
Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH,
Standort Marburg

**Führt die Gabe von Dexamethason im Rahmen einer
Prophylaxe gegen postoperatives Erbrechen zu einer
erhöhten Inzidenz von Wundinfektionen?
Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Stefanie Holdorf

aus Neustrelitz

Marburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am:

8. Mai 2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. Leopold Eberhart

Korreferent: Prof. Dr. Ralph T. Schwarz

1	EINLEITUNG	2
1.1.1.	EPIDEMIOLOGIE DER POSTOPERATIVEN WUNDINFEKTION	2
1.1.2.	DEFINITION WUNDINFEKTION	3
1.1.3.	PROBLEMATIK DER POSTOPERATIVEN WUNDINFEKTION	6
1.2.1.	<i>Geschichte der Glukokortikoide</i>	9
1.2.2.	<i>Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoide</i>	10
1.2.3.	<i>Therapeutischer Einsatz der Glukokortikoide</i>	11
1.3.1.	Dexamethason	12
1.3.2.	Dexamethason zur PONV-Prophylaxe	13
1.4.1.	Zielsetzung/Fragestellung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1.1.	DATENERHEBUNG	17
3	ERGEBNISSE	20
3.1.1.	ANZAHL DER OPERATIVEN EINGRIFFE	20
3.1.2.	DEXAMETHASON-APPLIKATION	21
3.2.1.	<i>Patientenkollektiv mit postoperativen Wundheilungsstörungen</i>	21
3.2.2.	<i>Antibiotika-Prophylaxe</i>	25
3.2.3.	<i>Altersverteilung</i>	26
3.2.4.	<i>Diagnosen und Eingriffe</i>	26
3.2.5.	<i>Nebendiagnosen</i>	30
3.2.6.	<i>Kontrollkollektiv</i>	31
3.3.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
4	DISKUSSION	34
4.1.1.	STUDIENDESIGN	34
4.1.2.	EINFLUSS DER NEBENDIAGNOSEN AUF DIE WUNDHEILUNG: ADIPOSITAS	36
4.1.3.	EINFLUSS DER NEBENDIAGNOSEN AUF DIE WUNDHEILUNG: DIABETES MELLITUS	38
4.1.4.	EINFLUSS DER NEBENDIAGNOSEN AUF DIE WUNDHEILUNG: NIKOTINABUSUS	40
4.1.5.	EINFLUSS VON GLUKOKORTIKOIDEN AUF DIE WUNDHEILUNG	42
5	ZUSAMMENFASSUNG	46
6	LITERATURVERZEICHNIS	47

1 Einleitung

1.1.1. Epidemiologie der postoperativen Wundinfektion

Nach Angaben des statistischen Jahrbuches werden in Deutschland jährlich zirka 6,4 Millionen Operationen stationär durchgeführt. Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance System (KISS) ist ein von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut (RKI) für die nach § 23 des Infektionsschutzgesetzes geforderte Surveillance empfohlene System³ Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen⁷⁰, welches der fortlaufenden systematischen Erfassung, Analyse und Interpretation von Daten zu nosokomialen Infektionen dient. Nach Daten des KISS sind in den Jahren 1997-2004 unter 274.050 Operationen 5.500 postoperative Wundinfektionen aufgetreten, wobei sich das System auf 20 verschiedene, genau definierte Indikatoroperationen konzentrierte. Dies entspricht einer Wundinfektionsrate von 2,0%. Am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System nehmen bundesweit operative Abteilungen von zirka 200 Krankenhäusern teil. Man nimmt an, dass in Deutschland jährlich zirka 130.000 postoperative Wundinfektionen auftreten, wenn man davon ausgeht, dass die Zusammensetzung der Indikatoroperationen gemäß des KISS in etwa dem Spektrum der Gesamtmenge der in den Krankenhäusern durchgeführten Operationen bezüglich des Wundinfektionsrisikos entspricht. Die postoperative Wundinfektion ist damit mit einem Anteil von 16% nach den Harnwegsinfektionen (42%) und den Infektionen der unteren Atemwege (21%) die dritthäufigste nosokomiale Infektionsart.

Die aufgeführten Zahlen verdeutlichen die große Bedeutung der postoperativen Wundinfektion in Bezug auf Morbidität und Letalität des chirurgischen Patienten, aber auch in Bezug auf die aus ihr resultierenden zusätzlichen Behandlungskosten (siehe auch Punkt 1.1.3.).

1.1.2. Definition Wundinfektion

Die Diagnose einer postoperativen Wundinfektion kann schwierig sein und führt meist zu verschiedenen Beurteilungen durch die den Patienten betreuenden Personen. Klar definierte und reproduzierbare Kriterien sind deshalb unabdingbar. Um eine einheitliche Diagnostik der postoperativen Wundinfektion zu erzielen werden üblicherweise die Kriterien des Centers for Disease Control¹² angewandt, wobei auch eine Einteilung der Wundinfektionen in oberflächliche, tiefe und solche mit Organinfektionen erfolgt.

A 1 Postoperative oberflächliche Wundinfektion

- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht **und**

eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision.
3. Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzisionsstelle erneut. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

A 2 Postoperative tiefe Wundinfektion

- Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr, wenn Implantat in situ belassen),

und

- Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen

und

- erfasst Faszien- und Muskelgewebe und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie A 3 gehören würden.
2. Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision.
3. Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

A 3 Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

- Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (innerhalb von 1 Jahr, wenn das Implantat in situ belassen),

und

- Infektion scheint mit der Operation in Verbindung zu stehen

und

- erfasst Organe oder Körperhöhlen, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde und eines der folgenden Kriterien trifft zu:

1. Eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat.
2. Kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet.
3. Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet ist bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
4. Diagnose des behandelnden Arztes.

1.1.3. Problematik der postoperativen Wundinfektion

Die Mortalität chirurgischer Patienten wird durch eine postoperative Wundinfektion signifikant erhöht. So konnten Poulsen et al.⁵⁶ in ihrer Studie zeigen, dass bei 4515 operierten Patienten 317 eine postoperative Wundinfektion entwickelten und bei 87 dieser Patienten mit einer tiefen Wundinfektion eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate bestand. Auch Kirkland et al.⁴¹ verglichen in ihrer Studie Patienten mit postoperativer Infektion mit denjenigen ohne postoperative Infektion in Bezug auf Mortalität, Krankenhausverweildauer und entstehende Kosten und konnten beispielsweise feststellen, dass die Mortalitätsrate der Infektpatienten doppelt so hoch war. Des Weiteren war die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung bei den Patienten mit postoperativer Infektion um 60% höher und auch die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten stationären Aufenthalt war fünf Mal so hoch wie bei Patienten ohne postoperative Infektion. Wie auch bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich bei Poulsen et al.⁵⁶ und auch bei Kirkland et al.⁴¹ ebenfalls um Fall-Kontroll-Studien.

Schon seit Jahrzehnten ist allgemein bekannt, dass postoperative Wundinfektionen zu einem deutlich verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie zu einer Steigerung der Behandlungskosten führen^{2, 19, 54}.

In Deutschland verursachen postoperative Wundinfektionen jährlich zirka 1 Million zusätzliche Krankenhausverweiltage¹⁰. In verschiedenen Studien wurde die zusätzliche Verweildauer von Patienten mit postoperativen Wundinfektionen untersucht. Hierbei wurden Patienten mit postoperativer Wundinfektion mit denjenigen verglichen, welche einen unproblematischen postoperativen Verlauf aufwiesen (Tabelle 1).

Autoren der Studie	Matching-Kriterien	Abteilung	Fall-Patienten	Zusätzliche stationäre Verweiltage
Kappstein et al. 1992 ³⁸	Operationsart, Wundklasse, Alter, Geschlecht	Herzchirurgie, Cholezystektomie, Kolon-Operationen	43	Herzchirurgie: 12,2 Cholezystektomie: 4,4 Kolon-OP: 19,0 Im Durchschnitt: 13,9
Poulsen et al. 1994 ⁵⁵	Operationsart, Alter, Geschlecht	Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Gynäkologie	291	5,7
Delgado-Rodriguez et al. 1997 ²⁰	Operationsart, ASA-Score, Alter, Geschlecht, Notfallstatus, präoperativer Aufenthalt, Diagnose	Allgemeinchirurgie	96	8,4
Kirkland et al. 1999 ⁴⁰	Operationsart, Alter, NNIS Risikoindex, OP-Tag, Chirurg	Allgemeinchirurgie	255	6,5
Asensio et al. 1999 ⁶	Wundklasse, Verweiltage auf der Intensivstation, Tod, Infektion bei Aufnahme, u.a.	Herzchirurgie	31	14,3
Merle et al. 2000 ⁴⁹	Alter, Geschlecht, DRG	Abdominalchirurgie	65	7,2
Whitehouse et al. 2002 ⁷⁴	Operationsart, NNIS Risikoindex, Alter, Geschlecht, OP-Tag, Chirurg	Orthopädie	59	Ein Tag während des primären stationären Aufenthaltes, 14 Tage in der Folgezeit

Tabelle 1: Zusätzliche stationäre Verweildauer aufgrund von postoperativer Wundinfektionen.

NNIS Risikoindex: Risikoindex des National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)-Systems.

Eine prospektive Studie von Barbut et al.⁷ zur Inzidenz von postoperativen Infektionen im Anschluss an eine Sectio caesaria zeigte eine zusätzliche Krankenhaus-Verweildauer derjenigen Patientinnen, die eine Infektion entwickelten. Diese betrug im Mittel sechs Tage.

Das aus der aufgeführten zusätzlichen Verweildauer erforderlicher Intensivtherapie von Patienten mit einer postoperativen Wundinfektion resultierende Folgeproblem ist nicht zuletzt die Entstehung von sehr hohen Behandlungskosten. So verursachten in den USA Infektionen mit Staphylokokkus aureus, welcher die häufigste Ursache für nosokomiale Pneumonie und Wundinfektionen darstellt, Behandlungskosten von 9,5 Milliarden Dollar⁵. Eine Studie von Leaper et al.⁴³ ermittelte alle dokumentierten Wundinfektionen chirurgischer Patienten in Europa und kam zu dem Ergebnis, dass postoperative Wundinfektionen die Kosten für chirurgische Eingriffe in Europa um Werte zwischen 1,47 und 19,1 Milliarden Euro erhöhen.

Es gibt Risikofaktoren, die zur Entstehung einer postoperativen Wundinfektion beitragen. Zum einen gehören dazu die Begleiterkrankungen des Patienten, wie zum Beispiel ein Diabetes mellitus, die Adipositas oder ein Nikotinabusus. Etliche der begünstigenden Begleitumstände sind allerdings auch iatrogen verursacht. Unter anderem stellt sich die Frage, ob Medikamente wie das Dexamethason, von welchen bekannt ist, dass sie die Immunfunktion modulieren, einen Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion darstellen.

Die Aufgabe der Anästhesie besteht darin, durch adjuvante Verfahren diese Risikofaktoren zu reduzieren oder zu vermeiden. So kommt es beispielsweise zum Einsatz einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe, welche oberflächliche und tiefe postoperative Wundinfektionen oder anderen postoperativen Komplikationen (z.B. Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfektionen) bei chirurgischen Indikationen mit hohem postoperativem Infektionsrisiko vorbeugen soll.

Dementsprechend müssen neue Maßnahmen wie die Applikation von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe hinsichtlich ihrer Effekte auf die

Wundheilung hinterfragt werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn theoretische Überlegungen darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoid-Gabe und der Entstehung einer Wundinfektion besteht.

1.2.1. Geschichte der Glukokortikoide

Die Geschichte der Glukokortikoide beginnt 1855 mit Thomas Addison (1793-1860), der die nach ihm benannte Krankheit auf einen Ausfall der Nebennierenrinde zurückführt. Die Funktion der Nebennieren war zu diesem Zeitpunkt allerdings noch unklar. Ende des 19. Jahrhunderts konnte der Franzose Charles Edouard Brown-Sequard (1817-1864) beschreiben, dass eine Exstirpation der Nebenniere den baldigen Tod bei Tieren hervorrief. William Osler aus Kanada (1879-1919) konnte mit Hilfe von Glycerin Nebennierenextrakte aus Schweinen gewinnen und somit ein erstes Heilmittel erhalten. Nach der Aufdeckung der chemischen Struktur des Nebennierenmarkhormons „Epinephrin“ (Adrenalin) im Jahr 1897 durch Jakob Abel (1857-1938) zeigte Arthus Biedel (1869-1933), dass nicht das Adrenalin sondern ein anderes lebenswichtiges „Hormon“ in der Nebennierenrinde zu finden ist⁴². Nachfolgend konnten erfolgreich verbesserte Nebennierenrindenextrakte gewonnen werden. So entwickelte die Arbeitsgruppe von Frank A. Hartmann (1883-1971)³¹ an der Universität Buffalo das „Kortin“, welches weitgehend frei von Adrenalin war. Auch Edward C. Kendall (1866-1972) aus der Mayo Klinik bei Chicago, Tadeusz Reichstein (1897-1996) und Kollegen in Zürich sowie Wintersteiner und seine

Mitarbeiter von der Columbia Universität arbeiteten an der Isolierung der Nebennierenrinden-Hormone¹. Das spätere Kortison wurde gleich dreimal isoliert und als „Substanz Fa“ durch Reichstein, als „compound F“ von Wintersteiner und „compound E“ von Kendall und Mitarbeitern bezeichnet. Tadeusz Reichstein und seine Kollegen zeigten schließlich, dass die isolierten Substanzen zur Gruppe der Steroide gehörten und konnten 1937/38 das spätere Kortison oder Hydrokortison herstellen⁴². Schon in den 30er Jahren wurden Therapieversuche mit Nebennierenrinden-Extrakten durchgeführt. Gegen Ende des Jahres 1948 zeigte sich bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis eine deutliche Besserung der Beschwerden nach einer 1-wöchigen Therapie mit „compound E“³². Am 13. April 1949 trat die Mayo-Klinik mit der neuen „Wunderdroge“ an die Öffentlichkeit und bereits im Dezember 1950 erhielten Edward Kendall, Philipp Hench und Tadeusz Reichstein den Nobelpreis für Medizin und Physiologie⁴². Im Jahr 1955 konnte das Prednisolon, welches eine vierfach stärkere Wirkung als das Kortisol bei deutlich geringerer mineralokortikoider Wirkung aufweist, durch die Firma Schering entwickelt werden. Eine Vielzahl an verwandten Präparaten, wie auch das Dexamethason, konnte im weiteren Verlauf für den therapeutischen Einsatz entwickelt werden.

1.2.2. Wirkungen und Nebenwirkungen der Glukokortikoide

Glukokortikoide sind in eine Reihe von physiologischen Prozessen involviert, welche einen großen therapeutischen Nutzen, aber auch eine Vielzahl an unerwünschten Nebenwirkungen zur Folge haben können. Der Einfluss der Glukokortikoide auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel hat eine Steigerung der Glukoneogenese aus Aminosäuren durch vermehrten Eiweißabbau (insulinantagonistisch) zur Folge. Weiterhin kommt es zu einer erhöhten Glykogensynthese, einer Verminderung der Insulinempfindlichkeit und Glukosetoleranz sowie einer Herabsetzung der Nierenschwelle für Glukose.

Evolutionsbiologisch lässt sich dies als eine Bereitstellung von schnell verfügbarer Energie in Stresssituationen interpretieren. Die Nebenwirkungen zeigen sich in einer Langzeittherapie. Es kommt zu einer Ausbildung eines Steroiddiabetes und einem Proteinabbau mit negativer Stickstoffbilanz, wodurch es zur Atrophie von Muskulatur, Haut, Kornea und dem Skelett kommen kann.

Glukokortikoide steigern die lipolytische Wirkung von Katecholaminen und ACTH, was zu einer Umverteilung von Fettgewebe aus der Peripherie zum Stamm und Nacken und somit zur stammbetonten Adipositas sowie dem so genannten „Stiernacken“ führt. Die mineralokortikoide Restwirkung der Glukokortikoide kann über eine Natrium- und Wasserretention eine Hypertonieneigung hervorrufen. Die immunsuppressiven und antiallergischen Eigenschaften der Glukokortikoide werden vielseitig therapeutisch genutzt, können allerdings auch eine erhöhte Infektanfälligkeit bedingt durch die Förderung von Invasion und Verbreitung bakterieller, viraler und mykotischer Infektionen zur Folge haben.

Weiterhin vermögen Glukokortikoide, die frühe und späte Entzündungsreaktion zu hemmen. Negative Begleiterscheinungen dieser antiphlogistischen und antiproliferativen Wirkung der Glukokortikoide sind eine Erhöhung der Ulcusgefahr bzw. der gastrointestinalen Blutung. Nicht zuletzt kann eine Steroid-Therapie zu Wundheilungsstörungen führen, ein Zusammenhang, welchen wir uns mit der vorliegenden Arbeit zum Thema gemacht haben³⁹.

1.2.3. *Therapeutischer Einsatz der Glukokortikoide*

In der Akut- und Notfalltherapie ist eine kurzzeitige hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden indiziert zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks, des Status asthmaticus, des Quincke Ödems sowie der akuten Urtikaria, des toxischen Lungenödems, des Hirnödems, der Hyperkalzämie bei Vit. D-Intoxikation und der akuten Transplantatabstoßung. Diese Stoß- und Pulstherapie geht mit wenigen, gut beherrschbaren Nebenwirkungen einher, die nach Absetzen oder Dosisreduktion meist reversibel sind.

In der Langzeittherapie kommen Glukokortikoide zum Einsatz bei der Therapie der allergischen Erkrankungen (Asthma bronchiale), der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa), der Vaskulitiden (Panarteritis nodosa, M. Wegener, Arteriitis temporalis), der rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen (rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica, systemischer Lupus erythematoses) und der Erkrankungen des Blutes (immunhämolytische Anämien, bestimmte Leukämie-Formen und Lymphome)³⁹. Glukokortikoide kommen ebenfalls bei der Prophylaxe von Chemotherapie-induzierter Nausea und Erbrechen zum Einsatz.

Eine einmalige präoperative Applikation von Dexamethason ist des Weiteren indiziert, um postoperative Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden (PONV-Prophylaxe).

1.3.1. Dexamethason

Das synthetische Glukokortikoid Dexamethason ist ein Derivat des körpereigenen Cortisols. Abgesehen von der klinisch nicht relevanten mineralokortikoiden Wirkung entfaltet Dexamethason dasselbe Wirkungsspektrum wie Hydrocortison²⁰. Therapeutisch bzw. pharmakologisch genutzt werden die antiinflammatorische, die immunsuppressive bzw. antiallergische, die endokrine und die metabolische (anabole und katabole) Wirkung^{42, 73}.

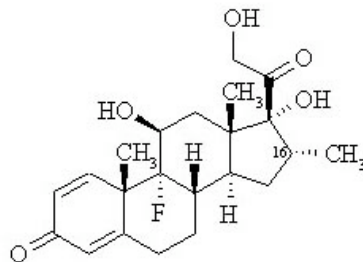


Abb. 1: biochemische Formel des Dexamethasons

1.3.2. Dexamethason zur PONV-Prophylaxe

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) gehören mit einer Inzidenz von 20 bis 30% zu einer der häufigsten Nachwirkungen einer Narkose¹⁷. Obwohl eine generelle antiemetische Prophylaxe nicht indiziert ist²³, sollten für ausgewählte Risikopatienten jedoch die Möglichkeiten einer PONV-Prophylaxe bestehen. Das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase ist für den Patienten ein sehr unangenehmes Ereignis, welches sich dementsprechend auf die Patientenzufriedenheit auswirkt⁴⁵. Der Wunsch der Patienten, in der postoperativen Phase keine Übelkeit zu haben und nicht erbrechen zu müssen, hat laut Befragungen sogar Priorität vor dem Wunsch nach Schmerzfreiheit oder dem Vermeiden anderer postoperativer Probleme wie zum Beispiel Kältezittern oder Schläfrigkeit^{24, 37, 44}. Bisher wurden verschiedenste Medikamente wie zum Beispiel Antihistaminika, Antidopaminergika, Anticholinergika, Phenothiazine, Serotonin-Antagonisten aber auch Steroide zur PONV-Prophylaxe eingesetzt. Im Jahr 1980 wurde im Rahmen einer Pilotstudie erstmals über die Wirkungen von Methylprednisolon bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen berichtet⁵⁸. Der Wirkmechanismus, über welchen Kortikosteroide die Inzidenz der PONV zu senken vermögen, ist bis heute ungeklärt. Man vermutet, dass ein antiemetischer Effekt über die Reduktion der Prostaglandinbiosynthese¹ sowie über einen reduzierten Serotonin-Turnover²⁷ erzielt wird.

Seit dem Jahr 2002 wurde die Indikation für Dexamethason durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) um die Indikation „Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase“ erweitert.

Verschiedenste Studien haben seither den Effekt von Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen Antiemetika auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase im Anschluss an eine Allgemeinanästhesie untersucht. Chen et al.¹⁶ konnten im Rahmen ihrer prospektiven Studie, an welcher 700 erwachsene chirurgische Patienten teilnahmen, herausarbeiten, dass die i.v.-Gabe von 10 mg Dexamethason Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase wesentlich effektiver verhindert als ein Placebo. So litten

39% der Placebo-behandelten Patienten in der frühen postoperativen Phase (1-8h postoperativ) an PONV im Vergleich zu 24% derjenigen Patienten, welche präoperativ 10 mg Dexamethason erhalten hatten. Auch McKean et al.⁴⁸ konnten in ihrer Studie an Patienten, welche sich einer Tonsillektomie unterzogen, feststellen, dass Dexamethason, gegeben in einer Einzeldosis von 10 mg zu Beginn der Narkose, eine effektive, sichere und kostengünstige Methode ist, um die Morbidität dieser Patienten zu verringern. Eine weitere Studie von Biwas et al.⁹ verglich die Effektivität in Bezug auf eine PONV-Prophylaxe von Ondansetron, Dexamethason, Ondansetron plus Dexamethason oder einem Placebo. Hier wurde das beste Ergebnis (keine Übelkeit und kein Erbrechen in der postoperativen Phase) bei denjenigen Patientinnen (hier nach laparoskopischer Tubenligatur) erzielt, welche die Kombination aus Ondansetron plus Dexamethason erhielten.

Yared et al.⁷⁶ konnten in ihrer Studie ebenso einen positiven Effekt von einer Glukokortikoid-Applikation auf das so genannte postoperative „Shivering“ (Zittern) feststellen. Hier erhielten 236 Patienten im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffes 0,6 mg/kg KG Dexamethason. Lediglich 13,1% dieser Patienten litt postoperativ unter dem Shivering im Vergleich zu 33% in der Kontrollgruppe, der Gruppe an Patienten, welche kein Dexamethason erhalten hatten.

Eberhart et al.²⁵ untersuchten in einer Metaanalyse 26 randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 2561 Patienten, in denen Dexamethason allein oder in Kombination mit anderen Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) eingesetzt wurde. Die Metaanalyse zeigte, dass Dexamethason als Einzelsubstanz zur PONV-Prophylaxe einer Placebo-Gabe deutlich überlegen ist. Auch in Kombination mit einem anderen Antiemetikum ist die Dexamethason-Kombination der Einzelsubstanz überlegen. Ebenso schneidet eine Dexamethason-Kombination im Vergleich zur alleinigen Dexamethason-Gabe deutlich besser ab. Im direkten Vergleich mit 5-HT₃- und Dopaminantagonisten schneidet Dexamethason nicht schlechter ab. Als Schlussfolgerung ergab sich also, dass Dexamethason einen antiemetischen Effekt aufweist, welcher einem Placebo überlegen und mit den

etablierten Antiemetika (5-HT3-Antagonisten/Dopaminantagonisten) vergleichbar ist.

Auch Henzi et al.³³ führten eine Metaanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit von Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase durch. Die Analyse beinhaltete 17 Studien mit insgesamt 1946 Patienten. 7 Studien verglichen Dexamethason mit einer Placebobehandlung und zeigten eine signifikante Überlegenheit von Dexamethason. Die Kombination von Dexamethason und einem 5-HT3-Antagonisten zeigte sich gegenüber der alleinigen Gabe von Dexamethason überlegen. Bei der Gabe von Dexamethason in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten von 2 durchgeführten Studien war das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase im Rahmen der Kombinationstherapie mit 2% und 5% im Vergleich zu 27% und 23% deutlich geringer. Lediglich in 3 Studien, in welchen Dexamethason direkt mit der Gabe von Ondansetron, Granisetron und Droperidol verglichen wurde, wiesen die Vergleichssubstanzen einen besseren antiemetischen Effekt als Dexamethason auf.

Zusammenfassend kommt auch diese Metaanalyse zu dem Schluss, dass Dexamethason in Kombination mit einem 5-HT3-Antagonisten die effektivste Möglichkeit zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase ist.

1.4.1 Zielsetzung/Fragestellung

Während ein immunsuppressiver Effekt von Glukokortikoiden wie Dexamethason in hoher therapeutischer Dosierung insbesondere bei entzündlichen Prozessen seit langem bekannt ist, bleibt weiterhin ungeklärt, ob und inwiefern relativ geringe Dosen von Dexamethason als Einzelgabe, wie sie in der Anästhesie zur PONV-Prophylaxe appliziert werden, Einfluss auf das menschliche Immunsystem haben und damit die Infektionsanfälligkeit operativer Patienten erhöhen. So zeigte beispielsweise eine Studie von Mahmut Durmus et al.²², dass eine Einzeldosis-Applikation von Dexamethason im Tierversuch negative Auswirkungen auf die Wundheilung haben kann, dennoch sind bisher keine groß angelegten klinischen Studien bekannt, die die Auswirkungen einer einmaligen perioperativen Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 4-8 mg beschrieben haben.

Wir führten eine Fall-Kontroll-Studie durch, welche der Generierung folgender Hypothese diente:

Eine einmalige perioperative Applikation von Dexamethason in einer Dosierung zwischen 4-8 mg zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase führt nicht zu einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen bzw. Wundheilungsstörungen.

2 Material und Methoden

2.1.1. Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Studie war es zunächst, alle Patientinnen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe aus den Jahren 2004 und 2005 zu erfassen, welche postoperativ eine Wundinfektion entwickelt hatten oder bei welchen andere Störungen der Wundheilung (Nahtdehiszenzen) aufgetreten waren.

Hier standen drei Quellen zur Verfügung, von welchen zwei die in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe geführten Infektionsstatistiken der Jahre 1999 bis 2005 beinhalteten.

1. Infektionsstatistik der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Marburg 2002/2003
2. Infektionsstatistik der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Marburg 1999-2005
3. Akten ambulant behandelter Patienten Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004/2005 Marburg

Um die Datenlage vorliegender Infektionsstatistiken zu komplettieren, wurden des Weiteren Dokumentationen über in der Ambulanz anschlussbehandelte Patientinnen hinzugezogen. Hier wurde besonderes Augenmerk auf die Patientinnen gelegt, welche zu Verbandswechseln und Wundkontrollen einbestellt waren, um mögliche Wundheilungsstörungen zu erfassen.

Über diese drei Herangehensweisen konnten 155 „verdächtige“ Patientinnen ermittelt werden, bei welchen es herauszufinden galt, ob postoperative Wundinfektionen aufgetreten waren.

Über das Archiv der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe konnten 144 der benötigten Akten zur Datenerhebung herangezogen werden.

Da ein großer Teil der Patientinnen vor dem Jahr 2003 operiert worden war, Dexamethason jedoch erst ab dem Jahr 2004 nach seiner Indikationserweiterung auf die Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase zunehmend eingesetzt wurde, wurden alle Daten die sich auf den Zeitraum vor dem Jahr 2004 bezogen, nicht miteinbezogen.

Schlussendlich konnten bei der Durchsicht dieser Akten 27 Patientinnen mit postoperativen Wundheilungsstörungen aus den Jahren 2004 und 2005 ermittelt werden.

Im weiteren Verlauf wurde die Gesamtzahl der operierten gynäkologischen und geburtshilflichen Patientinnen sowie die Gesamtzahl der Dexamethason-Applikationen der Jahre 2004 und 2005 unter Durchsicht aller Narkoseprotokolle dieser beiden Jahre ermittelt. Bei der Durchsicht der Narkoseprotokolle konnten 13 weitere Patientinnen auffindig gemacht werden, welche sich einem operativen Eingriff in Form eines sekundären Wundverschlusses oder einer Abszessspaltung im Wundgebiet nach einem vorausgegangenen andersartigen gynäkologischen Eingriff unterzogen hatten.

Somit konnten über die drei verschiedenen erläuterten Strategien insgesamt 40 in den Jahren 2004/2005 operierte Patientinnen mit anschließender postoperativer Wundheilungsstörung ermittelt werden, wobei 22 im Jahr 2004 und 18 im Jahr 2005 aufgetreten waren.

Um ein entsprechendes Kontrollkollektiv bilden zu können, wurden im Vorfeld diejenigen Parameter festgelegt, welche eine größtmögliche Vergleichbarkeit mit der jeweiligen Fallpatientin ermöglichten. Zu diesen dokumentierten Parametern gehörten neben den Patientendaten weiterhin die Diagnose, der OP-Typ, die OP-Dauer, die jeweiligen Operateure und Anästhesisten, die Art und der Zeitpunkt der Antibiotika-Prophylaxe, gegebenenfalls die Applikation von Dexamethason, die intraoperative Temperatur, der mittlere FiO₂, die Dauer des präoperativen Aufenthaltes, die Dauer des Gesamtaufenthaltes, die Nebendiagnosen und eine umfassende Beschreibung der Art und Therapie der Wundheilungsstörung dokumentiert.

So konnte nach der Ermittlung oben aufgeführter Daten im Folgenden ein Kontrollkollektiv gebildet werden. Hier standen wiederum die

Narkoseprotokolle, welche umfassende Informationen zur Erhebung benötigter Daten enthielten, zur Verfügung. Um der jeweiligen Fall-Patientin eine bestmögliche Kontroll-Patientin gegenüberzustellen, suchten wir zunächst nach der möglichst exakt gleichen Diagnose, welche zur entsprechenden Operation geführt hatte. Stimmt diese überein, wurden anschließend in absteigender Reihenfolge Alter, Nebendiagnosen und OP-Dauer miteinander abgeglichen. Hinsichtlich des Lebensalters wurden Abweichungen von bis zu 10 Jahren toleriert. Die Nebendiagnosen (z.B. Adipositas, Nikotinabusus) sollten als wichtige Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion möglichst genau übereinstimmen. Nach dieser Vorgehensweise konnten so je nach Patientenprofil 1-6 Kontrollpatientinnen pro Patientin mit postoperativer Wundinfektion ausfindig gemacht werden.

3 Ergebnisse

3.1.1. Anzahl der operativen Eingriffe

In dem Zeitraum vom 1.1.2004 bis zum 31.12.2005 betrug die Gesamtzahl der gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe an der Universitätsklinik Marburg 4.835.

2.280 Operationen wurden hiervon im Jahr 2004, 2.555 Eingriffe im Jahre 2005 durchgeführt. Tabellen 2 und 3 zeigen eine Aufschlüsselung nach einzelnen Monaten. Eine Aufschlüsselung erfolgte hier, um nachfolgend einen zeitlichen Trend der Dexamethson-Applikationshäufigkeit zu veranschaulichen (siehe auch Diagramm 4).

	Jan.	Feb.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Summe
Anzahl OP's 2004	202	186	215	173	195	193	222	177	195	178	198	146	2.280

Tabelle 2: Anzahl der gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe, Marburger Universitätsklinik 2004

	Jan.	Feb.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Summe
Anzahl OP's 2005	202	234	241	220	219	239	216	241	200	205	187	151	2.555

Tabelle 3: Anzahl der gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe, Marburger Universitätsklinik 2005

3.1.2. Dexamethason-Applikation

Im Jahr 2004 erhielten insgesamt 532 (24,3%) der 2.280 operierten Patientinnen Dexamethason 4 mg oder 8 mg im Rahmen einer Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen während der postoperativen Phase. Im Jahr 2005 stieg die Applikationshäufigkeit von Dexamethason um 5,15 Prozentpunkte. In diesem Jahr erhielten von den 2.555 operierten Patientinnen 727 (28,5 %) Dexamethason perioperativ (Tabelle 4).

	2004	2005
Anzahl gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe	2.280	2.555
Anzahl Dexamethason-Applikation	532 (23,3%)	727 (28,5%)

Tabelle 4: Anzahl aller gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe in den Jahren 2004 sowie 2005 und Anzahl der Dexamethason-Applikationen 2004, 2005.

3.2.1. Patientenkollektiv mit postoperativen Wundheilungsstörungen

22 Patientinnen, welche im Jahr 2004 in der Marburger Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe operiert wurden, entwickelten im postoperativen Verlauf eine Wundheilungsstörung. Dies entspricht einem Anteil von 1% aller in diesem Jahr operierten Patientinnen. Im Jahr 2005 entwickelten 18 Patientinnen nach einem gynäkologischen oder geburtshilflichen Eingriff eine Wundinfektion, was einem Anteil von 0,7% entspricht (Tabelle 5).

	2004	2005
Anzahl gynäkologischer und geburtshilflicher Eingriffe	2.280	2.555
Anzahl Wundinfektionen	22 (1,0%)	18 (0,7%)

Tabelle 5: Anzahl aller gynäkologischen und geburtshilflichen Eingriffe in den Jahren 2004 sowie 2005 und Anzahl der postoperativen Wundheilungsstörungen 2004, 2005.

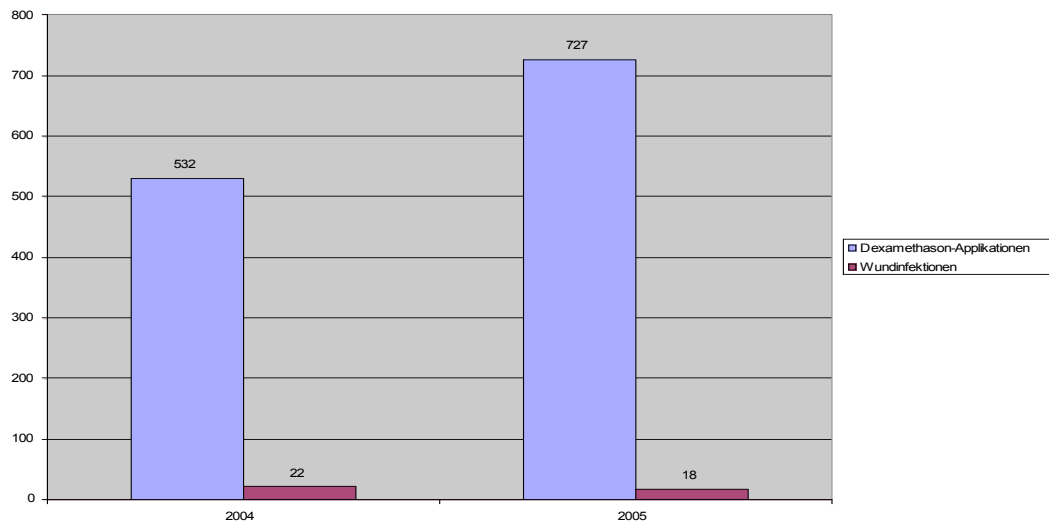


Diagramm 2: Anzahl der Wundinfektionen im Vergleich zur Anzahl der Dexamethason-Applikationen 2004, 2005.

Von den 22 Patientinnen mit postoperativer Wundinfektion aus dem Jahr 2004 wurde bei 9 Patientinnen (40,9%) Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg appliziert.

Im Jahr 2005 erhielten ebenfalls 9 (50,0%) der 18 untersuchten Patientinnen Dexamethason. Auch hier betrug die Dosierung vornehmlich 8 mg (Tabelle 6). Die jeweilige Applikation erfolgte bei allen Patientinnen in einer Zeitspanne zwischen 60 Minuten präoperativ bis zu Beginn des Eingriffes.

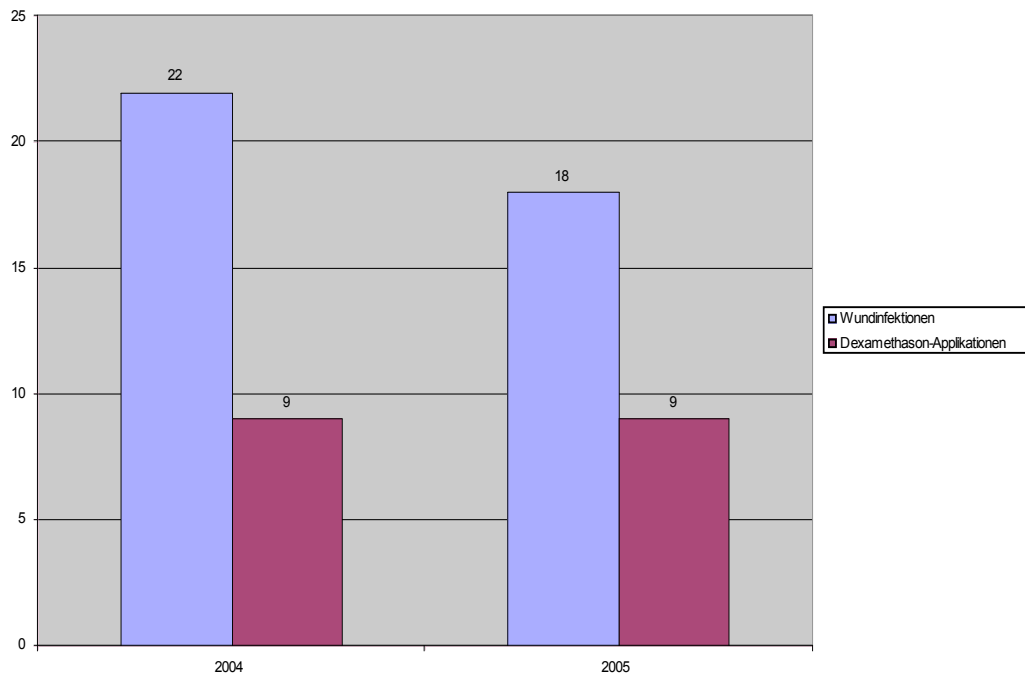


Diagramm 3: Anzahl der Wundinfektionen und anteilige Anzahl der Dexamethason-Applikationen

Die Grafik veranschaulicht die Anzahl der postoperativen Wundinfektionen aus den Jahren 2004 und 2005 sowie den Anteil derjenigen Patientinnen mit postoperativer Wundinfektion, welche Dexamethason im Rahmen des operativen Eingriffes erhalten hatten.

Die Infektionsrate aller Eingriffe betrug 1,0% (2004) und 0,7% (2005), wobei die Applikationsrate von Dexamethason bei 23,3% (2004) bzw. 28,5% (2005) lag. Berücksichtigt werden muss hier, dass es sich bei einer großen Anzahl der mitgezählten Eingriffe um Kurzeingriffe handelte, bei welchen kein Dexamethason appliziert wurde und bei welchen postoperativ ebenso keine Wundinfektion auftrat.

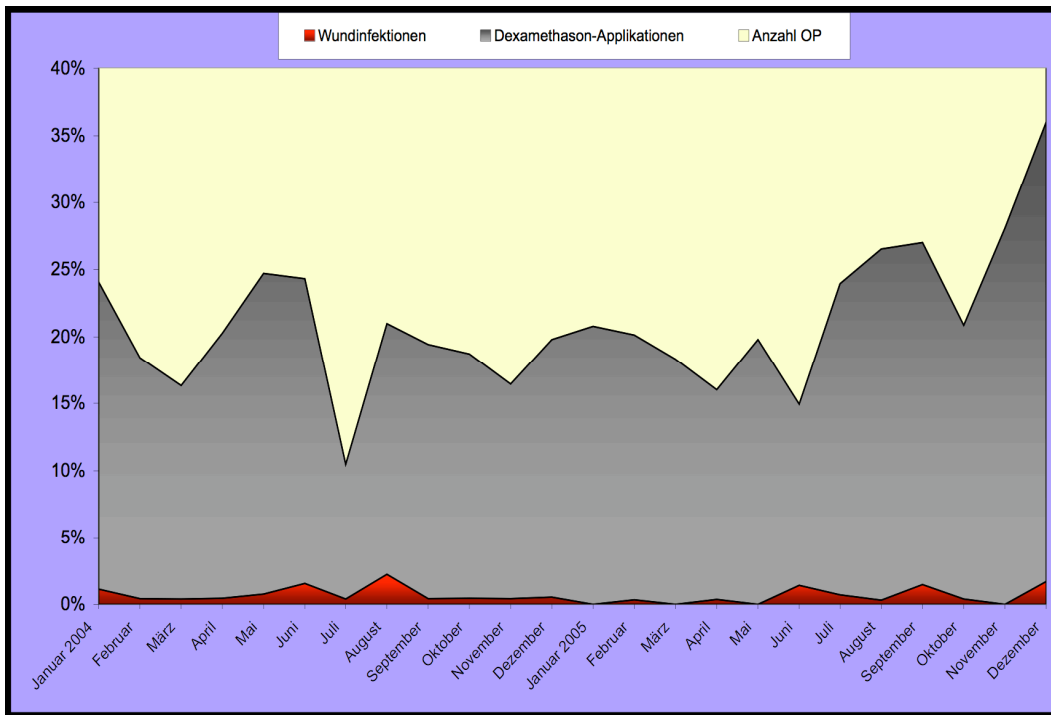
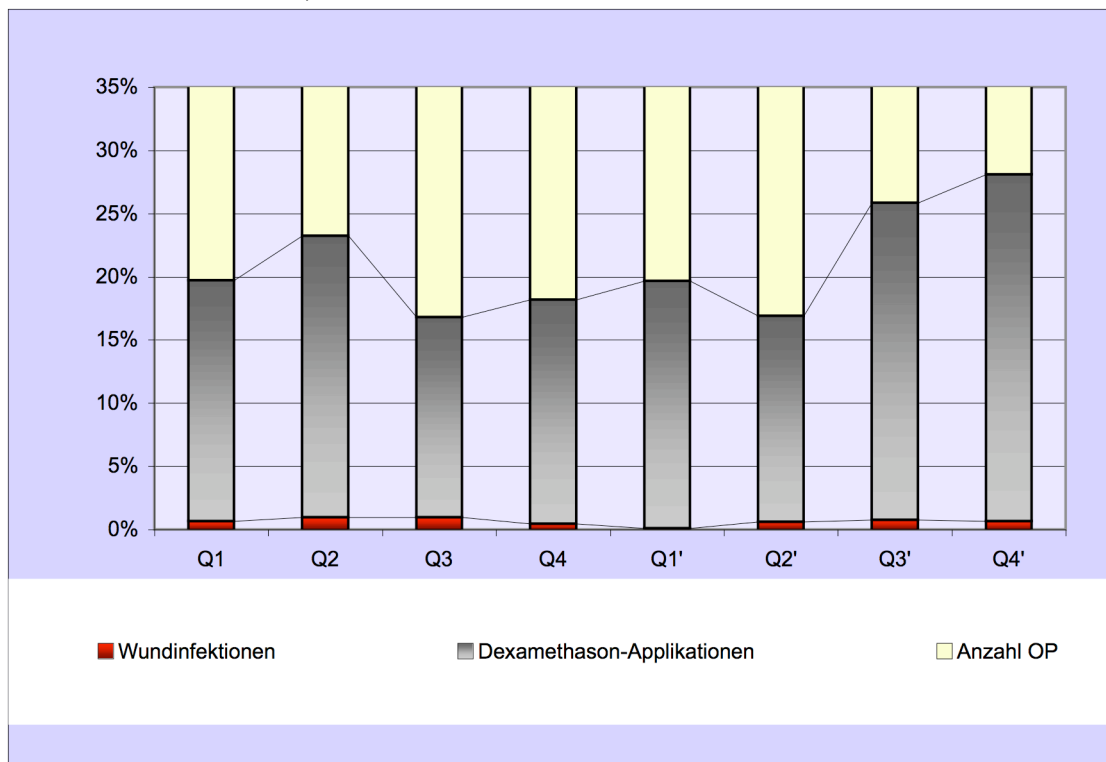


Diagramm 4: Gynäkologische und geburtshilfliche Operationen, Anteil der Dexamethason-Applikationen, Anteil der Wundinfektionen 2004, 2005 in Monatsintervallen (siehe oben) und quartalsweise (siehe unten)



Im folgenden werden einige Variablen der Fall-Patientinnen aufgelistet, welche mit dem Auftreten von Wundinfektionen assoziiert sein könnten und deshalb gesondert beschrieben werden (3.2.2. – 3.2.5.).

3.2.2. Antibiotika-Prophylaxe

Alle diejenigen Patientinnen, welche eine postoperative Wundheilungsstörung in den angegebenen Jahren entwickelten, erhielten eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Sowohl im Jahr 2004 als auch im Jahr 2005 war der Klinikstandard, dass bei intraabdominellen Eingriffen 3g Unacid und bei „oberflächlichen“ Eingriffen wie beispielsweise einer Mamma-OP 1,5g Cefuroxim zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe eingesetzt wurden.

Eingesetzt wurde hier bei 22 der Patientinnen Cefuroxim 1,5 g sowie bei 18 der Patientinnen Unacid 3 g. Die Zeitspanne der Applikation des jeweiligen Antibiotikums belief sich zwischen 75 Minuten vor Schnitt bis 17 Minuten nach Beginn des Eingriffes.

3.2.3. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen, die sich in den Jahren 2004 und 2005 an der Marburger Universitätsklinik einem gynäkologischen oder geburtshilflichen Eingriff unterzogen und eine postoperative Wundheilungsstörung entwickelten betrug 50,9 Jahre, wobei die Altersspanne zwischen 25 und 83 Jahren lag.

Die Altersspanne der 158 Kontroll-Patientinnen lag zwischen 18 und 87 Jahren, wobei das Durchschnittsalter dieser Patientinnen-Gruppe 52 Jahre betrug.

3.2.4. Diagnosen und Eingriffe

Alle der untersuchten Patientinnen entwickelten im Anschluss an eine gynäkologische Operation eine postoperative Wundheilungsstörung. Das heißt, nach unseren Untersuchungen trat bei keiner der Patientinnen, die sich einem geburtshilflichen Eingriff unterzogen, in den Jahren 2004 und 2005 eine postoperative Wundinfektion auf.

Diagnosen	2004	2005
Uterus myomatosus	3	2
Zervixkarzinom	0	1
Hypermenorrhoe	0	1
Corpus-Karzinom	0	1
Endometriosis genitalis	2	0
Endometrium-Karzinom	1	0
Ovarialzyste	2	0
Prolaps uteri et vaginae	2	0
Vulva-Karzinom	2	2
Mamma-Karzinom	5	6
Mammahyperplasie	2	3
Fibrös-zystische Mastopathie	1	1
Prothesendislokation der Mamma	2	0
Anisomastie	0	1

Tabelle 7: Diagnosen der 40 Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung 2004 , 2005

Eingriff	2004	2005
Abdominelle Hysterektomie	7	5
Vulvektomie	2	2
Mammareduktionsplastik	2	4
Mamma-TE	1	1
Brusterhaltende Therapie	3	2
Nachresektion der Mamma	1	0
Mastektomie	0	4
Prothesenwechsel der Mamma	3	0
Adhäsiolyse, Salpingolyse, Ovariolyse	3	0

Tabelle 8: Art des Eingriffes der 40 Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung 2004, 2005

Diagnosen	2004	2005
Uterus myomatosus	11	5
Zervix-Karzinom	0	1
Hypermenorrhoe	0	4
Corpus-Karzinom	0	4
Endometriosis genitalis	8	0
Endometrium-Karzinom	5	1
Ovarialzyste	5	0
Prolaps uteri et vaginae	8	0
Vulva-Karzinom	6	5
Mamma-Karzinom	17	22
Mammahyperplasie	7	15
Fibrös-zystische Mastopathie	1	1
Prothesendislokation der Mamma	2	0
Anisomastie	0	3

Tabelle 9: Diagnosen der Kontrollgruppe (Patientinnen ohne postoperative Wundheilungsstörung) 2004, 2005.

Eingriff	2004	2005
Abdominelle Hysterektomie	24	15
Vulvektomie	6	5
Mammareduktionsplastik	8	18
Mamma-TE	5	4
Brusterhaltende Therapie	16	8
Nachresektion der Mamma	1	0
Mastektomie	1	15
Prothesenwechsel der Mamma	7	0
Adhäsionolyse, Salpingolyse, Ovariolyse	8	0

Tabelle 10: Eingriffe der Kontrollgruppe (Patientinnen ohne postoperative Wundheilungsstörung) 2004, 2005

Hinzuzufügen sei hier, dass die Anzahl der größeren Operationen, also derjenigen Operationen, welche einen stationären Aufenthalt erforderten, im Bereich der Frauenheilkunde im Jahr 2005 deutlich größer war als im Jahr 2004. Die Rate der ambulanten Eingriffe sank von 24,2% im Jahr 2004 auf 18,1% im Jahr 2005. Dementsprechend wäre eigentlich eine Zunahme der Wundinfektionen im Jahr 2005 zu erwarten gewesen, da umfangreiche operative Eingriffe im Rahmen eines stationären Aufenthaltes natürlich ein größeres Infektionsrisiko haben als ambulante Eingriffe.

3.2.5. Nebendiagnosen

Das Spektrum der Nebendiagnosen der 40 Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung ist breit gefächert. Am häufigsten trat dabei die Nebendiagnose „Adipositas“ auf. Allein 23 Patientinnen wiesen einen Body Mass Index (BMI) von 25 und größer auf, was einem Anteil von 57,5% entspricht. Der BMI ergibt sich aus dem Körpergewicht in kg/Körpergröße in m².

BMI	Klinische Diagnose
< 18,5	Mager
18,5-24,9	Normalgewicht
25-29,9	Übergewicht
30-34,9	Mittelmäßige Adipositas (Klasse 1)
35-39,9	Schwergradige Adipositas (Klasse 2)
> 40	Adipositas per magna (Klasse 3)

Body Mass Index (Philippe Furger, Innere quick)

Der niedrigste BMI-Wert der adipösen Patientinnen lag bei 25,1, der höchste Wert wurde mit einem Body Mass Index von 39,1 erreicht.

Weitere Nebendiagnosen in absteigender Häufigkeit waren die arterielle Hypertonie (11 der 40 Patientinnen), der Nikotinabusus (7 der 40 Patientinnen), Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (4 der 40 Patientinnen) sowie weitere, vereinzelt auftretende Nebendiagnosen wie Hypothyreose, Struma, kardiale Arrhythmien,

Cholelithiasis, rheumatoide Arthritis, alkoholische Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Streßinkontinenz, chronische Hepatitis C, Depression, verschiedenste Allergien, Epilepsie und Z.n. verschiedensten Operationen.

Die Nebendiagnosen der Patientinnen mit postoperativen Wundinfektionen wurden insofern berücksichtigt, als dass bei der Bildung des Kontrollkollektivs ebenfalls Patientinnen mit den entsprechenden Nebendiagnosen herausgearbeitet wurden.

Da bestimmte Nebendiagnosen als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion eine besondere Rolle spielen, wurde diesen bei der Bearbeitung der Fall-Patienten und dementsprechend bei der Suche nach einem entsprechenden Kontrollkollektiv sowie anschließend im Vergleich beider Gruppen eine große Bedeutung beigemessen (siehe Tabelle).

Risikofaktoren/ Nebendiagnosen	Fall-Patienten	Kontroll-Patienten
Adipositas	23 (57,5%)	110 (69,6%)
Nikotinabusus	7 (17,5%)	38 (24,1%)
Diabetes mellitus	5 (12,5%)	19 (12%)

Tabelle 11: Risikofaktoren und deren Auftreten in der Gruppe der Patientinnen mit postoperativer Wundinfektion und der Gruppe der Kontroll-Patientinnen

3.2.6. Kontrollkollektiv

Den 40 Patientinnen mit postoperativen Wundheilungsstörungen wurden im Vergleich 158 Kontroll-Patientinnen gegenübergestellt, welche in Alter, Diagnose, Art und Dauer des Eingriffes und den Nebendiagnosen den Fall-Patientinnen entsprachen und postoperativ keine Wundheilungsstörung entwickelt hatten. Zum Zeitpunkt der Suche nach dem entsprechenden Kontroll-Kollektiv

bestand keine Kenntnis darüber, ob diesen Patientinnen Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase verabreicht worden war. Die Anzahl der zugeordneten Kontroll-Patientinnen pro Fall-Patientin variierte zwischen 1 und 6, wobei nur bei einer Fall-Patientin aufgrund der komplexen Nebendiagnosen die Zuordnung von nur einer einzigen Kontrollpatientin möglich war. 78 der Kontrollpatientinnen erhielten perioperativ Dexamethason (77 davon 8 mg Dexamethason, eine Patientin 6 mg Dexamethason), was einem Anteil von 49,4% entspricht.

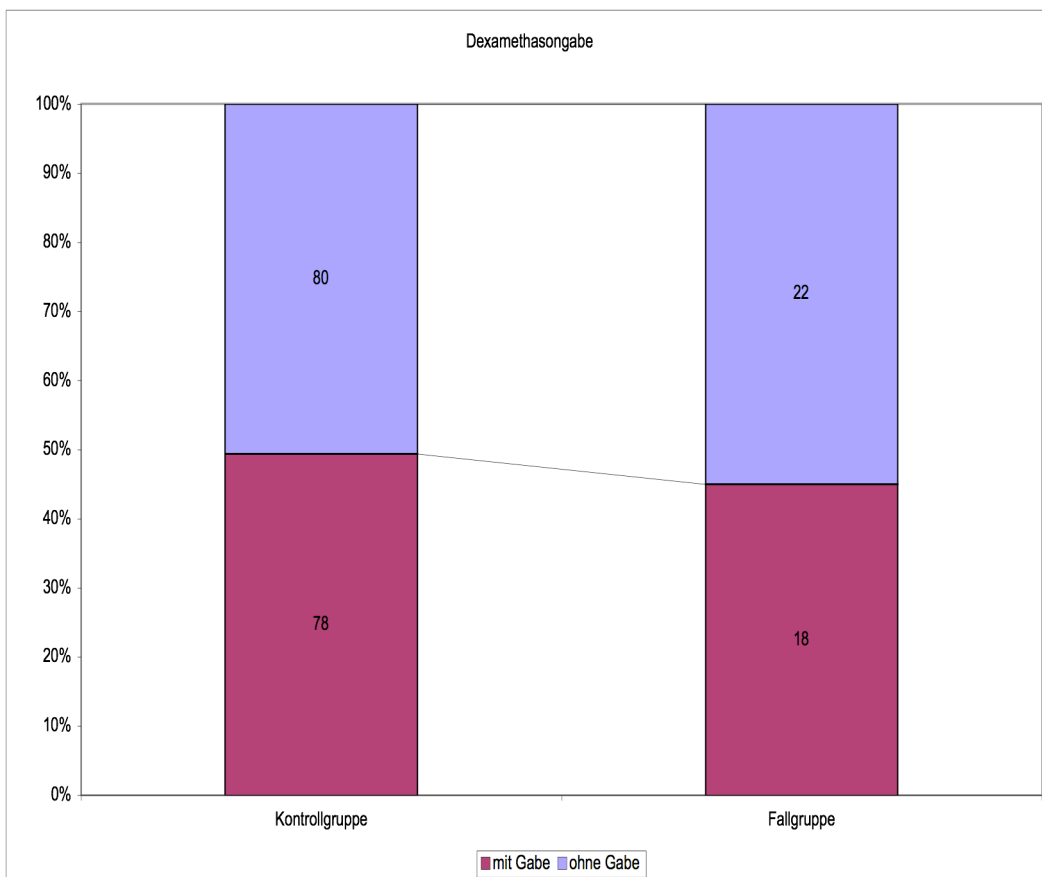


Diagramm 6: Darstellung der Fallgruppe (Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung) und der Kontroll-Gruppe (Patientinnen ohne Wundheilungsstörung), sowie jeweiliger Anteil der Dexamethason-Applikation

3.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Anzahl aller im Jahr 2004 gynäkologisch und geburtshilflich operierter Patientinnen beträgt 2.280. Im Jahr 2005 wurden 2.550 Patientinnen in der Marburger Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe operiert.

Die Tabellen 3, 4 und 5 zeigen, dass die Anzahl der postoperativen Wundheilungsstörungen im Jahr 2005 (18 Patientinnen) geringer war als im Jahr 2004 (22 Patientinnen). Die Rate der Wundinfektionen betrug im Jahr 2004 0,97% (95% KI 0,61-1,46), im Jahr 2005 hingegen nur 0,71% (95% KI 0,42-1,11), da sich die Konfidenzintervalle überlappen, sind die Häufigkeiten vergleichbar.

Gleichwohl ist die Rate der Dexamethason-Applikationen im Jahr 2005 um 5,15% gestiegen (23,3% im Jahr 2004 gegenüber 28,45% im Jahr 2005).

Der Vergleich mit der Kontroll-Gruppe (siehe auch Diagramm 6) konnte zeigen, dass die Dexamethason-Applikationsrate in der Kontroll-Gruppe mit einem Anteil von 49,4% um 4,4% höher gewesen ist als in der Fall-Gruppe, den Patientinnen mit postoperativen Wundheilungsstörungen (hier Dexamethason-Applikationsrate 45,0%). Hier erhielten 78 der 158 Kontroll-Patientinnen Dexamethason im Rahmen einer PONV-Prophylaxe.

Der Altersdurchschnitt der Patientinnen mit postoperativer Wundinfektion lag bei 50,9 Jahren, die jüngste Patientin war 25, die älteste 83 Jahre alt.

Als die häufigste Nebendiagnose der Fall-Patientinnen wurde die Adipositas ermittelt. 57,5% der Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung wiesen einen Body Mass Index von >25 auf.

4 Diskussion

4.1.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie, einem Typ der epidemiologischen Studie, bei der retrospektiv eine Gruppe von Erkrankten/Betroffenen (hier Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung) mit einer Gruppe von Nichtkranken (hier Patientinnen ohne postoperative Wundheilungsstörung) bezüglich vermuteter relevanter Risikofaktoren (hier einmalige perioperative Dexamethason-Applikation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase) verglichen wird. Die Wahl einer Fall-Kontroll-Studie als retrospektiven Studientyp begründete sich für uns in der somit gegebenen Möglichkeit, alle aufgetretenen Wundinfektionen innerhalb eines bestimmten Zeitraumes retrospektiv erfassen zu können. Um die Zusammenhänge zwischen Krankheiten und deren potentiellen Risikofaktoren zu untersuchen, werden Fall-Kontroll-Studien bereits seit Jahrzehnten eingesetzt⁷⁵. Die Vergleichbarkeit zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe spielt im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie eine wesentliche Rolle^{28, 60, 68}. Die Nachteile dieses Studientyps ergeben sich somit zum einen aus der Problematik der Gewinnung geeigneter Kontrollen und liegen zum anderen im sogenannten „Erinnerungsfehler“ (recall bias) aufgrund des retrospektiven Ansatzes.

In unserer Studie erfolgte sowohl die Gewinnung des Kontroll-Kollektivs als auch die des Fall-Kollektivs, also derjenigen Patientinnen, welche eine postoperative Wundheilungsstörung entwickelt hatten, ohne Kenntnis darüber, ob Dexamethason zur PONV-Prophylaxe verabreicht worden war oder nicht.

In der Zusammenschau der Literatur verdichten sich die Hinweise darauf, dass Dexamethason, appliziert zur PONV-Prophylaxe keine Probleme bezüglich der Wundheilung verursacht. Die Gewinnung einer geeigneten Kontrollgruppe wurde möglich durch die zur Verfügung stehenden, alle notwendigen Informationen enthaltenden, Narkoseprotokolle aller in den Jahren 2004 und 2005 gynäkologisch

und geburtshilflich operativ versorgter Patientinnen. Eine Kontrollgruppe konnte auf diesem Weg problemlos gebildet werden, wobei eine Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Fallgruppe insbesondere in den Kriterien Alter, Diagnose, OP-Typ, OP-Dauer und Art der Nebendiagnosen angestrebt wurde. Zu betonen sei hier, dass bei der Suche nach einem geeigneten Kontrollkollektiv keine Kenntnis über die Applikation von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe bestanden hat. Auch der oben aufgeführte „recall bias“ spielt in der vorliegenden Studie keine Rolle, da benötigte Daten sowohl aus den vorhandenen Patientenakten als auch aus den Narkoseprotokollen erhoben werden konnten und eine Patientenbefragung, welche hauptsächlich einen recall bias hätte hervorrufen können, im Rahmen dieser Studie somit nicht vorgesehen war.

Obwohl mögliche Probleme einer Fall-Kontroll-Studie weitgehend vermieden werden konnten, soll dennoch darauf hingewiesen werden, dass die vorliegende retrospektive Studie nicht in der Lage sein kann, den Beweis dafür zu erbringen, dass eine einmalige perioperative Dexamethason-Applikation keinen negativen Einfluss auf die postoperative Wundheilung hat. Auch kann aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie kein Anspruch auf Vollständigkeit der Datenlage erhoben werden.

Abschließend kann also festgestellt werden, dass trotz eines rudimentären Surveillance-Systems, das heißt trotz nicht sehr ergiebiger Quellen, ein systematischer Fehler weitgehend vermieden werden konnte.

Die vorliegende Studie ist somit in der Lage, einen Hinweis darauf zu geben, dass eine einmalige perioperative Applikation von Dexamethason in der Dosierung zwischen 4 und 8 mg zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase die Wundheilung nach einem operativen Eingriff nicht negativ beeinflusst.

Schulze et al.⁶³ konnten beispielsweise zeigen, dass die einmalige Gabe von 30 mg/kg KG Methylprednisolon im Rahmen einer Kolon-OP keinen negativen Effekt auf die Akkumulation von subkutanem Kollagen hat.

Im Rahmen einer Studie von Nagelschmidt et al.⁵² kam es bei der Applikation von ebenfalls 30 mg/kg KG Methylprednisolon nicht zu einer erhöhten Inzidenz postoperativer Wundinfektionen.

In einer weiteren Studie von Coloma et al.¹⁸ erhielten 40 Patienten im Rahmen eines anorektalen chirurgischen Eingriffes zur PONV-Prophylaxe perioperativ einmalig 4 mg Dexamethason, weitere 40 Patienten erhielten 0,9% NaCl in gleicher Dosierung. Diese Studie konnte ebenfalls zeigen, dass es nicht zu einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen in der Dexamethason-Gruppe (8% vs 12%) kam. Die Patienten, welche Dexamethason erhalten hatten, waren sogar früher entlassungsfähig als die Patienten aus der Vergleichsgruppe, welchen NaCl appliziert worden war.

Somit kann statuiert werden, dass weitere Studien unsere Ergebnisse hinsichtlich eines unerheblichen Effektes einer einmaligen perioperativen Dexamethason-Gabe zur PONV-Prophylaxe auf die postoperative Wundheilung stützen.

4.1.2. Einfluss der Nebendiagnosen auf die Wundheilung: Adipositas

Es existieren viele Risikofaktoren, von welchen allgemein bekannt ist, dass sie einen negativen Effekt auf die Wundheilung besitzen. Diese Risikofaktoren spielten für uns auch hinsichtlich der Suche nach einem geeigneten Kontrollkollektiv eine wichtige Rolle und sollen im Folgenden noch etwas eingehender erläutert werden.

Adipositas ist ein Risikofaktor, der bei jeder Studie, welche sich mit Wundinfektionen beschäftigt, in Betracht gezogen werden sollte⁵⁹. Es besteht also bekanntermaßen ein Zusammenhang zwischen Adipositas und verzögerter/gestörter Wundheilung. So zeigten Canturk et al.¹¹ einen signifikanten Anstieg der Anzahl an nosokomialen Infektionen bei adipösen Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten. Eine weitere Studie von

Foley et al.²⁶ untersuchte Patientinnen mit einem Adenokarzinom des Endometriums, welche sich einer explorativen Laparotomie unterzogen. Die adipösen Patientinnen dieser Studie wiesen eine signifikant erhöhte Rate an postoperativen Wundinfektionen, Wunddehiszenzen, eine längere Operationsdauer, einen größeren Blutverlust sowie einen verlängerten Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu nicht-adipösen Patientinnen auf. Pitkin⁵³ wiederum untersuchte 300 adipöse Patientinnen, die sich einer abdominalen Hysterektomie unterzogen hatten. Die Inzidenz der Wundkomplikationen der Patientinnen mit der Diagnose Adipositas betrug 29% und war damit 7 mal so hoch wie die Rate an Wundkomplikationen der normalgewichtigen Patientinnen.

In unserer Studie wiesen 23 der 40 Patientinnen (57,5%) mit postoperativer Wundheilungsstörung die Nebendiagnose „Adipositas“ auf, wobei die Patientinnen, wie allgemein üblich, ab einem Body Mass Index von 25,0 als adipös eingestuft wurden.

In der Kontrollgruppe, den Patientinnen ohne postoperative Wundheilungsstörung, wurde für 110 der insgesamt 158 Patientinnen die Diagnose „Adipositas“ gestellt, was einem Anteil von 69,6% entspricht. Da demzufolge in der Kontrollgruppe die Rate der Patientinnen mit der Diagnose „Adipositas“ größer ist als in der Fallgruppe, kann davon ausgegangen werden, dass eine bestehende Adipositas zumindest im Falle der vorliegenden Studie nicht der alleinige ursächliche Faktor für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion gewesen ist. Trotz allem kann statuiert werden, dass ein Anteil von 57,5% adipöser Patientinnen unter denjenigen, welche eine Wundheilungsstörung entwickelt haben, auch in unserer Studie einen Hinweis darauf geben kann, dass Adipositas einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung einer Wundheilungsstörung darstellt. Dies wiederum macht die von uns aufgestellte Hypothese, dass Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg appliziert zur PONV-Prophylaxe keinen negativen Einfluss auf die Wundheilung hat, noch glaubhafter.

4.1.3. Einfluss der Nebendiagnosen auf die Wundheilung: *Diabetes mellitus*

Der Diabetes mellitus ist eine Multisystem-Erkrankung, die neben vielen anderen Dingen auch einen negativen Einfluss auf die Wundheilung ausübt. Es konnte festgestellt werden, dass sowohl der Insulin-abhängige als auch der Insulin-unabhängige Diabetes mellitus mit einer signifikant erhöhten Rate an Wundinfektionen einhergehen⁴⁶. Diamond et al.²¹ untersuchten Frauen, die unter einem Diabetes mellitus Typ 1 leiden und sich einer Sectio caesaria unterzogen hatten und konnten feststellen, dass diese Patientinnen im Vergleich zu nicht-diabetischen Patientinnen eine signifikant erhöhtes Risiko für postoperative infektiöse Morbidität aufwiesen.

Arabshahi et al.⁴ konnten in ihrer Studie ebenso eine steigende Inzidenz chirurgischer Wundinfektionen mit dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus statuieren. Auch Schneid-Kofman et al.⁶² führten eine Studie durch, bei welcher Frauen, die sich einer Sectio caesaria unterzogen und eine Wundinfektion entwickelt hatten, auf die hauptursächlichen Risikofaktoren untersucht wurden. Sie fanden heraus, dass dies vor allem die Adipositas, arterielle Hypertonie, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Not-Sectio, die Geburt von Zwillingen und auch der Diabetes mellitus waren. Eine Adipositas und ein gleichzeitig vorliegender Diabetes mellitus erhöhten das Risiko für die Entwicklung einer Wundinfektion um das 9,3-fache. Cheadle¹⁵ beschäftigte sich mit der Zusammenfassung von Risikofaktoren für die Entstehung von Wundinfektionen und zählte zu diesen neben einer bereits existierenden Infektion, einer niedrigen Serum-Albumin-Konzentration, einem höheren Alter, der Adipositas, dem Nikotinabusus auch den Diabetes mellitus.

In der vorliegenden Studie hatten 5 der 40 Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung einen Diabetes mellitus, was einem Anteil von 12,5% entspricht. In der Kontrollgruppe, welche aus 158 Patientinnen bestand, waren 19 Patientinnen an einem Diabetes mellitus erkrankt. Dies entspricht einem Anteil von 12%. In der Gruppe der Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung wiesen also ein etwa gleich großer Anteil die

Nebendiagnose „Diabetes mellitus“ auf wie in der Gruppe der Patientinnen ohne postoperative Wundinfektion. Von den 5 Patientinnen, welche eine postoperative Wundinfektion entwickelt hatten und gleichzeitig unter einem Diabetes mellitus liden, wurde lediglich bei einer Patientin Dexamethason in einer Dosis von 6 mg zur PONV-Prophylaxe appliziert. Dies entspricht einem Anteil von 20%.

Bei den 19 Patientinnen mit Diabetes mellitus aus dem Kontrollkollektiv wurde 8 Patientinnen Dexamethason zur PONV-Prophylaxe verabreicht (42%). Diese Zahlenwerte sprechen wiederum dafür, dass hier die Applikation des Kortikosteroids keinen negativen Einfluss auf die Wundheilung der Patientinnen hatte, da keine dieser Patientinnen postoperativ eine Wundinfektion entwickelt hatte.

Die Zahlen erwecken weiterhin den Anschein, dass die Diagnose eines Diabetes mellitus hier keinen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion gehabt hat. Dennoch ist, wie unter anderen auch oben genannte Studien bestätigen, ein bestehender Diabetes mellitus in jedem Fall als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Wundheilungsstörungen zu werten.

Zu diskutieren wäre hier zusätzlich, dass ein bestehender Diabetes mellitus eigentlich eine Kontraindikation für die Applikation von Glukokortikoiden darstellt. In einer Studie von Uzu et al.⁷¹ wurden beispielsweise 42 Patienten mit einer primären Nierenerkrankung untersucht, welche sich einer Kortikosteroid-Therapie unterzogen. Die Patienten erhielten 0,75 mg Prednisolon/kg Kg/d. Im weiteren Verlauf wurde bei 17 dieser Patienten die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus anhand einer postprandialen Hyperglykämie bei zuvor normwertigen Blutzucker-Werten diagnostiziert. Eine Studie von Hans et al.²⁹ zeigte, dass auch eine einmalige Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 10 mg, appliziert zur PONV-Prophylaxe vor einem abdominalen Eingriff, die Blut-Glukose-Konzentration sowohl bei Diabetikern als auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus erhöht.

Dabei zeigten Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus höhere Blut-Glukose-Konzentrationen als Patienten ohne Diabetes. Es wurde weiterhin ein

enger Zusammenhang zwischen einer schweren Adipositas und der Entwicklung einer Hyperglykämie aufgezeigt.

Zusammenfassend kann statuiert werden, dass bei Patienten mit einem Diabetes mellitus bei der Applikation von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe besonders engmaschige Blutzucker-Kontrollen notwendig sind.

Eine strenge Indikationsstellung auch für eine einmalige niedrig-dosierte Applikation von Dexamethason sollte besonders bei Diabetikern Voraussetzung sein.

4.1.4. Einfluss der Nebendiagnosen auf die Wundheilung: Nikotinabusus

Der Effekt des Rauchens auf die Wundheilung wurde erstmals 1977 von Mosely und Finseth⁵¹ untersucht. Sie stellten dabei im Tierversuch fest, dass sich Nikotin deutlich negativ auf die Dauer der Wundheilung auswirkt. Viele weitere Studien konnten den negativen Einfluss von Nikotin auf die Wundheilung bestätigen.

Eine Studie von Chan et al.¹³ zeigte beispielsweise, dass es bei Raucherinnen, welche sich einer Mammareduktionsplastik unterzogen hatten, zu einem weitaus höheren Prozentsatz zu Wundheilungsstörungen kam als bei Nicht-Raucherinnen (Wundheilungsstörungen bei Raucherinnen 55,4%, im Gegensatz dazu bei Nicht-Raucherinnen 33,7%). Die Studie zeigte weiterhin einen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen bei Patientinnen, welche sich an ein länger als vier Wochen anhaltendes Rauchverbot hielten (hier 33,3% mit Wundheilungsstörung) im Gegensatz zu Patientinnen, die das präoperative Rauchverbot kürzer als vier Wochen einhielten (52,6% postoperative Wundheilungsstörungen) und denjenigen, die das Rauchverbot komplett ignorierten (hier 67,7% postoperative Wundheilungsstörungen).

Auch Stopinski et al.⁶⁵ konnten in ihrer Studie statuieren, dass die Inzidenz postoperativer bakterieller Infektionen bei Patienten mit Nikotinabusus wesentlich höher ist. Dabei zeigte sich das Risiko für Raucher (hier als Einschlusskriterium

>20 Zigaretten/Tag), welche sich im Rahmen dieser Studie einer Hernien-, Gallen- oder Kolon-OP unterzogen hatten, entweder eine postoperative Pneumonie, eine Harnwegs- oder Wundinfektion zu entwickeln, als zwei Mal so hoch wie das für Nicht-Raucher.

In unserer Studie befanden sich in der Fall-Gruppe, der Patientinnen mit postoperativer Wundheilungsstörung 7 Patientinnen, welche nebendiagnostisch einen Nikotinabusus aufwiesen (17,5%). Unter den Patientinnen in der Kontroll-Gruppe war bei 38 der 158 Patientinnen ein Nikotinabusus bekannt, was einem Anteil von 24,1% entspricht. Das heißt, dass es in der Gruppe der Patientinnen, welche postoperative keine Wundproblematik gezeigt hatten, sogar einen höheren Anteil derer gab, welche einen Nikotinabusus aufwiesen.

Autoren der Studie	Adipositas	Nikotinabusus	Diabetes mellitus
Roberts et al. 1992 ⁵⁹	+	-	-
Canturk et al. 2003 ¹¹	+	-	-
Foley et al. 1990 ²⁶	+	-	-
Pitkin 1977 ⁵³	+	-	-
Malone et al. 2002 ⁴⁶	-	+	+
Diamond et al. 1986 ²¹	-	-	+
Arabshahi et al. 2006 ⁴	+	+	+
Schneid-Kofman et al. 2005 ⁶²	+	-	+
Cheadle 2006 ¹⁵	+	+	+
Mosely et al. 1978 ⁵¹	-	+	-
Chan et al. 2006 ¹³	-	+	-
Stopinski et al. 1993 ⁶⁵	-	+	-

Tabelle 12: Auflistung derjenigen Autoren, welche sich mit den Risikofaktoren für die Entstehung einer postoperativen Wundinfektion beschäftigten

4.1.5. Einfluss von Glukokortikoiden auf die Wundheilung

Eine Metaanalyse von Sauerland et al.⁶¹ kam zu der Schlussfolgerung, dass eine hochdosierte perioperative Methylprednisolon-Gabe nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate assoziiert ist. Da sich diese Studie jedoch lediglich auf große Operationen sowie die mehrmalige hochdosierte Applikation von Methylprednisolon und keinem anderen Glukokortikoid konzentrierte, fassten Holte und Kehlet³⁵ erneut die Wirkungen und Nebenwirkungen einer einmaligen niedrig dosierten perioperativen Glukokortikoid-Gabe auf die verschiedenen Organsysteme zusammen.

Viele Studien auch dieser Metaanalyse zeigten, dass eine Glukokortikoid-Applikation die Glukose-Konzentration im peripheren Blut erhöht^{14, 47, 50, 66, 67, 72, 77}. Es kommt zu einer Glukosetoleranzstörung. Die entsprechenden Dosierungen differieren jedoch nicht unerheblich von denjenigen, welche im Rahmen der Prophylaxe gegen postoperatives Erbrechen und postoperative Übelkeit eingesetzt werden. In einer der oben genannten Studien⁴⁷ erhielt eine Gruppe der untersuchten Patienten 2-malig 30mg/kg KG Methylprednisolon während eines kardiochirurgischen Eingriffes, einer 2. Gruppe wurde 2-malig 15 mg/kg KG Methylprednisolon appliziert. In drei der aufgeführten Studien^{35, 61, 65} erhielten Patienten wiederum während eines kardiochirurgischen Eingriffes 20 mg/kg KG, 30 mg/kg KG und 1g Methylprednisolon präoperativ. Bei zwei der Studien^{13, 47} kam Dexamethason in einer geringeren Dosierung (1mg/kg KG und 0,6mg/kg KG) zum Einsatz.

Glukokortikoide stimulieren die Glukoneogenese, wodurch es zu einer Potenzierung der Wirkung des Glukagons kommt. Dies wiederum bewirkt eine Insulinresistenz über eine verminderte Bindungsaffinität des Insulinrezeptors und über einen Translokationsblock am Glukosetransporter GLUT 4⁵². Auch im Rahmen des so genannten Postaggressionsstoffwechsels, einer hypermetabolischen Stoffwechselsituation nach z.B. einem Trauma oder einer OP kommt es zu einer Freisetzung antiinsulinerner, kataboler Hormone wie dem

Kortisol, Glukagon und Adrenalin, was ebenso zu einer Erhöhung der Glukose-Konzentration führt.

Es ist allgemein bekannt, dass ein erhöhter Blutzucker-Spiegel zu einer gestörten Wundheilung führen kann, weshalb auch in unserer Studie ein vorhandener Diabetes mellitus eine Rolle als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer Wundinfektion spielt. Es stellt sich allerdings die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen einer einmaligen perioperativen Glukokortikoid-Applikation, und einer gestörten Wundheilung hergestellt werden kann.

In unserer Studie konnten wir keinerlei Hinweise darauf finden, dass eine einmalige präoperative Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg zu einer gestörten Wundheilung führt. 40 der von uns untersuchten Patientinnen aus den Jahren 2004 und 2005 hatten im Anschluß an eine gynäkologische Operation eine Wundheilungsstörung entwickelt. Von diesen 40 Patientinnen erhielten 18 (45,0%) perioperativ einmalig Dexamethason. In der Kontrollgruppe hingegen erhielten 49,4% der Patientinnen Dexamethason. In dieser Gruppe traten keinerlei Wundheilungsstörungen auf. Diese Zahlen sprechen dafür, dass es hier offensichtlich keinen Zusammenhang zwischen einer einmaligen niedrig-dosierten Glukokortikoid-Applikation und einer gestörten Wundheilung gibt. Auch die Tatsache, dass die Rate der Dexamethason-Gaben zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Jahr 2005 angestiegen ist (50% der Patienten in der Fall-Gruppe im Jahr 2005 im Gegensatz zu 40,9% der Patienten in der Fallgruppe im Jahr 2004), obwohl die Anzahl der Wundinfektionen im Jahr 2005 geringer ist, zeigt, dass hier die Dexamethason-Gabe zumindest nicht ausschlaggebend für die Entwicklung einer Wundinfektion gewesen sein kann. Zwei weitere Studien unterstützen diese These. In einer dieser Studien⁶³ wurden 24 Patienten im Rahmen einer Kolon-Operation 30 mg/kg KG Methylprednisolon präoperativ verabreicht. Die Studie untersuchte daraufhin die Akkumulation des subkutanen Kollagenes und konnte keinen negativen Effekt durch das Methylprednisolon feststellen. Auch die zweite Studie⁵² untersuchte den Einfluss von 30 mg/kg KG Methylprednisolon bei in diesem Fall 20 Patienten, verabreicht wiederum vor Beginn einer abdominalen Operation. Hier konnte ebenso keine erhöhte Inzidenz von Wundinfektionen oder Hämatomen festgestellt werden.

Eine Metaanalyse zur PONV-reduzierenden Wirkung der Glukokortikoide von Henzi et al.³³ zeigte ebenso keine Zunahme der Infektionsrate oder sonstiger postoperativer Komplikationen.

Trotz alledem muss erwähnt werden, dass es sich bei all diesen zitierten Studien, wie auch unserer Studie, um kleine Studien aus den verschiedensten operativen Bereichen handelt, welche mit Sicherheit nicht in der Lage sein können, eine hinreichend sichere Aussage darüber zu machen, ob die niedrig-dosierte einmalige perioperative Applikation eines Glukokortikoids keine weiteren Komplikationen nach sich zieht.

Glukokortikoide können jedoch auch einen durchaus positiven Effekt auf die Wundheilung ausüben. So wurde herausgefunden, dass die systemische Applikation von Glukokortikoiden zu einem erniedrigten Bradykinin-Spiegel³⁰ sowie einer verminderten Freisetzung von Neuropeptiden aus Nervenendigungen und damit zu einer Schmerzreduktion führt³⁶.

Beide Mechanismen wiederum reduzieren die Nozizeption in entzündetem Gewebe. Wie schon zuvor erwähnt, vermögen Glukokortikoide die Prostaglandin-Synthese zu reduzieren, was gleichermaßen einen Beitrag zur Analgesie leistet. Vor allem in Studien^{8, 34, 64, 69}, welche kieferchirurgische Operationen untersuchten, konnte für Glukokortikoide ein schmerzsenkender Effekt nachgewiesen werden. Überlegungen gehen dahin, dass dieser schmerzreduzierende Effekt auf eine gleichermaßen schwellungsreduzierende Wirkung zurückzuführen sein könnte, da in allen oben aufgeführten Studien auch ein deutlicher Rückgang von Ödem und Schwellung zu verzeichnen gewesen ist. Glukokortikoide besitzen demzufolge also zusätzlich eine abschwellende Wirkung. Dies zeigt auch eine Studie von Ramadan⁵⁷, bei welcher 48 Kinder im Rahmen einer endoskopischen Sinus-OP bis zu 8 mg Dexamethason präoperativ erhielten. Auch in dieser Studie zeigte die einmalige Applikation von Dexamethason eine deutliche Reduktion der Ödembildung im Vergleich zur Gruppe der Kinder, die kein Dexamethason erhalten hatten.

Abschließend können wir mit unserer Studie feststellen, dass wir keinen Hinweis darauf finden konnten, dass die einmalige perioperative Dexamethason-Gabe, hier in einer Dosierung von 8 mg, einen negativen Einfluss auf die anschließende

postoperative Wundheilung hat. Dennoch ist eine große, randomisierte Studie notwendig, um eine größere Sicherheit hinsichtlich aller möglichen Komplikationen und Risiken im Rahmen der perioperativen Glukokortikoid-Applikation gewinnen zu können.

5 Zusammenfassung

Anhand von drei verschiedenen, uns zur Verfügung stehenden Quellen, konnten wir 40 Patientinnen ausfindig machen, die sich in den Jahren 2004 und 2005 einer gynäkologischen Operation unterzogen und postoperativ eine Wundheilungsstörung entwickelt hatten. Diese 40 Patientinnen dienten im Folgenden der Untersuchung des Einflusses einer einmaligen perioperativen Applikation von 4-8mg Dexamethason, appliziert zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, auf die postoperative Wundheilung. Den 40 Fall-Patientinnen wurden 158 Patientinnen gegenübergestellt, welche keine postoperative Wundheilungsstörung entwickelt hatten aber welche ein ähnliches Profil hinsichtlich bekannter Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotinabusus oder Diabetes mellitus aufwiesen. 18 der 40 Patientinnen mit Wundinfektion (45%) erhielten perioperativ Dexamethason. In der Kontrollgruppe war der Anteil der Dexamethason-Gaben mit 49,4% um 4,4% höher. Im Jahr 2005 konnte ein Anstieg der Dexamethason-Applikationen um 5,15% verzeichnet werden (im Jahr 2004 erhielten 23,3% aller operierten Patientinnen Dexamethason zur PONV-Prophylaxe im Gegensatz zu 28,45% im Jahre 2005). Auch dieser zunehmende Einsatz von Dexamethason im Jahr 2005 bei unveränderten Standards und eine im Vergleich zum Vorjahr höhere Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen sprechen gegen einen Zusammenhang zwischen der einmaligen Glukokortikoid-Applikation und der Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion.

Unsere vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie kann somit keinen Hinweis darauf geben, dass eine einmalige präoperativ applizierte Dexamethason-Gabe einen negativen Effekt auf die postoperative Wundheilung hat.

Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass zur Verifizierung dieses fehlenden Zusammenhanges zwischen eines zur PONV-Prophylaxe applizierten Glukokortikoids und einer postoperativen Wundinfektion eine größere randomisierte Studie notwendig sein wird.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, Graham V, Jones SE, Suwit EA, Moun TE (1984) Double-blind cross-over study on the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 2: 466-471
- ² Altemeier, W.A.: Current Infection Problems in Surgery. In Proceedings of the International Conference on Nosocomial Infections, Baltimore, Waverly Press, Inc., 1971; pp. 82-87
- ³ Anonym, 2001
- ⁴ Arabshahi KS, Koohpayezade J. Investigation of risk factors for surgical wound infection among teaching hospitals in Tehran. *Int Wound J*. 2006 Mar; 3 (1) : 59-62.
- ⁵ *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 1756-1761
- ⁶ Asensio A, Torres J (1990) Quantifying excess length of postoperative stay attributable to infections: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* 52: 1249-1256
- ⁷ Barbut F, Carbonne B, Truchot F, Spielvogel C, Jannet D, Goderel I, Lejeune V, Milliez Z. Surgical-site infections after cesarian section: results of a five-year prospective surveillance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Oct; 33 (6 Pt 1): 487-96
- ⁸ Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 134-138.
- ⁹ Biswas BN, Rudra A, Mandal SK. Comparison of ondansetron, dexamethasone, ondansetron plus dexamethasone and placebo in the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic tubal ligation. *J Indian Med Assoc*. 2003 Nov; 101(11): 638, 640, 642
- ¹⁰ Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2004. 47: 339-344; Robert Koch-Institut
- ¹¹ Canturk Z, Canturk NZ, Cetinarslan B, Utkan NZ, Tarkun I. Nosocomial infections and obesity in surgical Patients. *Obes Res*. 2003 Jun; 11 (6): 769-75
- ¹² CDC, Atlanta, USA
- ¹³ Chan LK, Whitey S, Butler PE. Smoking and wound healing problems in reduction mammoplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified? *Ann Plast Surg*. 2006; Feb 56 (2): 111-5
- ¹⁴ Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, et al. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 561-569
- ¹⁵ Cheadle WG. Risk factors for surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006; 7 Suppl 1: 7-11.

-
- ¹⁶ Chen MS, Hong CL, Chung HS, Tan PP, Tsai CC, Su HH, Wong CH. Dexamethasone effectively reduces postoperative nausea and vomiting in a general surgical adult patient population. *Chang Gung Med J.* 2006 Mar-Apr; 29 (2): 175-81
- ¹⁷ Cohen MM, Duncan PG, Pope WDP, Wolkenstein C: A survey of 112000 anaesthetics at one teaching Hospital (1975-1983). *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 22-31
- ¹⁸ Coloma M, Duffy LL, White PF, Kendall Tongier W, Huber PJ Jr. Dexamethasone facilitates discharge after outpatient anorectal surgery. *Anesth Analg.* 2001 Jan; 92(1): 85-8
- ¹⁹ Cruse, P.J.E.: Surgical Wound Sepsis. *Can. Med. Assoc. J.*, 102: 251-258, 1970.
- ²⁰ Delgado-Rodriguez M, Medina-Cuadros M, Bueno-Cavanillas A et al. (1997) Comparison of two procedures to estimate the hospital stay attributable to nosocomial infection: matched cohort study versus analysis of covariance of the total unmatched cohort. *J Clin Epidemiol* 50: 773-778
- ²¹ Diamond MP, Entman SS, Salyer SL, Vaughn WK, Boehm FH. Increased risk of endometritis and wound infection after cesarian section in insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Aug; 155 (2): 297-300
- ²² Durmus M, Karaaslan E, Ozturk E, Gulec M, Iraz M, Edali N, Ersoy MO (2003) The Effects of Single-Dose Dexamethasone on Wound Healing in Rats *Anesth Analg* 2003; 97:1377-80
- ²³ Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W: Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 545-551
- ²⁴ Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G: Preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth* 2002; 89: 760-761.
- ²⁵ Eberhart, LHJ, Morin, AM, Georgieff, M. Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 2000. 49:713-720
- ²⁶ Foley K, Lee RB. Surgical complications of obese patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 Nov; 39 (2): 171-4
- ²⁷ Fredrikson M, Hursti T, Furst CJ, Steineck G, Borjeson S, Wikblom M, Peterson C (1992) Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol extraction. *Br J Cancer* 65: 779-780
- ²⁸ Gaus W: Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung. In: Reinhardt G (Hrsg.): *Ökologisches Stoffgebiet.* 2. Aufl. Hippokrates, Stuttgart, 1995; 623-56
- ²⁹ Hans P, Vanthyne A, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Blood glucose concentration profile after 10mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anesth* 2006 Aug; 97(2): 164-70. Epub 2006 May 12.
- ³⁰ Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 168-178.

-
- ³¹ Hartmann F.A., Brownell K.A. (1930) The hormone of the adrenal cortex. *Science*. 1930, S. 72
- ³² Hench et al., 1949 S. Hench: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and Pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 1949, 24, S. 181-197
- ³³ Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186-194.
- ³⁴ Holland CS. The influence of methylprednisolone on postoperative swelling following oral surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 293-299.
- ³⁵ Holte K, Kehlet H. Perioperative Single-Dose Glucocorticoid Administration: Pathophysiologic Effects and Clinical Implications. 2002, American College of Surgeons
- ³⁶ Hong D, Byers MR, Oswald RJ. Dexamethasone treatment reduces sensory neuropeptides and nerve sprouting reactions in injured teeth. *Pain* 1993; 55: 171-181.
- ³⁷ Jenkins K, Grady D, Wong J, Correa R, Armanious S, Chung F: Post-operative recovery: day surgery's Patients' preferences. *Br J Anaesth* 2001; 86: 272-274.
- ³⁸ Kappstein I, Schulgen G, Richtmann R et al. (1991) Verlängerung der Krankenhausverweildauer durch nosokomiale Pneumonie und Wundinfektion. *Dtsch. Med Wochenschr* 116: 281-287
- ³⁹ Karow T., Lang-Roth R., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (2003), S. 508-517
- ⁴⁰ Kirkland K, Briggs J, Trivette S et al. (1999) The impact of surgical-site infections in the 1990's: Attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20: 725-730
- ⁴¹ Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990's: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Nov; 20 (11): 725-30
- ⁴² Kuhl, 2001 F. Kuhl: Cortison, die Wunderdroge gegen Rheuma. *Pharmazeutische-Zeitung*. 2001, 10
- ⁴³ Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, Berger A. Surgical site infection- a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J*. 2004 Dec; 1 (4): 247-73
- ⁴⁴ Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A: Which clinical anaesthesia outcomes are both common and important to avoid?
- ⁴⁵ Madej TH, Simpson KH: Comparison of the use of dromperidone, droperidol and metoclopramide in The prevention of nausea and vomiting following gynaecological surgery in day cases. *Br J Anaesth* 1986; 58: 879-883

-
- ⁴⁶ Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res.* 2002 Mar; 103 (1): 89-95.
- ⁴⁷ Mayumi H, Zhang QW, Nakashima A, et al. Synergistic immunosuppression caused by high-dose methylprednisolone and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 129-137.
- ⁴⁸ Mc Kean S, Kochilas X, Kelleher R, Dockery M. Use of intravenous steroids at induction of anaesthesia for adult tonsillectomy to reduce post-operative nausea and vomiting and pain: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Otolaryngol.* 2006, Feb; 31(1): 36-40
- ⁴⁹ Merle V, Germain JM, Chamouni P et al. (2000) Assessment of prolonged hospital stay attributable to surgical site infections using appropriateness evaluation protocol. *Am J Infect Control* 28:109-115
- ⁵⁰ Miranda DR, Stoutenbeek C, Karliczek G, Rating W. Effects of dexamethasone on the early postoperative course after coronary artery bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 30: 21-27.
- ⁵¹ Mosely LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 1978 Apr; 61(4): 570-5
- ⁵² Nagelschmidt M, Fu ZX, Saad S, et al. Preoperative high dose methylprednisolone improves patients outcome after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1999; 165: 971-978.
- ⁵³ Pitkin RM. Abdominal hysterectomy in obese women. *Surg Gynecol Obstet.* 1976 Apr; 142 (4): 532-36
- ⁵⁴ Post-operative Wound Infections: The influence of ultraviolet irradiation of the Operating Room and of Various other Factors. *Suppl. Ann. Surg.*, 160: 1-192, 1964.
- ⁵⁵ Poulsen KB, Bremmelgaard A, Sorensen AI et al. (1994) Estimated costs of postoperative wound infections: a case control study of marginal hospital and social security costs. *Epidemiol Infect* 113: 283-295
- ⁵⁶ Poulsen KB, Wachmann CH, Bremmelgaard A, Sorensen AI, Raahave D, Petersen JV (1995): Survival of patients with surgical-wound infection: a case-control study of common surgical interventions. *Br J Surg* 1995 Feb; 82(2): 208-209
- ⁵⁷ Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 188-192.
- ⁵⁸ Rich MW, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ (1980) Methylprednisolone as an antiemetic drug, during cancer chemotherapy. a pilot study. *Gyn Oncol* 9: 193-198
- ⁵⁹ Roberts JV, Bates T. The use of the Body Mass Index in studies of abdominal wound infection. *J Hosp Infect.* 1992 Mar; 20(3): 217-20
- ⁶⁰ Sachs L: *Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden.* 8. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997; 307-8, 310

-
- ⁶¹ Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P, Neugebauer EA. Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systemic review. *Drug Saf* 2000; 23: 449-461.
- ⁶² Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A, Holberg G. Risk factors for wound infection following cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jul; 90 (1): 10-15.
- ⁶³ Schulze S, Andersen J, Overgaard H, et al. Effect of prednisolone on the systemic response and wound healing after colonic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 129-135.
- ⁶⁴ Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flubiprofen for inhibition of the post-operative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 137-145.
- ⁶⁵ Stopinski J, Staib I, Weissbach M. Do abuse of nicotine and alcohol have an effect on the incidence of postoperative bacterial infections? *J Chir (Paris)*. 1993 Oct; 130 (10): 422-5
- ⁶⁶ Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 165-172.
- ⁶⁷ Toft P, Christiansen K, Tonnesen E, et al. Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome following open heart surgery. *Scand Cardiovasc J* 1997; 31: 283-288.
- ⁶⁸ Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S: *Medizinische Statistik*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997; 30-38
- ⁶⁹ Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flubiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 945-952.
- ⁷⁰ Umsetzung von § 23 IfSG, *Bundesgesundheitsblatt*, 44: 523-536
- ⁷¹ Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Yamauchi A. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(2): c54-7. Epub 2006 Nov 29.
- ⁷² Venkatesan N, Lim J, Bouch C, Marciano D, Davidson MB (1996): Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism* 45: 92-100
- ⁷³ Voigt KH, Fehm HL: Clinical pharmacology of systemic glucocorticoid treatment. *Therapiewoche* 31(39): 6230-6240, 1981
- ⁷⁴ Whithouse J, Friedman N, Kirkland K et al. (2002) The impact of surgical-site-infections following orthopaedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 23: 183-189

⁷⁵ Winkelstein W Jr. Observations on the history of epidemiology in western New York, 1843-1960. *Am J Epidemiol.* 1997 Dec 1; 146 (11): 896-906

⁷⁶ Yared JP, Starr NJ, Hoffmann-Hogg L, et al. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 1998; 87: 795-799

⁷⁷ Yared JP, Starr NJ, Torres FK, et al. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1420-1424.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

In Rostock:

Benecke, Börner, Brock, Ernst, Friese, Gafumbegete, Göthert, Hauenstein, Hennighausen, Jonas, Kundt, Meyer-Probst, Mittelmeier, Nöldge-Schomburg, Pau, Petzsch, Pfeiffer, Plath, Podbielski, Prall, Schneider, Schuff-Werner, Vogel, Wree.

In Bonn:

Bauer, Exner, Hoeft, Kalff, Liedtke

in Marburg:

Arnold, Christiansen, Becker, Bernhard, Ebel, Eberhart, Funck, Gerdes, Görg, Grimm, Herzum, Hoyer, Kalder, Kann, Klaus, Klingmüller, Klose, Köhler, Krieg, Kuhlmann, Langer, Lemke, Leonhardt, Maier, Maisch, Mann, Moosdorf, Neubauer, Printz, Richter, Rothmund, Sattler, Schäfer, Schnabel, Schneider, Stiletto, Stiller, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Wulf, Zemlin.

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Eberhart für die Überlassung des Themas und für die großartige Unterstützung. Eine Betreuung, wie sie sich jeder Doktorand nur wünschen kann: bei jeder Frage oder jeglichen Problemen, die aufkamen, stand er mir stets unterstützend zur Seite.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Wagner und Dr. Kalder aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für die Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank sei an dieser Stelle auch an Frau Hahn-Biel aus dem Archiv für Frauenheilkunde gerichtet, welche mir bei der Selektion der notwendigen Daten eine große Hilfe war.

Mein letzter Dank gilt jenen, denen ich am meisten zu verdanken habe: meinen Eltern, meinem Guido und unserem Sonnenschein Tom.