

**Aus dem Institut für Transfusionsmedizin
des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Görg
und der Sektion Medizin
der Universität zu Lübeck
Promotionskommissionsvorsitz: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz**

Einfluss des Cytomegalievirus
auf die postoperative Morbidität von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Philipp Lenor
aus Dessau

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Malte Ziemann

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Hartwig

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.12.2016

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	1
Einheitenverzeichnis	3
1 Einleitung und Fragestellung	4
1.1 Cytomegalievirus.....	4
1.1.1 Taxonomie und Pathogenese.....	4
1.1.2 Morphologie.....	5
1.1.3 Epidemiologie	6
1.1.4 Immunreaktion.....	7
1.1.5 Klinik.....	7
1.1.6 Diagnostik.....	9
1.1.7 Therapie und Impfung.....	9
1.2 Risikofaktoren von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen.....	11
1.3 Fragestellung	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Patienten.....	12
2.1.1 Datengrundlage	12
2.1.2 Datenerweiterung	13
2.2 Material	14
2.2.1 Proben.....	14
2.2.2 Reagenzien	15
2.2.3 Geräte und Zubehör	16
2.2.4 Software	17
2.3 Methoden	17
2.3.1 Serologie	17
2.3.2 Nukleinsäureextraktion	18
2.3.3 Real-Time-Polymerasekettenreaktion.....	19
2.4 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Einfluss des CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf.....	22
3.1.1 Patienten und CMV-Serostatus	22
3.1.2 Prä- und intraoperative Kontrollvariablen.....	24
3.1.3 Outcome-Parameter	28
3.1.4 Risikofaktoren für postoperative Reintubation	29

3.1.5	Gründe der postoperativen Reintubation	30
3.2	Zusammenhang von Reintubation und aktiver CMV-Infektion	31
3.2.1	Patienten und Proben	31
3.2.2	Nachweis von CMV-DNA.....	33
3.2.3	Zusammenhang von CMV-DNA-Nachweis und Reintubation.....	34
3.2.4	Prä- und intraoperative Kontrollvariablen.....	35
3.2.5	Verlauf in den ersten 24 Stunden postoperativ	39
3.2.6	Klinische Variablen im Zusammenhang mit der Reintubation.....	40
3.2.7	Outcome-Parameter	43
3.3	Einzelfallbetrachtungen	45
3.3.1	Reintubation wegen Pneumonie bei aktiver CMV-Infektion	45
3.3.2	CMV-DNA-Nachweis unabhängig von Reintubation.....	47
4	Diskussion	49
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis.....	56
7	Anhänge	61
8	Danksagungen.....	62
9	Lebenslauf	63

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Antigen
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome, erworbenes Immundefektsyndrom
ASA	Klassifikation nach American Society of Anesthesiologists
BE	Base Excess, Basenabweichung
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
Ca ²⁺	Calcium-Ion
CD	Cluster of Differentiation
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EuroSCORE	Klassifikation nach European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
EXT	Extubation
FFP	Fresh frozen plasma, Gefrorenes Frischplasma
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat-Ion
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
hsTNT	Hochsensitives Troponin T
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
Ig	Immunglobulin
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M

IL	Interleukin
K ⁺	Kalium-Ion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MaCS	Klassifikation nach Major adverse events and complications score nach Schön et al. (Schön et al., 2009)
MAP	Mean arterial pressure, Mittlerer arterieller Blutdruck
Na ⁺	Natrium-Ion
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NTproBNP	N-terminales Fragment des pro-B-natriuretischen Peptids
NYHA	Klassifikation nach New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
pH	Wasserstoffionenkonzentration
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
RAA	Renin-Angiotensin-Aldosteron
RI	Reintubation
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SCO _{2min-ox}	Minimale cerebrale Sauerstoffsättigung unter Sauerstoffgabe
SM	Schrittmacher
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TK	Thrombozytenkonzentrat

Einheitenverzeichnis

°C	Grad Celsius
%	Prozent
dl	Deziliter
h	Stunde
IU	International Unit
kg	Kilogramm
kgKG	Kilogramm des Körpergewichts
l	Liter
m ²	Quadratmeter
µl	Mikroliter
µM	Mikromol
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mM	Millimol
min	Minuten
ng	Nanogramm
pg	Pikogramm

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Cytomegalievirus

1.1.1 Taxonomie und Pathogenese

Die Einteilung der acht humanspezifischen Herpesviren erfolgt in die Unterfamilien α bis γ . Das Humane Cytomegalievirus ordnet sich zusammen mit den Humanen Herpesviren 6 und 7 den β -Herpesviren zu. Diese zeichnen sich durch ein enges Wirtsspektrum und relativ lange Vermehrungszyklen aus. Das Herpes-simplex- und das Varizella-Zoster-Virus gehören zu den α -Herpesviren. Diese haben ein breites Wirtsspektrum und kurze Replikationszeiten. Sie persistieren in Ganglienzellen und ihre Reaktivierung manifestiert sich oftmals als bläschenartiger Hautausschlag.

γ -Herpesviren können Mitverursacher von malignen Erkrankungen sein. Zu ihnen zählen das Epstein-Barr-Virus, Induktor des Burkitt-Lymphoms, und das Humane Herpes-Virus 8, welches bei HIV-Patienten im kausalen Zusammenhang mit dem AIDS-definierenden Kaposi-Sarkom steht (Abate et al., 2015; Bell et al., 2016).

Herpesviren besitzen die Fähigkeit zur lebenslangen Persistenz im Anschluss an eine Primärinfektion. Sie vermehren sich durch einen lytischen Infektionszyklus. Dieser ist untergliedert in den Befall einer Zielzelle, der intrazellulären Vermehrung und der anschließenden Zelllyse zur weiteren Ausbreitung. Hierzu sind innerhalb des viralen Erbguts Gene für drei Gruppen von Proteinen kodiert, die sehr frühen (immediate early, IE), frühen (early, E) und späten (late, L) Proteine (Hummel und Abecassis, 2002). Die im Zellkern mithilfe der zellulären RNA-Polymerase II transkribierten IE-Proteine aktivieren und regulieren die Synthese der E-Proteine, welche als Enzyme und nukleinsäurebindende Polypeptide im Wesentlichen der DNA-Vervielfältigung dienen; die zuletzt entstehenden L-Proteine fungieren als Immunmodulatoren an der Zelloberfläche sowie als Baubestandteile des sich neu zusammensetzenden Virions (Detrick et al., 1999).

Während der Latenz, in der kein infektiöses Virus entsteht, liegt die DNA zirkulär als extrachromosomales Episom im Kernplasma vor. Dabei wird das Virus lediglich durch Zellteilung oder durch zelluläre Kontakt- und Austauschmechanismen weitergegeben (Gerna et al., 2000).

Eine Reaktivierung folgt auf eine veränderte Zytokinkonstellation im Organismus, wie sie bei Immunsuppression oder Sepsis auftritt. Die komplexen Ablaufmechanismen der Reaktivierung sind noch nicht endgültig verstanden.

1.1.2 Morphologie

Die Zusammensetzung der 130 bis 250 Nanometer großen Herpesviren (Details siehe Abbildung 1) erfolgt im Kerninneren der Zielzellen. Herpesviren besitzen zentral eine doppelsträngige, lineare DNA. Das Genom des Cytomegalievirus stellt mit circa 230.000 Basenpaaren das größte aller Herpesviren dar (Schottstedt et al., 2010). Die DNA ist mit einem Core-Protein assoziiert und von einem ikosaedrischen Kapsid umgeben. Als Tegument wird eine unstrukturierte Proteinmatrix bezeichnet, die das Kapsid umhüllt. Die Hülle des Virions, eine Lipidmembran, in die Glykoproteine eingelagert sind, wird erst im Zellplasma hinzugefügt.

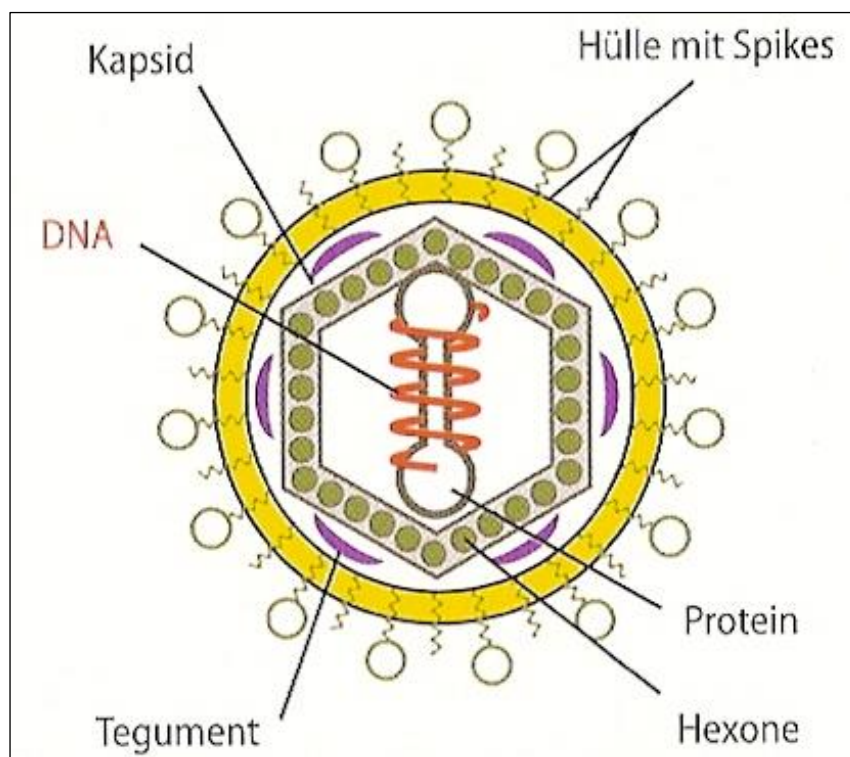


Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Herpesvirus. Abbildung entnommen aus Falke (Falke, 2008, S. 552).

1.1.3 Epidemiologie

Bereits im Jahr 1881 beschrieb der Pathologe H. Ribbert das morphologische Hauptmerkmal einer Cytomegalieinfektion, die Vergrößerung der infizierten Zellen (Ho, 2008). Doch erst 1956 und 1957 konnten unabhängig voneinander M. Smith, W. Rowe sowie T. Weller das Virus isolieren (Ho, 2008).

Der Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern gegen das Cytomegalievirus gelingt nach der Primärinfektion lebenslang. Die Seroprävalenz liegt in Entwicklungsstaaten zwischen 80 und 100 Prozent, in Industrienationen bei 40 bis 80 Prozent (Almeida et al., 2001; Lübeck et al., 2010).

Während einer Schwangerschaft kann es zur vertikalen Infektion des Feten kommen. Die Inzidenz der kongenitalen Infektion liegt in Industrienationen zwischen 0,6 und 0,7 Prozent, in Deutschland bei 0,2 Prozent (Lübeck et al., 2010; Scholz, 2000). Dabei erfolgt die Übertragung transplazentar, über zervikale und vaginale Sekrete oder postnatal über die Muttermilch. Infektionswege der horizontalen Übertragung sind Speichel, Urin, zervikale Sekrete und Ejakulat.

Es werden zwei Infektionsgipfel beobachtet. Zum einen tritt bis zum dritten Lebensjahr ein Anstieg der Seroprävalenz nach Schmierinfektionen auf. Ein weiterer Gipfel wird durch Sexualkontakte im jungen Erwachsenenalter verursacht (deJong et al., 1998).

Die Übertragung von CMV durch Bluttransfusionen wurde erstmals bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen beschrieben (Kääriäinen et al., 1966). Durch die weitgehende Entfernung der Leukozyten aus Blutprodukten (Leukozytendepletion) wurde inzwischen das Infektionsrisiko deutlich gesenkt, so dass selbst bei Risikopatienten, wie z. B. Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, umstritten ist, ob überhaupt noch transfusionsassoziierte CMV-Infektionen auftreten (Ziemann und Hennig, 2014).

1.1.4 Immunreaktion

Den wesentlichen Anteil der spezifischen Immunantwort machen durch CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten als auch durch CD4-positive T-Helferzellen vermittelte Abwehrmechanismen aus.

In der Latenzphase werden durch virale Mechanismen antigenpräsentierende Zelloberflächenstrukturen (MHC-I, Major Histocompatibility Complex I) herabreguliert, wodurch eine Erkennung durch Abwehrzellen erschwert wird (Hassink et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass in dieser Phase pluripotente CD34-positive und CD33-positive Stammzellen im Knochenmark Virusträger sind, aber auch Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten werden als solche diskutiert (Hummel und Abecassis, 2002).

Während der aktiven Infektion kann das Cytomegalievirus in einer Vielzahl von Zelltypen nachgewiesen werden, zu denen auch Endothelzellen, Parenchymzellen und verschiedene epitheliale Zellen gehören (Plachter et al., 1996). Eine wiederholte Infektion mit dem Cytomegalievirus ist möglich. Bei einigen Patienten wurden teilweise mehrere Stämme nachgewiesen (Puchhammer-Stöckl et al., 2006).

1.1.5 Klinik

Die Infektion mit dem Cytomegalievirus verläuft nach einer Inkubationszeit von vier bis acht Wochen in der Regel asymptomatisch, kann aber auch Beschwerden verursachen, die der durch das Epstein-Barr-Virus ausgelösten infektiösen Mononukleose ähneln (Ho, 2008; Klemola und Kaariainen, 1965). Dazu zählen Fieber, Lymphknotenschwellungen, Gastritis, Ösophagitis oder grippeähnliche Erscheinungen.

Pränatale Infektionen betreffen vornehmlich das erste und zweite Trimenon. Ursächlich ist fast immer eine mütterliche Primärinfektion. Sieben bis zehn Prozent dieser Infektionen verlaufen symptomatisch, unter anderem in Form einer Hepatosplenomegalie, einer Thrombozytopenie mit petechialen Einblutungen, einer Chorioretinitis und zentralnervöser Störungen, zu denen geistige Retardierung, Schwerhörigkeit und motorische Defizite zählen und an deren Folgen etwa zehn Prozent der Betroffenen versterben (James und Kimberlin, 2016). Perinatale Infektionen verlaufen dagegen oftmals asymptomatisch.

Durch Neuinfektionen oder Reaktivierungen kann es bei Empfängern von Organ- und allogenen Stammzelltransplantationen zu einer CMV-Erkrankung kommen. Nach allogener Stammzelltransplantation äußert sich diese oftmals als CMV-Pneumonie mit fibrösem Lungenaufbau, seltener in Form von gastrointestinalen Ulzera und Retinitiden (Stocchi et al., 1999). Bei Patienten, denen ein solides Organ transplantiert wurde, richtet sich die CMV-Erkrankung meistens gegen dieses Organ, das höchste Risiko besteht nach Lungentransplantation (deJong et al., 1998).

HIV-infizierte Patienten sind sehr häufig CMV-seropositiv. Bei Abfall der CD4-positiven T-Lymphozyten kann es zu einer CMV-Reaktivierung kommen. Neben der CMV-Retinitis werden die CMV-Pneumonie, -Enzephalitis, -Polyradikulitis, generalisierte Infektion und gastrointestinale Manifestation als AIDS-definierende Erkrankungen eingestuft. Die unter diesen Erkrankungen am häufigsten auftretende Retinitis verläuft meist erst einseitig progredient, später beidseitig und kann zur Erblindung führen (Timperley et al., 2015).

Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten ohne immunsuppressive Therapie können regelmäßig aktive CMV-Infektionen nachgewiesen werden (Kalil und Florescu, 2009). Je nach ausgewähltem Patientenkollektiv und Nachweismethode variiert die Nachweisrate von 0 bis 36 Prozent (Osawa und Singh, 2009). Bei CMV-Reaktivierung sind die Patienten schwerer krank, werden länger intensivmedizinisch betreut und künstlich beatmet und weisen vermehrt nosokomiale Infektionen auf (Kalil und Florescu, 2009; Osawa und Singh, 2009). Der Zusammenhang von aktiver CMV-Infektion und Mortalität bleibt umstritten. Unklar ist weiterhin, ob eine Reaktivierung eine schwerer erkrankte Untergruppe von Patienten kennzeichnet oder Ursache der erhöhten Morbidität bzw. Mortalität ist (Limaye und Boeckh, 2010).

1.1.6 Diagnostik

Es werden direkte und indirekte Nachweismethoden unterschieden. Zu den direkten Möglichkeiten zählt die Zellkultur, deren Sensitivität sehr gering ist (deJong et al., 1998). Weiterhin ist ein Antigennachweis möglich. Dabei kann beispielsweise das virale Strukturprotein pp65 nachgewiesen werden. Zur Diagnostik von Virus-DNA werden Nukleinsäureamplifikationstechniken eingesetzt. Hierbei werden unter anderem Blut, Speichel, Urin, Liquor oder Proben einer bronchoalveolären Lavage untersucht. In begründeten Einzelfällen kann eine Virusequenzierung zur Resistenzbestimmung sinnvoll sein.

Der indirekte Virusnachweis gelingt über eine Antikörperdiagnostik. Während der Primärinfektion und der Reaktivierung werden Immunglobuline der Klasse M (IgM) gebildet. Diese werden durch die lebenslang nachweisbaren IgG begleitet. Die Diagnostik erfolgt mittels Festphasenimmunoassays, zu denen der Enzymimmuno- sowie der Immunofluoreszenzassay gehören. Die Unterscheidung zwischen einer primären und einer sekundären Infektion kann mittels Aviditätsbestimmung getroffen werden, da die Spezifität der gebildeten Antikörper nur bei Erstkontakt relativ gering ist. Bei der Überwachung von Feten muss beachtet werden, dass lediglich der Nachweis von IgM aussagekräftig ist, da mütterliche IgG die Plazentaschranke passieren können.

1.1.7 Therapie und Impfung

Die zur Verfügung stehenden Medikamente wirken nur virostatisch, können das Virus somit nicht gänzlich eliminieren. Die eingesetzten Nukleosid- und Pyrophosphatanaloga hemmen die CMV-DNA-Polymerase und somit die Virusreplikation. Da das Cytomegalievirus im Gegensatz zu anderen Herpesviren keine Thymidinkinase synthetisiert, kann das Nukleosidanalogen Aciclovir nicht therapeutisch verwendet werden (Modrow und Falke, 1997). Zu den einsetzbaren Nukleosidanaloga zählen Ganciclovir, Valganciclovir und Cidofovir. Die erste intrazelluläre Phosphorylierung wird bei ihnen von einem Ersatzenzym übernommen.

Während nach Transplantation eine CMV-Therapie prophylaktisch oder präemptiv standardisiert eingesetzt wird, wird der Einsatz antiviraler Substanzen bei nicht immunsupprimierten Patienten aufgrund der nachfolgend beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen restriktiv gehandhabt.

Ganciclovir kann aufgrund seiner Myelotoxizität mit Neutro- und Thrombopenie nur eingeschränkt bei Stammzelltransplantierten eingesetzt werden. Bei langfristiger Anwendung kann es eine Anämie verursachen. Im Gegensatz zu seinem Valinkonjugat Valganciclovir kann es nur parenteral verabreicht werden.

Cidofovir ist ebenfalls intravasal zu verabreichen und lediglich zur Behandlung der Cytomegalievirus-Retinitis bei AIDS-Patienten zugelassen. Dosisabhängig wirkt es nephrotoxisch.

Das Pyrophosphatanalogon Foscarnet-Natrium wird aufgrund nephrotoxischer Eigenschaften nur in Kombination mit Probenecid bei lebens- oder augenlichtbedrohlicher CMV-Erkrankung bei AIDS-Patienten infundiert. Als weitere Nebenwirkung verursacht es Elektrolytverschiebungen mit Hypokalzämien.

In der Diskussion befinden sich derzeit die präventive intravenöse Immunglobulingabe (IVIg) und die Gabe von spezifischem CMV-Immunglobulin. In der Transplantationsmedizin besteht als zusätzliche Therapieoption bei Reaktivierungen die Möglichkeit einer adoptiven Immuntherapie mit CMV-spezifischen CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen (Micklethwaite et al., 2008).

Ein Impfstoff steht momentan noch nicht zur Verfügung. Zwar wurden einige Vakzine in klinischen Studien erprobt, von diesen konnte jedoch noch keines die Zulassung erlangen.

1.2 Risikofaktoren von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen

Neben den bekannten Risikofaktoren von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen konnten Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) zeigen, dass die präoperative cerebrale Sauerstoffsättigung eng mit der kardiopulmonalen Funktion, der postoperativen Morbidität sowie Kurz- und Langzeitmortalität in Bezug steht.

Hierzu untersuchten die Autoren 1178 Patienten, die im Jahr 2008 in der Klinik für Herzchirurgie am UKSH Campus Lübeck operiert wurden. Die prognostische Bedeutung der präoperativen cerebralen Sauerstoffsättigung lag bei Betrachtung der gesamten Kohorte unter der des additiven EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) und wurde als vergleichbar mit der des NTproBNP und des hsTNT eingeschätzt. Bei Betrachtung von Hochrisikopatienten lag die Voraussagekraft über der der anderen Parameter. Als kritische Grenze wurde von Heringlake et al. eine cerebrale Sauerstoffsättigung von 50 Prozent beschrieben (Heringlake et al., 2011).

1.3 Fragestellung

Es ist bekannt, dass Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen ein deutlich erhöhtes Risiko einer postoperativen Infektion mit erhöhter Morbidität und Mortalität aufweisen (Kollef et al., 1997). Jedoch existieren nur wenige Studien, die die Folgen einer CMV-Infektion bei diesen Patienten untersuchen, obwohl CMV-Reaktivierungen bei intensivmedizinisch behandelten Patienten regelmäßig nachgewiesen wurden (Lopez Roa et al., 2015). In dieser Arbeit wird der Einfluss des präoperativen CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen untersucht. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist die latente Infektion mit CMV ein Risikofaktor für Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen? Welche Unterschiede bestehen beim Vergleich von CMV-seronegativen mit CMV-seropositiven Patienten im postoperativen Verlauf?
- Wie erklären sich Unterschiede und inwieweit hängen sie mit einer CMV-Reaktivierung zusammen? Gibt es Hinweise auf einen Kausalzusammenhang?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Datengrundlage

Diese Arbeit stützt sich auf die Publikation von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011). Das Patientenkollektiv der von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigten prospektiven Beobachtungsstudie umfasst alle Patienten, die im Jahr 2008 in der Klinik für Herzchirurgie am UKSH Campus Lübeck unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses operiert wurden. Das Mindestalter betrug 18 Jahre. Alle Patienten hatten schriftlich nach vorheriger Aufklärung in die Studienteilnahme eingewilligt. War dies aufgrund von Sedierung oder Intubation nicht möglich, wurde die Einwilligung zunächst von den nächsten Verwandten eingeholt und nachträglich durch den Patienten bestätigt.

Ziel der Arbeit von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) war die Beurteilung der prognostischen Bedeutung der präoperativ gemessenen cerebralen Sauerstoffsättigung. Hierzu dokumentierten die Autoren zahlreiche Kontrollvariablen, wie z. B. Vorerkrankungen, -medikation, physiologische Parameter, Laborparameter, sowie Daten zur Operation.

Postoperativ wurden folgende Outcome-Parameter erfasst:

- Länge des Aufenthalts in intensivmedizinischer Betreuung
- Dauer der mechanischen Beatmung
- Respiratorische Insuffizienz
- Reintubation
- Nierenersatztherapie
- Schlaganfall (modifizierte Rankin-Skala > 1)
- Linksherzversagen
- Myokardinfarkt
- Kardiopulmonale Wiederbelebung
- Major adverse events and complications score (MaCS) nach Schön et al. (Schön et al., 2009)
- 30-Tages-Mortalität
- 1-Jahres-Mortalität

Für den Einschluss in die Studie von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) kamen 1230 Patienten in Frage. 2 Patienten willigten nicht in die Teilnahme ein. 48 Patienten wurden nicht operiert. 2 Patienten wurden ausgeschlossen, da die präoperative cerebrale Sauerstoffsättigung nicht vorlag. Somit wurden 1178 Patienten eingeschlossen.

2.1.2 Datenerweiterung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Daten der Studie von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) bei allen reintubierten Patienten durch Analyse der Patientenakten um weitere postoperative Variablen ergänzt. Diese gliederten sich in drei Gruppen auf: Verlauf in den ersten 24 Stunden postoperativ, klinische Variablen im Zusammenhang mit der Reintubation, ergänzende Outcome-Parameter.

Verlauf in den ersten 24 Stunden postoperativ:

- Transfusionen: Anzahl von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, Gefrorenen Frischplasmen
- Medikation: Katecholamine Einzelgaben, Katecholamine Perfusor, Diuretika Einzelgaben
- Beginn einer Nierenersatztherapie

Klinische Variablen im Zusammenhang mit der Reintubation:

- Labor vor Reintubation: pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE, Hb, SpO₂, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Laktat, Glukose, O₂-Gabe, FiO₂
- Labor nach Reintubation: pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE, Hb, SpO₂, K⁺, Na⁺, Ca²⁺, Laktat, Glukose
- Keimnachweis vor Reintubation: Blut, Urin, Lungenmaterial
- Keimnachweis nach Reintubation: Blut, Urin, Lungenmaterial
- Abstand Reintubation zu Extubation und Operation
- Antibiose und Antimykotika während Reintubation

Ergänzende Outcome-Parameter:

- Transfusionen ab 24 Stunden postoperativ: Anzahl von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, Gefrorenen Frischplasmen
- Durchführung und Dauer einer nicht-invasiven Beatmung
- Anzahl der Reintubationen

2.2 Material

2.2.1 Proben

Von den Patienten aus der Studie von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) lagen präoperative EDTA-Plasmaproben vor, aus denen der CMV-Antikörperstatus bestimmt wurde.

Die EDTA-Plasma-Rückstellproben der reintubierten Patienten für die CMV-DNA-Analyse waren Reste von Kreuzblutproben. Sie wurden bis zur Untersuchung bei -20°C oder kälter gelagert.

2.2.2 Reagenzien

Serologie:

- Abbott Architect CMV IgG Assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Deutschland)

Nukleinsäureextraktion:

- NucliSens Lysis Buffer (Biomérieux, Boxtel, Niederlande)
- NucliSens Magnetic Extraction Reagents (Biomérieux)

TaqMan-Polymerasekettenreaktion:

- qPCR Core kit Reference: RT-QP73-05 (Eurogentec, Seraing, Belgien)
- CMV-Sonde (Eurogentec, Sequenz siehe Tabelle 1)
- CMV-Forward-Primer (Eurogentec, Sequenz siehe Tabelle 1)
- CMV-Reverse-Primer (Eurogentec, Sequenz siehe Tabelle 1)
- CRP-Sonde (Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland, Sequenz siehe Tabelle 1)
- CRP-Forward-Primer (TIB Molbiol, Berlin, Deutschland, Sequenz siehe Tabelle 1)
- CRP-Reverse-Primer (TIB Molbiol, Sequenz siehe Tabelle 1)
- Nuklease-freies Wasser (Promega, Mannheim, Deutschland)

Oligonukleotid	Sequenz 5'→3'
CMV	
- Forward-Primer	CCCTCAAGTATGGAGATGTGGTG
- Reverse-Primer	AGCGAATAAGATCCGTACCCTG
- Sonde	FAM-AACACCACCAAGTACCCCTATCGCGTG-TAMRA
CRP	
- Forward-Primer	CCTGACCAGCCTCTCTCATGC
- Reverse-Primer	VIC-TTTGGCCAGACAGGTAAGGGCCACC-TAMRA
- Sonde	TGCAGTCTTAGACCCACCC

Tabelle 1: Sequenzen der Primer und Sonden für CMV- und CRP-PCR-Nachweis. Entnommen aus Ziemann et al. (Ziemann et al., 2007, Tabelle 1).

2.2.3 Geräte und Zubehör

Serologie:

- Zentrifuge Rotanta 460 R (Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland)
- Abbott Architect Analyser (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Deutschland)

Nukleinsäureextraktion:

- Tischzentrifuge (Eppendorf, Hamburg, Deutschland)
- Vortexer Reax 2000 (Heidolph, Kehlheim, Deutschland)
- NucliSENS miniMag (Biomérieux, Boxtel, Niederlande)
- Thermomixer Compact (Eppendorf)
- Mikro-Schraubröhre 1,5 ml (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland)
- SafeSeal Reagiergefäß 1,5 ml (Sarstedt)
- Pipettenspitzen (Eppendorf)

TaqMan-Polymerasekettenreaktion:

- MicroAmp Fast 96-Well Reaction Plate 0,1 ml (Applied Biosystems, Foster City, California, USA)
- MicroAmp Optical Adhesive Film (PE Applied Biosystems)
- SafeSeal-Tips Professional Line (Biozym)
- Biosphere Pipettenspitzen mit Filter (Sarstedt)
- Sicherheitswerkbank Heraeus Herasafe (Kendro Laboratory Products GmbH, Hanau, Deutschland)
- StepOnePlus Real-Time PCR System (Applied Biosystems)

Sonstige:

- Eppendorf Research Pipetten (Eppendorf)
- Eppendorf Reference Pipetten (Eppendorf)

2.2.4 Software

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe der Softwareprogramme Microsoft Excel 2010 (Hersteller: Microsoft Corporation, Betriebssystem: Microsoft Windows) und IBM SPSS Statistics 21 (Hersteller: International Business Machines Corporation, Betriebssystem: Microsoft Windows) durchgeführt. Die Textverarbeitung erfolgte mithilfe von Microsoft Word 2010 (Hersteller: Microsoft Corporation, Betriebssystem: Microsoft Windows).

2.3 Methoden

2.3.1 Serologie

Der Antikörpernachweis erfolgte mithilfe des Abbott Architect CMV IgG Assay, einem chemilumineszierenden Mikropartikel-Immunoassay (CMIA). Dieser läuft vollautomatisiert im Abbott Architect Analyser und besteht aus zwei wesentlichen Schritten. Zunächst kommt es zur Bindung der im Serum vorhandenen Anti-CMV-IgG an die mit dem Laborvirusstamm AD 169 beschichteten paramagnetischen Mikropartikel. Nach dem Waschen werden akridiniummarkierte Maus-Antikörper hinzugegeben, die gegen humane Immunglobuline des Typs IgG gerichtet sind und an diese binden. Durch nachfolgend ergänzte Pre-Trigger- und Trigger-Lösungen kommt es zur Licht aussendenden Reaktion. Das Prinzip der Chemilumineszenz beruht auf der Emission sichtbaren Lichts als Folge des Auftretens von elektromagnetischer Strahlung bei chemischen Reaktionen. Die Ursache dafür stellt der Elektronenübergang von energetisch höheren Zuständen in weniger angeregte dar. Die Höhe der gemessenen relativen Lichteinheiten verhält sich direkt proportional zu der Menge von Anti-CMV-IgG in der Probe. Als negativ wurde eine Probe bewertet, deren Chemilumineszenzsignal kleiner als das durch Kalibrierung bestimmte Grenzwertsignal ausfiel.

2.3.2 Nukleinsäureextraktion

Zur DNA-Isolierung wird die zu untersuchende Probe mit einem Lysepuffer versetzt. Die Nukleinsäure wird durch das dabei eingesetzte Guanidinthiocyanat freigelegt. Nach einer zehnmütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur werden Silikapartikel hinzugefügt. Diese binden die Nukleinsäure, so dass die Nicht-Nukleinsäurepartikel ausgewaschen werden können. Auch hierzu erfolgt eine zehnmütige Inkubation bei Raumtemperatur, an die sich eine zweimütige Zentrifugation bei 1500-facher Erdbeschleunigung anschließt. Nach Zugabe eines Waschpuffers werden 500 µl des erhaltenen Reagenzes in spezielle Reaktionsgefäße überführt, die in den NucliSens miniMag eingesetzt werden. Nach Aktivierung des Magnetfeldes sammeln sich die an die Nukleinsäure gebundenen Silikapartikel an einer Gefäßwand, so dass der Überstand abgesaugt werden kann. Nach insgesamt fünffacher Wiederholung dieses Waschvorganges wird beim letzten Absaugen die gesamte Flüssigkeit mit Ausnahme der Silikapartikel eliminiert. In die Reagenzgefäße wird anschließend Elutionspuffer pipettiert. Dieser trennt die Nukleinsäure von den Silikapartikeln, die sich auf dem Boden des Gefäßes ansammeln. Im Thermoshaker wird das Reagenz für fünf Minuten bei 60°C und einer Geschwindigkeit von 1400 Umdrehungen je Minute inkubiert. Nach erneutem Einsetzen der Reaktionsgefäße in den Magnetständer kann die Flüssigkeit mit der extrahierten Nukleinsäure in ein neues Gefäß überführt werden. Es liegen 50 µl Template mit der extrahierten Nukleinsäure vor, von denen zweimal je 20 µl zur Durchführung der Polymerasekettenreaktion angesetzt werden.

2.3.3 Real-Time-Polymerasekettenreaktion

Die 1985 von Kary Mullis entwickelte Polymerasekettenreaktion zielt darauf ab, spezifische DNA-Zielsequenzen zu amplifizieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Reaktion zur Vervielfältigung eines für das CMV-Virus charakteristischen Genbereichs genutzt.

Nach Extraktion der Nukleinsäure werden von jeder Probe zweimal 20 µl Template angesetzt. Der Ansatz enthält außerdem 30 µl eines CMV-Mastermixes (siehe Anhang Tabelle 13). In den als Tubes bezeichneten Reaktionsgefäßen befindet sich somit ein Volumen von 50 µl.

Die PCR läuft automatisiert innerhalb des StepOnePlus Real-Time PCR Systems. Nach zehnjähriger Aktivierung der Hot Gold Star DNA-Polymerase bei 95°C folgen 41 Zyklen, in denen es zur exponentiellen Vermehrung der DNA kommt. Diese Zyklen umfassen jeweils zwei Reaktionsschritte. Zunächst wird die doppelsträngige DNA für 15 Sekunden bei 95°C erhitzt. Dadurch werden die beiden Einzelstränge voneinander getrennt. Der sich anschließende Schritt wird für eine Minute bei 60°C durchgeführt. Dabei kommt es zur Primeranlagerung, auch Hybridisierung oder Annealing genannt, und deren Elongation durch die DNA-Polymerase in 5'-3'-Richtung. Somit entstehen zur CMV-DNA komplementäre Stränge.

Die Menge der im Tube vorhandenen Ziel-DNA wird in Abständen von sieben Sekunden direkt gemessen. Dazu befindet sich eine mit zwei Fluoreszenzmarkern versehene DNA-Sonde im Reaktionsgefäß. Die Marker werden als Quencher und Reporter bezeichnet. Es werden der Quencher TAMRA mit dem Farbstoff Rhodamin sowie der Reporter FAM mit dem Farbstoff Fluoreszin eingesetzt. Die DNA-Sonde bindet innerhalb der Zielstrukturen an die Einzelstrang-DNA. Dabei liegen die beiden Fluoreszenzmarker so nah beieinander, dass durch Energieübertragung nur der Quencher ein Licht aussendet.

Wenn die die Primer verlängernde DNA-Polymerase auf die Sonde trifft, wird diese durch eine 5'-3'-Exonuklease-Aktivität gespalten. Dadurch verlieren die Fluoreszenzfarbstoffe ihre räumliche Nähe. Es kommt nicht mehr zur Energieübertragung vom Reporter auf den Quencher, so dass der Reporter selber ein Lichtsignal aussendet.

Die Stärke der Reporter-Lichtemission steigt proportional zur gebildeten DNA-Menge an. Die Messung führt eine CCD-Kamera (Charge-coupled Device) innerhalb des Systems durch. Am Ende der PCR wird für jedes Reaktionsgefäß ein

Ct-Wert (cycle threshold) angegeben. Dieser Wert beschreibt den Teil der Wachstumskurve, in dem der Anstieg der Ziel-DNA erstmals exponentiell ausfällt. Er steht somit für den Zyklusabschnitt, in dem das exponentielle Wachstum beginnt. Fiel der Ct-Wert kleiner als 41 aus, kam es zu einer DNA-Amplifikation und ein DNA-positives Ergebnis lag vor. Wenn die beiden Ansätze einer Probe ein positives und ein negatives Ergebnis aufwiesen, wurde die Testung wiederholt. Eine CMV-DNAämie wurde diagnostiziert, wenn wenigstens zwei Probenansätze positiv ausfielen.

Neben der Untersuchung auf CMV-DNA wurde in jedem Tube eine Amplifikation des Genabschnitts für das C-reaktive Protein vorgenommen. Hierbei wurden der Quencher TAMRA und der Reporter VIC eingesetzt. Diese Messung diente als interne Qualitätskontrolle.

2.4 Statistische Auswertung

Die Analysen wurden mithilfe von Softwareprogrammen durchgeführt. Da die Daten, wie anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests ersichtlich wurde, nicht normalverteilt waren, erfolgt deren Angabe mittels Median und Quartilsabstand. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgesetzt. Vergleiche von univariaten Vorhersagewerten zwischen Patientengruppen wurden mittels zweiseitigem Chi-Quadrat-Test mit Yates Korrektur für kategorische Kenngrößen sowie Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen durchgeführt. In die logistische Regressionsanalyse wurden alle potentiellen Risikofaktoren einbezogen, die beim Vergleich der Gruppen CMV-seronegativ und CMV-seropositiv einen p-Wert unter 0,1 aufwiesen.

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss des CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf

3.1.1 Patienten und CMV-Serostatus

In der anästhesiologischen Datenbank fanden sich Datensätze von 1178 Patienten aus der Studie von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011). Insgesamt wurden 195 dieser Patienten ausgeschlossen (siehe Abbildung 2). Bei 190 Patienten waren keine präoperativen Proben verfügbar, so dass der CMV-Serostatus nicht bestimmt werden konnte. Zusätzlich war bei weiteren vier Patienten eine Datenkontrolle durch Akteneinsicht nicht möglich und bei einer Patientin der CMV-Serostatus nicht eindeutig beurteilbar, da sie vor Entnahme der Blutprobe bereits Bluttransfusionen erhalten hatte. Insgesamt konnten 983 Patienten hinsichtlich des Einflusses des CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf untersucht werden. Von diesen waren 365 Patienten (37 %) CMV-seronegativ und 618 Patienten (63 %) CMV-seropositiv.

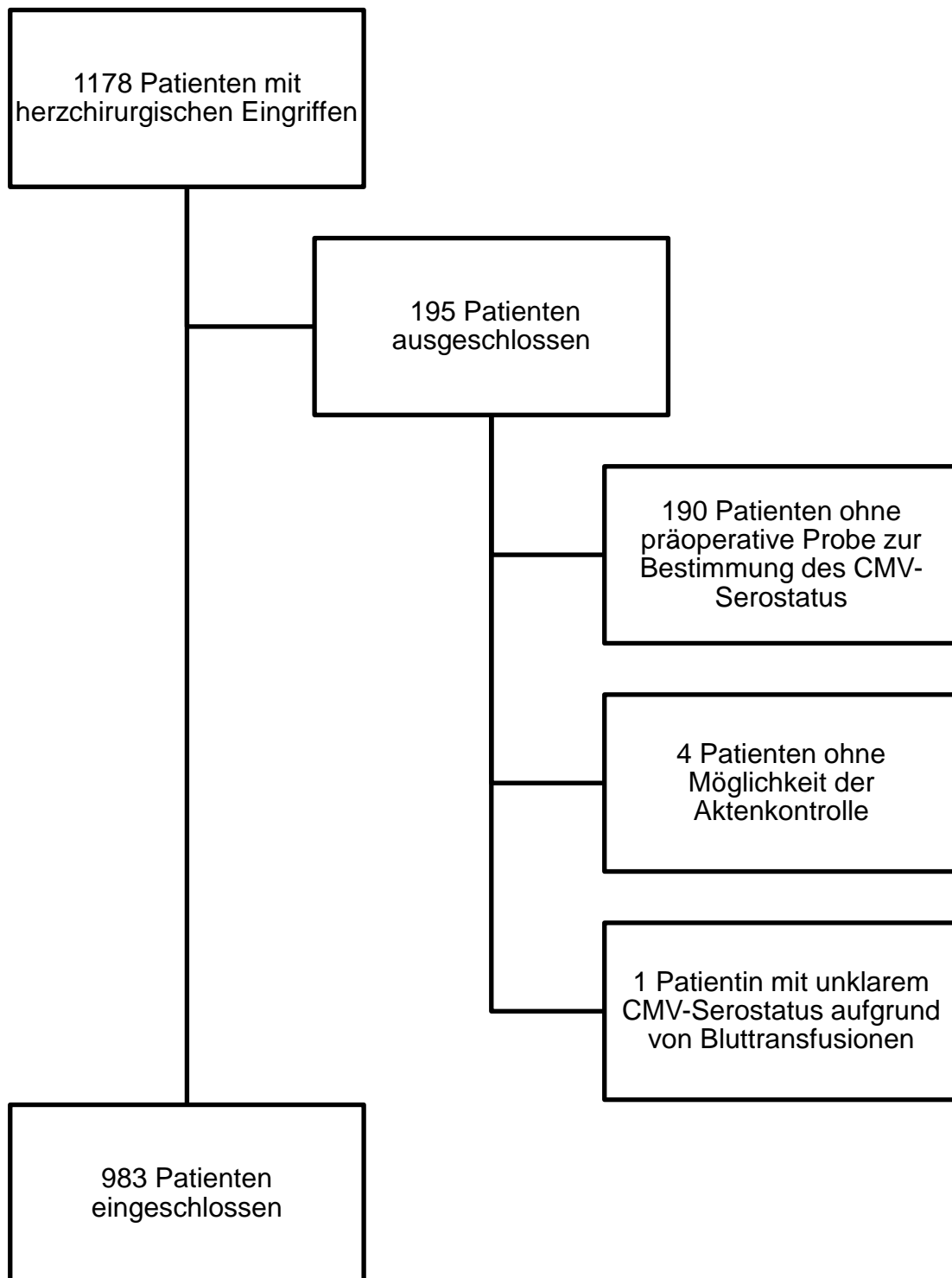


Abbildung 2: Patienten zur Untersuchung des Einflusses des CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf. Die Ausgangspopulation von 1178 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen entstammte der Studie von Heringlake et. al. (Heringlake et al., 2011).

3.1.2 Prä- und intraoperative Kontrollvariablen

Keine der untersuchten prä- und intraoperativen Kontrollvariablen wies nach Korrektur mit der Bonferroni-Holm-Methode einen signifikanten Unterschied zwischen CMV-seronegativen und CMV-seropositiven Patienten auf (siehe Tabelle 2). Nicht-signifikante Trends fanden sich für folgende Merkmale CMV-seropositiver Patienten: ein höherer Anteil an Frauen ($p = 0,015$), häufigerer arterieller Bluthochdruck ($p = 0,009$), vorherige Herzoperationen ($p = 0,019$) sowie Einnahme des Antiarrhythmikums Amiodaron ($p = 0,032$). Des Weiteren wurden CMV-seropositive Patienten anhand des ASA-Wertes tendenziell als kränker ($p = 0,016$) eingeschätzt, ihre Operationen waren dringlicher ($p = 0,031$) und koronararterielle Bypässe ($p = 0,027$) häufiger.

	CMV- seronegativ	CMV- seropositiv	Signifikanz
Patienten	365 (37,1 %)	618 (62,9 %)	
Demografische Daten			
Alter in Jahren	69 (60/74)	68 (59/74)	$p = 0,424$
Frauen	86 (23,6 %)	190 (30,7 %)	$p = 0,015$
Männer	279 (76,4 %)	428 (69,3 %)	
BMI in kg/m ²	27 (25/30)	27 (25/31)	$p = 0,066$
Vorerkrankungen			
Hyperlipidämie	213 (58,4 %)	367 (59,4 %)	$p = 0,751$
Arterielle Hypertonie	293 (80,3 %)	535 (86,6 %)	$p = 0,009$
Pulmonale Hypertonie	16 (4,4 %)	35 (5,7 %)	$p = 0,382$
Diabetes mellitus	103 (28,2%)	185 (29,9 %)	$p = 0,568$
Karotisstenose	4 (1,1 %)	14 (2,3 %)	$p = 0,186$
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	28 (7,7 %)	39 (6,3 %)	$p = 0,413$
Schlaganfall ¹	8 (2,2 %)	12 (1,9 %)	$p = 0,788$
Angina pectoris	176 (48,2 %)	336 (54,4 %)	$p = 0,062$
Myokardinfarkt	88 (24,1 %)	151 (24,4 %)	$p = 0,909$

Herzdekompensation	33 (9 %)	78 (12,6 %)	p = 0,087
Herzvoroperation	42 (11,5 %)	44 (7,1 %)	p = 0,019
Stenose des linken koronaren Hauptstamms	64 (17,5 %)	111 (18,5 %)	p = 0,711
Dialysepflichtige	4 (1,1 %)	11 (1,8 %)	p = 0,398
Niereninsuffizienz			
Infektiöse Erkrankungen	27 (7,4 %)	32 (5,3 %)	p = 0,193
Aktive Endokarditis	8 (2,2 %)	11 (1,8 %)	p = 0,650
Pneumonie / Bronchitis	3 (0,8 %)	4 (0,6 %)	p = 0,753
COPD	33 (9 %)	55 (8,9 %)	p = 0,940
Lungenerkrankung ²	11 (3 %)	17 (2,8 %)	p = 0,811
Raucher ³	83 (22,7 %)	134 (21,7 %)	p = 0,699
Vormedikation			
Betablocker	217 (59,5 %)	356 (57,6 %)	p = 0,570
Amiodaron	12 (3,3 %)	8 (1,3 %)	p = 0,032
Antiarrhythmika	6 (1,9 %)	7 (1,1 %)	p = 0,498
Diuretika	160 (43,8 %)	292 (47,2 %)	p = 0,299
Renin-Angiotensin- Aldosteron-Antagonisten	234 (64,1 %)	402 (65 %)	p = 0,766
Nitrate per os	44 (12,1 %)	76 (12,3 %)	p = 0,910
Nitrate intravenös	14 (3,8 %)	40 (6,5 %)	p = 0,080
Digitalis	37 (10,1 %)	48 (7,8 %)	p = 0,201
Blutfettsenkende Medikamente	191 (52,3 %)	296 (47,9 %)	p = 0,179
Heparin	109 (29,9 %)	196 (31,7 %)	p = 0,544
Warfarin	23 (6,3 %)	39 (6,3 %)	p = 0,995
Clopidogrel	51 (14 %)	76 (12,3 %)	p = 0,449
Aspirin	195 (53,4 %)	340 (55 %)	p = 0,628
Clonidin	3 (0,8 %)	7 (1,1 %)	p = 0,639
Calciumantagonisten	62 (17 %)	116 (18,8 %)	p = 0,483
Direkte Vasodilatoren	6 (1,6 %)	23 (3,7 %)	p = 0,063
ICD / SM	14 (3,8 %)	27 (4,4 %)	p = 0,686

Laboranalysen			
NTproBNP in pg/ml	465 (150/1352)	503 (159/1472)	p = 0,742
hsTNT in ng/dl	14 (7/34)	14 (8/33)	p = 0,385
Plasmakreatinin in mg/dl	0,9 (0,8/1,1)	0,9 (0,8/1,1)	p = 0,427
eGFR in ml/min/1,73m ²	80 (64/98)	80 (63/99)	p = 0,735
Hämoglobin in g/l	136 (125/146)	135 (122/146)	p = 0,510
Hämatokrit in %	39 (36/42)	39 (36/42)	p = 0,665
Physiologische Werte			
MAP in mmHg	95 (87/105)	95 (87/103)	p = 0,577
HF in Schläge/min	69 (62/81)	69 (63/80)	p = 0,684
SaO ₂ bei Raumluft in %	97 (96/98)	97 (95/98)	p = 0,345
Präoperative			
Risikoadjustierung			
ASA (n = 948)			p = 0,016
ASA I	4 (1,1 %)	0 (0 %)	
ASA II	13 (3,7 %)	12 (2 %)	
ASA III	309 (87,8 %)	534 (88,7 %)	
ASA IV	26 (7,4 %)	56 (9,3 %)	
Additiver EuroScore	6 (4/8)	6 (3/8)	p = 0,600
NYHA III/IV	145 (39,7 %)	252 (40,8 %)	p = 0,746
LVEF < 30 %	21 (5,8 %)	24 (3,9 %)	p = 0,175
LVEF < 50 %	91 (25,9 %)	144 (23,3 %)	p = 0,563
Kreislaufunterstützung ⁴	11 (3 %)	19 (3,1 %)	p = 0,957
Mechanische Beatmung	1 (0,3 %)	7 (1,1 %)	p = 0,148
SCO ₂ min-ox ≤ 50 %	28 (7,7 %)	36 (5,8 %)	p = 0,257
Operationsverfahren			
Koronararterieller Bypass	232 (63,6 %)	435 (70,4 %)	p = 0,027
Andere Herzoperation	133 (36,4 %)	183 (29,6 %)	

Operationsdringlichkeit			p = 0,039
Elektiv	341 (93,4 %)	552 (89,6 %)	
< 12 Stunden und Notfalleingriff	24 (6,6 %)	66 (10,7 %)	
Intraoperativer Verlauf			
Operationsdauer in min	250 (209/306)	247 (210/295)	p = 0,554
Dauer des kardiopulmonalen Bypasses in min	109 (87/149)	107 (88/137)	p = 0,364
Dauer der Aortenklemme in min	87 (68/114)	84 (68/108)	p = 0,145

Tabelle 2: Vergleich von prä- und intraoperativen Kontrollvariablen anhand des CMV-Serostatus. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: ¹ vorausgegangener ischämischer cerebraler Infarkt oder hämorrhagischer Schlaganfall (modifizierte Rankin-Skala > 1); ² andere Lungenerkrankung außer den bisher erwähnten; ³ Patient hat in den letzten beiden Monaten geraucht; ⁴ durch intravenöse Inotropika, Vasopressoren oder intraaortale Gegenpulsation.

3.1.3 Outcome-Parameter

CMV-seropositive Patienten wurden postoperativ häufiger reintubiert als CMV-seronegative Patienten (10 % versus 4 %, $p = 0,001$, Details siehe Tabelle 3).

	CMV-seronegativ	CMV-seropositiv	Signifik.
Patienten	365 (37,1 %)	618 (62,9 %)	
Dauer intensivmedizinischer Betreuung in Tagen	3 (2/5)	3 (2/5)	$p = 0,797$
Dauer mechanischer Beatmung in Stunden	6 (6/6)	6 (6/6)	$p = 0,216$
Respiratorische Insuffizienz	53 (14,5 %)	120 (19,4 %)	$p = 0,051$
Reintubation	14 (3,8 %)	59 (9,5 %)	$p = 0,001$
Nierenersatztherapie	30 (8,2%)	69 (11,2 %)	$p = 0,138$
Schlaganfall ¹	6 (1,6 %)	8 (1,3 %)	$p = 0,655$
Linksherzversagen	17 (4,7 %)	39 (6,3 %)	$p = 0,280$
Myokardinfarkt	4 (1,1 %)	2 (0,3 %)	$p = 0,133$
Kardiopulmonale Reanimation	11 (3 %)	14 (2,3 %)	$p = 0,477$
30-Tages-Mortalität	11 (3 %)	24 (3,9 %)	$p = 0,576$
1-Jahres-Mortalität	25 (6,8 %)	52 (8,4 %)	$p = 0,378$
MaCS-Score			$p = 0,065$
MaCS = 0	312 (85,8 %)	502 (81,2 %)	
MaCS = 1	36 (9,9 %)	71 (11,5 %)	
MaCS = 2	17 (4,7 %)	32 (5,2 %)	
MaCS = 3	0 (0 %)	12 (1,9 %)	
MaCS = 4	0 (0 %)	1 (0,1 %)	

Tabelle 3: Vergleich von Outcome-Parametern zwischen CMV-seropositiven und CMV-seronegativen Patienten. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: ¹ ischämischer cerebraler Infarkt oder hämorrhagischer Schlaganfall (modifizierte Rankin-Skala > 1); Signifik., Signifikanz.

3.1.4 Risikofaktoren für postoperative Reintubation

Folgende Kontrollvariablen waren in der univariaten Analyse auf dem Signifikanzniveau $p = 0,1$ unterschiedlich zwischen CMV-seropositiven und CMV-seronegativen Patienten (siehe Tabelle 2) und wurden zusätzlich zum CMV-Serostatus in die logistische Regressionsanalyse einbezogen: Geschlecht, BMI, arterielle Hypertonie, Angina pectoris, präoperative Herzdekompensation, Herzvoroperation, Vortherapie mit Amiodaron, intravenöse Vortherapie mit Nitraten, Vortherapie mit direkten Vasodilatoren, ASA-Klassifikation, OP-Verfahren, Operationsdringlichkeit.

Bei fünf Variablen bestätigte die logistische Regressionsanalyse eine Korrelation mit dem postoperativen Reintubationsrisiko ($p < 0,05$, siehe Tabelle 4). Das Reintubationsrisiko wird durch vier dieser Variablen erhöht. Dazu zählen ein positiver CMV-Serostatus, eine arterielle Hypertonie, eine präoperative Herzdekompensation sowie die Notwendigkeit eines Notfalleingriffs. Dementgegen senkt ein höherer Body Mass Index das Risiko, reintubiert zu werden.

	Signifikanz	Odds Ratio
CMV-seropositiv	$p = 0,003$	2,70 (1,40-5,20)
BMI	$p = 0,001$	0,89 (0,83-0,95)
Arterielle Hypertonie	$p = 0,026$	3,39 (1,16-9,97)
Herzdekompensation	$p = 0,004$	2,54 (1,36-4,75)
< 12 h und Notfalleingriff	$p < 0,001$	3,75 (1,91-7,34)

Tabelle 4: Risikofaktoren für eine postoperative Reintubation. Resultate der logistischen Regressionsanalyse.

3.1.5 Gründe der postoperativen Reintubation

Es konnte für 41 Patienten ein Reintubationsgrund ermittelt werden (Details siehe Tabelle 5). Bei 32 Patienten war keine entsprechende Aktennotiz auffindbar. Aufgrund der geringen Fallzahl waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant ($p = 0,77$ für Chi-Quadrat-Test).

	CMV-seronegativ		CMV-seropositiv	
	Absolut	Relativ	Absolut	Relativ
Patientenzahl	14		59	
Grund fehlend	5		27	
Grund ersichtlich	9	100 %	32	100 %
- Sekretstau	2	22,2 %	4	12,5 %
- Reanimation	1	11,1 %	4	12,5 %
- Sepsis	0	0 %	1	3,1 %
- Pneumonie	3	33,3 %	16	50,0 %
- Reoperation	3	33,3 %	7	21,9 %

Tabelle 5: Reintubationsgründe aufgegliedert nach CMV-Serostatus.

3.2 Zusammenhang von Reintubation und aktiver CMV-Infektion

3.2.1 Patienten und Proben

Für 72 der 73 Patienten (98,6 %) mit postoperativer Reintubation waren perioperativ entnommene EDTA-Plasma-Rückstellproben vorhanden, die auf CMV-DNA untersucht werden konnten. Lediglich ein Patient konnte aufgrund fehlender Proben in die Auswertung nicht einbezogen werden (siehe Abbildung 3).

Insgesamt wurden 198 Rückstellproben untersucht. Davon lagen 113 vor und 85 nach Reintubation. Die Spannweite der pro Patient vorliegenden Proben erstreckte sich von minimal einer Probe bei 19 Patienten bis maximal 13 Proben bei einem Patienten. Der Median lag bei zwei Proben.

Der Abstand zwischen zwei Proben betrug im Median 6,5 Tage. Die Mehrzahl der Proben lag zeitlich nah zur Reintubation (Details siehe Tabelle 6).

	Anzahl Patienten	Median (25./75. Quartile) in Tagen	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen
Abstand Reintubation zu				
- letzter Probe davor	69	2,0 (0/4,0)	0	13
- erster Probe danach	45	1,0 (3,0/7,0)	1	23
Abstand zwischen zwei Proben	53	6,5 (4,8/9,0)	1,5	23

Tabelle 6: Abstände der Proben zur Reintubation und voneinander.

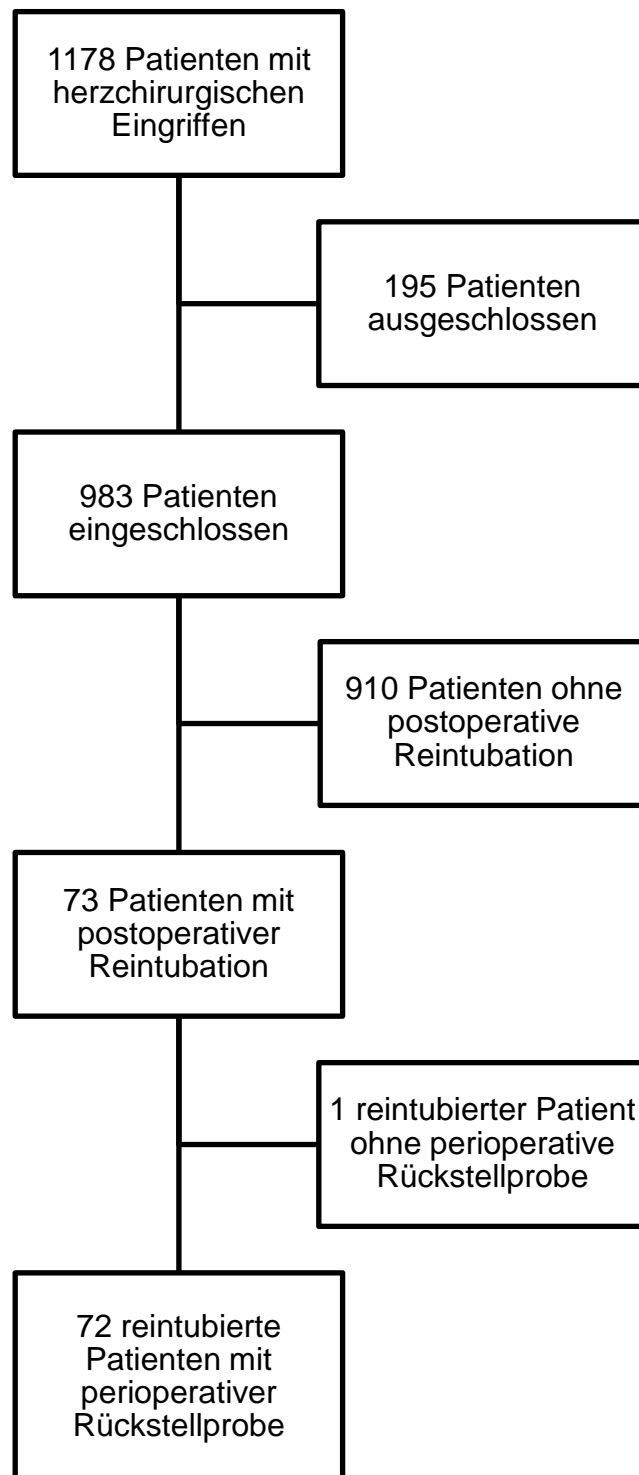


Abbildung 3: Patienten zur Untersuchung des Verhältnisses von aktiver CMV-Infektion und Reintubation. Die Ausgangspopulation von 1178 Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen entstammte der Studie von Heringlake et. al. (Heringlake et al., 2011).

3.2.2 Nachweis von CMV-DNA

Von 198 EDTA-Serum-Rückstellproben waren 145 Proben CMV-DNA-negativ und 53 Proben CMV-DNA-positiv. Während alle 39 Proben der 14 CMV-seronegativen Patienten auch CMV-DNA-negativ waren, ließ sich bei 23 von 58 CMV-seropositiven Patienten (39,7 %) CMV-DNA nachweisen (Details siehe Tabelle 7). Bei den CMV-seropositiven Patienten lagen der Median und das Minimum bei null CMV-DNA-positiven Proben, das Maximum bei zehn CMV-DNA-positiven Proben.

	CMV-seronegativ	CMV-seropositiv	
CMV-DNA-negativ	14 (19,4 %)	35 (48,6 %)	49 (68,1 %)
CMV-DNA-positiv	0 (0 %)	23 (31,9 %)	23 (31,9 %)
	14 (19,4 %)	58 (80,6 %)	72 (100 %)

Tabelle 7: CMV-DNA-Nachweis bei reintubierten Patienten. Nur bei CMV-seropositiven Patienten ließ sich CMV-DNA nachweisen (p = 0,004 im Vergleich zu CMV-seronegativen Patienten).

3.2.3 Zusammenhang von CMV-DNA-Nachweis und Reintubation

Es wurden Proben von 69 Patienten vor Reintubation getestet. Sieben Patienten hatten bereits vor Ihrer Reintubation ein positives CMV-DNA-Messergebnis.

Bei 19 von 45 Patienten ließ sich nach Reintubation CMV-DNA im Blut nachweisen. Drei dieser Patienten waren vor und nach Reintubation CMV-DNA-positiv.

Der mediane Abstand der ersten positiven Probe nach Reintubation zur Reintubation betrug neun Tage, der ersten positiven Probe nach Operation zur Operation 12,5 Tage (Details siehe Tabelle 8).

	Anzahl Patienten	Median (25./75. Quartile) in Tagen	Minimum in Tagen	Maximum in Tagen
Abstand Reintubation zu				
- erster positiver Probe vor Reintubation	7	5 (2/20)	1	26
- erster positiver Probe nach Reintubation	19	9 (4/12)	1	23
Abstand Operation zu				
- erster positiver Probe vor Operation	3	0 (0/-)	0	16
- erster positiver Probe nach Operation	23	12,5 (9/17)	2	25

Tabelle 8: Abstände der ersten CMV-DNA-positiven Probe vor und nach Reintubation bzw. Operation zu Reintubation bzw. Operation.

In einem Intervall von drei Tagen vor bis drei Tage nach Reintubation wurden Proben bei 60 Patienten untersucht. Bei 55 dieser Patienten (91,7 %) war die Testung auf CMV-DNA negativ. Bei fünf der 60 Patienten (8,3 %) konnte CMV-DNA nachgewiesen werden. Davon waren ein Patient nur vor Reintubation, drei Patienten nur nach Reintubation und ein Patient vor und nach Reintubation CMV-DNA-positiv.

3.2.4 Prä- und intraoperative Kontrollvariablen

Nach Korrektur für multiples Testen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen CMV-seronegativen Patienten, CMV-seropositiven, aber CMV-DNA-negativen Patienten und CMV-seropositiven, CMV-DNA-positiven Patienten gefunden werden (siehe Tabelle 9). Es gab folgende Trends: ein geringerer präoperativer Diuretikagebrauch ($p = 0,032$) bei CMV-seronegativen Patienten und ein höherer BMI bei CMV-seropositiven, aber CMV-DNA-negativen Patienten ($p = 0,005$). Während die Mediane des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Bypassdauer sowie der Anteil der Patienten mit niedriger cerebraler Sauerstoffsättigung ($ScO_{2min-ox}$) zwischen CMV-seronegativen und CMV-seropositiven Patienten nahezu identisch waren, gab es einen Trend zu einem geringeren mittleren arteriellen Druck ($p = 0,022$), einem höheren Anteil von Patienten mit einer niedrigen cerebralen Sauerstoffsättigung ($p = 0,038$) sowie einer längeren Dauer des kardiopulmonalen Bypasses ($p = 0,013$) bei CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis im Vergleich zu CMV-seropositiven Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis.

	CMV- seronegativ ohne CMV- DNA- Nachweis	CMV- seropositiv ohne CMV- DNA- Nachweis	CMV- seropositiv mit CMV- DNA- Nachweis	Signifik.
Patienten	14 (19,2 %)	35 (48,5 %)	23 (31,9 %)	
Demografische Daten				
Alter in Jahren	70 (65/78)	70 (63/74)	72 (67/76)	$p = 0,323$
Frauen	3 (21,4 %)	10 (28,6 %)	7 (30,4 %)	$p = 0,830$
Männer	11 (78,6 %)	25 (71,4 %)	16 (69,6 %)	
BMI in kg/m ²	23 (21/25)	28 (24/32)	24 (23/27)	$p = 0,005$
Vorerkrankungen				
Hyperlipidämie	8 (57,1 %)	25 (71,4 %)	11 (47,8 %)	$p = 0,186$
Arterielle Hypertonie	13 (92,9 %)	31 (88,6 %)	22 (95,7 %)	$p = 0,624$

Pulmonale Hypertonie	1 (7,1 %)	3 (8,6 %)	0	p = 0,363
Diabetes mellitus	6 (42,9 %)	19 (54,3 %)	9 (39,1 %)	p = 0,494
Karotisstenose	0	0	0	
pAVK	2 (14,3 %)	2 (5,7 %)	1 (4,3 %)	p = 0,475
Schlaganfall ¹	1 (7,1 %)	1 (2,9 %)	1 (4,3 %)	p = 0,793
Angina pectoris	4 (28,6 %)	19 (54,3 %)	13 (56,5 %)	p = 0,200
Myokardinfarkt	4 (28,6 %)	10 (28,6 %)	7 (30,4 %)	p = 0,987
Herzdekompensation	4 (28,6 %)	9 (25,7 %)	5 (21,7 %)	p = 0,889
Herzvoroperation	2 (14,3 %)	5 (14,3 %)	2 (8,7 %)	p = 0,800
Stenose linker Koronarhauptstamm	3 (21,4 %)	10 (29,4 %)	3 (13,0 %)	p = 0,347
Dialysepflichtige	0	1 (2,9 %)	2 (8,7 %)	p = 0,379
Niereninsuffizienz				
Infektionserkrankung	1 (7,1 %)	4 (11,4 %)	5 (21,7 %)	p = 0,388
Aktive Endokarditis	0	2 (5,7 %)	3 (13,0 %)	p = 0,294
Pneumonie / Bronchitis	0	1 (2,9 %)	1 (4,3 %)	p = 0,737
COPD	3 (21,4 %)	4 (11,4 %)	5 (21,7 %)	p = 0,510
Lungenerkrankung ²	1 (7,1 %)	2 (5,7 %)	0	p = 0,468
Raucher ³	3 (21,4 %)	7 (20,0 %)	3 (13,0 %)	p = 0,745
Vormedikation				
Betablocker	6 (42,9 %)	18 (51,4 %)	16 (69,6 %)	p = 0,225
Amiodaron	0	0	0	
Antiarrhythmika	0	1 (2,9 %)	0	p = 0,585
Diuretika	3 (21,4 %)	19 (54,3 %)	15 (65,2 %)	p = 0,032
RAA-Antagonisten	7 (30,0 %)	24 (68,6 %)	15 (65,2 %)	p = 0,467
Nitrate per os	1 (7,1 %)	7 (20,0 %)	1 (4,3 %)	p = 0,168
Nitrate intravenös	0	3 (8,6 %)	1 (4,3 %)	p = 0,474
Digitalis	1 (7,1 %)	2 (5,7 %)	1 (4,3 %)	p = 0,936
Blutfettsenker	6 (42,9 %)	17 (48,6 %)	7 (30,4 %)	p = 0,389
Heparin	2 (14,3 %)	17 (48,6 %)	9 (39,1 %)	p = 0,084
Warfarin	1 (7,1 %)	2 (5,7 %)	1 (4,3 %)	p = 0,936
Clopidogrel	2 (14,3 %)	3 (8,6 %)	1 (4,3 %)	p = 0,568

Aspirin	4 (28,6 %)	22 (62,9 %)	12 (52,2 %)	p = 0,094
Clonidin	0	1 (2,9 %)	0	p = 0,585
Calciumantagonisten	1 (7,1 %)	6 (17,1 %)	2 (8,7 %)	p = 0,506
Dir. Vasodilatoren	0	1 (2,9 %)	0	p = 0,585
ICD / SM	0	3 (8,6 %)	0	p = 0,191
Laboranalysen				
NTproBNP in pg/ml	1901 (1025/4926)	1263 (417/3530)	2046 (685/4844)	p = 0,598
hsTNT in ng/dl	36 (16/629)	37 (10/89)	27 (10/155)	p = 0,754
Kreatinin in mg/dl	1 (0,8/1,3)	1 (0,9/1,3)	1 (0,9/1,7)	p = 0,965
eGFR in ml/min/1,73m ²	80 (46/98)	69 (59/92)	68 (41/93)	p = 0,836
Hämoglobin in g/l	129 (114/144)	129 (119/141)	125 (107/142)	p = 0,838
Hämatokrit in %	0,39 (0,34/0,42)	0,37 (0,35/0,41)	0,36 (0,33/0,42)	p = 0,693
Physiologische Werte				
MAP in mmHg	95 (74/101)	100 (90/107)	90 (83/95)	p = 0,022
HF in Schläge/min	81 (66/100)	78 (72/86)	75 (63/84)	p = 0,877
SaO ₂ bei Raumluft in %	96 (94/97)	97 (95/97)	96 (95/97)	p = 0,809
Präoperative Risikoadjustierung				
ASA				p = 0,420
ASA I	0	0	0	
ASA II	0	0	0	
ASA III	10 (71,4 %)	28 (87,5 %)	18 (81,8 %)	
ASA IV	4 (28,6 %)	4 (12,5 %)	4 (18,2 %)	
Additiver EuroScore	6,5 (5/9)	5 (3/9)	6 (4/9)	p = 0,696
NYHA III/IV	6 (42,9 %)	15 (42,9 %)	14 (60,9 %)	p = 0,362
LVEF < 30 %	1 (7,1 %)	3 (8,6 %)	4 (17,4 %)	p = 0,504

LVEF < 50 %	6 (42,9 %)	7 (20,0 %)	8 (34,8 %)	p = 0,218
Kreislaufunterstützung ⁴	1 (7,1 %)	3 (8,6 %)	2 (8,7 %)	p = 0,984
Mechanische Beatmung	0	0	1 (4,3 %)	p = 0,340
SCO ₂ min-ox ≤ 50 %	2 (14,3 %)	2 (5,7 %)	7 (30,4 %)	p = 0,038
Operationsverfahren				p = 0,235
Koronarer Bypass	8 (57,1 %)	24 (68,6 %)	19 (82,6 %)	
Andere Herzoperation	6 (42,9 %)	11 (31,4 %)	4 (17,4 %)	
Operations- dringlichkeit				p = 0,630
Elektiv	10 (71,4 %)	28 (80,0 %)	16 (69,6 %)	
< 12 Stunden und Notfalleingriff	4 (28,6 %)	7 (20,0 %)	7 (30,4 %)	
Intraoperativer Verlauf				
Dauer Operation in min	279 (235/359)	258 (219/301)	349 (245/455)	p = 0,054
Dauer Kardiopulmonal- Bypass in min	133 (100/189)	107 (91/146)	169 (107/200)	p = 0,013
Dauer Aortenklammer in min	86 (78/155)	83 (71/113)	121 (76/148)	p = 0,209

Tabelle 9: Vergleich von prä- und intraoperativen Kontrollvariablen von CMV-seronegativen Patienten, CMV-seropositiven Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis und CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: ¹ vorausgegangener ischämischer cerebraler Infarkt oder hämorrhagischer Schlaganfall (modifizierte Rankin-Skala > 1); ² andere Lungenerkrankung außer den bisher erwähnten; ³ Patient hat in den letzten beiden Monaten geraucht; ⁴ durch intravenöse Inotropika, Vasopressoren oder intraaortaler Gegenpulsation; dir., direkte; Signifik., Signifikanz.

3.2.5 Verlauf in den ersten 24 Stunden postoperativ

Die Häufigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ war nicht signifikant unterschiedlich zwischen CMV-seronegativen und CMV-seropositiven Patienten (21 % versus 17 %, $p = 0,71$). In der Gruppe der CMV-seropositiven Patienten war eine Nierenersatztherapie hingegen signifikant mit dem Nachweis von CMV-DNA assoziiert ($p = 0,001$, Details siehe Tabelle 10).

Parameter	CMV-seronegativ ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv mit CMV-DNA-Nachweis	Signifik.
Patienten	14 (19,2 %)	35 (48,6 %)	23 (31,9 %)	
Transfusionen				
EK	2 (0/5)	2 (0/2)	2 (1/4)	$p = 0,338$
TK	0 (0/1)	0 (0/0)	0 (0/1)	$p = 0,243$
FFP	2 (0/5)	0 (0/0)	0 (0/4)	$p = 0,017$
Medikation				
Katecholamine Eg.	2 (14,3 %)	1 (2,9 %)	2 (8,7 %)	$p = 0,336$
Katecholamine Perf.	13 (92,9 %)	34 (97,1 %)	22 (95,7 %)	$p = 0,793$
Diuretika Eg.	9 (64,3 %)	24 (68,6 %)	13 (56,5 %)	$p = 0,646$
Sonstiges				
Nierenersatztherapie	3 (21,4 %)	1 (2,9 %)	9 (40,9 %)	$p = 0,001$

Tabelle 10: Vergleich von VerlaufsvARIABLEN in den ersten 24 Stunden postoperativ zwischen CMV-seronegativen Patienten, CMV-seropositiven Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis und CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: Eg., Einzelgabe; Perf., Perfusor; Signifik., Signifikanz.

3.2.6 Klinische Variablen im Zusammenhang mit der Reintubation

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen bezüglich der hier untersuchten Variablen (siehe Tabelle 11). Folgende Trends lagen vor: mehr Keimnachweise vor ($p = 0,040$) und niedrigerer Blutzucker nach Reintubation ($p = 0,003$) bei CMV-seropositiven, CMV-DNA-positiven Patienten.

Parameter	CMV-seronegativ ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv mit CMV-DNA-Nachweis	Signifik.
Patienten	14 (19,2 %)	35 (48,6 %)	23 (31,9 %)	
Art. / kap. BGA vor RI				
pH	7,4 (7,2/7,4)	7,3 (7,2/7,4)	7,4 (7,2/7,4)	$p = 0,683$
pCO ₂ in mmHg	53 (35/64)	41 (37/60)	38 (31/59)	$p = 0,271$
pO ₂ in mmHg	78 (60/90)	82 (65/114)	80 (70/101)	$p = 0,947$
HCO ₃ ⁻ in mmol/l	23 (22/25)	22 (20/23)	22 (20/23)	$p = 0,803$
BE in mmol/l	-2,6 (-4,3/0,4)	-3,5 (-5,1/-1,4)	-2,3 (-5,5/-0,6)	$p = 0,597$
Hb in g/dl	9,8 (9,4/10,9)	9,9 (9,4/10,5)	10 (9,4/10,7)	$p = 0,970$
SpO ₂ in %	92 (88/96)	94 (91/98)	96 (91/98)	$p = 0,824$
K ⁺ in mmol/l	4,7 (4,5/4,9)	4,7 (4,5/4,9)	4,6 (4,4/4,9)	$p = 0,767$
Na ⁺ in mmol/l	140 (140/144)	142 (138/144)	140 (136/142)	$p = 0,591$
Ca ²⁺ in mmol/l	1,2 (1,2/1,3)	1,2 (1,1/1,2)	1,2 (1,1/1,2)	$p = 0,901$
Lactat in mg/dl	1,4 (1,0/2,5)	1,1 (0,9/1,6)	1,9 (1,0/2,7)	$p = 0,096$
Glucose in mg/dl	141 (123/170)	149 (135/170)	143 (112/165)	$p = 0,649$
Art. / kap. BGA nach RI				
pH	7,3 (7,3/7,4)	7,3 (7,3/7,4)	7,4 (7,3/7,4)	$p = 0,443$
pCO ₂ in mmHg	41 (34/48)	42 (39/45)	41 (36/48)	$p = 0,499$
pO ₂ in mmHg	179 (97/221)	119 (90/157)	146 (92/176)	$p = 0,746$

HCO ₃ ⁻ in mmol/l	23 (20/25)	22 (20/23)	22 (21/26)	p = 0,557
BE in mmol/l	-1,9 (-4,5/0,9)	-3,1 (-5,2/-1,8)	-2,6 (-5,3/0,5)	p = 0,470
Hb in g/dl	9,7 (9,0/10,1)	9,4 (8,9/9,9)	9,6 (8,7/10,4)	p = 0,746
SpO ₂ in %	99 (97/100)	99 (97/99)	99 (97/100)	p = 0,965
K ⁺ in mmol/l	4,8 (4,6/5,1)	4,8 (4,5/5,1)	5,0 (4,5/5,3)	p = 0,556
Na ⁺ in mmol/l	141 (137/143)	141 (138/144)	140 (137/144)	p = 0,639
Ca ²⁺ in mmol/l	1,2 (1,2/1,3)	1,2 (1,1/1,2)	1,2 (1,1/1,2)	p = 0,642
Lactat in mg/dl	1,3 (0,9/2,3)	1,1 (0,8/1,5)	1,4 (0,9/2,1)	p = 0,579
Glucose in mg/dl	160 (142/194)	162 (131/177)	119 (97/146)	p = 0,003
O₂-Gabe vor RI				
Patienten				p = 0,983
- ohne O ₂ -Gabe	3 (21,4 %)	7 (20,0 %)	5 (21,7 %)	
- mit Insufflation	7 (50,0 %)	18 (51,4 %)	13 (56,5 %)	
- mit NIV	4 (28,6 %)	10 (28,6 %)	5 (21,7 %)	
O ₂ -Gabe in l/min bei Insufflation	8 (8/10)	6 (5/8)	9 (8/10)	p = 0,085
FiO ₂ bei NIV	0,5 (0,5/0,6)	0,6 (0,5/0,7)	0,6 (0,5/0,8)	p = 0,311
Keimnachweis vor RI				
Blut	0	1 (2,9 %)	1 (4,3 %)	p = 0,737
Lungenmaterial	5 (35,7 %)	15 (42,9 %)	14 (60,9 %)	p = 0,255
Urin	1 (7,1 %)	1 (2,9 %)	4 (17,4 %)	p = 0,144
Gesamt	5 (35,7 %)	16 (42,1 %)	17 (73,9 %)	p = 0,040
Keimnachweis nach RI				
Blut	4 (28,6 %)	4 (11,4 %)	8 (34,8 %)	p = 0,091
Lungenmaterial	8 (57,1 %)	17 (48,6 %)	17 (73,9 %)	p = 0,159
Urin	3 (21,4 %)	0	4 (17,4 %)	p = 0,024
Gesamt	9 (64,3 %)	18 (51,4 %)	17 (73,9 %)	p = 0,220

Abstand RI zu				
- EXT in Tagen	1 (0/2)	1 (0/2)	2 (0/4)	p = 0,215
- OP in Tagen	2 (1/4)	2 (1/5)	4 (2/10)	p = 0,104
Therapie zum Zeitpunkt der RI				
Antibiotika	14 (100 %)	30 (85,7 %)	22 (95,7 %)	p = 0,185
Antimykotika	0	1 (2,9 %)	1 (4,3 %)	p = 0,737

Tabelle 11: Vergleich klinischer Variablen im Zusammenhang mit der Reintubation zwischen CMV-seronegativen Patienten, CMV-seropositiven Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis und CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: art., arteriell; kap., kapillär; Signifik., Signifikanz.

3.2.7 Outcome-Parameter

Bei den Outcome-Parametern wurde ein signifikanter Unterschied gefunden: CMV-seropositive, CMV-DNA-positive Patienten erhielten im weiteren Verlauf nach den ersten 24 Stunden postoperativ mehr Erythrozytenkonzentrate ($p < 0,001$). Für Thrombozytenkonzentrate konnte ein gleichsinniger Trend berechnet werden ($p = 0,015$). Vergleichbar zu den Befunden für die ersten 24 Stunden postoperativ war auch im weiteren Verlauf die Häufigkeit einer Nierenersatztherapie nicht signifikant unterschiedlich zwischen CMV-seronegativen und CMV-seropositiven Patienten (50 % versus 45 %, $p = 0,73$), aber innerhalb der Gruppe der CMV-seropositiven Patienten signifikant mit dem Nachweis von CMV-DNA assoziiert ($p = 0,006$). In der Tendenz wurden CMV-seropositive, CMV-DNA-positive Patienten als kränker eingestuft (höhere MaCS-Werte, $p = 0,039$, Details siehe Tabelle 12).

Parameter	CMV-seronegativ ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv ohne CMV-DNA-Nachweis	CMV-seropositiv mit CMV-DNA-Nachweis	Signifik.
Patienten	14 (19,2 %)	35 (48,6 %)	23 (31,9 %)	
Transfusionen ab 24 Stunden nach OP				
EK	4 (2/10)	3 (2/5)	8 (6/14)	$p = 0,000$
TK	0 (0/2)	0 (0/0)	1 (0/3)	$p = 0,015$
FFP	0 (0/8)	0 (0/2)	0 (0/6)	$p = 0,365$
Sonstige				
Respiratorische Insuffizienz	12 (85,7 %)	28 (80,0 %)	20 (87,0 %)	$p = 0,758$
Durchführung NIV	13 (92,9 %)	27 (77,1 %)	17 (73,9 %)	$p = 0,357$
Dauer NIV in Stunden	4 (1/12)	3 (1/9)	5 (0/22)	$p = 0,746$
Reintubationsanzahl	1 (1/3)	1 (1/1)	1 (1/2)	$p = 0,056$

Dauer mechanischer Beatmung in Stunden	57 (13/120)	72 (18/120)	192 (18/360)	p = 0,169
Dauer intensivmedizinischer Betreuung in Tagen	6 (2/11)	9 (3/13)	15 (8/25)	p = 0,165
Nierenersatztherapie	7 (50,0 %)	10 (29,4 %)	16 (72,7 %)	p = 0,006
Schlaganfall ¹	0	0	3 (13,0 %)	p = 0,036
Linksherzversagen	1 (7,1 %)	8 (22,9 %)	8 (34,8 %)	p = 0,157
Myokardinfarkt	0	0	0	
Kardiopulmonale Reanimation	3 (21,4 %)	4 (11,4 %)	3 (13,0 %)	p = 0,652
30-Tages-Mortalität	4 (28,6 %)	4 (11,4 %)	4 (17,4 %)	p = 0,345
1-Jahres-Mortalität	8 (57,1 %)	24 (68,6 %)	14 (60,9 %)	p = 0,705
Tod im Rahmen der UKSH-Behandlung	4 (28,6 %)	4 (11,4 %)	5 (17,4 %)	p = 0,345
MaCS-Score				p = 0,039
MaCS = 0	0	0	0	
MaCS = 1	5 (35,7 %)	20 (57,1 %)	8 (34,8 %)	
MaCS = 2	9 (64,3 %)	11 (31,4 %)	7 (30,4 %)	
MaCS = 3	0	4 (11,4 %)	7 (30,4 %)	
MaCS = 4	0	0	1 (4,3 %)	

Tabelle 12: Vergleich von Outcome-Parametern zwischen CMV-seronegativen Patienten, CMV-seropositiven Patienten ohne CMV-DNA-Nachweis und CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis. Datenangabe: kontinuierliche Variablen mittels Median (25./75.Perzentile); kategoriale Variablen Anzahl (Prozentsatz). Legende: ¹ ischämischer cerebraler Infarkt oder hämorrhagischer Schlaganfall (modifizierte Rankin-Skala > 1); Signifik., Signifikanz.

3.3 Einzelfallbetrachtungen

3.3.1 Reintubation wegen Pneumonie bei aktiver CMV-Infektion

Ein 72-jähriger, CMV-seropositiver Patient wurde zwei Wochen vor der Operation in das UKSH Campus Lübeck aufgenommen. An Vorerkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium 3 und eine COPD bei chronischem Nikotinabusus. Medikamentös erhielt der Patient Betablocker, Renin-Angiotensin-Aldosteron-Antagonisten und Acetylsalicylsäure. Sein BMI lag bei 18 kg/m². Dem Patienten wurden ein ASA-Wert von 3 und ein additiver EuroSCORE-Wert von 4 zugeordnet.

Die elektive operative Versorgung mit zwei koronararteriellen Bypässen dauerte 192 Minuten. Anschließend wurde der Patient auf der Intensivstation überwacht. Intraoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ wurden jeweils zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Im weiteren Verlauf erfolgte die Transfusion von 14 Erythrozytenkonzentraten und einem Thrombozytenkonzentrat.

Nachdem der Patient am ersten postoperativen Tag extubiert und anschließend auf die herzchirurgische IMC verlegt werden konnte, verschlechterte sich die Beatmungssituation zunehmend. Nach erfolglosen Versuchen der nicht-invasiven Beatmung und der Rückverlegung auf die Intensivstation wurde der Patient am fünften postoperativen Tag aufgrund einer Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz reintubiert. Sowohl in einer bronchoalveolären Lavage als auch in Trachealsekret konnte zu diesem Zeitpunkt *Haemophilus influenzae* nachgewiesen werden. Eine mit Tazobactam begonnene Antibiose wurde zunächst auf Meropenem und Vancomycin, schließlich auf Ampicillin und Sultamicillin umgestellt. Bei klinischer Besserung wurde der Patient zwei Tage nach Reintubation extubiert. Bei weiterhin notwendiger nicht-invasiver Beatmung und klinischer Instabilität wurde er drei Tage später für eine Nacht erneut reintubiert. Zu diesem Zeitpunkt konnten in Magensaftproben *Candida glabrata* und *Candida albicans* nachgewiesen werden. Eine antimykotische Therapie mit Caspofungin wurde daraufhin begonnen.

Der weiterhin auf der Intensivstation behandelte Patient wurde am 18. postoperativen Tag wiederum reintubationspflichtig. Zeitgleich erfolgte in Bronchialsekret der Nachweis von *Stenotrophomonas maltophilia* und *Pseudomonas putida*. Die antibiotische Therapie wurde mehrmals umgestellt. Zum Einsatz kamen Meropenem, Vancomycin, Cotrimoxazol, Erythromycin und Ciprofloxacin. Bei dauerhafter Beatmungspflichtigkeit wurde der Patient vier Tage

später tracheotomiert. Am 29. postoperativen Tag erfolgte die Verlegung in die Medizinische Klinik Borstel.

Von dem Patienten konnten bis zur Verlegung sechs Proben auf CMV-DNA untersucht werden. Es zeigte sich, dass bereits zum Zeitpunkt der ersten Reintubation eine aktive CMV-Infektion vorlag. In vier nachfolgenden Proben wurde stets CMV-DNA nachgewiesen. Der Maximalwert lag bei 1100 IU/ml am 19. postoperativen Tag.

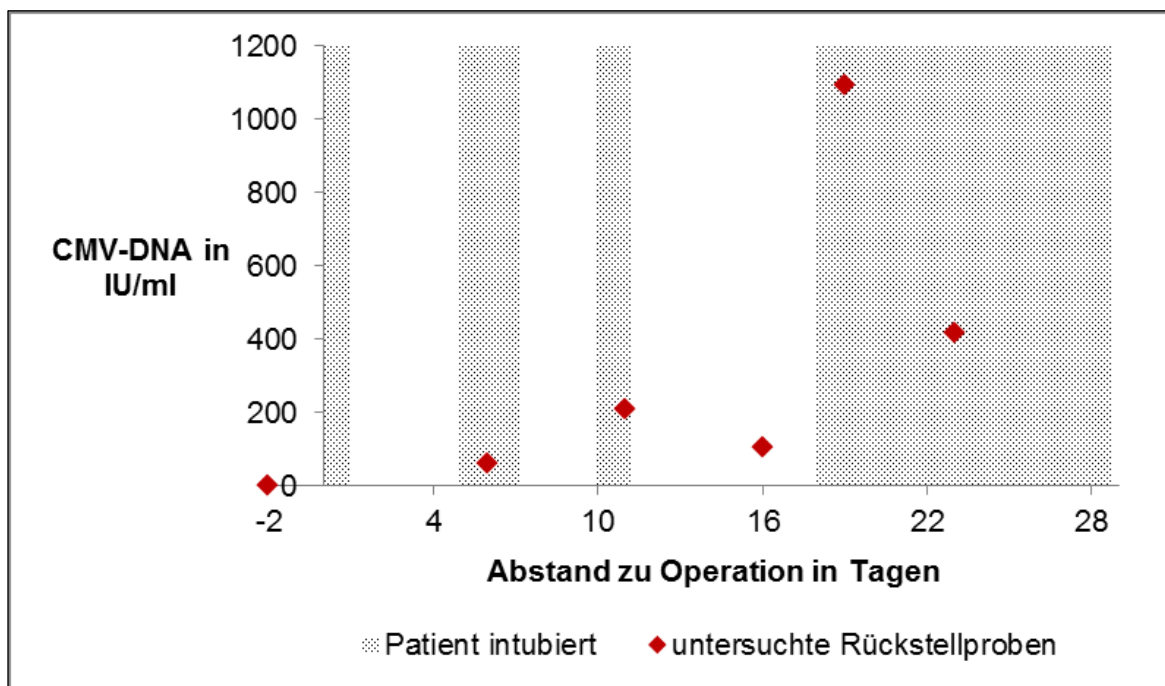


Abbildung 4: Darstellung von Intubation und CMV-DNA-Nachweis im Blut bei Patient 1.

3.3.2 CMV-DNA-Nachweis unabhängig von Reintubation

Ein 73-jähriger, CMV-seropositiver Patient wurde am Operationstag in intubiertem Zustand zur notfallmäßigen Bypass-OP in das UKSH Campus Lübeck aufgenommen. Zuvor war er bereits bei akutem Herzversagen aufgrund eines Myokardinfarkts reanimiert worden. An Vorerkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, ein insulin-pflichtiger Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie sowie eine Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium 3. Angaben zur Vormedikation fehlten. Der Patient war Nichtraucher, der BMI betrug 25 kg/m². Dem Patienten wurden ein ASA-Wert von 3 und ein additiver EuroSCORE-Wert von 14 zugeordnet.

Die operative Versorgung dauerte 363 Minuten. Intraoperativ und in den ersten 24 Stunden postoperativ bestand ein Transfusionsbedarf von acht Erythrozytenkonzentraten und einem Thrombozytenkonzentrat.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich schwierig. Nach Anlage einer intraaortalen Ballonpumpe am OP-Folgetag musste der Patient am vierten postoperativen Tag wegen eines Hämatothorax rethorakotomiert werden. Gleichzeitig wurde der Patient ab dem ersten postoperativen Tag bei akutem Nierenversagen dialysiert. Erst neun Tage nach der Primäroperation konnte die Extubation erfolgen. Mikrobiologische Untersuchungen bis zu diesem Zeitpunkt wiesen in Magensaft, Trachealsekret und einer Stuhlprobe *Candida albicans* nach. Zusätzlich fand sich einmalig im Blut *Enterococcus faecium*. Die postoperative Antibiose mit Tazobactam und Clarithromycin wurde auf Vancomycin und Imipenem umgestellt.

Die Beatmungssituation des Patienten war weiterhin schwankend. Nach der Extubation war mehrfach der Einsatz einer nicht-invasiven Beatmung von Nöten. Bei erneuter Diagnose eines Hämatothorax mit konsekutiver Rethorakotomie am zehnten postoperativen Tag wurde der Patient reintubiert. Zwei Tage nach Reintubation konnte die Extubation erfolgen.

Am 15. postoperativen Tag musste der Patient bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz zunächst reintubiert und fünf Tage später tracheotomiert werden. Nachfolgend gelang in Trachealsekret und -abstrich wiederholt der Nachweis von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Candida albicans*. Die im Verlauf eingesetzte antibiotische Therapie umfasste Daptomycin, Meropenem, Linezolid und das Antimykotikum Fluconazol. Im postoperativen Verlauf wurden noch weitere 30 Erythrozytenkonzentrate, 8 Thrombozytenkonzentrate und 17 Gefrorene Frischplasmen transfundiert. 34 Tage nach Aufnahme wurde der

Patient von der kardiochirurgischen Intensivstation des UKSH Campus Lübeck in das Schlei-Klinikum Schleswig verlegt.

Von dem Patienten konnten sechs Proben auf CMV-DNA untersucht werden (siehe Abbildung 5). Während die Testungen zu Beginn des Aufenthalts negativ ausfielen, bestand ab dem Zeitpunkt der zweiten Reintubation eine geringe Viruslast von 300 IU/ml. 31 Tage nach der Primäroperation konnte im Blut eine Viruslast von 10.000 IU/ml gemessen werden. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient nach zweimaliger Rethorakotomie bereits 11 Tage tracheotomiert und wurde bei MRSA- und Candida albicans-Nachweis antibiotisch bzw. antimykotisch therapiert.

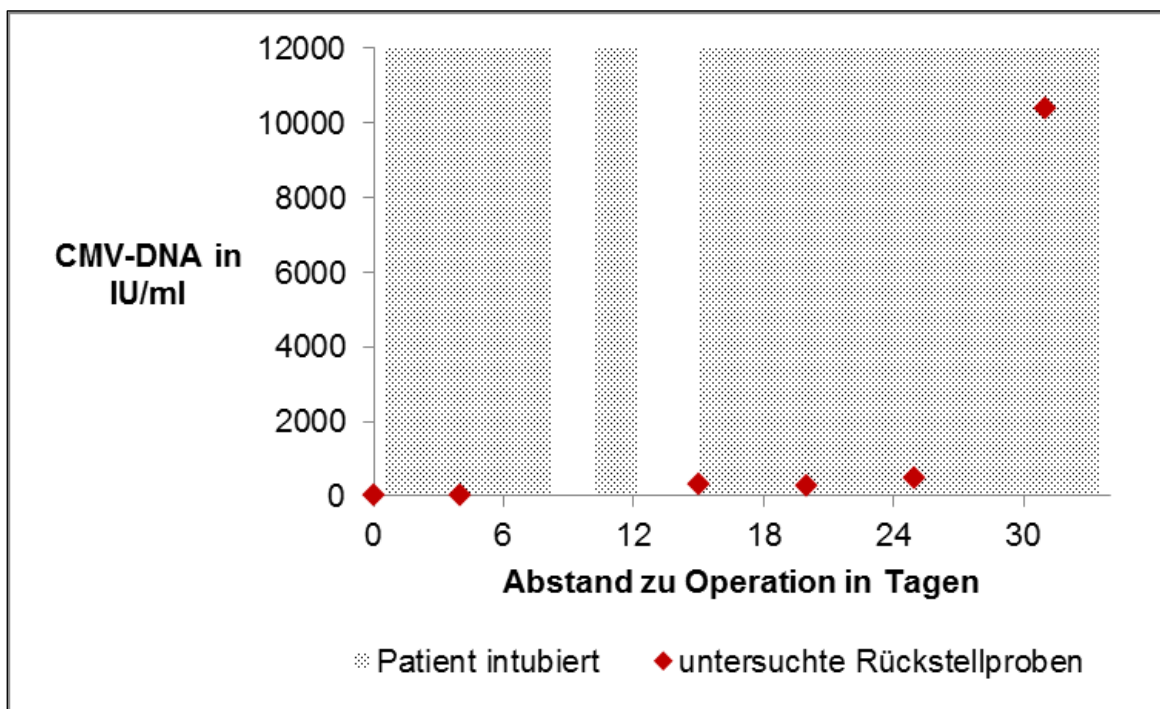


Abbildung 5: Darstellung von Intubation und CMV-DNA-Nachweis im Blut bei Patient 2.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals, dass latent mit CMV infizierte (CMV-seropositive) Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen postoperativ ein erhöhtes Reintubationsrisiko im Vergleich zu CMV-seronegativen Patienten aufweisen (Odds Ratio 2,7; $p = 0,003$). Die Gesamtreintubationsrate von 7,4 % lag geringfügig über den Daten von Zahoor und Azlina, die in ihrer Arbeit eine Rate postoperativer Reintubationen von 3,8 % bei herzchirurgisch operierten Patienten ermittelten, ohne dabei den CMV-Serostatus zu berücksichtigen (Zahoor und Azlina, 2011). Der mediane Abstand zwischen Reintubation und Operation bei den Patienten dieser Arbeit betrug wie bei Zahoor und Azlina zwei Tage (Zahoor und Azlina, 2011).

Durch Nachweis von CMV-DNA im Serum konnte bei 32 % der reintubierten Patienten eine aktive CMV-Infektion diagnostiziert werden. Da bei CMV-seronegativen Patienten keine Neuinfektionen auftraten, handelt es sich bei den aktiven CMV-Infektionen der CMV-seropositiven Patienten vermutlich um Reaktivierungen ihrer latenten CMV-Infektion.

Der mediane Abstand von 13 Tagen zwischen Operation und positivem CMV-DNA-Nachweis ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Lopez Roa et al., die eine Reaktivierung im Median 17 Tage nach Aufnahme eines herzchirurgisch operierten Patienten in intensivmedizinische Betreuung verzeichneten (Lopez Roa et al., 2015). Im Unterschied dazu lag der Zeitpunkt der Reaktivierung bei Frantzeskaki et al. im Median bei sieben Tagen nach Aufnahme von Patienten in intensivmedizinische Betreuung (Frantzeskaki et al., 2015). Die Ursachen dieser Unterschiede sind bei gleicher Nachweismethode am ehesten unterschiedliche Probenintervalle sowie eine Diskrepanz bezüglich des untersuchten Patientenkollektivs, da Frantzeskaki et al. ihre Analyse nicht auf die postoperative Überwachung von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen eingrenzten.

Da der Nachweis von CMV-DNA in dieser Arbeit ausschließlich bei reintubierten Patienten erfolgte, kann keine Aussage über die generelle Häufigkeit von aktiven CMV-Infektionen nach herzchirurgischen Operationen getroffen werden. In der Arbeit von Lopez Roa et al. wurde bei 16,5 % der CMV-seropositiven intensivmedizinisch überwachten Patienten eine postoperative Reaktivierung diagnostiziert (Lopez Roa et al., 2015). Ein ähnliches Ergebnis erzielten Chiche et al., in deren Untersuchung bei 16,1 % der Patienten mit mechanischer Beatmung eine aktive CMV-Infektion nachgewiesen wurde (Chiche et al., 2009).

Die Reintubationsursache konnte aufgrund eingeschränkter Aussagekraft der Patientenakten nur bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten ermittelt werden. Durch die geringe Fallzahl fanden sich hier keine signifikanten Unterschiede. Da bei sieben Patienten bereits vor Reintubation CMV-DNA nachgewiesen wurde, kommt eine frühzeitige CMV-Reaktivierung als mögliche Reintubationsursache durchaus in Betracht. Dies wird gestützt durch die Ergebnisse von Lopez Roa et al., die in ihrer Untersuchung bei einigen Patienten bereits ab dem dritten postoperativen Tag eine aktive CMV-Infektion fanden (Lopez Roa et al., 2015). Die Ursachen einer frühzeitigen Reaktivierung könnten die Operation oder eine bereits präoperativ bestehende Schwächung des Immunsystems aufgrund diverser Vorerkrankungen sein. So wiesen z. B. die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit reaktivierter CMV-Infektion nicht nur einen Trend zu einer längeren Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, sondern auch als Zeichen schwererer Erkrankung bereits präoperativ einen niedrigeren arteriellen Blutdruck und eine niedrigere cerebrale Sauerstoffsättigung im Vergleich zu latent infizierten Patienten ohne Reaktivierung auf. Auch besteht die Möglichkeit, dass eine bisher nicht erfasste Variable, die sowohl mit dem CMV-Serostatus als auch der Reintubation assoziiert ist, von Bedeutung ist.

Andererseits wurde in dieser Arbeit in der Mehrzahl der Fälle CMV-DNA erst nach Reintubation nachgewiesen. Dies weist wiederum darauf hin, dass eine Virusreaktivierung bei CMV-seropositiven Patienten eher Folge einer erhöhten Morbidität und nicht deren Ursache ist. Aufgrund unregelmäßiger Abstände der Probennahmen und der geringen Anzahl vorhandener Rückstellproben bleibt die zeitliche Abfolge von CMV-Reaktivierung und Reintubation jedoch ungeklärt. Außerdem bleibt unklar, ob der systemischen eine pulmonale Reaktivierung vorausgeht. Cook et al. beschrieben einen möglichen Mechanismus eines durch eine CMV-Reaktivierung ausgelösten Lungenversagens (Cook et al., 2006). Sie fanden im Mausmodell eine erhöhte pulmonale Fibrosierung nach CMV-Reaktivierung, die durch eine vermehrte Gewebsexpression diverser Zytokine und Chemokine ausgelöst und durch eine prophylaktische Ganciclovir-Therapie verhindert wurde.

Bisherige Studien belegten eine erhöhte Morbidität intensivmedizinisch behandelter Patienten ohne Immunsuppression bei CMV-Reaktivierung, während der Einfluss auf die Mortalität umstritten blieb (Kalil und Florescu, 2009; Kalil und Florescu, 2011;

Osawa und Singh, 2009; Ziemann et al., 2008). Es konnte anhand dieser Arbeit kein Einfluss des CMV-Serostatus oder einer CMV-Reaktivierung auf die postoperative Mortalität festgestellt werden. Aber die Ergebnisse weisen auf eine erhöhte Morbidität der Patienten mit CMV-DNA-Nachweis hin. Am ersten postoperativen Tag wurden CMV-seropositive Patienten mit CMV-DNA-Nachweis signifikant häufiger dialysiert ($p = 0,001$). Auch im weiteren Verlauf lag eine gleichsinnige Tendenz vor, der Unterschied fiel jedoch nach Korrektur mit der Bonferroni-Holm-Methode nicht signifikant aus. Eine Korrelation zwischen Nierenversagen und CMV-Reaktivierung sahen auch Jaber et al., betonten allerdings, dass in ihrer Analyse das Nierenversagen keinen unabhängigen Risikofaktor für eine CMV-DNAämie darstellte (Jaber et al., 2005).

Weiterhin zeigte sich bei CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis ein nicht-signifikanter Trend zu niedrigeren Blutzuckerwerten nach Reintubation, während der Blutzucker bei CMV-DNA-negativen Patienten sogar leicht anstieg. Dies erklärt sich am ehesten dadurch, dass Patienten mit einer CMV-Reaktivierung als kränker eingestuft wurden und deshalb eine strengere Blutzuckereinstellung angestrebt wurde (Giakoumidakis et al., 2013; Latham et al., 2001). Lopez Roa et al. zeigten auf, dass sowohl ein vorbekannter Diabetes mellitus, der folgerichtig ebenfalls zu einer strengeren Blutzuckereinstellung in intensivmedizinischer Behandlung führt, als auch ein hoher Transfusionsbedarf unabhängig mit einer CMV-Reaktivierung assoziiert sind (Lopez Roa et al., 2015). Auch in dieser Arbeit wurde gezeigt, dass CMV-seropositiven, CMV-DNA-positiven Patienten im postoperativen Verlauf signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden ($p < 0,001$). Der gleiche – hier allerdings nicht signifikant ausfallende – Trend zeigte sich für die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. Die Arbeit von Frantzeskaki et al. untermauert diese Ergebnisse, die Autoren fanden eine unabhängige Assoziation zwischen der absoluten Anzahl an transfundierten Erythrozytenkonzentraten und der CMV-Reaktivierung (Frantzeskaki et al., 2015). Auch Chiche et al. konnten eine Assoziation von Bluttransfusionen und CMV-Reaktivierung bei mechanisch beatmeten, intensivmedizinisch betreuten Patienten ausmachen (Chiche et al., 2009). Osawa und Singh sahen in ihrem Review diese Assoziation nur bei einer Studie, nämlich der Arbeit von Limaye et al., die Bluttransfusionen als einen unabhängigen Risikofaktor für eine CMV-Reaktivierung bei einer Viruslast von mehr als 1000 Kopien/ml einordneten (Limaye et al., 2008;

Osawa und Singh, 2009). Andererseits könnten Bluttransfusionen und CMV-Reaktivierung auch nur deshalb assoziiert sein, weil beide Faktoren Marker für schwerer erkrankte Patienten sind.

Die beiden Einzelfallbeschreibungen illustrieren die rivalisierenden Modelle für einen Kausalzusammenhang zwischen CMV-Reaktivierung und erhöhter Morbidität von Intensivpatienten. Der zuerst beschriebene Patient wurde mehrmals reintubiert und blieb trotz diverser Keimnachweise mit breiter antibiotischer und antimykotischer Abdeckung pulmonal instabil, weshalb schließlich die Tracheotomie erfolgte. Es konnte bereits ab der ersten Reintubation CMV-DNA nachgewiesen werden. Die höchste Viruslast fand sich zum Zeitpunkt der dritten Reintubation mit 1100 IU/ml. Es erscheint plausibel, dass die CMV-Reaktivierung (Teil-)Verursacher zumindest der dritten Reintubation war.

Der zweite Fall beschreibt einen Patienten, der ebenfalls mehrfach reintubiert wurde. Zusätzlich musste der Patient dialysiert und mehrfach massiv transfundiert werden. Ein CMV-Nachweis mit hoher Viruslast gelang in Untersuchungen der Rückstellproben erst nach 31 Tagen (10.000 IU/ml), während vorherige Proben CMV-DNA-negativ waren oder allenfalls eine geringe CMV-DNAämie nachwiesen. Die CMV-Reaktivierung scheint hier nicht Verursacher der Reintubation zu sein, sondern eher ein Indikator für einen schwerer erkrankten Patienten.

Es liegen also Hinweise sowohl für eine CMV-induzierte Verschlechterung des Allgemeinzustands als auch für eine CMV-Reaktivierung als Folge einer erhöhten Morbidität vor. Bisher fehlt der Beleg für diesen Kausalzusammenhang, für dessen Klärung weitere Studien mit engmaschiger Probennahme erforderlich sind.

Während verschiedene Therapiestrategien für transplantierte und/oder immunsupprimierte Patienten vorliegen, fehlen bisher – in Ermangelung interventioneller Studien – Therapieempfehlungen für nicht-immunsupprimierte Patienten (Schottstedt et al., 2010). In unserer Arbeit erhielt kein Patient eine antivirale Therapie. Lopez Roa et al. konstatierten, dass die fünf Patienten, die in ihrer Untersuchung virostatisch behandelt wurden, hinsichtlich des kombinierten Endpunktes davon nicht profitierten (Lopez Roa et al., 2015). Hingegen konnten Cook et al. aufzeigen, dass im Mausmodell eine prophylaktische Ganciclovir-Gabe eine pulmonale CMV-Reaktivierung nach abdominellem Eingriff verhinderte (Cook et al., 2006).

Es wurden in dieser Arbeit drei weitere Faktoren gefunden, die das postoperative Reintubationsrisiko erhöhen: arterielle Hypertonie ($p = 0,026$), präoperative Herzdekompensation ($p = 0,004$) sowie Notfalleingriffe ($p < 0,001$). Dies bestätigt die Ergebnisse von Rujirojindakul et al., die weiterhin Herz- und Thorax-Eingriffe als separate Risikofaktoren einer postoperativen Reintubation herausstellten (Rujirojindakul et al., 2012). Paradoxerweise verringert sich das Reintubationsrisiko bei Patienten mit hohem BMI ($p = 0,001$). Bereits Stamou et al. konnten zeigen, dass übergewichtige Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen eine signifikant geringere postoperative Mortalität aufweisen (Stamou et al., 2011). Sie begründeten ihre Ergebnisse damit, dass Patienten mit normalem und niedrigem BMI einen größeren Anteil an Koronargefäßen mit Hochrisiko-Anatomie aufwiesen (Stamou et al., 2011). Ein gleichsinniges Ergebnis verzeichneten Chang et al. bei der Untersuchung asiatischer Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen: Patienten mit einem BMI kleiner als 24 kg/m^2 hatten ein schlechteres Outcome mit höherer 1-Jahres-Mortalität, höherer Anzahl an nosokomialen Pneumonien, Reintubationen, Tracheotomien und längerem Krankenhausaufenthalt (Chang et al., 2013). Dabei könnte auch von entscheidender Bedeutung sein, dass die mechanische Beatmung übergewichtiger Patienten aufgrund eines erhöhten Risikos pulmonaler Komplikationen vorsichtiger beendet wurde (Cavallone und Vannucci, 2013).

Die Rate CMV-seropositiver Patienten in der vorliegenden Arbeit liegt mit 62,9 % etwas höher, als von anderen Gruppen für Deutschland berichtet wird (Lübeck et al., 2010). Der Unterschied kann durch das höhere Durchschnittsalter der Patienten in dieser Untersuchung verursacht sein. Andererseits wurde nur bei reintubierten CMV-seropositiven Patienten überprüft, ob im Zeitraum von einem halben Jahr vor der Operation Bluttransfusionen erfolgten, weshalb falsch positive Ergebnisse durch die Übertragung von CMV-Antikörpern in plasmahaltigen Blutprodukten möglich sind. Die erhöhte CMV-Seroprävalenz bei Frauen konnten auch Lübeck et al. konstatieren (Lübeck et al., 2010).

Patienten mit arterieller Hypertonie waren in der Gruppe der CMV-seropositiven Patienten tendenziell häufiger ($p = 0,009$, aber nach Korrektur nicht-signifikant), was bei Betrachtung der Untersuchungsergebnisse von Cheng et al. plausibel erscheint (Cheng et al., 2009). Sie führten die arterielle Hypertonie im Mausmodell vor allem

auf eine erhöhte Reninexpression in CMV-infizierten Zellen und erhöhte Angiotensin-II-Serumspiegel zurück (Cheng et al., 2009).

In früheren Studien wurden die Länge des Aufenthalts in intensivmedizinischer Betreuung und die Dauer der mechanischen Beatmung als Risikofaktoren für eine CMV-Reaktivierung identifiziert (Osawa und Singh, 2009). Hinsichtlich dieser Parameter lagen in dieser Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen vor.

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, dass CMV-seropositive Patienten ein erhöhtes Reintubationsrisiko nach Herzchirurgie haben (Odds Ratio 2,7; $p = 0,003$). Bei etwa einem Drittel der reintubierten Patienten wurde eine aktive CMV-Infektion nachgewiesen. Es konnte nicht geklärt werden, ob diese CMV-Reaktivierung Induktor oder Indikator einer erhöhten Morbidität ist.

5 Zusammenfassung

Das zu den Herpesviren zählende Humane Cytomegalievirus besitzt nach einer Primärinfektion, die meistens asymptomatisch verläuft, die Fähigkeit zur lebenslangen Persistenz. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten sind regelmäßig aktive CMV-Infektionen nachweisbar (Kalil und Florescu, 2009). Während bekannt ist, dass Patienten mit einer CMV-Reaktivierung eine erhöhte Morbidität aufweisen, bleibt bisher der Zusammenhang von aktiver CMV-Infektion und Mortalität umstritten (Osawa und Singh, 2009). Unklar ist weiterhin, ob eine CMV-Reaktivierung Indikator oder Ursache der erhöhten Morbidität bzw. Mortalität ist (Limaye und Boeckh, 2010). Anhand dieser post-hoc Analyse, die sich auf die Daten der Publikation von Heringlake et al. (Heringlake et al., 2011) stützt, wurde der Einfluss des präoperativen CMV-Serostatus auf den postoperativen Verlauf von Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen untersucht.

Von den eingeschlossenen 983 Patienten waren 365 Patienten (37 %) CMV-seronegativ und 618 Patienten (63 %) CMV-seropositiv. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass CMV-seropositive Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen postoperativ ein erhöhtes Reintubationsrisiko im Vergleich zu CMV-seronegativen Patienten aufweisen (Odds Ratio 2,7; $p = 0,003$). Die Gesamtreintubationsrate lag bei 7,4 %. Es wurden drei weitere Faktoren gefunden, die das Reintubationsrisiko erhöhen: arterielle Hypertonie, präoperative Herzdekompensation sowie Notfalleingriffe. Ein erhöhter BMI wirkt hingegen protektiv.

CMV-DNA konnte bei 32 % der reintubierten Patienten nachgewiesen werden, ohne dass Neuinfektionen bei CMV-seronegativen Patienten festgestellt wurden. Es zeigte sich kein Einfluss einer CMV-Reaktivierung auf die postoperative Mortalität. Es lag jedoch eine erhöhte Morbidität bei CMV-seropositiven Patienten mit CMV-DNA-Nachweis vor: sie waren postoperativ signifikant häufiger dialyse- und transfusionspflichtig.

Eine zeitliche Abfolge von CMV-Reaktivierung und Reintubation konnte auch aus Mangel an Rückstellproben nicht bewiesen werden. Auch rein pulmonale Reaktivierungen ohne Nachweis von CMV-DNA im Plasma konnten nicht beurteilt werden. Weiterführende Informationen könnten daher durch eine prospektive Studie mit engmaschiger Untersuchung von Blutproben und ggf. auch Bronchialsekret auf CMV-DNA gewonnen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abate F, Ambrosio MR, Mundo L, Laginestra MA, Fuligni F, Rossi M, Zairis S, Gazaneo S, De Falco G, Lazzi S, Bellan C, Rocca BJ, Amato T, Marasco E, Etebari M, Ogwang M, Calbi V, Ndede I, Patel K, Chumba D, Piccaluga PP, Pileri S, Leoncini L, Rabadan R (2015) Distinct viral and mutational spectrum of endemic Burkitt lymphoma. *PLoS Pathog* 11(10), e1005158.
- Almeida LN, Azevedo RS, Amaku M, Massad E (2001) Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of Sao Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* 35(2), 124-129.
- Bell BM JR, Syed A, Carmack SW, Thomas CA, Layton KF (2016) Disseminated Kaposi sarcoma with osseous metastases in an HIV-positive patient. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 29(1), 52-54.
- Cavallone LF, Vannucci A (2013) Review article: Extubation of the difficult airway and extubation failure. *Anesth Analg* 116(2), 368-383.
- Chang CH, Lee FY, Wang CC, Chen YN, Chen HC, Hung HL, Lin MC, Liu SF (2013) An obesity paradox of Asian body mass index after cardiac surgery: arterial oxygenations in duration of mechanic ventilation. *ScientificWorldJournal* , 426097.
- Cheng J, Ke Q, Jin Z, Wang H, Kocher O, Morgan JP, Zhang J, Crumpacker CS (2009) Cytomegalovirus infection causes an increase of arterial blood pressure. *PLoS Pathog* 5(5), e1000427.
- Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Iardet-Servent J, Gainnier M, Zandotti C, Papazian L (2009) Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 37(6), 1850-1857.
- Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM (2006) Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med* 34(3), 842-849.
- deJong MD, Galasso GJ, Gazzard B, Griffiths PD, Jabs DA, Kern ER, Spector SA (1998) Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res* 39(3), 141-162.
- Detrick B, Hooks JJ, Keiser J, Tabbara I (1999) Detection of cytomegalovirus proteins by flow cytometry in the blood of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 27(3), 569-575.

- Falke D (2008) Herpesviren. In: Hahn H, Kaufmann SH, Schulz TF, Suerbaum S (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 6. Aufl., 552-572, Heidelberg.
- Frantzeskaki FG, Karampi ES, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, Vassiliadi DA, Douka E, Tsaousi S, Gennimata V, Ilias I, Nikitas N, Armaganidis A, Karakitsos P, Papaevangelou V, Dimopoulou I (2015) Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. *J Crit Care* 30(2), 276-281.
- Gerna G, Percivalle E, Baldanti F, Sozzani S, Lanzarini P, Genini E, Lilleri D, Revello M (2000) Human cytomegalovirus replicates abortively in polymorphonuclear leukocytes after transfer from infected endothelial cells via transient microfusion events. *J Virol* 74, 5629-5638.
- Giakoumidakis K, Eltheni R, Patelarou E, Theologou S, Patris V, Michopanou N, Mikropoulos T, Brokalaki H (2013) Effects of intensive glycemic control on outcomes of cardiac surgery. *Heart Lung* 42(2), 146-151.
- Hassink GC, Duijvestijn-van Dam JG, Koppers-Lalic D, van Gaans-van den Brink J, van Leeuwen D, Vink C, Bruggeman CA, Wiertz EJ (2005) Rat cytomegalovirus induces a temporal downregulation of major histocompatibility complex class I cell surface expression. *Viral Immunol* 18(4), 607-615.
- Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T (2011) Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 114, 58-69.
- Ho M (2008) The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol* 197, 65-73.
- Hummel M, Abecassis MM (2002) A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol* 25, 123-136.
- Jaber S, Chanques G, Borry J, et al (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127, 233-241.
- James SH, Kimberlin DW (2016) Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr* 28(1), 81-85.

- Kääriäinen L, Paloheimo J, Klemola E, Mäkelä T, Koivuniemi A (1966) Cytomegalovirus-mononucleosis. Isolation of the virus and demonstration of subclinical infections after fresh blood transfusion in connection with open-heart surgery. *Ann Med Exp Biol Fenn* 44(2), 297-301.
- Kalil AC, Florescu DF (2011) Is cytomegalovirus reactivation increasing the mortality of patients with severe sepsis?. *Crit Care* 15(2), 138.
- Kalil AC, Florescu DF (2009) Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37(8), 2350-2358.
- Klemola E, Kaariainen L (1965) Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br Med J* 2, 1099-1102.
- Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ (1997) The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 112(3), 666-675.
- Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS (2001) The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22(10), 607-612.
- Limaye AP, Boeckh M (2010) Cytomegalovirus (CMV) in critically-ill patients: pathogen or bystander?. *Rev Med Virol.* 20(6), 372-379.
- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300, 413-422.
- Lopez Roa PA, Perez-Granda MA, Munoz PA, Catalan PI, Alonso RO, Sanchez-Perez ED, Novoa EM, Bouza EM (2015) A prospective monitoring study of cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critical heart surgery patients. *PLoS ONE* 10(6), e0129447.
- Lübeck PR, Doerr HW, Rabenau HF (2010) Epidemiology of human cytomegalovirus (HCMV) in an urban region of Germany: what has changed?. *Med Microbiol Immunol* 199(1), 53-60.
- Micklethwaite KP, Clancy L, Sandher U, Hansen AM, Blyth E, Antonenas V, Sartor MM, Bradstock KF, Gottlieb DJ (2008) Prophylactic infusion of cytomegalovirus specific cytotoxic T-lymphocytes stimulated with

- Ad5f35pp65 gene modified dendritic cells following allogenic haemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 112, 3974-3981.
- Modrow S, Falke D (1997) Herpesviren. In: Modrow S FA D (Hrsg.): *Molekulare Virologie*. 1. Aufl., 411-453, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg.
- Osawa R, Singh N (2009) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 13(3), R68.
- Plachter B, Sinzger C, Jahn G (1996) Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. *Adv Virus Res* 46, 195-261.
- Puchhammer-Stöckl E, Görzer I, Zoufaly A, Jaksch P, Bauer CC, Klepetko W, Popow-Kraupp T (2006) Emergence of multiple cytomegalovirus strains in blood and lung of lung transplant recipients. *Transplantation* 81(2), 187-194.
- Rujirojindakul P, Geater AF, McNeil EB, Vasinanukorn P, Prathep S, Asim W, Naklongdee J (2012) Risk factors for reintubation in the post-anaesthetic care unit: a case-control study. *Br J Anaesth* 109(4), 636-642.
- Scholz H (2000) Frequency of congenital cytomegalovirus in Germany. *Monatsschr Kinderheilkd* 148, 887-890.
- Schön J, Serien V, Hanke T, Bechtel M, Heinze H, Groesdonk HV, Sedemund-Adib B, Berger KU, Eleftheriadis S, Heringlake M (2009) Cerebral oxygen saturation monitoring in on-pump cardiac surgery: A 1-year experience. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 13, 243-252.
- Schottstedt V, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Montag-Lessing T, Offergeld R, Pauli G, Seitz R, Schlenkrich U, Strobel J, Willkommen H, Wirsing von König CH (2010) Humanes Cytomegalievirus (HCMV) - Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit. *Bundesgesundheitsbl* 53, 973-983.
- Stamou SC, Nussbaum M, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Robicsek F, Lobdell KW (2011) Effect of body mass index on outcomes after cardiac surgery: is there an obesity paradox?. *Ann Thorac Surg* 91, 42-48.
- Stocchi R, Ward KN, Fanin R, Baccarani M, Apperley JF (1999) Management of human cytomegalovirus infection and disease after allogenic bone marrow transplantation. *Haematologica* 84, 71-79.

-
- Timperley A, Taha H, Das S (2015) Management of cytomegalovirus retinitis in HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STS AIDS* 26(10), 757-758.
- Zahoor A, Azlina N (2011) Endotracheal reintubation in post-operative cardiac surgical patients. *Anaesth Pain & Intensive Care* 15(1), 25-29.
- Ziemann M, Hennig H (2014) Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections: which is the optimal strategy?. *Transfus Med Hemother* 41(1), 40-44.
- Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H (2007) High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion* 47(11), 1972-1983.
- Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reißland P, Schmucker P, Hennig H (2008) Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 36(12), 3145-3150.

7 Anhänge

Reagenz	[Volumen] = μl
Reaktionspuffer	5,00
50 mM Magnesiumchlorid	3,50
Desoxyribonukleotidgemisch	4,00
10 μ M CMV-Sonde	1,25
10 μ M CMV-Forward-Primer	0,75
10 μ M CMV-Reverse-Primer	1,50
Hot Gold Star DNA-Polymerase	0,25
10 μ M CRP-Sonde	0,50
5 μ M CRP-Forward-Primer	0,40
5 μ M CRP-Reverse-Primer	0,40
Nuklease-freies Wasser	12,45
Template	20,00
Gesamt	50,00

Tabelle 13: Reagenzansatz der Polymerasekettenreaktion pro Tube.

8 Danksagungen

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Siegfried Görg, Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin, und Herrn Prof. Dr. med. Holger Hennig, stellvertretender Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin, für die Anregung zu diesem Thema und die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Material.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Malte Ziemann für die langjährige Unterstützung bei der Datenanalyse, Ratschläge und Hilfestellungen sowie die konstruktive Kritik bei der Ausarbeitung der Ergebnisse und deren Niederschrift. Die aufgebrachte Geduld und moralische Unterstützung weiß ich sehr zu schätzen.

Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Heringlake, der die Daten seiner Studie für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt hat.

Ebenso möchte ich mich bei dem gesamten Team des Instituts für Transfusionsmedizin für die Hilfe beim Erlernen der wissenschaftlichen Arbeitstechniken und die Unterstützung beim Datengewinn bedanken.

Abschließend möchte ich allen Patientinnen und Patienten einen herzlichen Dank aussprechen, die diese Studie ermöglichten.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

- Name: Philipp Lenor
- Geburtsdatum: 10.07.1988 (Alter 28 Jahre)
- Geburtsort: Dessau

Hochschulstudium

- Immatrikulationsdatum: 01.08.2008
- Bestehen des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung: 08.09.2010
- Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung: 06.11.2014
- Erhalt der Approbation: 07.11.2014
- Exmatrikulationsdatum: 31.12.2014

Beruflicher Werdegang

- Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin am Diakonissenkrankenhaus Dessau (Innere Medizin): 01.01.2015 – 30.06.2016
- Fortführung der Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin am Diakonissenkrankenhaus Dessau (Chirurgie): 01.07.2016

Zeitraum der Dissertation

- Zeitraum der Aktenauswertung: März 2011 – Juni 2011
- Thematisches Studium: Juli 2011 – November 2012
- Auswertung der Probanden: Dezember 2012 – Januar 2013
- Niederschrift: Januar 2013 – Mai 2016

Veröffentlichungen

- Ziemann M, Heringlake M, **Lenor P**, Juhl D, Hanke T, Schön J, Heinze H, Groesdonk HV, Paarmann H, Hennig H (2015) CMV serostatus as Predictor for Adverse Events after Cardiac Surgery: A prospective Observational Study. Submitted.