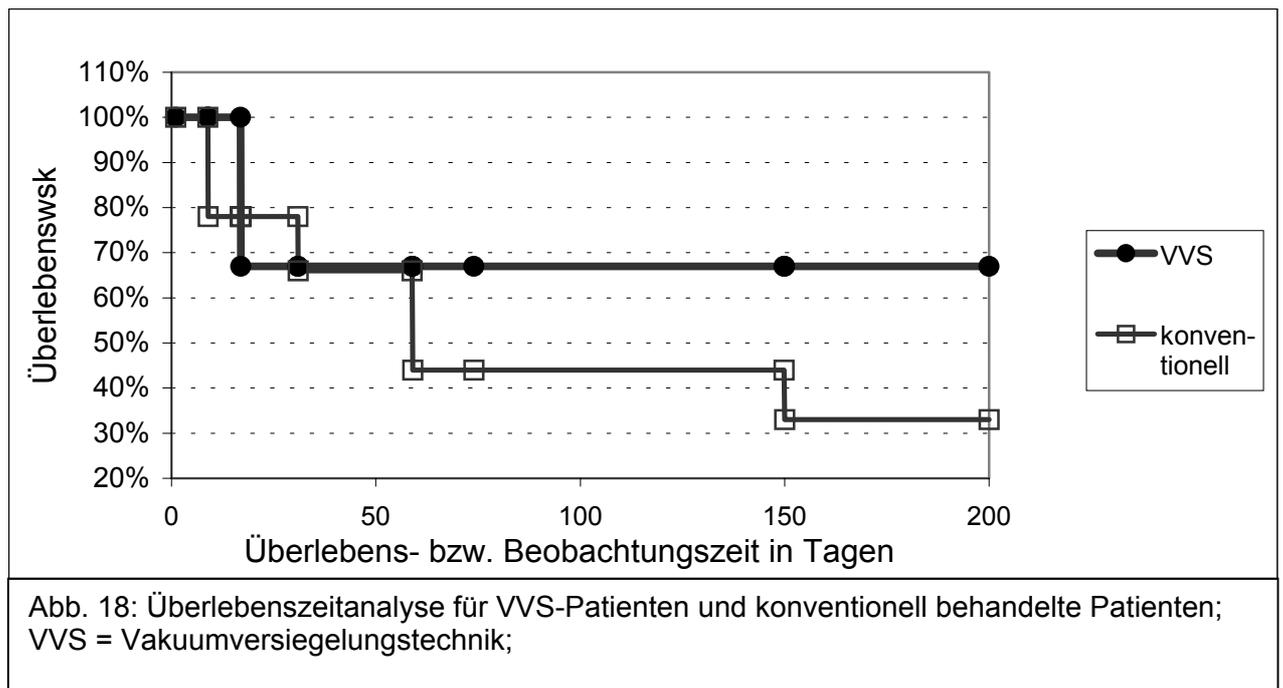
VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik;  $\emptyset$ VVS = keine Anwendung der VVS;

Tab. 18: Überlebenszeitanalyse der VVS-Gruppe und der Kontrollgruppe

Tag	beobachtet		verstorben		zensiert		Überlebenswsk		Standarderror	
	VVS	$\emptyset$ VVS	VVS	$\emptyset$ VVS	VVS	$\emptyset$ VVS	VVS	$\emptyset$ VVS	VVS	$\emptyset$ VVS
9	3	9	0	2	0	0	100 %	78%	0	0,12
17	3	7	1	0	0	0	67%	78%	0,22	0,14
31	2	7	0	1	0	0	67%	67%	0,25	0,15
59	2	6	0	2	0	0	67%	44%	0,25	0,13
150	2	4	0	1	0	0	67%	33%	0,25	0,14
307	2	4	0	0	1	0	67%	33%	0,25	0,14
497	1	3	0	0	0	1	67%	33%	0,38	0,16
556	1	2	0	0	0	1	67%	33%	0,38	0,19
1244	1	1	0	0	1	0	67%	33%	0,38	0,27
2154	0	1	0	0	0	1	---	33%	---	0,27

Überlebenswsk = Überlebenswahrscheinlichkeit;

VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik;  $\emptyset$ VVS = keine Anwendung der VVS;



Um zu untersuchen, ob die Unterschiede zwischen den beiden Überlebenszeitkurven statistisch signifikant war, wurde der Logranktest angewandt. Tab. 19 zeigt die für jeden Tag berechnete Zahl der erwarteten Todesfälle für jede der beiden Parallelgruppen.

Tab. 19: Datentabelle zum Logranktest VVS bzw. ØVVS

Tag	beobachtet			verstorben	Erwartete Todesfälle	
	VVS	ØVVS	Σ		$e_{VVS}$	$e_{ØVVS}$
9	3	9	12	2	0,5	1,5
17	3	7	10	0	0,3	0,7
31	2	7	9	1	0,22	0,78
59	2	6	8	2	0,5	1,5
150	2	4	6	1	0,33	0,67
					$E_{VVS} = 1,85$	$E_{ØVVS} = 5,15$

$e_{VVS}$  = erwartete Zahl der Todesfälle in der VVS-Gruppe für einen Tag;  $E_{VVS}$  = Summe der  $e_{VVS}$ -Werte;  $e_{ØVVS}$  = erwartete Zahl der Todesfälle in der ØVVS-Gruppe für einen Tag;  $E_{ØVVS}$  = Summe der  $e_{ØVVS}$ -Werte; VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik; ØVVS = keine Anwendung der VVS;

Durch den Vergleich der zu erwartenden Todesfälle  $E_{VVS}=1,85$  und  $E_{ØVVS}=5,15$  mit den tatsächlich eingetretenen Todesfällen  $B_{VVS}=1$  und  $B_{ØVVS}=6$  erhielt man einen Testwert von 0,5776 bzw. einen P-Wert von  $P=0,4473$ , d.h. auch in diesem Fall wurde der Test nicht signifikant.

Die ebenfalls berechnete Hazard-Ratio lag bei 2,16, d.h. ein Patient, der nicht mit der VVS behandelt worden war, hatte das 2,16fache Risiko eines mit der VVS behandelten Patienten, an der BSI zu versterben. Allerdings erstreckte sich das 95 %-Konfidenzintervall von 0,40 bis 11,6, was bedeutet, dass auch dieses Ergebnis nicht als signifikant gewertet werden konnte.

b) Dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes

Bei den drei VVS-Patienten konnte in zwei Fällen die bronchopleurale Fistel dauerhaft verschlossen werden (BSI-Verschussrate 67 %), wohingegen bei den restlichen neun Patienten nur in fünf Fällen der dauerhafte Verschluss des Bronchusstumpfes erreicht wurde (BSI-Verschussrate: 56 %).

Tab. 20: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Durchführung der VVS und dem Verschluss des BS

	<b>Stumpfverschluss</b>	<b>Kein Stumpfverschluss</b>	$\Sigma$
<b>VVS</b>	2	1	<b>3</b>
$\emptyset$ <b>VVS</b>	5	4	<b>9</b>
$\Sigma$	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik;  $\emptyset$ VVS = keine Anwendung der VVS;

Im FFHeT ergab sich ein P-Wert von  $p > 0,9999$ , d.h. die Verschlussrate war zwar bei den mit der VVS behandelten Patienten höher; dieser Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz. (s. Tab. 20)

c) Tracheotomie

Bei allen drei VVS-Patienten wurde eine Tracheotomie vorgenommen (100 %), wohingegen bei den restlichen neun Patienten nur bei einem einzigen (11 %) eine Tracheotomie durchgeführt wurde.

Tab. 21: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Durchführung der VVS und einer Tracheotomie

	<b>Tracheotomie</b>	<b>Keine Tracheotomie</b>	$\Sigma$
<b>VVS</b>	3	0	<b>3</b>
$\emptyset$ <b>VVS</b>	1	8	<b>9</b>
$\Sigma$	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>

VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik;  $\emptyset$ VVS = keine Anwendung der VVS;

Im FFHeT ergab sich ein P-Wert von  $P = 0,0182$ , d.h. die erhöhte Rate der Patienten mit Tracheostoma unter den mit der VVS behandelten Patienten war statistisch signifikant. (s. Tab. 21)

d) Zahl der Operationen

Bei den drei VVS-Patienten lag die Zahl der Operationen median bei vier Operationen (3 – 14 Operationen); bei den restlichen neun Patienten wurden dagegen median eine Operation durchgeführt (1 – 3 Operationen).

Um hier den FFHeT anzuwenden musste die Zahl der Operationen zunächst klassifiziert werden; im vorliegenden Fall wurde anhand des Medians des

Gesamtkollektivs eine Einteilung in „zwei oder weniger Operationen“ bzw. „mehr als zwei Operationen“ vorgenommen. Bei allen drei (100 %) VVS-Patienten waren mehr als zwei Operationen durchgeführt worden, wohingegen sich

Tab. 22: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Durchführung der VVS und der OP-Zahl			
	OP-Zahl: 1-2	OP-Zahl: >2	Σ
VVS	0	3	3
∅ VVS	7	2	9
Σ	7	5	12

OP = Operation; VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik; ∅VVS = keine Anwendung der VVS;

von den neun restlichen Patienten nur zwei (22 %) mehr als zwei Operationen unterziehen mussten. (s. Tab. 22) Im FFHeT ergab sich ein P-Wert von P=0,0455, d.h. die höhere Operationszahl bei den mit der VVS behandelten Patienten erreichte statistische Signifikanz.

Man kann die Zahl der Operationen auch als stetige Zielgröße betrachten und anhand des Mann-Whitney U Tests auf statistische Signifikanz untersuchen. Es ergab sich für eine zweiseitige Fragestellung ein P-Wert von 0,0273, d.h. die höhere Zahl an Operationen bei Patienten mit VVS war auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  signifikant.

e) Intraoperativer Blutverlust

Von den drei VVS-Patienten erhielten zwei (67 %) mehr als eine Erythrozytenkonserve, bei den restlichen acht Patienten wurde in fünf Fällen (63 %) mehr als eine Erythrozytenkonserve transfundiert. (s. Tab. 23) Bei dem verbleibenden Patienten fehlten jegliche Angaben zum intraoperativen Blutverlust. Im FFHeT ergab sich ein P-Wert von P>0,9999, d.h. es gab mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 99,99 % keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung der Vakuumversiegelung und dem intraoperativen Blutverlust.

Tab. 23: Vierfeldertafel zur Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Durchführung der Vakuumversiegelungstechnik und dem intraoperativen Blutverlust

	<b>0-1 EK</b>	<b>&gt;1 EK</b>	$\Sigma$
<b>VVS</b>	1	2	<b>3</b>
$\emptyset$ <b>VVS</b>	3	5	<b>8</b>
$\Sigma$	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>11</b>

EK = Erythrozytenkonzentrat; VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik;  
 $\emptyset$ VVS = keine Anwendung der VVS;

f) Nachbeatmungszeit, Intensivzeit und Gesamtliegedauer

Die postoperativen Variablen Nachbeatmungszeit, Intensivzeit und Gesamtliegedauer stellen stetige Zielgrößen dar; für den Zusammenhang mit der VVS wurde deshalb der U-Test nach Mann-Whitney angewandt.

Die Nachbeatmungszeit lag bei den VVS-Patienten median bei 13 Tagen (6 – 15 Tage) und bei den restlichen Patienten bei 3 Tagen (0 – 18 Tage). Im Mann-Whitney U test ergab sich ein zweiseitiger P-Wert von 0,2182.

Der „lower side“ P-Wert betrug P=0,1091, d.h. wenn man annahm, dass die Patienten der Gruppe  $\emptyset$ VVS eine geringere Nachbeatmungszeit hatten als die der Gruppe VVS, dann war die Irrtumswahrscheinlichkeit 10,91 %. Umgekehrt betrug die Irrtumswahrscheinlichkeit 89,09 % (upper side P=0,8909), wenn man annahm, dass die Beatmungszeit der  $\emptyset$ VVS-Patienten höher war als die der VVS-Patienten. Die Nachbeatmungszeit der Patienten, die die BSI überlebten, betrug median 14 Tage bei den VVS-Patienten und bei den restlichen Patienten zwei Tage.

Die Dauer der Intensivbehandlung ab der ersten BOP lag bei den VVS-Patienten median bei 29 Tage (7 – 32 Tage) und bei den restlichen Patienten bei 11 Tage (2 – 21 Tage). Auch diese Verlängerung der Intensivzeit in der VVS-Gruppe erreichte keine statistische Signifikanz (two sided P=0,2818).

Die Dauer der Intensivbehandlung der Patienten, die die BSI überlebten, betrug median 31 Tage bei den VVS-Patienten und bei den restlichen Patienten acht Tage.

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes ab der ersten BOP lag bei den VVS-Patienten median bei 48 Tagen (17 – 71 Tage) und bei den restlichen Patienten bei 31 Tagen (3 – 119 Tage). Obwohl auch hier der Median der VVS-Gruppe deutlich höher lag als der der ØVVS-Gruppe, konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang bewiesen werden (two sided P=0,6).

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes der Patienten, die die BSI überlebten, betrug median 60 Tage bei den VVS-Patienten und bei den restlichen Patienten 23 Tage.

Tab. 24: Übersicht über die Medianwerte der Nachbeatmungszeit, Intensivzeit und der gesamten Liegedauer der Patienten der VVS- und der Kontrollgruppe				
	Gesamtkollektiv (n=12)		Überlebende (n=5)	
	VVS	ØVVS	VVS	ØVVS
Nachbeatmungszeit	13 Tage	3 Tage	14 Tage	4 Tage
Intensivzeit	29 Tage	11 Tage	31 Tage	8 Tage
Ges. Liegedauer	48 Tage	31 Tage	60 Tage	23 Tage

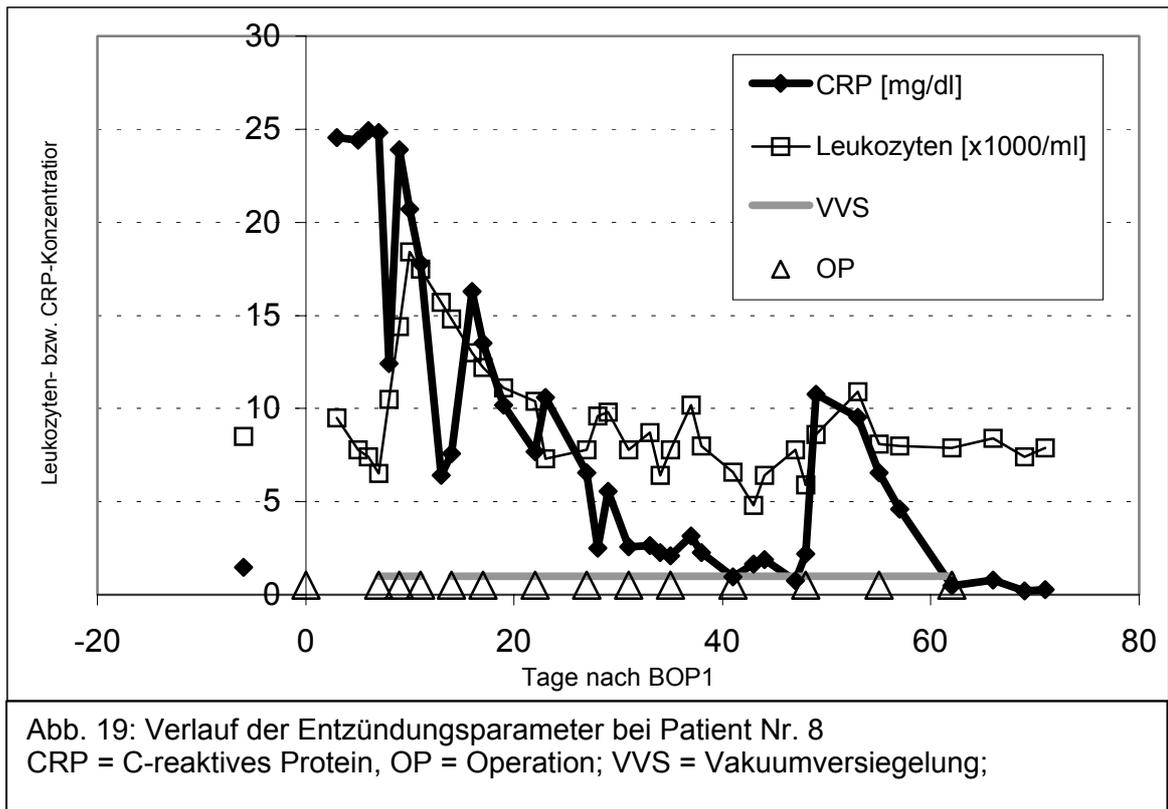
n = Patientenzahl; VVS = Anwendung der Vakuumversiegelungstechnik; ØVVS = keine Anwendung der VVS;

#### g) Entzündungsparameter

Um abschätzen zu können, inwieweit die Entzündung durch die Anwendung der VVS beeinflusst wurde, wurde der Verlauf wichtiger Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP-Konzentration) für jeden VVS-Patienten aufgezeichnet.

Bei Patient Nr. 8 (s. Abb. 19) fielen die CRP-Werte nach Anwendung der VVS (Tag 7 nach BOP1) zunächst von 249 mg/l auf 64 mg/l ab. Nach vorübergehender Unterbrechung der VVS-Behandlung (Tag 11) stiegen sie kurzfristig auf 163 mg/l an, fielen jedoch nach Fortsetzung der VVS-Behandlung weiter ab, bis sie an Tag 62 im Normbereich lagen (4,8 mg/l).

Die Leukozytenzahlen stiegen nach Anwendung der VVS zwar initial auf  $18,4 \times 10^3/\text{ml}$  an, fielen aber danach ebenso schnell wieder ab; ab Tag 22 war der Normbereich erreicht ( $10,4 \times 10^3/\text{ml}$ ).



Bei Patientin Nr. 10 (Abb. 20) kam es ebenfalls nach Anwendung der VVS zu einem starken Abfall der CRP-Werte von 257 mg/l auf 10 mg/l (Tag 8 nach BOP1); nach Beendigung der VVS-Behandlung (Tag 8) stiegen die CRP-Werte auf 80 mg/l an, fielen jedoch bald wieder auf 11 mg/l ab (Tag 12).

Die Leukozytenzahl fiel nach einem initialen Anstieg rasch von  $27,4 \times 10^3/\text{ml}$  auf  $13,1 \times 10^3/\text{ml}$  (Tag 7) ab. Nach Beendigung der VVS-Behandlung stieg die Zahl der Leukozyten wieder stark an ( $30,1 \times 10^3/\text{ml}$ ); erst an Tag 40 lag die Leukozytenzahl wieder im Normbereich ( $10,0 \times 10^3/\text{ml}$ ).

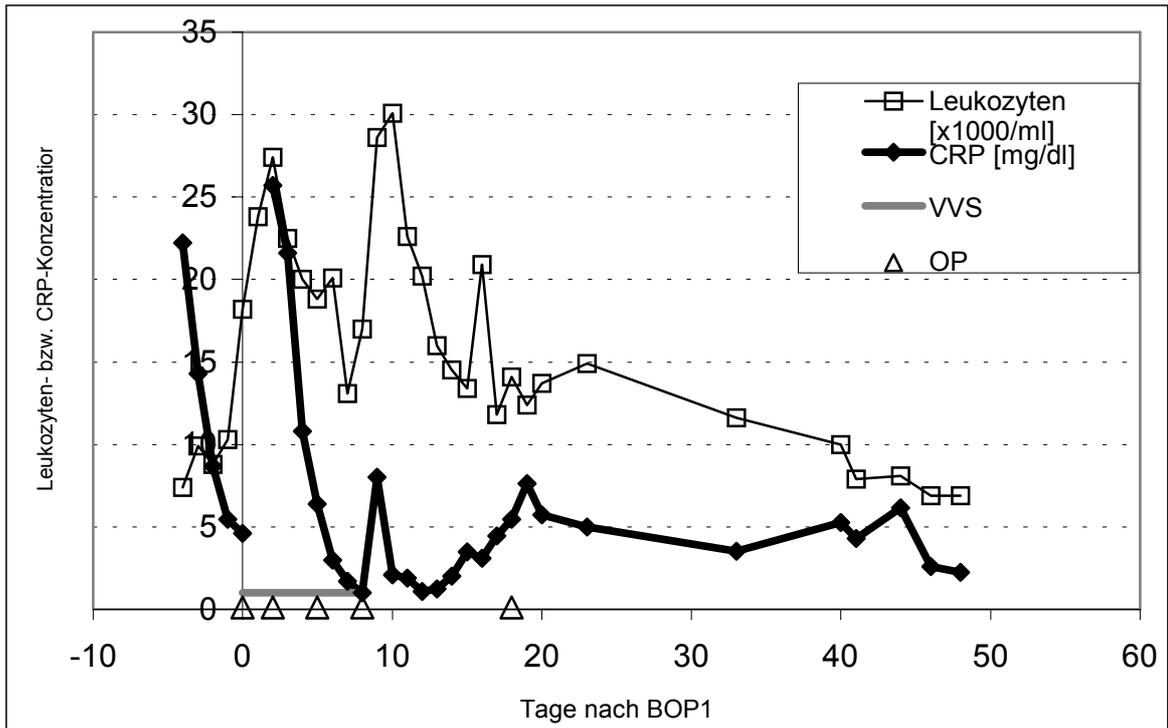


Abb. 20: Verlauf der Entzündungsparameter bei Patientin Nr. 10  
 CRP = C-reaktives Protein; OP = Operation, VVS = Vakuumversiegelungstechnik

Bei Patient Nr. 12 (Abb. 21) fielen die CRP-Werte nach Beginn der VVS-Behandlung von 259 mg/l auf 50 mg/l ab; die Leukozytenzahl blieb jedoch – von kleinen Schwankungen abgesehen – unverändert hoch ( $25,1 \times 10^3/\text{ml}$ ).

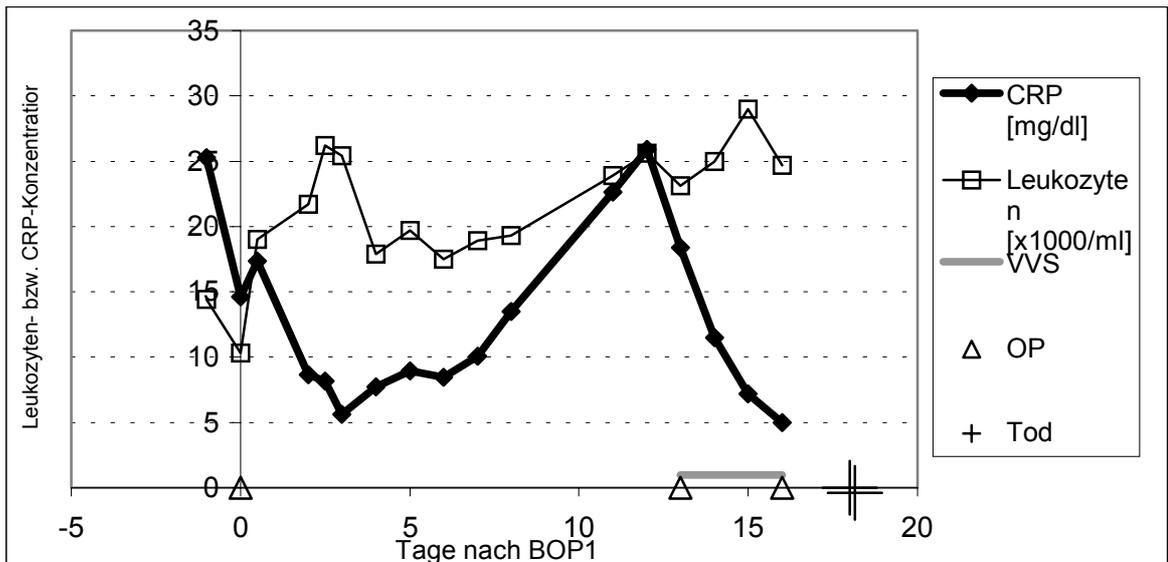


Abb. 21: Verlauf der Entzündungsparameter bei Patient Nr. 12  
 CRP = C-reaktives Protein; OP = Operation; VVS = Vakuumversiegelungstechnik;

Um den Verlauf der Entzündungsparameter der VVS-Patienten mit dem der Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurde für die CRP-Werte und Leukozytenzahlen der Kontrollgruppe für jeden Tag der mediane Wert bestimmt und daraus die Kurve der Mediane erstellt. In den Vergleich der Entzündungsparameter wurden nur die Werte des initialen Abfall dieser Parameter nach BOP1 bzw. nach Beginn der VVS-Behandlung miteingeschlossen, da bei den restlichen Werten wegen interindividuell unterschiedlichen Zeitpunkten von Rethorakotomien, BSI-Rezidiven oder Tracheotomien die Vergleichbarkeit nicht mehr gewährleistet gewesen wäre.

Obwohl die CRP-Werte (s. Abb. 22) der VVS-Patienten anfangs meist über dem Median der Kontrollgruppe lagen, schnitten sie rasch – bereits an Tag 1 (Patient Nr. 12), an Tag 4 (Patientin Nr. 10) bzw. an Tag 6 (Patient Nr. 8) – diese Kurve und lagen bald deutlich darunter.

Die Leukozytenzahlen (s. Abb. 23) der VVS-Patienten lagen dagegen durchwegs über dem Median der Kontrollgruppe; einzig bei Patient Nr. 8 konnten ab Tag 8 Werte verzeichnet werden, die geringfügig niedriger als die medianen Werte der Kontrollgruppe waren.

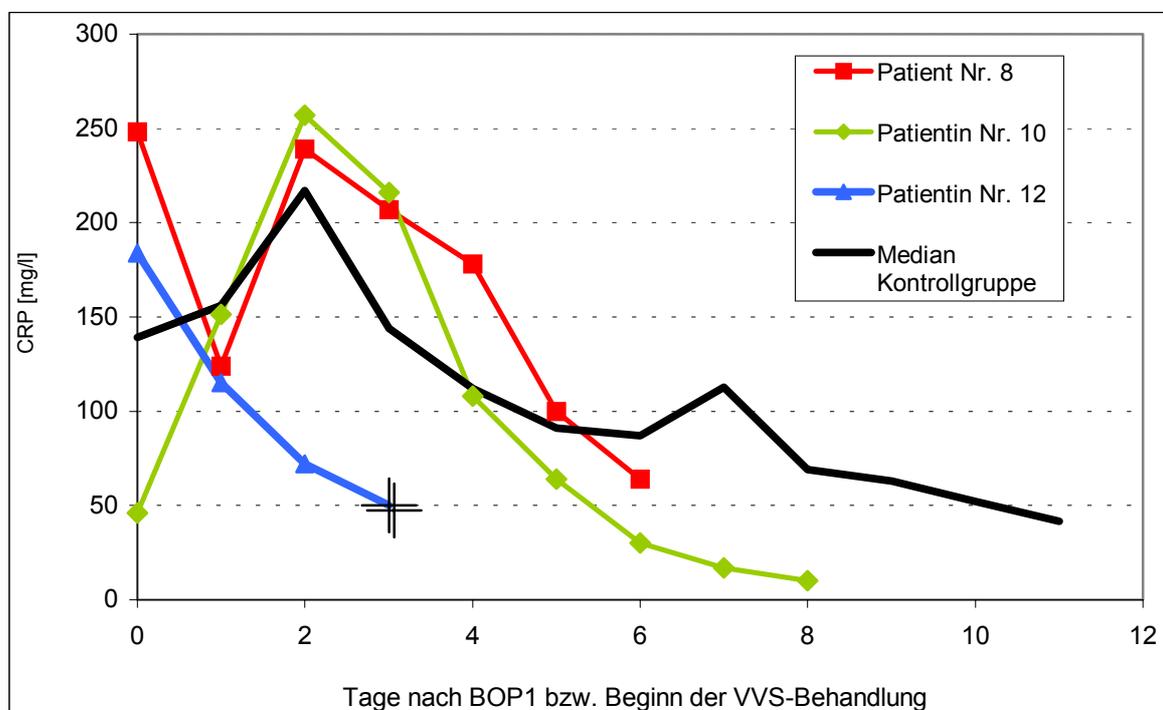


Abb. 22: Vergleich der CRP-Werte der VVS-Patienten mit dem Median der Kontrollgruppe

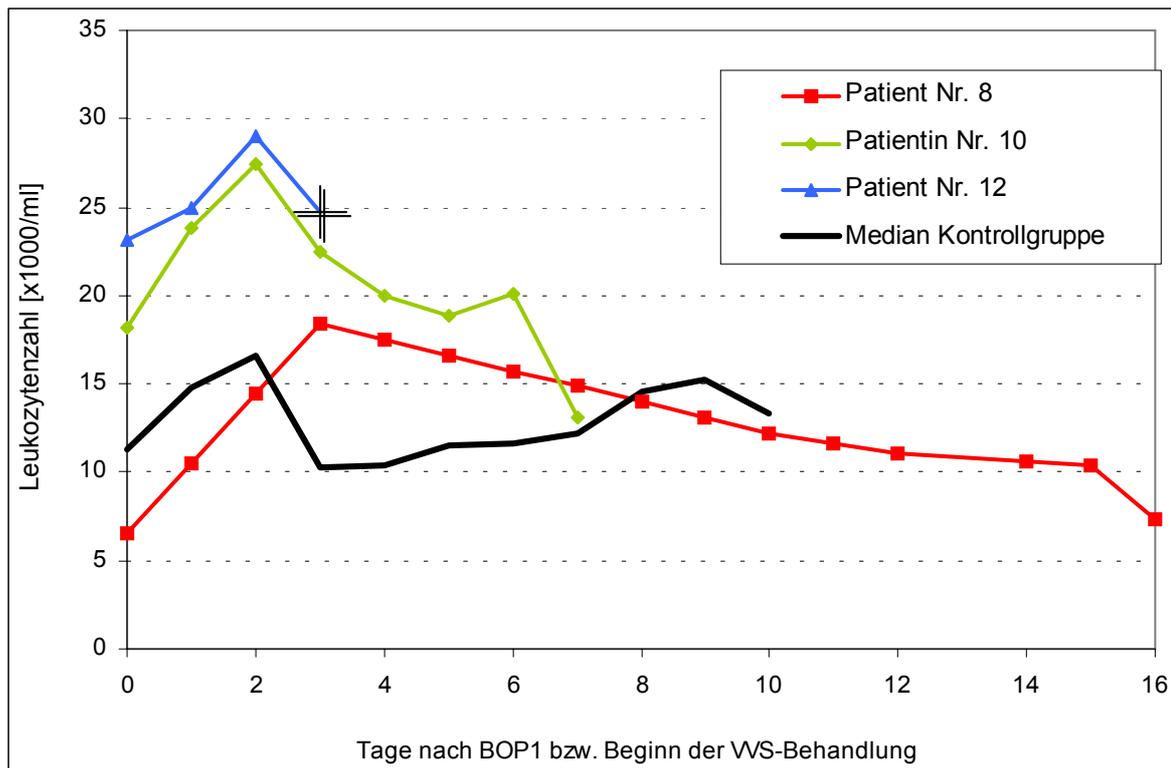


Abb. 23: Vergleich der Leukozytenzahlen der VVS-Patienten mit dem Median der Kontrollgruppe

Bei einem der VVS-Patienten (Patient Nr. 8) konnte die Entwicklung der Entzündung nicht nur anhand der genannten Entzündungsparameter verfolgt werden, sondern auch anhand von Beschreibungen des Wundbezirkes, die aus den OP-Berichten extrahiert wurden:

In der anfangs massivst eitrig infizierten Empyemhöhle konnte man schon bei der dritten Operation (Tag 9) überall frisches, rotes Granulationsgewebe erkennen. Als bei der vierten Operation (Tag 11) wegen der sauberen Wundverhältnisse auf die Einlage einer Coldex-Platte verzichtet und nur eine einfache Thoraxdrainage gelegt wurde, kam es sofort zur flächenhaften Zunahme der Infektion. Nachdem daraufhin in der fünften Operation (Tag 14) wieder eine VVS durchgeführt worden war, zeigten sich bereits in der nächsten Operation (Tag 17) wieder gut granulierende Verhältnisse; Eiter war nicht mehr nachweisbar. In der siebten Operation (Tag 22) wurden sogar äußerst zahlreiche, frische Granulationsherde und -inseln beschrieben, die zu einer weitgehenden Säuberung der Thoraxhöhle geführt hatten. Wegen zweimaligem Keimwechsel und einem etwa hühnereigroßen Serom waren jedoch noch weitere sieben Operationen vonnöten,

bevor die Wunde zunächst teilweise (zehnte Operation, Tag 35) und dann ganz (14. Operation, Tag 62) mit einer Sekundärnaht verschlossen werden konnte.

#### h) Nachweis bakterieller Erreger

Ebenso wie die Entwicklung der Entzündung durch Aufzeichnung der Entzündungsparameter abgeschätzt werden kann, kann die Beherrschung der bakteriellen Infektion in der Thoraxhöhle durch Aufzeichnung der Keimnachweise in der Thoraxdrainage oder in intraoperativen Abstrichen beurteilt werden.

Es konnte jedoch nur für wenige Patienten ein entsprechender Verlauf aufgestellt werden, da bei fünf Patienten (Pat. Nr. 6, 7, 9, 11, 12) prä-, intra- und postoperativ kein Keimwachstum nachgewiesen werden konnte und bei weiteren drei Patienten (Pat. Nr. 1, 2, 4) die Beobachtungszeit zu kurz war. Exemplarisch soll dementsprechend der Verlauf der Keimnachweise bei vier Patienten dargestellt werden. (s. Tab. 25 – Tab. 28)

Bei den Patienten Nr. 3 und Nr. 5, bei denen keine VVS-Behandlung durchgeführt worden war, wurden zunächst keinerlei bakterielle Erreger isoliert.

Bei Patient Nr. 5 zeigten sich am 30. Tag bei der Rethorakotomie Keime im intraoperativen Abstrich. Obwohl im Sekret der Thoraxdrainage kein Keimwachstum nachgewiesen werden konnte, zeigten sich in der folgenden Operation erneut Keime im intraoperativen Abstrich. Die bakterielle Infektion konnte nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden, schließlich wurde auch die Blutkultur positiv und der Patient verstarb am Vollbild eines septischen Schocks. (s. Tab. 25)

Tab. 25: Nachweis bakterieller Erreger bei Patient Nr. 5				
Tag	BOP	VVS	Bakterieller Erreger	Lokalisation
0	BOP1	nein	---	intrathorakal
30	BOP2	nein	β-hämolysierende Streptokokken	intrathorakal
37	---	nein	---	Thoraxdrainage
44	BOP3	nein	S.aureus	intrathorakal
58	---	nein	gram-positive Haufenkokken	Blutkultur

BOP = Operation wegen Bronchusstumpfinsuffizienz; S. = Staphylococcus; VVS = Vakuumversiegelung

Die Keime, die bei Patient Nr. 3 ab dem 10. Tag nachweisbar waren, erwiesen sich als hartnäckig: Trotz intensivster Bemühungen konnten sie noch Wochen später in Abstrichen der Thoraxdrainageflüssigkeit gefunden werden. (s. Tab. 26)

Tab. 26: Nachweis bakterieller Erreger bei Patient Nr. 3				
Tag	BOP	VVS	Bakterieller Erreger	Lokalisation
1	---	nein	---	Thoraxdrainage
6	---	nein	---	Thoraxdrainage
10	---	nein	Serratia, Corynebacterium	Thoraxdrainage
14	---	nein	Serratia, Enterobacter	Thoraxdrainage
22	---	nein	---	Thoraxdrainage
26	---	nein	Serratia, Enterobacter	Thoraxdrainage
31	---	nein	Serratia, Enterobacter	Thoraxdrainage

BOP = Operation wegen Bronchusstumpfinsuffizienz; VVS = Vakuumversiegelung;

Bei den beiden VVS-Patienten (Pat. Nr. 8 und 10) bei denen anfangs ein bakterieller Keimnachweis in der Thoraxhöhle erfolgt war, konnte dagegen bereits ab dem 22. bzw. 2. Tag nach Beginn der VVS-Behandlung kein Keimwachstum mehr nachgewiesen werden. Zwar fanden sich bei Patientin Nr. 10 nach Beendigung der VVS-Behandlung erneut bakterielle Erreger in der Thoraxdrainage, ab dem 33. Tag waren diese jedoch auch nicht mehr nachweisbar. (s. Tab. 27 und 28)

Tab. 27: Nachweis bakterieller Erreger bei Patientin Nr. 10				
Tag	BOP	VVS	Bakterieller Erreger	Lokalisation
0	BOP1	ja	Enterococcus, Peptostreptokokken	Intrathorakal
2	BOP2	ja	---	Intrathorakal
5	BOP3	ja	---	Intrathorakal
8	BOP4	ja	---	Intrathorakal
14	---	nein	KNS	Thoraxdrainage
33	---	nein	---	Thoraxdrainage

BOP = Operation wegen Bronchusstumpfinsuffizienz; KNS = Koagulase-negative Staphylokokken; VVS = Vakuumversiegelung;

Tab. 28: Nachweis bakterieller Erreger bei Patient Nr. 8				
Tag	BOP	VVS	Bakterieller Erreger	Lokalisation
7	BOP2	ja	E. faecalis, Corynebacterium	Intrathorakal/ Thoraxdrainage
9	BOP3	ja	E. faecalis, Corynebacterium	Pleurapunktat
11	BOP4	nein	Corynebacterium	intrathorakal
17	BOP6	ja	Corynebacterium	intrathorakal
22	BOP7	ja	Corynebacterium vereinzelt	Intrathorakal
27	BOP8	ja	---	intrathorakal
31	BOP9	ja	---	intrathorakal
35	BOP10	ja	---	intrathorakal
41	BOP11	ja	---	intrathorakal
48	BOP12	ja	---	intrathorakal

BOP = Operation wegen Bronchusstumpfinsuffizienz; E. = Enterococcus; VVS = Vakuumversiegelung;

## V. DISKUSSION

Die Bronchusstumpfinsuffizienz stellt in der Thoraxchirurgie zweifellos die meistgefürchtete postoperative Komplikation dar.

Zwar konnten in den letzten Jahrzehnten zahllose prä- und intraoperative Variablen als Risikofaktoren identifiziert und durch prophylaktische Deckung des Bronchusstumpfes bei Risikopatienten die Inzidenz der BSI erheblich gesenkt werden (von ca. 30 % auf 1-5 %) [1,35,40]. Da jedoch nach wie vor kein befriedigendes Behandlungskonzept gefunden wurde, hat das Krankheitsbild „Bronchusstumpfinsuffizienz“ nichts von seinem Schrecken verloren: Trotz der Etablierung verschiedenster Behandlungsoptionen – (endoskopische) Fibrinverklebung, Omentumplastik, Latissimusplastik, Thorakoplastik, Stenteinlage – liegt die Letalität der BSI noch immer bei ca. 30-60 % [1,29].

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war deshalb, Voraussetzungen für die Optimierung des Management der BSI zu schaffen. Zu diesem Zweck wurden die Daten aller Patienten (n=12), die zwischen 1995 und 2003 im Universitätsklinikum Ulm wegen einer BSI behandelt worden waren, retrospektiv aufgearbeitet.

Dabei wurde zum einen der Zusammenhang zwischen der Letalität und verschiedenen präoperativen Variablen (Fistelgröße, intraoperativer Blutverlust etc.) untersucht, um Prädiktorvariablen zu identifizieren, mit deren Hilfe der klinische Verlauf besser vorhergesagt und die Behandlung optimal angepasst werden kann.

Zum anderen wurde der Einfluss neuer und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität betrachtet, um die Wirksamkeit der einzelnen Maßnahmen zu beurteilen. Besondere Beachtung erhielt dabei die Vakuumversiegelungstechnik, die hier erstmalig in das bestehende Behandlungskonzept eingebunden wurde. Dieser innovativen Methode wird in zahlreichen Studien und in unterschiedlichsten Einsatzbereichen ein bisher ungeahntes Potenzial zur Infektsanierung und zur Förderung der Wundheilung zugeschrieben.

Die vorliegende Arbeit ist die einzige bisher bekannte Arbeit über den Einsatz der VVS-Technik zur Behandlung der BSI.

## 1. Methodendiskussion

### a) Datenerhebung und Statistik

Die BSI ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, das durch Risikostratifizierung und entsprechende Prävention immer seltener wird. Deshalb stellte die **geringe Patientenzahl** in der vorliegenden Studie ein zentrales Problem dar. Hierdurch fielen Unterschiede zwischen verschiedenen Vergleichsgruppen bezüglich Altersstruktur, Risikoprofil, durchgeführten Behandlungsmaßnahmen etc. sehr stark ins Gewicht und drohten, die untersuchten Effekte völlig zu überlagern.

Zudem führte die geringe Fallzahl zu einer Erhöhung des Fehlers 2. Art ( $\beta$ -Fehler) und damit zu einer Erniedrigung der Power der statistischen Testverfahren, da gilt:

$$\text{Power} = 1 - \beta$$

Die Power ist ein Maß dafür, wie wahrscheinlich sich bei einem tatsächlichen Unterschied zwischen zwei Vergleichsgruppen im statistischen Test ein signifikantes Ergebnis einstellt. Ist die Power also gering, kommt es trotz eines tatsächlichen Unterschiedes zwischen beiden Gruppen oft nicht zu einem signifikanten Ergebnis [27].

Beispielsweise hätte man für den Nachweis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen der Anwendung der VVS und der Letalität bei gleicher Konstellation (33 % Letalität bei der VVS-Gruppe, 67 % Letalität bei den restlichen Patienten, VVS-Patienten machen 25 % des Gesamtkollektivs aus) je nach Testverfahren mindestens ca. 34 Patienten benötigt.

Da die BSI ein sehr seltenes Krankheitsbild ist, das im Universitätsklinikum Ulm nur zwölfmal in neun Jahren auftrat, hätte man rein rechnerisch alle Fälle der letzten 25,5 Jahre sammeln oder 25,5 Jahren warten müssen, um auf eine Fallzahl von 34 zu kommen. Eine so lange Studiendauer wäre jedoch dem Ziel der Arbeit – nämlich der Gewinnung erster, orientierender Ergebnisse über die erstmalige Anwendung der VVS-Technik zur Behandlung der BSI – wenig dienlich gewesen. Außerdem hätten sich bei diesen während eines Vierteljahrhunderts gesammelten Fälle zu den o.g. interindividuellen Unterschieden noch die Probleme des historischen Vergleiches hinzugesellt: Durch mehrfache Wechsel des Operationsteams, durch tiefgreifende Umstrukturierungen innerhalb der Klinik und bahnbrechende technische Fortschritte wäre die Vergleichbarkeit der Patienten nicht mehr gewährleistet gewesen.

Die einzige andere Möglichkeit, die erwähnten 34 Fälle zu sammeln, wäre eine multizentrischen Studie gewesen, die neben einem immensen organisatorischen und finanziellen Aufwand ähnliche Probleme birgt: Aufgrund von Qualitätsunterschieden in der Erhebung der Daten, ungleicher Behandlung der Patienten und unterschiedlicher Interpretation der Ergebnisse in den verschiedenen Kliniken, müsste die Vergleichbarkeit der Patienten ernsthaft in Frage gestellt werden.

Um die Problematik der geringen Patientenzahl einzudämmen wurde ein statistisches Testverfahren verwendet, das speziell auf kleine Fallzahlen zugeschnitten ist: Der Fisher-Freeman-Halton exact Test. Außerdem wurde bei der Durchführung des Tests soweit möglich eine einseitige Fragestellung zugrundegelegt, da man so den Fehler 2. Art ( $\beta$ -Fehler) verringern und damit die Power des Tests steigern konnte.

Aufgrund der geringen Fallzahl muss die vorliegende Arbeit als eine explorative Studie betrachtet werden, die abschätzen soll, ob die Durchführung einer aufwändigeren, multizentrischen Studie mit höheren Fallzahlen sinnvoll wäre.

Die **retrospektive** Datengewinnung brachte ebenfalls gewisse Probleme mit sich: Die Datenerhebung gestaltete sich v.a. bei weit zurückliegenden Fällen, deren Akten nicht elektronisch verfügbar waren, äußerst schwierig. Datenverlust, Aktenverlust und monatelange Funktionsuntüchtigkeit des einzigen Gerätes zur Einsichtnahme in auf Mikrofilm verfilmte Akten gehörten zur Tagesordnung. Zur Klärung der Vorgeschichte und des weiteren Verbleibs der Patienten mussten aus ganz Deutschland Daten angefordert werden. Eine prospektive Studie kam aber aufgrund der Seltenheit der Komplikation und der daraus resultierenden, voraussichtlich sehr langen Dauer der Studie nicht in Frage.

Da es sich hier um eine Beobachtungsstudie handelte, wurde naturgemäß keine **Randomisierung** durchgeführt, was eine Struktur-, Beobachtungs- und Behandlungsungleichheit in den einzelnen Vergleichsgruppen zufolge hatte. Eine Randomisierung ist bei der BSI ohnehin ethisch höchst problematisch, da bei dieser schwerwiegenden, akut lebensbedrohlichen Komplikation eine Alternative zur sofortigen, auf den Patienten abgestimmten Maximaltherapie schwer vertretbar ist.

## b) Behandlungsmethoden

Die in der Literatur beschriebene Anwendung der VVS unterscheidet sich grundlegend von der Methodik, die in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kam:

In den bisherigen Arbeiten wurde die VVS nämlich fast ausschließlich zur Behandlung oberflächlicher Defekte – Problemwunden, Weichteildefekte etc. – eingesetzt; die Haut wurde über dem Coldex-Schwamm nie ganz verschlossen, die Polyurethanfolie also direkt auf dem Schwamm und dem angrenzenden Hautareal aufgebracht und die Drainagen meist epikutan oder selten transkutan durch die Wundränder ausgeleitet. Ein Wechsel der VVS bestand demnach nur aus einem Abziehen der Polyurethanfolie und einem Austausch des PVA-Schwammes, wodurch aufgrund der Vermeidung aufwändiger Verbandswechsel der Pflegeaufwand deutlich vermindert wurde. Da jedoch die Wunde oft nicht luftdicht abgeschlossen werden konnte, bereitete häufig der Aufbau des Unterdrucks Probleme [18].

Die vorliegende Arbeit ist jedoch eine der ersten Studien, in der die Anwendung der VVS zur Behandlung tieferliegender Defekte beschrieben wurde: Der PVA-Schwamm wurde in die eröffnete Thoraxhöhle eingelegt und die Thoraxwand danach wiederverschlossen, wobei die Drainagen transkutan und extravulnär ausgeleitet wurden. Bisher wurde erst einmal von einem ähnlichen Verfahren berichtet; dieses wurde zur Behandlung infizierter abdominaler Defekte nach Laparatomie oder Abdominoplastik bei fünf Patienten eingesetzt [10].

Durch die neue Anwendungstechnik gestaltete sich der Wechsel der Coldex-Platten bei weitem schwieriger als bisher: Da die Coldex-Platten vorübergehend in die Thoraxhöhle implantiert worden waren, musste zum Wechsel des PVA-Schwammes jedes Mal eine Rethorakotomie durchgeführt werden. Dies führte dazu, dass einer der Patienten insgesamt 14mal thorakotomiert werden musste. Der Zusammenhang zwischen der Zahl der Thorakotomien und der Anwendung der VVS erwies sich dadurch als statistisch signifikant.

Aus technischer Sicht gab es bei der Durchführung der VVS keinerlei Probleme: Durch Polyurethanfolie, Haut- und Subkutannaht konnte leichter ein luftdichter Wundabschluss erreicht werden als durch die Polyurethanfolie allein, weshalb sich in keinem Fall Probleme bei der Erzeugung des Vakuums ergaben.

Auch kam es nie zu einem Funktionsverlust der Drainagen durch Festsaugen im Gewebe oder durch Verstopfung der Poren des PVA-Schwammes durch Blutgerinnsel oder stark schleimproduzierende Bakterien, wie es von anderen Autoren berichtet wurde [5,19]. Durch den damit verbundenen Verlust des Vakuums gehen positive Effekte wie die Evakuierung potenziell kontaminierter Wundsekrete und die Förderung der Durchblutung verloren, während gleichzeitig die Infektionsgefahr steigt [4,16,19,44].

Die Verwendung eines PVA-Schwammes erwies sich als sinnvoll, da dieses Material eine Reihe ausgezeichneter Eigenschaften aufweist: Gemäß diverser Studien ist nämlich bei Verwendung dieses Materials die Gesamtkeimzahl im Wundgrund im Vergleich zu anderen Wundeinlagen signifikant erniedrigt, das Granulationsgewebe ist besser vaskularisiert, und der PVA-Schwamm wird weniger von Granulationsgewebe infiltriert, so dass der Coldex-Wechsel leichter fällt [5]. Die flächige Einlage der Coldex-Platten in die Thoraxresthöhle war von entscheidender Bedeutung, da der direkte Kontakt des PVA-Schwammes mit dem Wundgrund wesentlich für die Induktion der Bildung von Granulationsgewebe ist [5].

Allerdings war der angewandte Vakuumsog mit 20 – 80 kPa (150 – 600 mmHg) gemäß der experimentellen Studie von Morykwas et al. [45] zu hoch: In dieser Studie war durch Experimente an Schweinen festgestellt worden, dass bei einem Sog von 16,6 kPa (125 mmHg) ein Defekt innerhalb von acht Tagen durch Granulationsgewebe völlig verschlossen wird, wohingegen bei einem Sog von 3,3 kPa (25 mmHg) oder 66,5 kPa (500 mmHg) in der gleichen Zeit der Defekt nur zu 21,2 % bzw. 5,9 % mit Granulationsgewebe angefüllt wird; der in dieser Studie experimentell bestimmte, ideale Pumpensog liegt bei 9,9 – 20 kPa (75 – 150 mmHg) [56]. Bei der klinischen Anwendung der VVS-Technik sind jedoch höhere Werte üblich: In der deutschsprachigen Literatur zu diesem Thema finden sich fast ausschließlich Werte für den Vakuumsog, die zwischen 20 und 80 kPa (150 – 600 mmHg) liegen [4,5,17-20,28,36].

## 2. Ergebnisdiskussion

### a) BSI-Inzidenz und BSI-spezifische Letalität

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte für die Inzidenz der BSI lagen zumeist deutlich unter den in der Literatur angegebenen; bei der BSI-Inzidenz nach Lobektomie und bei der gesamten BSI-Inzidenz wurden sogar die niedrigsten Werte überhaupt erreicht.

Tab. 29: Inzidenz der Bronchusstumpfinsuffizienz nach Pneumonektomie	
Quelle	Inzidenz
Jack (1965) [34]	0 %
Hakim (1985) [26]	9,2 %
Kaplan (1987) [41]	4,5 %
Sarsam (1989) [51]	0 %
Assamura (1992) [3]	4,5 %
Kalweit (1994) [40]	5,6 %
Al-Kattan (1995) [2]	1,5 %
Wright (1996) [62]	3,1 %
Hollaus (1997) [29]	12 %
Hubaut (1999) [31]	2,4 %
Sonobe (2000) [53]	12,5 %
Topcuoglu (2000) [57]	9,3 %
Algar (2001) [1]	5,4 %
Deschamps (2001) [13]	4,5 %
Javadpour (2003) [35]	1,9 %
<b>Eigene Studie (2005)</b>	<b>2,5 %</b>

Tab. 30: Inzidenz der Bronchusstumpfinsuffizienz nach Lobektomie	
Quelle	Inzidenz
Assamura (1992) [3]	1,2 %
Sonobe (2000) [53]	0,6 %
<b>Eigene Studie (2005)</b>	<b>0 %</b>

Tab. 31: Inzidenz der Bronchusstumpfinsuffizienz gesamt	
Quelle	Inzidenz
Assamura (1992) [3]	2,1 %
Sonobe (2000) [53]	1,8 %
Sirbu (2001) [52]	4,4 %
Suzuki (2002) [54]	3,0 %
<b>Eigene Studie (2005)</b>	<b>0,9 %</b>

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der BSI-Inzidenz nach Pneumonektomie (s. Tab. 29) und der BSI-Inzidenz nach Bilobektomie oder Lobektomie (s. Tab. 30): Die BSI-Inzidenz liegt nach Pneumonektomie deutlich höher (bis zu 12,5 %) als nach Bilobektomie (bis zu 6,3 % [53]) oder Lobektomie (bis zu 1,2 %).

Die von *Sonobe et al.* (2000) [53] aufgestellte These, dass nach Pneumonektomie und Bilobektomie die Insuffizienzrate im Vergleich zur Lobektomie signifikant erhöht ist, konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Als möglicher Grund dafür ist die geringere Blutversorgung des Haupt- und Zwischenbronchus durch umgebendes mediastinales Gewebe im Vergleich zum Lappenbronchus zu nennen.

Tab. 32: Letalität nach Bronchusstumpfsuffizienz in der Literatur; n=Anzahl der Patienten

Quelle	n	Letalität
Forrester-Wood (1980) [22]	---	50 %
Hakim (1985) [26]	---	25 %
<b>Assamura (1992) [3]</b>	<b>52</b>	<b>71 %</b>
Kalweit (1994) [40]	33	38 %
Wright (1996) [62]	8	25 %
<b>Hollaus (1997) [29]</b>	<b>96</b>	<b>67 %</b>
Hubaut (1999) [31]	5	40 %
Sonobe (2000) [53]	10	20 %
Topcuoglu (2000) [57]	16	6 %
Sirbu (2001) [52]	22	27 %
Algar (2001) [1]	13	31 %
Suzuki (2002) [54]	35	51 %
Javadpour (2003) [35]	3	67 %
<b>Eigene Studie (2005)</b>	<b>12</b>	<b>58 %</b>

Die Letalität der BSI-Patienten lag im oberen Drittel des von der Literatur angegebenen Bereiches. (s. Tab. 32)

Man sollte jedoch nicht außer acht lassen, dass der Berechnung dieser Werte oft sehr kleine Fallzahlen zugrunde liegen, und diese Werte damit stark dem Zufall oder interindividuell verschiedenen Risikoprofilen

unterliegen. Studien höherer Fallzahlen, die verlässlichere Werte liefern, weisen dagegen ähnlich hohe Werte für die Letalität auf wie die vorliegende Arbeit (67 bzw. 71 %).

#### b) Verteilung wesentlicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv

Um abzuschätzen, inwieweit die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen anderer Kollektive vergleichbar sind, wurde die Verteilung von wesentlichen für eine BSI prädisponierenden Risikofaktoren im Gesamtkollektiv der BSI-Patienten mit diesbezüglichen Angaben in der Literatur verglichen (s. Tab. 33).

Der Literaturangaben wiesen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Daten der vorliegenden Arbeit auf. Einzige Ausnahmen waren das Vorkommen von Diabetes mellitus und die Anwesenheit maligner Residualzellen im Absetzungsrand sowie die Geschlechterverteilung: Männer, Diabetiker und R<sub>1</sub>-Resektionen kommen in den Kollektiven der Literatur häufiger vor als bei den Patienten der vorliegenden Arbeit.

Tab. 33: Vergleich der Verteilung wesentlicher Risikofaktoren im Gesamtkollektiv mit der Literatur			
Risikofaktor	Eigene Studie	Literatur	
Alter (Median)	59,5 J.	61,2 J. 59,2 J.	Asamura (1992) [3] Hollaus (1997) [29]
Geschlecht (♂ : ♀)	5 : 1	16,3 : 1 15 : 1	Asamura (1992) [3] Hollaus (1997) [29]
Tumorstadium (III - IV : 0 - I)	4 : 1	4,4 : 1	Asamura (1992) [3]
(Neo)adjuvante Therapie (ja : nein)	1 : 3	1 : 4 1 : 1,5	Sonobe (2000) [53] Hubaut (1999) [31]
Diabetes mellitus ( ja : nein)	1 : 5	4 : 1 1,6 : 1	Sonobe (2000) [53] Algar (2001) [1]
Steroidtherapie (ja : nein)	1 : 1	1 : 1,2	Algar (2001) [1]
COPD (ja : nein)	5 : 1	5,5 : 1	Algar (2001) [1]
Raucher (ja : nein)	2 : 1	3,3 : 1	Algar (2001) [1]
Seite des Eingriffs (rechts : links)	3 : 1	3,4 : 1	Asamura (1992) [3]
LK-Dissektion ( ja : nein)	5 : 1	2,3 : 1 23,5 : 1	Sonobe (2000) [53] Asamura (1992) [3]
Maligne Residualzellen (ja:nein)	3 : 1	9 : 1	Sonobe (2000) [53]
Stumpfdeckung ( ja : nein)	1 : 1,2	1,2 : 1	Algar (2001) [1]

COPD = chronisch obstruktive Lungenkrankung; LK = Lymphknoten;

Diese weitgehend übereinstimmende Verteilung wesentlicher Risikofaktoren im Patientenkollektiv lässt vermuten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durchaus mit denen anderer Studien vergleichbar und eventuell auch auf weitere Patientenkollektive übertragbar sind.

c) Einfluss prä- und intraoperativer Variablen und bestehender Behandlungsoptionen auf die Letalität

Bei einer so schwerwiegenden Komplikation wie der BSI ist es hilfreich, anhand verschiedener Variablen den weiteren klinischen Verlauf abschätzen und darauf die weitere Behandlung des Patienten abstimmen zu können. Vermutet man beispielsweise einen schweren Verlauf der BSI, so wird man – je nach Allgemeinzustand und Prognose des Patienten – entweder sofort drastische Maßnahmen einleiten oder sich gleich auf eine Therapia minima beschränken.

Um solche prädiktiven Variablen zu identifizieren, wurden potenziell wichtige prä- und intraoperative Variablen auf ihren statistischen Zusammenhang mit der Letalität als Maß für den klinischen Verlauf untersucht.

**DAUERHAFTER VERSCHLUSS DES BRONCHUSSTUMPFES:** Der Zusammenhang zwischen dem erfolgreichen, dauerhaften Verschluss des Bronchusstumpfes und der Letalität erreichte erwartungsgemäß statistische Signifikanz; der Verschluss der bronchopleuralen Fistel bewahrt den Patienten nämlich vor einer Aspirationspneumonie, die selbst bei sofortiger Intervention eine Letalität von bis zu 100 % aufweist [29].

**LATENZZEIT BIS ZUM AUFTRETEN DER BSI:** Die Hypothese, dass die Letalität bei der BSI umso höher ist, je früher die Fistel auftritt [3,29], konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Zwar dauerte es bei den Patienten, die die BSI überlebten, median länger bis sich eine BSI entwickelte als bei den Patienten, die daran verstarben; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Ein anderes, erstaunliches Bild zeigte sich dagegen beim Vergleich der Parallelgruppen „Frühinsuffizienz“, „frühe Spätinsuffizienz“ und „späte Spätinsuffizienz“:

Überraschenderweise war bei den Frühinsuffizienzen die Letalität am niedrigsten, obwohl man bei Fisteln, die weniger als 14 Tage nach der Operation entstehen, von der höchsten Aspirationsgefahr und damit von der höchsten Letalität ausgeht. Grund für die geringe Letalität waren wohl die günstigen Voraussetzungen der betroffenen Patienten: Zum einen wiesen alle Patienten sehr kleine Fisteln auf (ausgerissene Klammernähte bzw. Minifistel), weshalb es zu keiner massiven Aspiration kam. Zweitens war bei zwei Patienten noch die bei der Primäroperation gelegte Thoraxdrainage vorhanden, so dass das Pleuraempyem gut unter Kontrolle gehalten werden konnte. Außerdem kam es zu einer frühzeitigen Diagnosestellung und Behandlung, da noch keiner der Patienten zwischenzeitlich entlassen worden war.

Am höchsten war die Letalität bei den Patienten mit einer frühen Spätinsuffizienz; von den vier verstorbenen Patienten waren zwei zwischen Primäroperation und Auftreten der BSI entlassen worden, sodass die Diagnosestellung erst spät stattfand.

In der Gruppe der „späten Spätinsuffizienzen“ sank die Letalität wie erwartet wieder ab, was wohl auf die Bildung eines Fibrothorax zurückzuführen war. Dabei handelt es sich um eine Anfüllung des Hemithorax mit Granulationsgewebe, die in

der zweiten Woche nach einer Pneumonektomie beginnt und etwa nach drei Monaten soweit fortgeschritten ist, dass sie die Aspirationsgefahr drastisch senkt. Durch eine Stabilisierung des Bronchusstumpfes und durch eine Kompartimentierung der Thoraxhöhle durch das einsprießende Gewebe werden – wenn überhaupt – nur kleine Mengen aspiriert [29]. Diese kleineren Schleimmengen kann der Patient leichter abhusten, zumal die Patienten drei Monate nach der Primäroperation zumeist ihre normale Hustfähigkeit wiedererlangt haben.

Trotz dieser Fibrothoraxbildung kam es auch zwei oder drei Jahre nach der Primäroperation zu drei BSI mit z.T. tödlichem Ausgang. Diese Spätinsuffizienzen standen häufig in zeitlichem Zusammenhang zur Durchführung einer Strahlentherapie: Beispielsweise wurde bei Patient Nr. 1 wegen eines Tumorrezidives am Bronchusstumpf ca. 26 Monate nach der Primäroperation eine Strahlentherapie durchgeführt; sechs Monate später trat eine – tödlich verlaufende – BSI auf.

Durch die spezifische Zusammensetzung des Patientengutes ist der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Fistelbildung und der Letalität in der vorliegenden Arbeit nur schwer erkennbar.

**FISTELGRÖßE:** Die Vermutung, dass eine größere Fistel oder gar eine totale Dehiszenz des Bronchusstumpfes wegen der erhöhten Aspirationsgefahr eine höhere Letalität aufweist als eine Minifistel, erwies sich als nicht ganz unbegründet: Die Letalität in den Vergleichsgruppen „Minifistel“, „intermediäre Fistel“ und „totale Dehiszenz“ stieg mit zunehmender Größe der Fistel. Allerdings erreichte dieser Zusammenhang keine statistische Signifikanz.

**INTRAOPERATIVER BLUTVERLUST:** Der intraoperative Blutverlust wurde bereits in vorherigen Studien als Risikofaktor der BSI identifiziert, wobei sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Zahl an Bluttransfusionen während der Primäroperation und dem Auftreten einer BSI ergab [3,13].

In der vorliegenden Arbeit konnte nun gezeigt werden, dass auch der intraoperative Blutverlust während der BOP einen prädiktiven Wert besitzt: Es ließ sich nämlich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der intraoperativ transfundierten EK in der BOP und der Letalität nachweisen.

Damit bestätigt sich eine intuitiv richtige Hypothese: Je mehr Blut der Patient während der Operation verliert, desto tiefgreifender sind die Maßnahmen, die zum Verschluss der BSI nötig sind und desto schwerer wird der weitere klinische Verlauf sein.

**WEITERE POTENZIELL PRÄDIKTIVE VARIABLEN:** Die beiden Variablen „R<sub>1</sub>-Resektion“ und „männliches Geschlecht“, die auch anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung einer BSI darstellen [54], waren in der vorliegenden Studie mit einer trendmäßig erhöhten Letalität assoziiert. Anscheinend haben sie also auch nach dem Auftreten der BSI tendenziell einen prädiktiven Wert für den weiteren klinischen Verlauf.

Der Grund dafür liegt wohl darin, dass die malignen Residualzellen im Absetzungsrand die Wundheilung und die Entstehung von Granulationsgewebe behindern, somit die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Bronchusstumpfverschlusses vermindern und die Letalität erhöhen [3]. Über den Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und BSI lassen sich nur Vermutungen anstellen. Von den restlichen untersuchten Variablen wies kein weiterer Parameter einen Zusammenhang mit der Letalität und damit einen prädiktiven Wert für den weiteren klinischen Verlauf auf. Es zeigte sich im Gegenteil die paradoxe Situation, dass anerkannte Risikofaktoren der BSI – wie die Durchführung einer Steroidtherapie [1] oder einer (neo-)adjuvanten Therapie [53] – mit einer erniedrigten statt mit einer erhöhten Letalität assoziiert waren. Dies kann nur auf interindividuell unterschiedliche, komplexe Risikoprofile zurückzuführen sein, die aufgrund der geringen Fallzahl nur ungenügend ausgeglichen wurden.

Die einzige **BEHANDLUNGSOPTION**, die in einem statistisch signifikanten Zusammenhang zu einer Erniedrigung der Letalität stand, war die präoperative Behandlung des Pleuraempyems durch Anlage einer Thoraxdrainage bzw. eines Thoraxfensters: Durch Beherrschung des Empyems wurde die Menge infektiösen Sekrets in der Thoraxhöhle verringert, dadurch die Aspirationsgefahr gesenkt und die Wundheilung des Bronchusstumpfes gefördert. Alle fünf Patienten, bei denen präoperativ eine Thoraxdrainage oder ein Thoraxfenster vorhanden war, überlebten, alle restlichen verstarben. Die Behandlung des Pleuraempyems durch

Thoraxdrainage/-fenster wird deshalb quer durch die Literatur von den meisten Autoren gefordert [1,3,40,42,60].

Eventuell spielen hier jedoch auch vermengte Effekte eine Rolle: Unter den fünf Patienten waren zwei externe Patienten, bei denen die BSI schon elf bzw. 18 Monate vorher diagnostiziert und durch die Anlage eines Thoraxfensters gut unter Kontrolle gebracht worden war. Bei ihnen war die Operation zur Versorgung der BSI ein elektiver Eingriff zum definitiven Verschluss des Thoraxfensters und nicht eine Notfalloperation bei fulminanter BSI. Die erniedrigte Letalität nach Anlage einer Thoraxdrainage/ eines Thoraxfensters könnte somit teilweise auf dem günstigen Risikoprofil dieser beiden Patienten beruhen.

Die Staplernaht und die Handnaht zum Verschluss des Bronchusstumpfes sind bezüglich der Letalität ebenbürtig; dieses Ergebnis stimmt mit dem Resultat einer langjährigen Diskussion zwischen zahlreichen Befürwortern und Gegnern beider Techniken überein [1,25].

Bei den Behandlungsoptionen „Thorakoplastik“ und „Stenteinlage“ entstand wiederum die paradoxe Situation, dass bei Patienten, bei denen diese Maßnahme durchgeführt worden war, die Letalität gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war. Grund dafür ist, dass diese Maßnahmen v.a. bei schweren Fällen eingesetzt werden, also bei Patienten, bei denen die Letalität bereits erhöht ist. Gerade die Stenteinlage gilt als allerletzte – meist leider erfolglose – Therapieoption zum Verschluss des Bronchusstumpfes, die zum Einsatz kommt, wenn alle andere Maßnahmen bereits ausgeschöpft wurden.

Da die Latissimusplastik, die Omentumplastik und die Thorakoplastik bei fast allen Patienten und zudem meistens kombiniert durchgeführt wurde, ist es fast unmöglich, den Effekt jeder einzelnen Behandlungsmaßnahme von dem der anderen abzugrenzen. Hierfür wäre eine randomisierte Studie nötig, in der der Effekt jeder einzelnen Option gesondert betrachtet werden kann.

d) Evaluation der VVS:

Die Bewertung der VVS-Technik fällt ambivalent aus, da zwar einerseits der Behandlungsaufwand bei den VVS-Patienten erhöht war, andererseits jedoch der Verschluss des Bronchusstumpfes und die Entzündungsparameter durch die Anwendung der VVS-Technik anscheinend positiv beeinflusst wurden.

Der **ERHÖHTE BEHANDLUNGSAUFWAND** manifestierte sich in einer erhöhten Zahl der Operationen, in einer verlängerten Liegedauer auf Intensiv- und Normalstation, einer verlängerten Nachbeatmungszeit und der damit verbundenen häufigeren Notwendigkeit einer Tracheotomie.

Die Zahl der Operationen war bei den VVS-Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppe signifikant erhöht, da durch die vorübergehende Implantation des PVA-Schwammes in die Thoraxhöhle für jeden Coldex-Platten-Wechsel eine Rethorakotomie durchgeführt werden musste. Dies steht im Gegensatz zu fast allen bisherigen Studien zur klinischen Anwendung der VVS bei oberflächlichen Defekten, in denen von einem erhöhten Behandlungskomfort für den Patienten und geringerem Pflegeaufwand durch seltenere und weniger schmerzhafte Verbandswechsel die Rede war [5,18,19]. Bei der Behandlung der Poststernotomie-Mediastinitis konnte sogar mitunter auf eine Vollnarkose beim Verbandswechsel verzichtet werden [38].

Die Häufigkeit der Rethorakotomien zog eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes der sowieso schon geschwächten Patienten nach sich, welche sich in einer Verlängerung der medianen Beatmungsdauer, der medianen Dauer der Intensivbehandlung und der medianen Gesamtdauer des stationären Aufenthalts niederschlug; dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Ein Erklärungsansatz für die median längere Liegedauer und Nachbeatmungszeit der VVS-Patienten war die geringere Letalität der VVS-Patienten: Bei Patienten, die innerhalb kürzester Zeit einer fulminanten BSI erliegen, ist die Liegedauer und Nachbeatmungszeit naturgemäß kürzer als bei Patienten, die sich langsam von dieser schweren Komplikation erholen. Durch einen Vergleich der medianen Beatmungs- und Liegedauer zwischen den überlebenden Patienten, der wiederum

durchwegs höhere Werte für die VVS-Patienten ergab, wurde diese Hypothese jedoch entkräftet.

Hiermit unterscheidet sich die vorliegende Studie wiederum von vielen anderen Studien über den Einsatz der VVS-Technik in anderen Gebieten, die durch verringerten Pflegeaufwand, kürzere Behandlungszeit, kürzere Liegedauer auf Intensiv- und Normalstation z.T. massive Einsparungen verzeichnen konnten. Die eingesparten Kosten betragen gemäß amerikanischer Studien zwischen \$1925 und \$9000 [50,61], in Großbritannien lagen die Einsparungen bei ca. \$4000 [38] und in Deutschland bei ca. 6900 € [47].

Die auffallend häufige Durchführung einer Tracheotomie bei den VVS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ist einerseits ein Indiz für den schlechteren Allgemeinzustand der Patienten und die Notwendigkeit einer Langzeitbeatmung [46]. Andererseits muss man bedenken, dass die besseren Ergebnisse der VVS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe – früherer Rückgang der Entzündungsparameter und höhere Bronchusstumpfverschlussrate – zum Teil aus den positiven Eigenschaften eines Tracheostomas resultieren könnten. Durch die Anlage eines Tracheostomas ist nämlich eine optimalere Behandlung des Patienten möglich: Bronchialschleim und potenziell infizierte Sekrete können leichter abgesaugt werden, der Totraum wird verkleinert und der Patient kann früher vom Beatmungsgerät entwöhnt werden.

Die tendenziell erhöhte **RATE EINES DAUERHAFTEN BRONCHUSSTUMPFVERSCHLUSSES** der VVS-Patienten kann auf eine Vielzahl von Ursachen zurückgeführt werden: Zum einen führt die optimierte Wunddrainage durch die VVS zur vollständigen Evakuierung des Wundsekretes und somit zu einem für die Wundheilung optimalen Mikromilieu [4,14,39]. Nekrotisches Gewebe und toxische und immunsupprimierende Sekretbestandteile werden rasch abtransportiert [17]. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Entfernung der Matrixmetalloproteasen, die die Proliferation von Endothelzellen und Fibroblasten hemmen [9]. Die VVS bietet im Vergleich zur herkömmlichen Redon-Drainage folgende Vorteile: Einerseits ist das Volumen des abgeleiteten Sekretes um ein Vielfaches höher [20]. Andererseits kommt es nur selten zu einer Totraum- oder Wundtaschenbildung mit Bakterienretention, da die Sogwirkung flächig auf die ganze Wunde verteilt wird; es

entsteht ein konstanter Sog, der Zellen, Zelldetritus, Gewebeflüssigkeit und Blut entlang des Druckgradienten aus der Wunde hinaus in den Schwamm hineintransportiert [16,28].

Des Weiteren trug vermutlich die durch die VVS geförderte Bildung eines gut vaskularisierten Granulationsgewebes zum Verschluss des Bronchusstumpfes bei. Im Tierversuch war die Bildung von Granulationsgewebe bei Anwendung der VVS um  $63,3\% \pm 26,1\%$  im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht; dieser Unterschied war statistisch signifikant [44]. Dieses Phänomen lässt sich durch zwei verschiedenen Thesen erklärt: Einerseits wird der enge Kontakt zwischen dem PVA-Schaum und der Wunde als stimulierender Reiz für die Proliferation des Granulationsgewebes angesehen [14,16]. Andererseits konnte in vitro nachgewiesen werden, dass die Anwendung eines subatmosphärischen Druckes über eine Dehnung von Zellen zu einer Steigerung der Proliferationsrate („mechanical creep“ [38]) und des Metabolismus führt [12,33,58].

Außerdem hat wohl auch die durch die VVS verbesserte Blutversorgung von Bronchusstumpf und Granulationsgewebe zu einer Stimulation der Wundheilung geführt und dadurch den Verschluss des Bronchusstumpfes gefördert [8,56]. Im Tierversuch konnte der mit einem Laserdopplergerät gemessene Blutfluss in der Wunde und im daran angrenzenden Bereich durch die Anwendung der VVS-Technik auf das Vierfache der Kontrollgruppe gesteigert werden [44].

Gerade der Kombination aus VVS-Behandlung und Lappenplastik – wie sie bei allen drei VVS-Patienten durchgeführt wurde – werden ausgezeichnete Eigenschaften nachgesagt: Der Muskellappen wird durch die VVS selbst in anatomisch komplexen Regionen sicher fixiert, das Auftreten von Seromen und Hämatomen wird vermieden und Scherkräfte herabgesetzt [56]. Somit wurde die Deckung des Bronchusstumpfes durch Lappenplastik optimiert und der Verschluss des Bronchusstumpfes gefördert.

Da durch einen Verschluss des Bronchusstumpfes das Risiko einer – oft tödlichen Aspirationspneumonie – erheblich gesenkt wird, führte die Anwendung VVS-Technik über eine Erhöhung der Bronchusstumpfverschlussrate auch zu einer Senkung der Letalität. Dieser Zusammenhang erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Dass trotz dieser idealen Eigenschaften bei einem der VVS-Patienten (Patient Nr.12 E.W.) der Bronchusstumpf nicht verschlossen werden konnte und dieser auch verstarb, war auf dessen individuell ungünstige Wundheilungssituation zurückzuführen: Nachdem das Gewebe durch monatelange Entzündung und Strahlentherapie schwer geschädigt worden war, konnte auch die Anwendung der VVS-Technik den Verschluss des Bronchusstumpfes nicht mehr herbeiführen.

Die sinkenden Entzündungsparameter und die erniedrigten Keimzahlen in der Thoraxhöhle deuten das Potenzial der VVS zur **BEHERRSCHUNG VON ENTZÜNDUNGEN** und bakteriellen Infektionen an.

Die gründliche Infektsanierung und Kontaminationsprophylaxe wird durch den Abtransport des infizierten Gewebes [4], durch Entfernung der bakteriellen Erreger und durch Entzug potenzieller Nährböden durch Absaugung des Wundsekretes [17], sowie indirekt durch die verbesserte Blutversorgung verursacht [38].

Der günstige Einfluss auf die Entzündungsreaktion ist wohl auf die Suppression der inflammatorischen Initialphase durch Absaugung des Wundsekretes zurückzuführen [20,28].

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

### **ZIELSETZUNG:**

Die Bronchusstumpfsuffizienz (BSI) ist eine zwar sehr seltene, aber äußerst schwerwiegende Komplikation nach lungenresezierenden Eingriffen, für die nach wie vor noch kein befriedigendes Behandlungskonzept gefunden wurde.

Ziel dieser Arbeit war zum einen die Bestimmung des medianen Überlebens nach BSI. Des Weiteren sollten anhand verschiedener prä- und intraoperativer Variablen Einflussgrößen des Überlebens festgelegt werden. Zuletzt galt es, vergleichend die Effektivität bisher gebräuchlicher sowie innovativer Therapieoptionen der BSI zu beurteilen: Besondere Beachtung erhielt dabei die Vakuumversiegelungstechnik (VVS), die in dieser Arbeit erstmalig zur Behandlung der BSI eingesetzt wurde.

### **METHODE:**

Durch retrospektive Aufarbeitung der Krankengeschichten von zwölf Patienten mit BSI anhand eines selbst verfassten Erfassungsbogens wurden sowohl Daten zum Risikoprofil der Patienten als auch zum intraoperativen Vorgehen und zum weiteren klinischen Verlauf erhoben.

Anhand dieser Daten wurden verschiedene prä- und intraoperative Variablen sowie konventionelle Behandlungsmethoden bezüglich ihres Einflusses auf die Letalität untersucht. Für die Beurteilung der innovativen VVS-Technik wurde die Parameter Letalität, Zahl der Operationen, Entzündungsparameter, Dauer des stationären Aufenthaltes etc. herangezogen.

### **ERGEBNISSE:**

In dieser Erhebung betrug die BSI-Inzidenz 0,9 % und war mit 2,5 % nach Pneumonektomie signifikant höher als nach Bilobektomie mit 1,4 % bzw. 0 % nach Lobektomie (P-Wert=0,0008). Die BSI-spezifische Letalität lag bei 58 % (7/12), die mediane Überlebensdauer nach Diagnose der BSI belief sich auf 59 Tage.

Die Variablen „dauerhafter Verschluss des Bronchusstumpfes“ (P=0,0139) und „intraoperativer Blutverlust“ (P=0,0152) wiesen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Letalität auf und kamen damit als Prädiktoren des weiteren klinischen Verlauf in Betracht. Die initiale Empyemsanierung durch Anlage einer Thoraxdrainage bzw. eines Thoraxfensters führte zu einer statistisch

hochsignifikanten Senkung der Letalität ( $P=0,0007$ ). Die Einflussgrößen „männliches Geschlecht“ und „Hinterlassen maligner Zellen“ waren mit einer trendmäßig erhöhten Letalität assoziiert ( $P=0,0758$  bzw.  $P=0,1023$ ).

Der Einfluss weiterer präoperativer Variablen (z.B. Fistelgröße) auf die Letalität erreichte keine statistische Signifikanz. Die Staplernäht und Handnäht waren bezüglich der Letalität ebenbürtig ( $P>0,9999$ ).

Die Bewertung der adjuvanten VVS im Vergleich zu herkömmlichen Therapiestrategien ergab in dieser explorativen Studie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Bronchusstumpfverschlusses (2/3 vs. 5/9) sowie eine Senkung der Letalität (1/3 vs. 6/9). Ebenso war die Infektkontrolle erleichtert, was der trendmäßige Rückgang des C-reaktiven Proteins und des Keimbefalls nach Anwendung der VVS zeigte.

Diese Vorteile mussten jedoch mit einer signifikant gesteigerten Anzahl an Rethorakotomien und Tracheotomien ( $P=0,0273$  bzw.  $P=0,0182$ ), einer längeren Beatmungsdauer, einer längeren Intensivpflichtigkeit und einem längeren Krankenhausaufenthalt erkauft werden.

#### **SCHLUSSFOLGERUNG:**

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zeigen die massive Gefährdung von Patienten mit BSI und unterstreichen die Notwendigkeit einer initialen Beherrschung des Pleuraempyems sowie die herausragende Bedeutung eines dauerhaften Bronchusstumpfverschlusses.

Bei der Bewertung der erstmals zur Behandlung der BSI eingesetzten VVS-Technik ließen sich eindeutig positive Tendenzen im Vergleich zu konventionellen Behandlungsverfahren erkennen: Dies betraf insbesondere Patienten mit massiver Infektsituation. Durch die temporäre, intrathorakale Implantation der Polyvinylalkohol-Schwämme entstanden jedoch erhebliche prozedurale Nachteile, weshalb bei instabilen Patienten auf die Anwendung der VVS verzichtet werden sollte, um Ihnen die damit verbundenen Strapazen mehrfacher Begleiteingriffe zu ersparen.

Insgesamt kann die Anwendung der VVS die bestehenden Behandlungsoptionen nur ergänzen und sie keineswegs ersetzen; aufgrund der geringen Fallzahl sind die vorliegenden Resultate nur als orientierende Erkenntnisse und nicht als endgültige Ergebnisse zu werten.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Algar FJ, Alvarez A, Aranda JL, Salvatierra A, Baamonde C, Lopez-Pujol FJ:  
Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis.  
Ann Thorac Surg 72: 1662-1667 (2001)
2. Alkattan K, Cattelani L, Goldstraw P:  
Bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer.  
Eur J Cardiothorac Surg 9: 479-482 (1995)
3. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K:  
Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome.  
J Thorac Cardiovasc Surg 104: 1456-1464 (1992)
4. Bartels CG, Voigt C, Blume-Peytavi U, Treudler R, Dippel E, Tebbe B:  
Die Vakuumversiegelung. Ein neues Verfahren zur Deckung von Weichteildefekten, vorgestellt am Beispiel eines Leiomyosarkoms.  
Hautarzt 52: 653-657 (2001)
5. Bauer P, Schmidt G, Partecke BD:  
Möglichkeiten der Vorbehandlung von infizierten Hautweichteildefekten durch Vakuumversiegelung mit PVA-Schaumstoff.  
Handchir Mikrochir Plast Chir 30:20-23 (1998)
6. Beatie EJ, Bloom ND, Harvey JC:  
Thoracic Surgical Oncology.  
Churchill Livingstone, New York Edinburgh London, S. 83 (1992)

- 7.** Bjork VO:  
Suture material and technique for bronchial closure and bronchial anastomosis.  
J Thorac Surg 32: 22-27 (1956)
- 8.** Brewer LA, King EL, Lilly LJ, Bai AF:  
Pericardial fat graft reinforcement.  
J Thorac Cardiovasc Surg 26: 507-532 (1953)
- 9.** Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V:  
Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid.  
Wound Rep Regen 1: 181-186 (1993)
- 10.** Cedidi C, Berger A, Ingianni G:  
The two-stage concept with temporary subcutaneous implantation of a vacuum sealing system: an alternative surgical approach in infected partial abdominal defects after laparotomy or abdominoplasty.  
Eur J Med Res 7: 399-403 (2002)
- 11.** Cerfolio RJ :  
The incidence, etiology, and prevention bronchopleural fistula.  
Semin Thorac Cardiovasc Surg 13: 3-7 (2001)
- 12.** Davies PF, Tripathi SC:  
Mechanical stress mechanisms and the cell.  
Circ Res 72: 239-245 (1993)
- 13.** Deschamps C, Bernard A, Nichols FC 3<sup>rd</sup>, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, Pairolero PC:  
Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence.  
Ann Thorac Surg 72: 243-247 (2001)

- 14.** Domkowski PW, Smith ML, Gonyon DL, Drye C, Wooten MK, Levin LS, Wolfe WG:  
Evaluation of vacuum-assisted closure in the treatment of poststernotomy mediastinitis.  
J Thorac Cardiovasc Surg 126: 386-390 (2003)
- 15.** Egniton MT, Brown KR, Seabrook GR, Towne JB, Cambria RA:  
A prospective randomised evaluation of negative-pressure wound dressing for diabetic foot wounds.  
Ann Vasc Surg 13: 27-32 (2003)
- 16.** Fleischmann W, Strecker W, Bombelli M, Kinzl L:  
Vakuumversiegelung zur Behandlung des Weichteilschadens bei offenen Frakturen.  
Unfallchirurg 96: 488-492 (1993)
- 17.** Fleischmann W, Kinzl L:  
Gewebeproliferation durch Vakuumversiegelung.  
Langenbecks Arch Chir Suppl II: 256 – 260 (1995)
- 18.** Fleischmann W, Lang E, Kinzl L:  
Vakuumassistierter Wundverschluss nach Dermatofasziotomie an der unteren Extremität.  
Unfallchirurg 99: 283-287 (1996)
- 19.** Fleischmann W, Lang E, Russ M:  
Infektbehandlung durch Vakuumversiegelung.  
Unfallchirurg 100: 301-304 (1997)
- 20.** Fleischmann W, Russ M, Westhauser A, Stampehl M:  
Die Vakuumversiegelung als Trägersystem für eine gezielte lokale Mediamentenapplikation bei Wundinfektionen.  
Unfallchirurg 101: 649-654 (1998)

- 21.** Ford CN, Reinhard ER, Yeh D:  
Interim analysis of a prospective, randomized trial of vacuum assisted closure versus the healthpoint system in the management of pressure ulcers.  
Ann Plast Surg 49: 55-61 (2003)
- 22.** Forrester-Wood CP:  
Bronchopleural fistula: a review of 86 cases.  
Br J Sur 63: 520-522 (1976)
- 23.** Graham EA, Singer JJ:  
Successful removal of entire lung for carcinoma of the bronchus.  
J Am Med Assoc 101: 1371-1374 (1933)
- 24.** Graham EA, Singer JJ:  
Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J.J. Singer.  
J Am Med Assoc 251: 257-260 (1984)
- 25.** Gonselmann H:  
Die Bronchusstumpfsuffizienz nach anatomischer Lungenresektion – manuelle versus maschinelle Naht des Bronchusstumpfes.  
Med. Dissertation, Universität Ulm 1993
- 26.** Hakim M, Milstein BB:  
Role of automatic staplers in the aetiology of bronchopleural fistula.  
Thorac 40: 27-31 (1985)
- 27.** Harms V:  
Biomathematik, Statistik und Dokumentation. 7. überarbeitete Auflage, Harms Verlag, Kiel, 186-235 (1998)

- 28.** Hodzic J, Adams J Staehler G, Wiesel M:  
Vakuumversiegelung bei ausgeprägten Wundheilungsstörungen nach Nierentrans-plantationen.  
Urologe A 42: 1097-1100 (2003)
- 29.** Hollaus PH, Lax F, Hauck HH, Lucciarini P, Pridun NS:  
Natural history of bronchopleural fistula after pneumonectomy: a review of 96 cases.  
Ann Thorac Surg 63: 1391-1397 (1997)
- 30.** Hollaus PH, Lax F, Janakiev D, Lucciarini R, Katz E, Kreuzer A, Pridun NS:  
Endoscopic treatment of postoperative Bronchopleural fistula: experience with 45 cases.  
Ann Thorac Surg 66: 923-927 (1998)
- 31.** Hubaut JJ, Baron O, Al Habash O, Despins P, Duveau D, Michaud JL:  
Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer.  
Eur J Cardiothorac Surg 16: 418-423 (1999)
- 32.** Hyon SH, Martinez-Garbino JA, Benati ML, Lopez-Avellaneda ME, Brozzi NA, Argibay PF:  
Management of a high-output postoperative enterocutaneous fistula with a vacuum sealing method and continuous enteral nutrition.  
ASAIO J 46: 511-514 (2000)
- 33.** Ilizarov GA:  
The tensionstress effect on the genesis and the growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction.  
Clin Othopaedics and Related Res 239: 263-285 (1989)

- 34.** Jack GD:  
Bronchial closure.  
Thorax 20: 8-12 (1965)
- 35.** Javadpour H, Sidhu P:  
Bronchopleural fistula after pneumonectomy.  
Ir J Med Sci 172: 13-15 (2003)
- 36.** Kinzl L, Suger G, Stober R:  
Covering soft tissue defects.  
Unfallchirurg 99: 714-726 (1996)
- 37.** Linke LC, Hasse F, Buckup K:  
Behandlung einer chronischen acetabulären Beckenosteomyelitis  
nach alloprothetischem Hüftgelenkersatz mit einer M.-glucaeus-  
maximus-Schwenklappen-plastik.  
Unfallchirurg 101: 315-318 (1998)
- 38.** Luckraz H, Murphy F, Bryant S, Charman SC, Ritchie AJ:  
Vacuum-assisted closure as a treatment modality for infections after  
cardiac surgery.  
J Thorac Cardiovasc Surg 125: 301-305 (2003)
- 39.** Ludemann CM, Pfeffer F:  
OP-Wunde infiziert – was tun?  
MMW Fortschritt Med 144: 28-52 (2002)
- 40.** Kalweit G, Feindt P, Huwer H, Volkmer I, Gams E:  
The pectoral muscle flaps in the treatment of bronchal stump fistula  
following pneumonectomy.  
Eur J Cardiothorac Surg 8: 358-362 (1994)

- 41.** Kaplan DK, Whyte RI, Donnelly RJ:  
Pulmonary resection using automatic stapler devices.  
Eur J Cardiothorac Surg 1: 152-157 (1987)
- 42.** Martini G, Widman J, Perkmann R, Steger K:  
Treatment of bronchopleural fistula after pneumonectomy by using  
an omental pedicle.  
Chest 105: 957-959 (1994)
- 43.** McCallon KS, Knight CA, Valiulus JP, Cunningham MW, McCulloch  
JM, Farinas LP:  
Vacuum assisted closure versus saline-moistened gauze in the  
healing of postoperative diabetic foot wounds.  
Ostomy Wound Manage 46: 28-34 (2000)
- 44.** Morykways MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W:  
Vacuum-assisted closure. A new method for wound control and  
treatment: animal studies and basic foundation.  
Ann Plast Surg 38: 553-562 (1997)
- 45.** Morykwas MJ, Faler BJ, Pearce DJ, Argenta LC:  
Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of  
granulation tissue formation in experimental wounds in swines.  
Ann Plast Surg 47: 547- 551 (2001)
- 46.** Nohl-Oser HC, Salzer GM:  
Lungenchirurgie.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 25, 176-182, 185-188  
(1985)
- 47.** Nord D:  
Gesundheitsökonomische Aspekte der V.A.C.<sup>®</sup>-Therapie.  
Eur Surg 35: 27 (2003)

- 48.** Overholt RH : General considerations pertaining to all resections.  
In: Overholt RJ, Langer L (Hrsg) The technique of pulmonary resection, Springfield, Ill.: Charles C Thomas, S. 24-68 (1949)
- 49.** de Perrot M, Licker M, Robert J, Spiliopoulos A:  
Incidence, risk factors and management of bronchopleural fistulae after pneumonectomy.  
Scand Cardiovasc J 33(3): 171-174 (1999)
- 50.** Philbeck TE Jr, Millsap MH, Wight DG, Schroeder WJ:  
The clinical and cost effectiveness of externally applied negative pressure wound therapy in the treatment of wounds in home healthcare Medicare patients.  
Ostomy Wound Manage 45: 41-50 (1999)
- 51.** Sarsam MA, Moussali H:  
Technique of bronchial closure after penumonectomy.  
J Thorac Cardiovasc Surg 98: 220-223 (1989)
- 52.** Sirbu H, Busch T, Aleksic I, Schreiner W, Oster O, Dalichau H:  
Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management.  
Ann Thorac Cardiovasc Surg 7: 330 – 336 (2001)
- 53.** Sonobe M, Nakagava M, Ichinose M, Ikegami M, Nagasawa M, Shindo T:  
Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer.  
Eur J Cardiothorac Surg 18: 519-523 (2000)

- 54.** Suzuki M, Otusji M, Baba M, Saitoh Y, Iizasa T, Shibuya K:  
Bronchopleural fistula after lung cancer surgery. Multivariate analysis of risk factors.  
J Cardiovasc Surg 43: 263-267 (2002)
- 55.** Sweet RH:  
Closure of the bronchial stump following lobectomy or pneumonectomy.  
Surgery 18: 82-84 (1945)
- 56.** Tautenhahn J, Bürger T, Lippert H:  
Der Stand der Vakuumversiegelung.  
Chirurg 75: 492-497 (2004)
- 57.** Topcuoglu MS, Kayhan C, Ulus T:  
Transsternal transpericardial approach for the repair of bronchopleural fistula with empyema.  
Ann Thorac Surg 69: 394-397 (2000)
- 58.** Vandenburg HH:  
Mechanical forces and their second messengers in stimulating cell growth in vitro.  
Am J Physiol 262: R350-R355 (1992)
- 59.** Wanner MB, Schwarzl F, Strub B, Zaech DA, Pierer G:  
Vacuum-assisted closure for cheaper and more comfortable healing of pressure sores: a prospective study.  
Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 37: 28-33 (2003)
- 60.** Wain JC:  
Management of late postpneumonectomy empyema and bronchopleural fistula.  
Chest Surg Clin N Am 6: 529-541 (1996)

- 61.** The Weinberg Group: Technology assessment of the V.A.C.<sup>®</sup> for in-home treatment of chronic wounds  
In: The Weinberg Group Inc. (Hrsg), Washington, S. 1-14 (2001)
- 62.** Wright CD, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo HC:  
Postpneumonectomy bronchopleural fistula after sutured bronchial closure: incidence, risk factors, and management.  
J Thorac Cardiovasc Surg 112: 1367-1371 (1996)

## VIII. ANHANG

### 1. Fragebogen 1: Risikofaktoren und Komorbiditäten

ID	Nachname	Vorname	Geburtsdatum
13			
Alter	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>	Grundleiden	Tumorstadium
0			
Histologie			
Komorbidität			
prädisponierende Faktoren			
neoadjuvante Therapie:	wann	was	
immunkompromettierende Faktoren:	Steroidtherapie <input type="checkbox"/>	Hypoalbuminämie <input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus <input type="checkbox"/>
	Sonstiges		
chronische Entzündungen:	COPD <input type="checkbox"/>	Sonstiges	
postoperatives Staging	Rauchgewohnheiten		
technische Faktoren			
operierte Seite			
Art der Operation:	Lobektomie <input type="checkbox"/>	Pneumonektomie <input type="checkbox"/>	Bronchoplastik <input type="checkbox"/>
	Kommentar		
Länge des BS	Lymphknotendissektion		
mech. Beatmung:	wie lange?	Art	Drücke
maligne Residualzellen	Deckung <input type="checkbox"/>	Kommentar:	
Handnaht <input type="checkbox"/>	Stapelnäht <input type="checkbox"/>	Kommentar:	

## 2. Fragebogen 2: Krankheitsverlauf

ID-Nummer:	Nachname	Vorname	m <input type="checkbox"/>	w <input type="checkbox"/>
(AutoWert)				
Geburtsdatum	Alter	PrimärOP in Ulm	Wenn nein; wo?	
		0 <input type="checkbox"/>		
Grundleiden	Tumorstadium	Histologie		
Primäroperation 1				
OP-Termin	Operationsverfahren			
Kommentar				
Deckung des Bronchusstumpf?	Wenn ja wie?	Lymphadenektomie		
<input type="checkbox"/>				
Primäroperation 2				
OP-Termin	Operationsverfahren			
Kommentar				
Deckung des Bronchusstumpf?	Wenn ja wie?	Lymphadenektomie		
<input type="checkbox"/>				
Primäroperation 3				
OP-Termin	Operationsverfahren			
Kommentar				
Deckung des Bronchusstumpf?	Wenn ja wie?	Lymphadenektomie		
<input type="checkbox"/>				
Sonstige Behandlung des Grundleidens				
Bronchusstumpfsuffizienz				
Diagnose-Zeipunkt	[in Tagen nach letzter POP]			
Diagnosestellung durch				
Früh-/Spätinsuffizienz	Drainage	andere Vorbehandlung		
	<input type="checkbox"/>			

BSI-Operation 1					
OP-Termin	Nachresektion + Direktnaht <input type="checkbox"/>		Restpneumonektomie <input type="checkbox"/>		
	Latissimusplastik <input type="checkbox"/>	Thorakoplastik <input type="checkbox"/>	Omentumplastik <input type="checkbox"/>		
	Staplernaht <input type="checkbox"/>	Handnaht <input type="checkbox"/>	Coldexversiegelung <input type="checkbox"/>		
Sonstiges					
Blutverlust	Nachbeatmung	Intensivzeit			
Geschehnisse					
BSI-Operation 2					
OP-Termin	Nachresektion + Direktnaht <input type="checkbox"/>		Restpneumonektomie <input type="checkbox"/>		
	Latissimusplastik <input type="checkbox"/>	Thorakoplastik <input type="checkbox"/>	Omentumplastik <input type="checkbox"/>		
	Staplernaht <input type="checkbox"/>	Handnaht <input type="checkbox"/>	Coldexversiegelung <input type="checkbox"/>		
Sonstiges					
Blutverlust	Nachbeatmung	Intensivzeit			
Geschehnisse					
BSI-Operation 3					
OP-Termin	Nachresektion + Direktnaht <input type="checkbox"/>		Restpneumonektomie <input type="checkbox"/>		
	Latissimusplastik <input type="checkbox"/>	Thorakoplastik <input type="checkbox"/>	Omentumplastik <input type="checkbox"/>		
	Staplernaht <input type="checkbox"/>	Handnaht <input type="checkbox"/>	Coldexversiegelung <input type="checkbox"/>		
Sonstiges					
Blutverlust	Nachbeatmung	Intensivzeit			
Geschehnisse					



## IX. DANKSAGUNG

Ich möchte allen, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben, meinen herzlichen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. med. Ludger Sunder-Plassmann für die  
Überlassung des Themas,

Herrn Prof. Dr. med. Florian Liewald für die engagierte,  
sachkundige Betreuung,

Herrn Dr. med Hans-Kees Bruijnen vom Zentralklinikum Augsburg  
und Susanne Gerstner von der Abteilung für Biometrie  
und Medizinische Dokumentation der Universität Ulm für  
die freundlichen Beratung bei statistischen Problemen,

den Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs und des Archivs am  
Oberen Eselsberg für ihre tatkräftige Hilfe bei der Suche  
nach verschollenen Akten und für die Bereitstellung  
eines angenehmen Arbeitsplatzes,

meinem Freund Michael Roos und meiner Familie für die mentale  
Unterstützung.

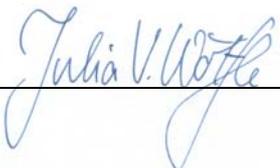
## X. LEBENS LAUF

---

<b>PERSÖNLICHE INFORMATIONEN</b>	Julia Verena Wölfle geb. am 03.09.1982 in Bobingen Geschwister-Scholl-Str. 35 89321 Neu-Ulm +49 – 731 – 70 53 533 julia.woelfle@uni-ulm.de
<b>AUSBILDUNG</b>	09/1992 – 07/2001 Maria-Ward-Gymnasium Augsburg Abiturnote: 1,0 10/2001 – 09/2007 Studium der Humanmedizin in Ulm Physikum (09/2003): Note 1,0 2. Ärztliche Prüfung (10/2007): Note 1,0 03/2004 – 01/2006 Dissertation in der Abteilung für Gefäß- und Thoraxchirurgie der Universität Ulm
<b>PRAKTIKA</b>	Famulaturen: 09/2004 – 10/2004 Unfallchirurgie, Zentralklinikum Augsburg 03/2005 – 04/2005 Innere Medizin, Krankenhaus Oberstdorf 08/2005 – 09/2005 Allgemeinchirurgie, Hospital Civil Viejo Guadalajara, Mexiko 01/2006 – 02/2006 Unfallchirurgie/ Orthopädie, Praxisklinik Dr. Bertele, Ulm  Praktisches Jahr: 08/2006 – 12/2006 Chirurgie, Tufts University School of Medicine Boston, USA 12/2006 – 04/2007 Orthopädie, Universitätsklinikum Ulm 04/2007 – 07/2007 Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm
<b>STIPENDIEN</b>	10/2001 – 09/2005 Stipendium für besonders Begabte gemäß BayBFG (Vollstipendium) 10/2002 – 01/2005 Internetstipendium von e-fellows.net 10/2005 – 10/2007 Max-Weber-Programm des Freistaates Bayern zur Hochbegabtenförderung nach BayEFG
<b>AUSZEICHNUNGEN</b>	1989 – 1998 mehrfach erste Preisträgerin bei „Jugend musiziert“ (Gitarre und Klavier) 07/2003 Buchpreis des Studiendekanats Ulm für die beste Leistung in Physiologie 07/2004 Buchpreis des Studiendekanats Ulm für die beste Leistung in Pharmakologie, Mikrobiologie und Klinische Chemie

---

Ulm, dem 8. November 2007



---