

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer**

**Ist der emetogene Effekt von Lachgas abhängig vom gewählten  
Narkoseverfahren?**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Gero Frings**

**aus Essen**

**Würzburg, August 2005**



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C.C. Apfel  
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Thiede

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2006

Der Promovend ist Arzt.



Verzeichnis für Abkürzungen und Fachbegriffe .....	
1 Einleitung .....	1
2.1 Faktorielles Design .....	3
2.3 Auswahl des Patientenkollektivs .....	5
2.4 Durchführung der Studie .....	7
2.5 Präoperative Phase .....	7
2.7 Postoperative Phase .....	9
2.8 Datenverarbeitung .....	10
2.9 Statistik .....	11
3 Ergebnisse .....	11
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	11
3.2 Wirkung von Lachgas in Abhängigkeit des intraoperativen Opioids .....	20
3.3 Multivariate Regressionsanalyse .....	26
4 Diskussion .....	35
5 Zusammenfassung .....	48
Literatur .....	51

## **Verzeichnis für Abkürzungen und Fachbegriffe**

Access©:	kommerziell zu erwerbendes Computerprogramm zur Erfassung statistischer Daten
Air:	Anwendung eines Luft-Sauerstoff-Gemisches im Rahmen einer Vollnarkose
ASA:	American Society of Anesthesiologists
ASA-Klassifikation:	klinische Einteilung von Patienten in Grade von 1 bis 5 aufsteigend, je nach Zustand des Patienten vor einer Narkose, von gesund bis absolut kritisch, in Hinsicht auf das zu erwartende Outcome nach einem operativen Eingriff
ß:	Regressionskoeffizient
BIS – Monitoring:	Bispektrales Monitoring (Messen von Hirnströmen zur Beurteilung der Narkosetiefe)
DIN:	Deutsche Industrie-Norm
ED 50:	Die Menge eines Muskelrelaxans in Milligramm, die klinisch bei mindestens 50% der Patienten eine ausreichende Relaxation hervorruft
Emesis:	Erbrechen / Würgen
IMPACT:	international multicenter protocoll to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial
i.v.:	intravenous
kg:	Kilogramm
Lachgas-Gruppe:	Gruppe von Patienten, die zur Vollnarkose ein Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff erhielten

lockout-time:	Lockout-Zeit = die vordefinierte Zeit, die ein Patient an einer PCA-Pumpe (s.o.) von der angeforderten Applikation zur Vermeidung von Überdosierungen ausgeschlossen ist
Luft/O <sub>2</sub> :	= Air = Anwendung eines Luft-Sauerstoff-Gemisches im Rahmen einer Vollnarkose
MAC:	minimal alveolare concentration
mg:	Milligramm
min.:	Minute
n:	engl.: number = Anzahl
Nausea:	Übelkeit
NaCl:	Natriumchlorid
Nitrous oxide:	Lachgas = Gruppe von Patienten, die zur Vollnarkose ein Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff erhielten
N <sub>2</sub> O:	chemische Formel für Lachgas
N <sub>2</sub> O-Gruppe:	Gruppe von Patienten, die zur Vollnarkose ein Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff erhielten
N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> : im	Anwendung eines Lachgas-Sauerstoff-Gemisches im Rahmen einer Vollnarkose
O <sub>2</sub> /Air:	= Air = Luft/O <sub>2</sub> = Anwendung eines Luft-Sauerstoff-Gemisches im Rahmen einer Vollnarkose
PCA: durch	patient controlled analgesia = vom Patienten Knopfdruck an einer Infusionspumpe selbst abzurufende vordefinierte und voreingestellte Menge eines Schmerzmittels zur postoperativen Schmerztherapie

PONV:	engl.: postoperative nausea and vomiting
Rapid Sequence Induktion:	„Crush-Einleitung“ = schnelle, nach festen Regeln durchgeführte Narkoseeinleitung zur Vermeidung der Aspiration von Mageninhalt
Retching:	Würgen
RR:	Relatives Risiko
SE:	Standardfehler
SPSS©:	kommerziell zu erwerbendes Computerprogramm zur Berechnung statistischer Daten
Summary:	Zusammenfassung
TIVA:	total intravenöse Anästhesie
Volatile:	volatile Anästhetika = Inhalationsanästhetika
Vs.:	versus
WHO:	engl. : World Health Organisation = Welt-Gesundheits-Organisation
µg:	Mikrogramm





## **1 Einleitung**

Übelkeit und/oder Erbrechen nach Narkosen (Postoperative Nausea and Vomiting, PONV) stellen eine relevante klinische Problematik dar<sup>1, 2</sup>. Annähernd jeder vierte Patient leidet nach einer Allgemeinanästhesie unter postoperativer Übelkeit und/oder Erbrechen. Hierbei scheinen außer den operationsspezifischen Bedingungen und den patientenspezifischen Faktoren wie weibliches Geschlecht oder Nichtrauchen, vor allem auch das anästhesiologische Vorgehen, wie der Gebrauch oder der Nichtgebrauch volatiler Anästhetika eine gewichtige Rolle zu spielen<sup>3</sup>.

Lachgas(N<sub>2</sub>O), immer noch vielerorts als Trägergas und Narkotikum zur Allgemeinanästhesie verwandt, wird als wesentliche Ursache für PONV angesehen<sup>4</sup>. Der Stellenwert von Lachgas in Kombination mit jeweils verschiedenen Narkoseverfahren auf PONV wird jedoch kontrovers diskutiert. So vermutet zum Beispiel Verheeke für die Kombination von volatilen Anästhetika + Lachgas einen hohen emetogenen Effekt<sup>5</sup>. Divatia konnte in seiner Meta-Analyse<sup>6</sup> 1996 darstellen, dass das Weglassen von Lachgas aus verschiedenen Kombinationen von Vollnarkosen zu einer signifikanten Reduktion von PONV führt. Er hatte ferner zeigen können, dass Lachgas unabhängig vom gewählten Narkoseverfahren als ein wichtiger Trigger für PONV anzusehen wäre. Verschiedene Studien versuchten in einzelnen Ansätzen herauszufiltern, wie PONV zu reduzieren oder sogar zu vermeiden ist. Sei es in Form bestimmter Narkoseverfahren<sup>7, 8</sup>, sei es in der Anwendung diverser Antiemetika zur Prophylaxe<sup>9</sup>.

Zahlreiche Arbeiten haben sich damit beschäftigt, die jeweilige Rolle eventueller Trigger für PONV herauszuarbeiten, um antiemetische Strategien zu entwickeln oder um die Wirksamkeit von Antiemetika gegen PONV zu eruieren.

In einigen Metaanalysen konnte zwar für den Einsatz von Antiemetika im Schnitt ein Benefit für ein Drittel der Patienten nachgewiesen werden, was aber im Umkehrschluß auch bedeutet, dass der Einsatz diverser antiemetischer

Einzelsubstanzen immer noch eine Inzidenz für PONV von zwei Drittel der Patienten nach sich zieht und somit nicht als besonders effektiv anzusehen ist<sup>10</sup>.

In vielen Arbeiten über PONV wurden einzelne mit mehrfachen Maßnahmen verglichen und im folgenden auch nochmals die entsprechenden Ergebnisse mit anderen ähnlich erstellten Studien in Bezug gesetzt<sup>11</sup>, wobei Populationen und andere Hintergrundbedingungen nicht vergleichbar sind, so dass der relative Stellenwert von Lachgas unklar bleibt.

IMPACT<sup>12</sup> ist nun die erste Studie, die ein hinreichendes Design und eine hinreichende Fallzahl hatte, um der Frage nachzugehen, ob die Wirksamkeit einer antiemetischen Intervention von der Gegenwart anderer Interventionen abhängt. Die gemeinsam erhobenen Daten sollen nun herangezogen werden, um der speziellen Fragestellung, ob die emetogene Wirkung des Lachgases vom gewählten Narkoseverfahren abhängig ist, nachzugehen.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Faktorielles Design

Um der differenzierten Betrachtungsweise im Rahmen einer multivariaten Auswertung gerecht werden zu können, wurde unter Berücksichtigung des gegebenen Konsensus zur Durchführung von PONV-Studien [Apfel, Roewer, Korttila. How to study PONV. Acta Anaesthesiol Scand 2002] ein multifaktorielles Design entwickelt, welches unter anderem die Untersuchung der oben aufgeführten Fragestellung erlauben sollte.

Unter randomisierten, doppelverblindeten klinischen Bedingungen sollten genügend viele Patienten in eine Studie eingeschlossen werden, um es zu ermöglichen, eine Subanalyse von bis zu von drei Faktoren abhängigen Interaktionen durchführen zu können. In diesem Sinne wurde ein sechsfaktorielles Design erstellt.

Im Rahmen von I M P A C T (International Multicenter Protocol to Assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a Controlled clinical Trial) erhielten die Patienten eine der Kombinationen der sechs folgenden Haupt-Einflussfaktoren:

4 mg Ondansetron versus Kontrollgruppe

4 mg Dexamethason versus Kontrollgruppe

1,25 mg Droperidol versus Kontrollgruppe

Propofol versus volatile Anästhetika

Lachgas versus Luft

Remifentanil versus Fentanyl.

Ein daraus resultierendes  $2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 - (2^6)$  faktorielles Design ergibt 64 Kombinationen und damit 64 Gruppen, denen die Patienten randomisiert in gleicher Anzahl zugeführt wurden. Somit lässt sich unter anderem der Hauptfaktor Lachgas dadurch ermitteln, dass die Gesamtinzidenz der 32 Lachgas-Gruppen mit der Gesamtinzidenz der 32 Nicht-Lachgas-Gruppen

direkt verglichen werden kann, da aufgrund des Designs absolute Stichprobengleichheit besteht. Zudem konnten einige Zentren die Narkosetiefe, objektiviert mit der Methode der Bispektralen-Index-Messung (= BIS-Monitoring), als einen weiteren Haupt-Einflussfaktor in der Randomisierungsliste berücksichtigen, was in diesen Fällen zu  $2^7 = 128$  Kombinationen führte.

Aus Gründen der statistischen Auswertbarkeit wurden die anderen Faktoren (Propofol vs. Volatile Anästhetika, Dexamethason vs. Kontrollgruppe, Droperidol vs. Kontrollgruppe, Remifentanyl vs. Fentanyl, Ondansetron vs. Kontrollgruppe) designbedingt so verteilt, dass das Verhältnis der mit Propofol narkotisierten Patienten zu denen, die mit volatilen Narkotika anästhesiert wurden, 2:1 betrug. Es sollten also doppelt so viele Patienten eine Narkose mit Propofol wie mit volatilen Anästhetika erhalten. So erhielt jedes Zentrum eine Randomisierungsliste mit je  $2^6 \times (2+1)^1 = 192$  durchzuführenden Narkosen.

Entsprechend lassen sich analog am gleichen Patientenkollektiv die Wirkungen von allen Hauptfaktoren bestimmen. Ein besonderer Vorteil dieses Studiendesigns scheint zudem in der Möglichkeit zu liegen, die für den klinischen Alltag vorteilhaften Kombinationen von Narkotika und antiemetischen Therapien zu erkennen.

Somit besteht durch die direkte Vergleichbarkeit der im faktoriellen Studiendesign festgelegten Gruppen ein sehr ökonomischer Ansatz mit vielfachen Möglichkeiten zur Analyse. Sogenannte konventionelle Studien mit einer einfacheren Struktur würden – um die gleichen wie in IMPACT bearbeiteten Fragestellungen beantworten zu können - in der Gesamtheit wesentlich mehr Patienten benötigen.

Da aber die Gruppengröße mit der Anzahl der zu untersuchenden Interaktionen abnimmt, mussten zur Analyse der Zweifach-Interaktionen in unsere Studie mindestens 5056 Patienten eingeschlossen werden, was einen multizentrischen Ansatz erforderte. Insgesamt 28 Zentren aus Europa nahmen an der Studie teil, so dass insgesamt 5262 Patienten in die Studie aufgenommen werden konnten.

Die Studie wurde von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einbezogen wurden Patienten beiderlei Geschlechts ab dem 18. Lebensjahr mit einem PONV-Risiko von mindestens 40% (2 oder mehr Risikofaktoren)<sup>13, 14</sup> oder höher, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff von mindestens einer Stunde in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen aufgrund ihrer Vorerkrankungen oder Medikation Kontraindikationen gegen eines oder sogar mehrere der Studienmedikamente bestand, wie zum Beispiel: Parkinson-Erkrankte (Droperidol), Leber- und Niereninsuffiziente (Propofol, Droperidol, Ondansetron), schwangere oder stillende Patientinnen; Patienten, die schon mit einem oder mehreren Antiemetika, z.B. im Rahmen einer laufenden Chemotherapie, behandelt wurden; Patienten, die in den 24 Stunden vor ihrem operativen Eingriff eine antiemetische Therapie erhalten haben und auch Patienten, bei denen eine Form von Beatmung postoperativ zu erwarten war.

Ebenfalls ausgeschlossen waren akute Eingriffe mit der Indikation einer Einleitung im Sinne einer Rapid Sequence Induction (= „Crush-Einleitung“), wie auch Patienten mit relevanten oesophago-gastralen Erkrankungen oder bei denen in diesem Bereich die geplante Operation durchgeführt werden sollte.

## **2.3 Auswahl des Patientenkollektivs**

Datengrundlage ist die SPSS©-Datei „IMPACT without 104.sav“, die auch für die Hauptpublikation im New England Journal of Medicine verwendet wurde<sup>12</sup>. Entsprechend dem geplanten faktoriellen Design wurden die Studien-Patienten den verschiedenen festgelegten Narkose-Möglichkeiten randomisiert zugeordnet. Bedingt durch unterschiedliche Verfügbarkeit in einzelnen Zentren konnten nicht alle Zentren nach allen Anästhesieverfahren randomisieren (Abbildung 1). In einem Zentrum wurde daher nicht nach Remifentanil randomisiert (n = 191), in einem anderen Zentrum wurde nicht nach Lachgas randomisiert (n = 424), und in einem weiteren Zentrum wurde weder nach Lachgas, noch nach Remifentanil randomisiert (n = 181). So konnten letztendlich für unsere Analyse 4277 Patienten berücksichtigt werden. Für alle sechs Faktoren konnten 4086 Patienten analysiert werden (intended-to-treat analysis).

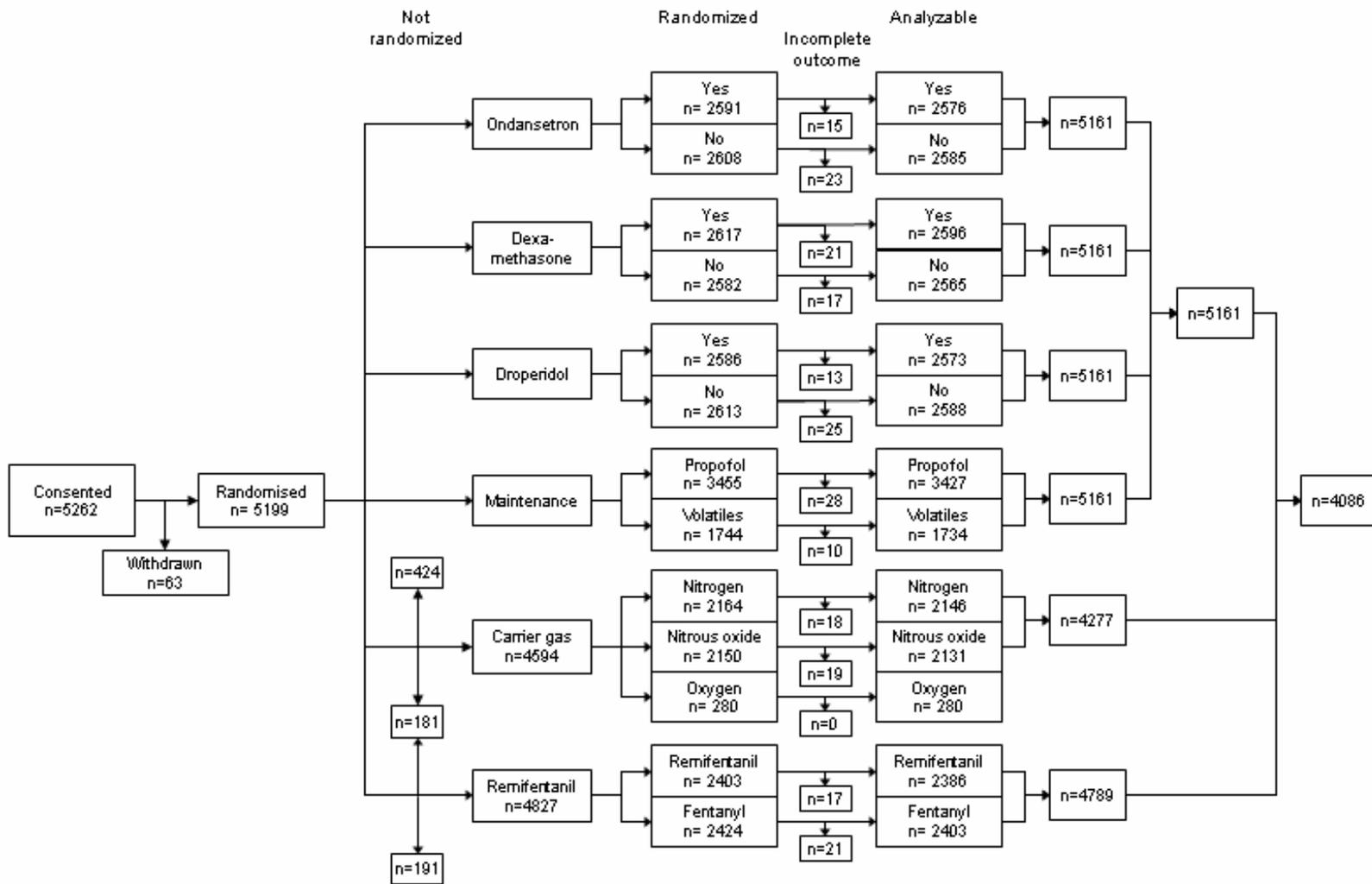


Abbildung 1: Studien-Profil, Verteilung der Patienten, die gemäß des Studiendesigns für alle 6 Hauptfaktoren randomisiert werden konnten und für diese Fragestellung auswertbar waren .

## **2.4 Durchführung der Studie**

In unserem Zentrum wurden die Patienten von jeweils verschiedenen Kollegen prämediziert, narkotisiert und postoperativ untersucht. Weder dem Patienten und dem postoperativen Untersucher war die intraoperative Randomisierung zugänglich, so dass ein doppel-blinder Ansatz gewährleistet werden konnte.

## **2.5 Präoperative Phase**

Zur Prämedikation durch einen Voruntersucher wurden die Patienten im Sinne des vereinfachten Risikoscores nach Apfel<sup>13, 14</sup> hinsichtlich ihres Risikos für PONV unter der Berücksichtigung der Anamnese eingestuft. Validierungsstudien in der jüngsten Vergangenheit haben gezeigt, dass der Score zur Einschätzung eines PONV-Risikos im klinischen Alltag gut zu verwenden ist und seine Übertragbarkeit auf andere Umgebungen möglich erscheint<sup>15, 16</sup>. Alle für die Studie in Frage kommenden Patienten erhielten eine dezidierte mündliche Aufklärung und zudem eine schriftliche Abhandlung über Art, Umfang und Inhalt der Studie. Die Patienten wurden explizit über die Möglichkeit aufgeklärt, sich jederzeit aus der Studie ohne Angabe von Gründen zurückziehen zu können. Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen werden wollten, willigten dazu schriftlich ein. Zum präoperativen Prämedikationsgespräch wurden die Initialen der Patienten, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Menstruationszyklus, bekannte Vorerkrankungen, laufende Medikationen wie orale Antikonzeptiva, ASA-Klassifikation, sowie der Raucherstatus, das Auftreten von Reisekrankheit und PONV in der Vorgeschichte und die Anzahl der bisher erhaltenen Narkosen in einem entsprechenden Erhebungsbogen dokumentiert. Zudem wurden die Patienten im Rahmen von Selbstbeurteilungs-Skalen gebeten, ihr subjektives Risiko in Erwartung auf PONV einzuschätzen.

## 2.6 Narkosedurchführung

Das faktorielle Design bedingt  $2^6 = 64$  Kombinationen pharmakologischer Strategien. Wie oben aufgeführt ergaben sich die durchzuführenden Narkosen als einzelne Aufträge, gemäß einer Randomisierungsliste. Analog dieser dem Untersucher unzugänglichen Liste befanden sich in Form einer DIN-A4-Seite die jeweiligen durchnummerierten Narkose-Schemata in einem Ordner, um nacheinander von unabhängigen Personen – in unserem Fall das anästhesiologische Pflegepersonal – den im OP eintreffenden Patienten randomisiert zugeteilt zu werden.

Am Tag der Operation erhielten alle Patienten präoperativ ein Benzodiazepin. Entsprechend der Gepflogenheiten in unserem Hause entweder Midazolam, Flunitrazepam oder Oxazepam, jeweils per os.

Unmittelbar vor der Narkoseeinleitung wurde je nach Wirkung der Prämedikation nochmals mit geringen Dosen von Midazolam intravenös die Anxiolyse optimiert. Zwei bis drei Minuten vor der Applikation des Einleitungshypnotikums Propofol, erhielten die Patienten je nach randomisierter Zuordnung entweder einen Bolus von 50 bis 150  $\mu\text{g}$  Fentanyl i.v. oder die kontinuierliche -intravenöse Applikation von Remifentanyl mittels Perfusor; hier wurde mit einer mittleren Einleitungsdosis von 0,25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Remifentanyl (Studienfaktor 6) begonnen. Abhängig vom intraoperativen Verlauf wurde dann während der Narkose je nach Gruppe entweder Fentanyl als Bolus verabreicht oder respektive, Remifentanyl in der Dosierung angepasst.

Bei allen Patienten wurde dann die Narkose im Mittel mit einer Dosis von 2-4  $\text{mg}/\text{kg}/\text{Körpergewicht}$  Propofol eingeleitet.

Als Muskelrelaxans zur Intubationserleichterung benutzten wir entsprechend der Einigung aller Zentren Rocuronium, in der Regel mit der ein- bis zweifachen ED 50.

Beatmet wurden die Patienten unter Normokapnie je nach Randomisierung mit Sauerstoff/Luft, wobei der Sauerstoffanteil nicht höher als 50% lag, oder mit Sauerstoff/Lachgas, wobei der Sauerstoffanteil nicht unter 30% lag (Faktor 5 der Gesamtstudie und Hauptfaktor der vorliegenden Arbeit).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose waren die Patienten randomisiert für Propofol, welches im Mittel mit einer Dosis von 5-7 mg/kg/min gesteuert werden konnte, oder für ein volatiles Anästhetikum, in unserem Zentrum Isofluran, welches im Schnitt mit einem MAC-Wert von 0,7 bis 1,0 verwendet wurde (Studienfaktor 4).

Die Patienten der Remifentanil-Gruppe erhielten ca. 20 Minuten vor der Narkoseausleitung 0,1 mg/kg Piritramid i.v., da diese aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Remifentanil ansonsten keine prophylaktische Analgesie am Ende der Narkose gehabt hätten.

Je nach Zuordnung wurden die Patienten mit einer antiemetischen Therapie behandelt, bestehend aus 4 mg Ondansetron (Studienfaktor 1), 4 mg Dexamethason (Studienfaktor 2), oder 1,25 mg Droperidol (Studienfaktor 3), jeweils einzeln oder aus einer Zweier- bzw. Dreier-Kombination der jeweiligen Antiemetika miteinander oder Placebo (1 ml NaCl 0,9%). Droperidol, Dexamethason und Placebo wurden bis zwanzig Minuten nach der Einleitung intravenös appliziert. Das Ondansetron wurde innerhalb der letzten zwanzig Minuten vor der Narkoseausleitung ebenfalls i.v. injiziert.

## **2.7 Postoperative Phase**

Die postoperative Analgesie wurde im Sinne des WHO-Stufenschemas auf der Grundlage von Nichtopioiden durchgeführt, in der Regel in Kombination mit Einzelgaben von Opioid (Morphin oder Piritramid) oder in Kombination mit einer Piritramid-PCA (Bolus 2 – 3 mg, lockout-Zeit von 10 – 15 Minuten).

Für einen Beobachtungszeitraum für 24 Stunden postoperativ wurde jedes emetische Ereignis durch das für die Studie geschulte Pflegepersonal festgehalten. Dokumentiert wurde der Zeitpunkt des Ereignisses, die subjektive Schwere als Angabe auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 (oder 100) und entsprechende Begleiterscheinungen wie Schwindel.

Behandelt wurden emetische Episoden im Rahmen einer sogenannten Stufentherapie in festgelegter Reihenfolge intravenös mit zunächst 4 mg

Odansetron. Bei persistieren der Symptomatik folgte als zweites eine i.v.-Applikation von 4 mg Dexamethason. Als dritter Schritt standen 1,25 mg

Droperidol i.v. zur Verfügung. Bei immer noch bestehenden Beschwerden nach Behandlung in dieser Reihenfolge, konnte dann ein beliebiges Antiemetikum frei gewählt werden, wie zum Beispiel 50 mg Dimenhydrinat i.v. als Kurzinfusion.

Regelhaft wurden die Studienpatienten nach zwei und nach 24 Stunden durch einen Kollegen untersucht, der nicht an der Narkose beteiligt war.

Hauptbestandteil dieser Untersuchung war die Evaluation der Daten anhand von Frage- und Interviewbögen, die persönliche und anamnestische Informationen über die Patienten und Angaben zum jeweiligen Verlauf bis zu 24 Stunden postoperativ enthielten. Hierbei konnten Angaben zu Schmerz, Nausea, emetischen Episoden und zum subjektivem Wohlbefinden und der Zufriedenheit gemacht werden. In diesem Zusammenhang wurde unter anderem auch der Myles-Recovery-Score<sup>17</sup> angewandt. Vom Untersucher wurden aus der Akte, beziehungsweise dem für die postoperative Phase entwickelten Dokumentationsbogen, Zeitpunkt und Art von Therapiemaßnahmen entnommen und dokumentiert.

## **2.8 Datenverarbeitung**

Entsprechend der oben aufgeführten Randomisierungsliste erhielt jedes Zentrum eine vorgefertigte ACCESS©-Datenbank, in die die erhobenen Daten pro Patient komplett eingegeben wurden. Schon während der laufenden Studie wurden die fertig eingegebenen Datensätze per Datenfernübertragung zum Studienbüro der Klinik für Anästhesiologie an der Universität Würzburg gesendet, in eine Hauptdatenbank aufgenommen und systematisch auf Plausibilität geprüft, bis alle Angaben konsistent und plausibel waren. Tabellen wurden mit Hilfe des Programms Excel für Windows™ erstellt. Zur Berechnung der Statistik wurde SPSS©, Version 11.5 angewendet.

## **2.9 Statistik**

Errechnet wurden zunächst die Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte und die Standardabweichungen, sowie jeweils der Median mit Minimum und Maximum. Für bivariate Vergleiche von Häufigkeiten wurde der Exakte-Chi-Quadrat-Test nach Fischer verwendet. Zur Untersuchung des Einflusses der gewählten Anästhesie-Verfahren auf den emetogenen Effekt von Lachgas wurde eine multivariate Analyse in Form eines binär-logistischen Regressionsmodells durchgeführt, um zum einen den relativen Stellenwert der einzelnen untersuchten Faktoren in Hinsicht auf die Zielkriterien bestimmen zu können und zum anderen einen möglichen Einfluss von Interaktionen als zusätzliche Faktoren mit einzubeziehen (gleichzeitiger Einfluss mehrerer Faktoren auf die Zielvariablen). Alle Tests waren zweiseitig ausgelegt. Die Prüfung eines statistisch signifikanten Unterschieds erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder nach Fisher. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ der Ergebnisse wurde mit  $< 0,05$  angenommen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs**

Tabelle 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Patienten auf die randomisierten Narkoseverfahren, für die bekannten Risikofaktoren, die operativen Eingriffe und die antiemetischen Behandlungen. Die Altersverteilung war für alle stratifizierten Narkosemodelle gleich. Ebenso gleich war die Verteilung der Geschlechter und der Nichtraucher/ Raucher. In der Anamnese für PONV oder Reisekrankheit unterschied sich keine Fraktion in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Lediglich die Applikation von Remifentanyl war mit einem höheren Anteil postoperativer Opioide assoziiert (88% versus 72%), da Patienten mit Fentanyl im Gegensatz zu jenen mit Remifentanyl postoperativ aufgrund der längeren Halbwertszeit noch analgetische Wirkung haben. Diese Stichprobenungleichheit war hier unproblematisch, da es sich ja um ein Ereignis nach der Randomisierung handelte (postoperative Opioide sind nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, da sie ein Risikofaktor für PONV sind).

Die Erhebung der Daten für die Risikofaktoren nach Apfel et al. fand zur Prämedikation vor der Randomisierung statt, da als Einschlusskriterium ein PONV-Risiko von mindestens 20% gegeben sein sollte.

Im Schnitt dauerte eine Narkose 1 Stunde und 45 bis 55 Minuten; hier fand sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den Gruppen. Die prozentuale Verteilung der jeweiligen chirurgischen Eingriffe zeigte ebenfalls keine beachtenswerten Differenzen.

Nicht in allen Gruppen wurden gleichviel Magensonden appliziert. In der Gruppe Luft/O<sub>2</sub> versus N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> erhielten 3,5% mehr Patienten der Luft/O<sub>2</sub>-Fraktion eine Magensonde.

Hinsichtlich der antiemetischen Strategien war eine Gleichverteilung der randomisierten Patienten zu verzeichnen.

	Luft-O2 Lachgas-O2	/ Propofol Volatile	/ Remifentanyl Fentanyl
Anzahl der Patienten (n)	2050 / 2036	2706 / 1380	2038 / 2048
Alter (Jahre im Durchschnitt)	46,7 / 47,1	46,9 / 46,7	47,1 / 46,7
Frauen (%)	80,8 / 79,8	80,5 / 79,8	80,4 / 80,2
Nichtraucher (%)	79,6 / 81,4	80,5 / 80,5	80,2 / 80,9
PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese (%)	53,2 / 52,9	53,4 / 52,4	53,8 / 52,3
Postoperative Opiode (%)	80,0 / 80,0	79,4 / 81,1	88,4 / 71,5
PONV-Risiko (%)	58,6 / 58,6	58,7 / 58,6	60,4 / 56,9
Chirurgische Eingriffe			
Leistenhernien (%)	3,4 / 3,1	3 / 3,7	3,2 / 3,3
Cholecystektomien (%)	7,4 / 7	7,2 / 7,1	7,4 / 7
Hysterektomien (%)	16,3 / 18,3	17,6 / 16,7	17,6 / 17
Schilddrüsenoperationen (%)	7 / 6,7	6,8 / 6,8	7,5 / 6,2
Brusteingriffe (%)	3 / 2,9	3,1 / 2,7	2,7 / 3,2
Hüftgelenkoperationen (%)	3,8 / 4	4,1 / 4,6	4,3 / 3,6
Knie-Arthroskopien (%)	1,5 / 2,3	1,8 / 2,1	1,8 / 2
OP obere Extremitäten (%)	2,8 / 1,9	2 / 2,9	2,2 / 2,5
Kopf-/Hals-Eingriffe (%)	9,5 / 11,4	10,4 / 10,6	9,8 / 11,2
Andere gynäkologische OP (%)	26,1 / 24,9	25,4 / 25,6	25,5 / 25,6
Andere orthopädische Eingriffe (%)	7,3 / 5,9	6,5 / 6,8	7 / 6,2
Andere allgemeinchirurgische Operationen (%)	11,8 / 11,5	11,9 / 11,3	11,1 / 12,2
Magensonde (%)	34,1 / 30,6	32,4 / 32,3	31,9 / 32,8
Narkosedauer (Mittelwert in h)	1,82 / 1,79	1,79 / 1,83	1,79 / 1,82
Dexamethason (%)	50,2 / 50,0	50,2 / 49,9	50,2 / 50,0
Ondansetron (%)	50,2 / 49,5	49,7 / 50,1	49,8 / 49,9
Droperidol (%)	50,0 / 49,7	49,8 / 49,9	49,6 / 50,1

**Tabelle 1: Verteilung der 4086 Patienten in Prozent, die für alle Faktoren gleichermaßen randomisiert wurden, in Hinsicht auf die Narkosen, die jeweiligen Eingriffe und die Anwendung antiemetischer Strategien.**

Zeitintervall	Nausea		Emesis		PONV	
	Luft	RR	Luft	RR	Luft	RR
	Lachgas	p	Lachgas	p	Lachgas	P
0-2h	14,2%	0,80	2,9%	0,49	14,6%	0,79
	17,8%	0,002	5,9%	0,001	18,5%	0,001
2-24h	25,2%	0,92	9,2%	0,80	26,0%	0,90
	27,6%	0,095	11,5%	0,014	28,8%	0,042
0-24h	30,7%	0,90	11,2%	0,71	31,6%	0,90
	34,2%	0,021	15,8%	0,001	35,2%	0,014

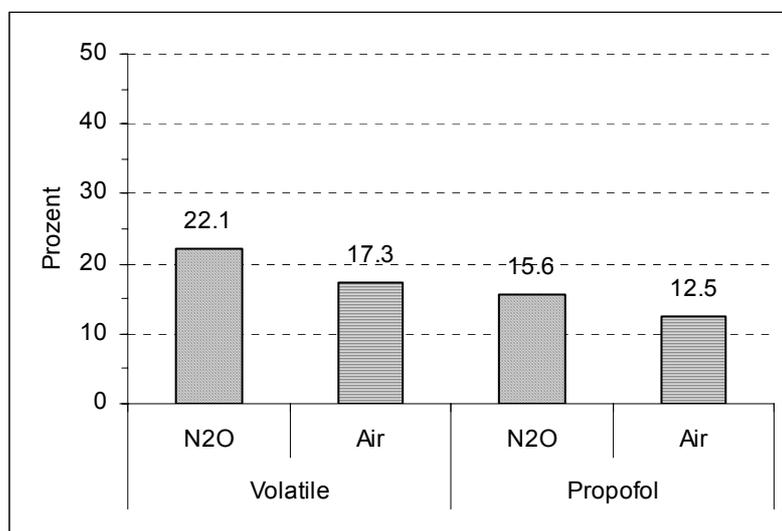
**Tabelle 2: Inzidenzen von Nausea, Emesis oder PONV in Abhängigkeit der Zeitintervalle in Prozent. Angabe des p-Wertes (Exakter-Chi-Quadrat-Test n. Fischer) für den Vergleich der Häufigkeiten O2/Luft (=Luft) versus O2/N2O (=Lachgas). RR=relatives Risiko.**

Tabelle 2: In der frühen postoperativen Phase (0 – 2 Stunden) ergab sich für Nausea zwischen den Patienten die für O2 / Luft (Luft-Gruppe) und denen, die für Lachgas (Lachgas-Gruppe) randomisiert waren, ein absoluter Unterschied in der Inzidenz von 3,6%, was einer relativen Differenz von 20% entspricht (relatives Risiko, RR = 0,80). Ein Unterschied von 3,0 % wurde für Emesis abgebildet, was hier einer Verdoppelung der Inzidenz in der Lachgasgruppe entspricht (RR = 0,49). Fasst man die Patienten für Nausea und Emesis als Zielvariable PONV zusammen beträgt der absolute Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Lachgas 3,9%, dies entspricht einer relativen Differenz von 21% (RR = 0,79). Die Reduktion von Vomiting ist wohl stärker als die von Nausea.

Betrachtet man die weitere postoperative Phase von 2 bis 24 Stunden hatten 2,4% der Patienten der Lachgas-Gruppe mehr Nausea, entsprechend einem relativen Unterschied von 9 %. Für Emesis zeigte sich noch eine Steigerung der Häufigkeit durch Lachgas um 2,3%, also relativ 20%. PONV trat in dieser Phase 10% häufiger in der N2O-Gruppe auf (absolut 2,8%).

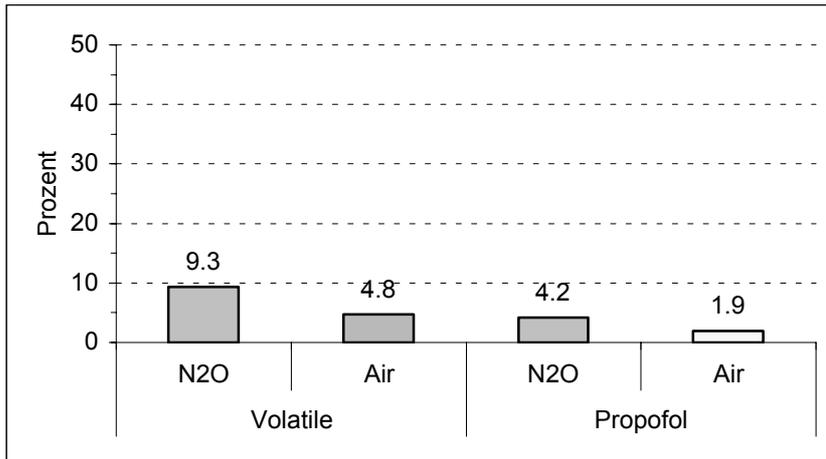
Für das gesamte Zeitintervall von 0 bis 24 Stunden betrachtet, trat Nausea 10% relativ häufiger in der Lachgas-Gruppe auf (absolut 3,5%).

Stärkere Unterschiede ergaben sich für Emesis mit relativ 30% (absolut 4,6%) mehr Auftreten in der N2O-Gruppe. Insgesamt unterschied sich die N2O-Gruppe mit einem Auftreten von PONV mit 35,2% von der Luft-Gruppe mit 31,6% - dies entspricht relativ um 10%.



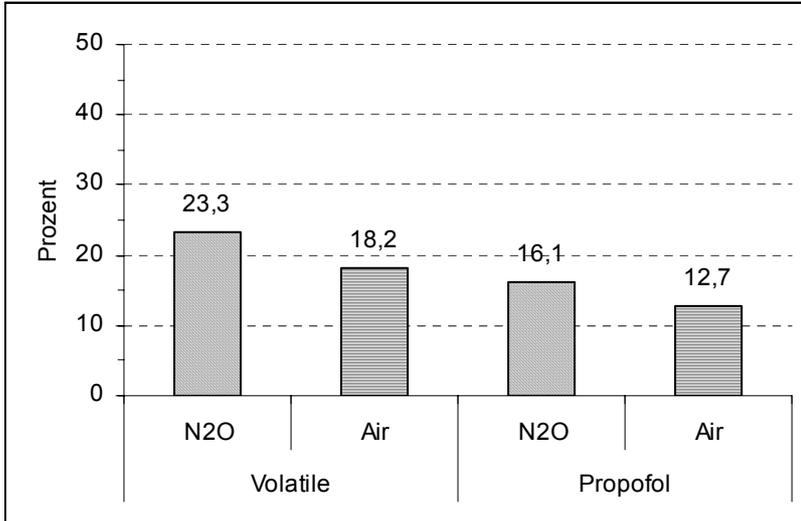
**Abbildung 2: Häufigkeit Nausea 2 Stunden. Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 (= Air) für die Häufigkeit von Emesis in der frühen postoperativen Phase betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 48,7% und 54,7% in der Propofol-Gruppe.



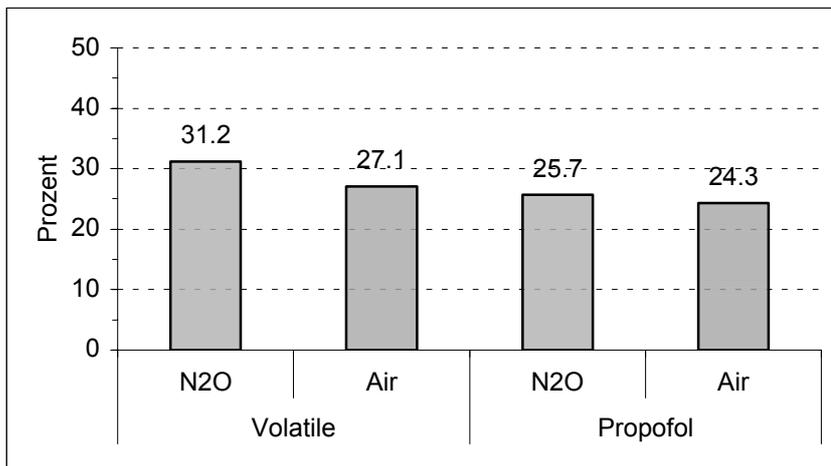
**Abbildung 3: Häufigkeit Emesis 2 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von PONV in der frühen postoperativen Phase betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 21,7% und 20,9% in der Propofol-Gruppe.



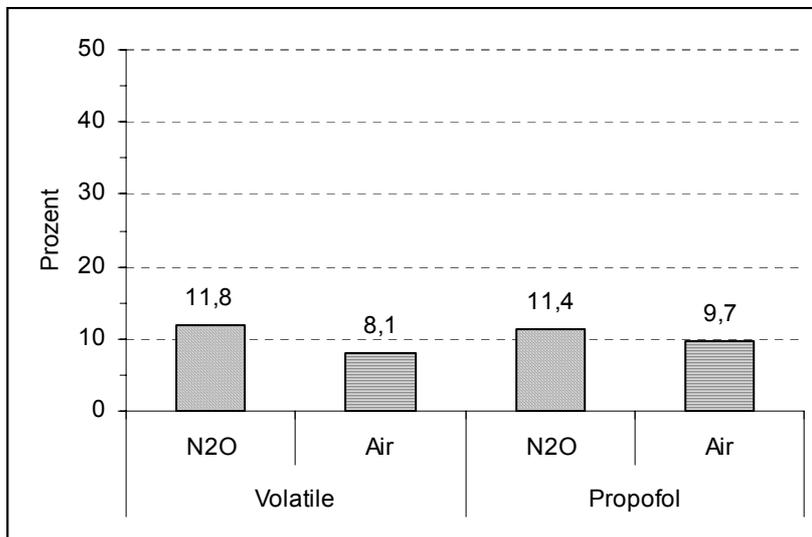
**Abbildung 4: Häufigkeit PONV 2 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von PONV in der frühen postoperativen Phase betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 21,7% und 20,9% in der Propofol-Gruppe.



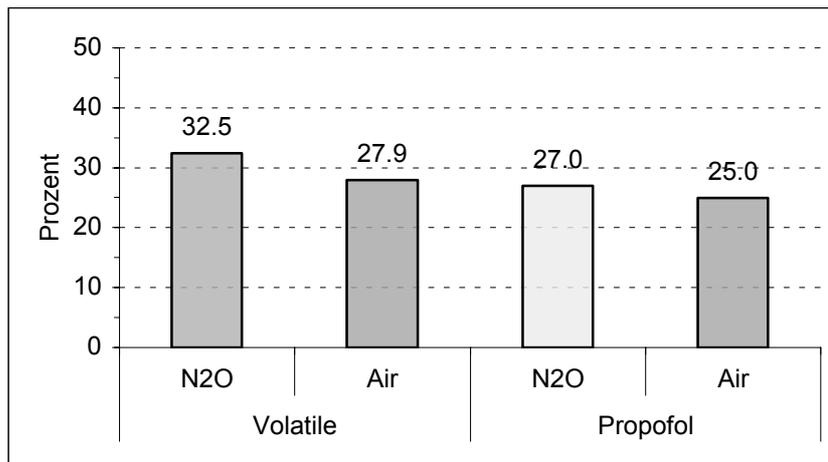
**Abbildung 5: Häufigkeit Nausea 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von Nausea in der Phase 2 bis 24 Stunden postoperativ betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 13,2% und 5,5% in der Propofol-Gruppe.



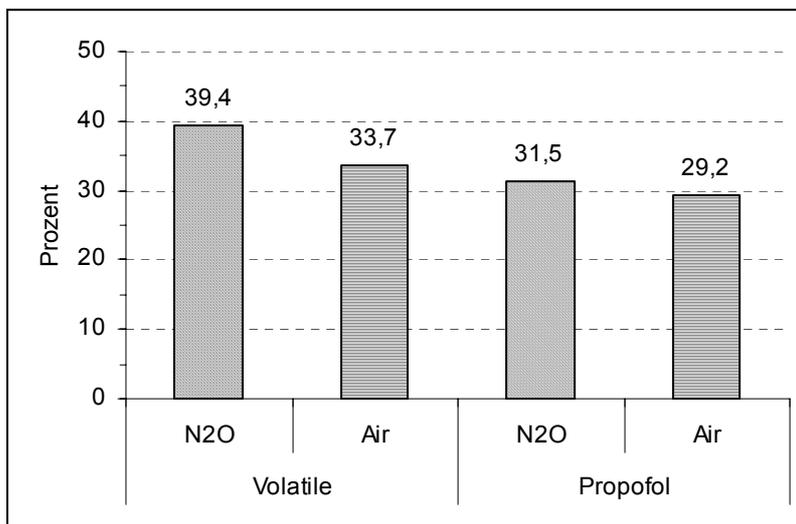
**Abbildung 6: Häufigkeit Emesis 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von Emesis in der Phase 2 bis 24 Stunden postoperativ betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 31,3% und 14,9% in der Propofol-Gruppe.



**Abbildung 7: Häufigkeit PONV 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

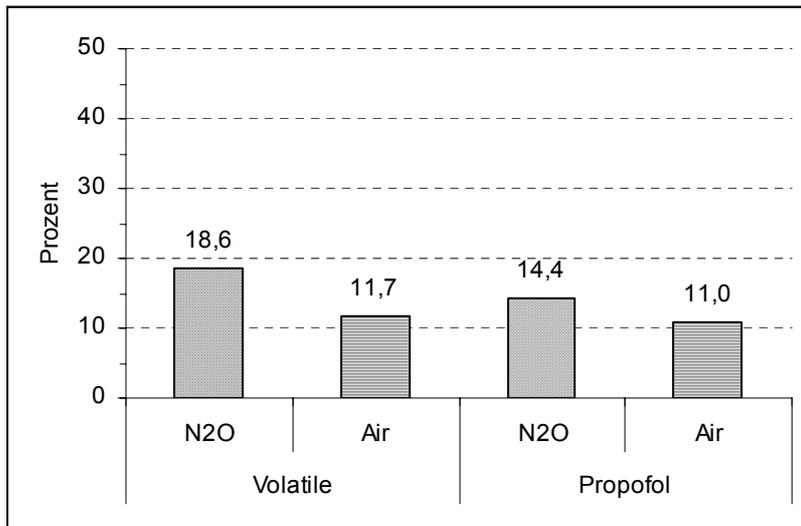
Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von PONV in der Phase 2 bis 24 Stunden postoperativ betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 14,0% und 7,5% in der Propofol-Gruppe.



**Abbildung 8: Häufigkeit Nausea 24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

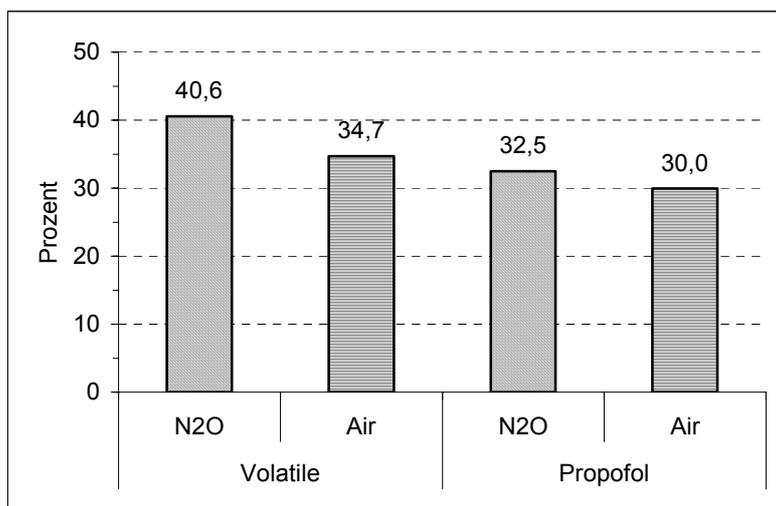
Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von Nausea in der gesamten postoperativen Phase (0 bis 24

Stunden) betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 14,6% und 7,1% in der Propofol-Gruppe.



**Abbildung 9: Häufigkeit Emesis 24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

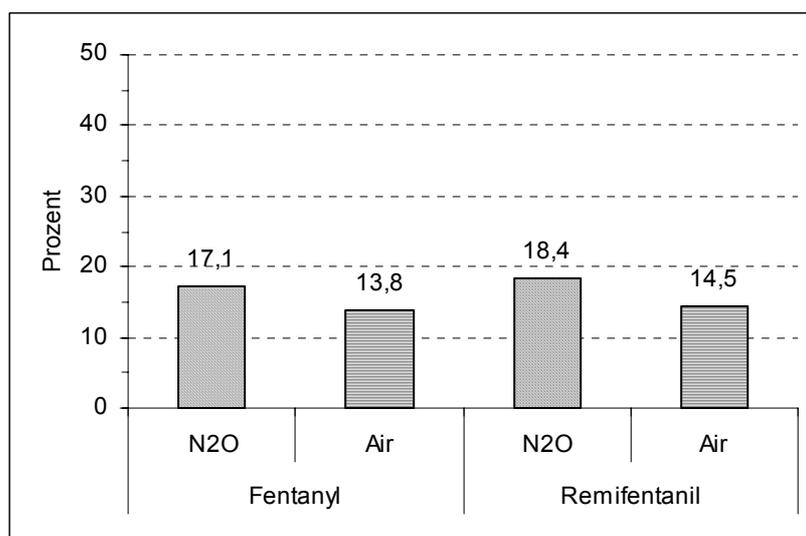
Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N2O/O2 versus Luft/O2 für die Häufigkeit von Emesis in der gesamten postoperativen Phase (0 bis 24 Stunden) betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 37,1% und 23,8% in der Propofol-Gruppe.



**Abbildung 10: Häufigkeit PONV 24 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Anästhetikum**

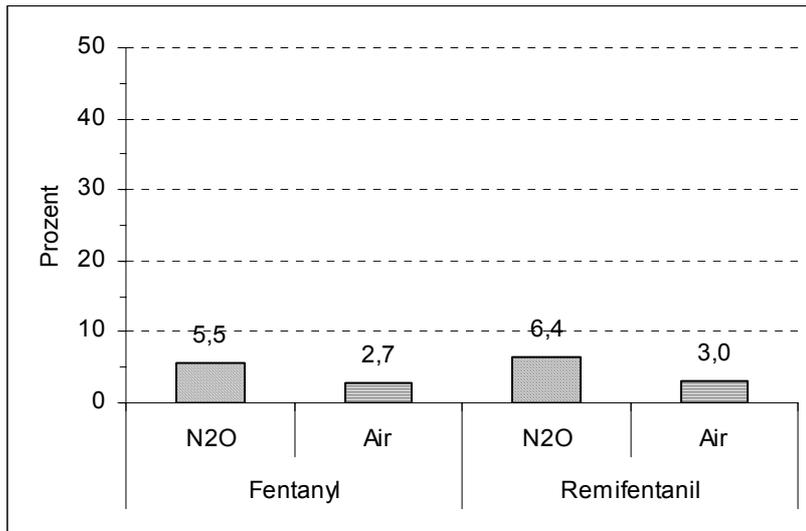
Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> versus Luft/O<sub>2</sub> für die Häufigkeit von PONV in der gesamten postoperativen Phase (0 bis 24 Stunden) betrug in der Gruppe der volatilen Anästhetika 14,5% und 7,8% in der Propofol-Gruppe.

### 3.2 Wirkung von Lachgas in Abhängigkeit des intraoperativen Opioids



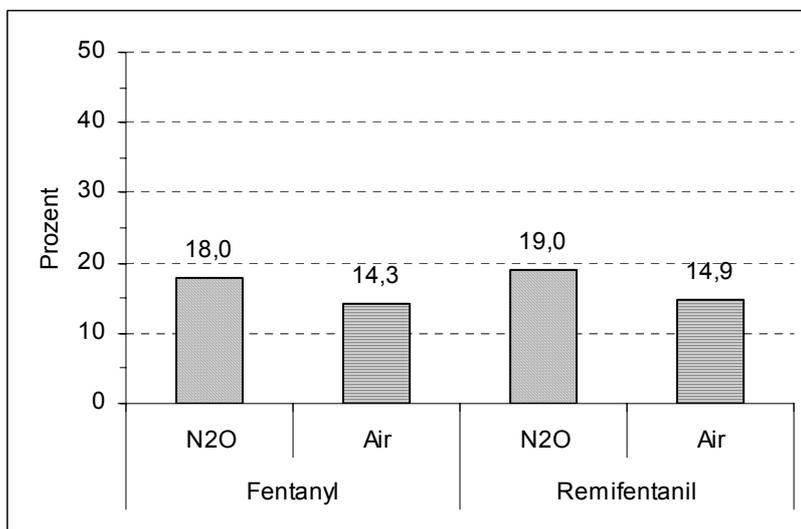
**Abbildung 11: Häufigkeit Nausea 2 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von Nausea in der frühen postoperativen Phase betrug in der Fentanyl-Gruppe 19,3% und 21,5% für die Anwendung von Remifentanyl.



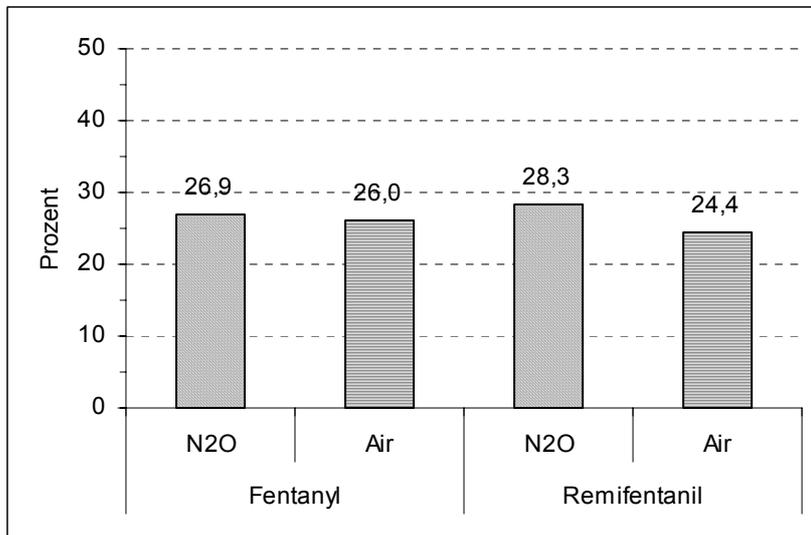
**Abbildung 12: Häufigkeit Emesis 2 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O2/N2O versus O2/Luft für die Häufigkeit von Emesis in der frühen postoperativen Phase betrug in der Fentanyl-Gruppe 50,3% und 52,7% für die Anwendung von Remifentanyl.



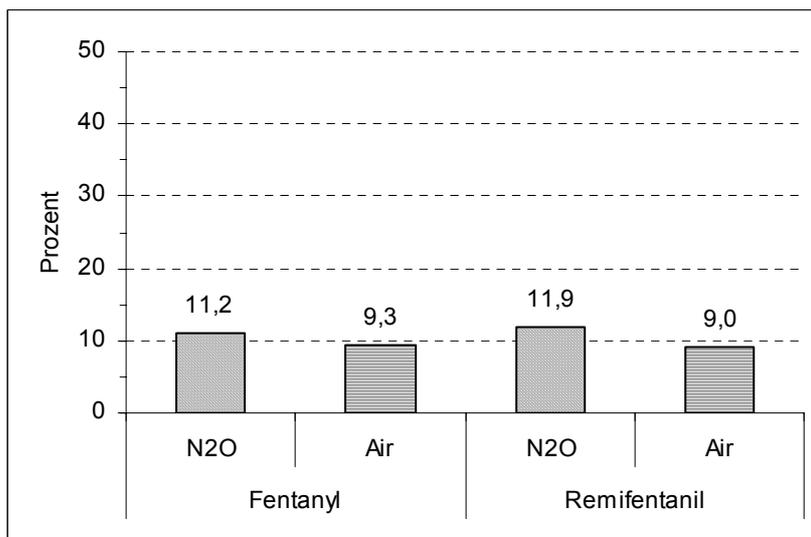
**Abbildung 13: Häufigkeit PONV 2 Stunden, Vergleich Effekt von N2O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von PONV in der frühen postoperativen Phase betrug in der Fentanyl-Gruppe 20,6% und 21,9% für die Anwendung von Remifentanyl.



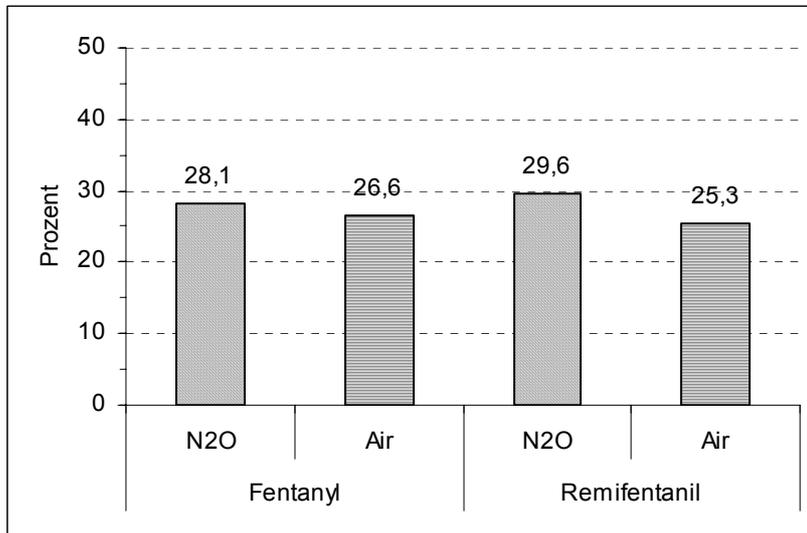
**Abbildung 14: Häufigkeit Nausea 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von Nausea in der postoperativen Phase von 2 bis 24 Stunden betrug in der Fentanyl-Gruppe 3,2% und 13,6% für die Anwendung von Remifentanyl.



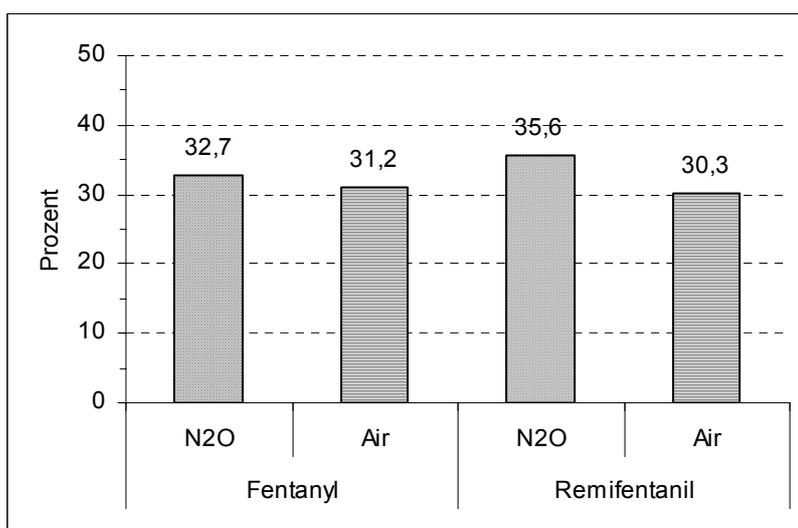
**Abbildung 15: Häufigkeit Emesis 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von Emesis in der postoperativen Phase von 2 bis 24 Stunden betrug in der Fentanyl-Gruppe 16,3% und 24,6% für die Anwendung von Remifentanil.



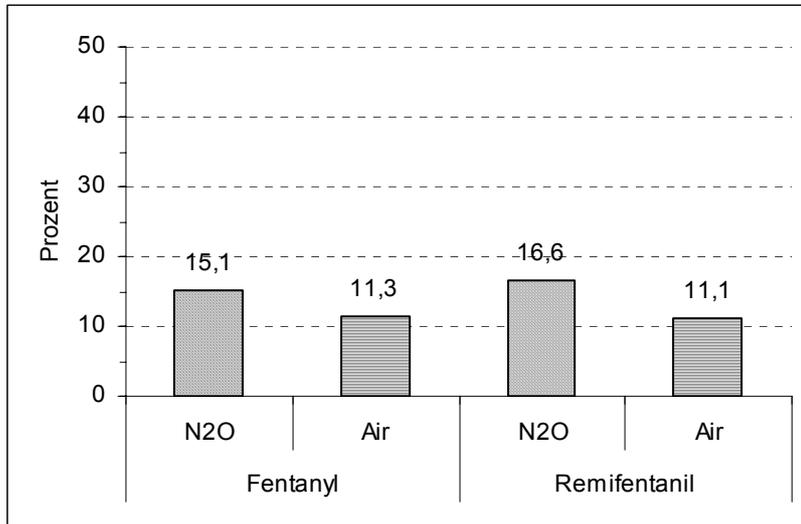
**Abbildung 16: Häufigkeit PONV 2-24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von PONV in der postoperativen Phase von 2 bis 24 Stunden betrug in der Fentanyl-Gruppe 5,4% und 14,3% für die Anwendung von Remifentanil.



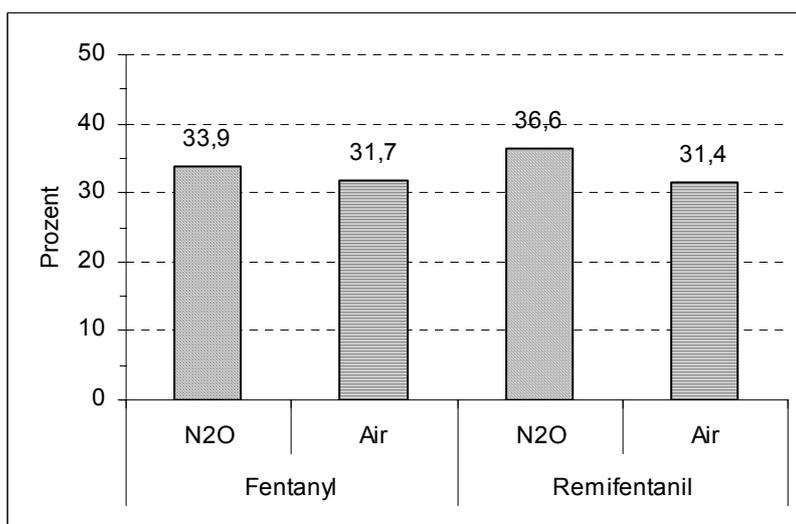
**Abbildung 17: Häufigkeit Nausea 24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von Nausea in der gesamten postoperativen Phase (von 0 bis 24 Stunden) betrug in der Fentanyl-Gruppe 4,8% und 14,8% für die Anwendung von Remifentanyl.



**Abbildung 18: Häufigkeit Emesis 24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von Emesis in der gesamten postoperativen Phase (von 0 bis 24 Stunden) betrug in der Fentanyl-Gruppe 25,1% und 32,7% für die Anwendung von Remifentanyl.



**Abbildung 19: Häufigkeit PONV 24 Stunden, Vergleich Effekt von N<sub>2</sub>O in Abhängigkeit vom Opioid**

Die relative Reduktionsrate in der Wirkung von O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O versus O<sub>2</sub>/Luft für die Häufigkeit von PONV in der gesamten postoperativen Phase (von 0 bis 24 Stunden) betrug in der Fentanyl-Gruppe 6,3% und 14,2% für die Anwendung von Remifentanyl.

### 3.3 Multivariate Regressionsanalyse

Tabelle 3 zeigt die binär-logistische Regressionsanalyse für Nausea in der frühen postoperativen Phase. Faktoren in dem Model sind Lachgas (versus Luft), Propofol (versus volatile Anästhetika) und Remifentanil (versus Fentanyl), sowie die Interaktionen der Faktoren Lachgas mit Propofol und Lachgas mit Remifentanil. Die Odds-Ratio der Interaktion zwischen Lachgas und Propofol hat einen Wert von 0,95, es wurde also eine minimal niedrigere Inzidenz von Nausea aus der Kombination einer Anästhesie mit Lachgas und Propofol errechnet, als es aus den einzelnen Wirkungen von Lachgas und Propofol zu erwarten wäre. Diese Interaktion ist jedoch nicht statistisch signifikant (P=0,79), und auch das Konfidenzintervall der odds ratio mit 0,68-1,35 schließt den Wert 1 (keine Änderung) großzügig ein, so dass dieser Wert höchstwahrscheinlich als zufälliger Befund ohne klinische Relevanz zu werten ist.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,282	0,162	0,082	1,33	0,97	1,82
Propofol	-0,382	0,130	0,003	0,68	0,53	0,88
Remifentanil	0,053	0,127	0,678	1,05	0,82	1,35
Lachgas*Propofol	-0,048	0,176	0,785	0,95	0,68	1,35
Lachgas*Remifentanil	0,039	0,172	0,819	1,04	0,74	1,46
Konstante	-1,588	0,120	<0,001	0,20		

**Tabelle 3: binäre logistische Regressionsanalyse für Nausea, 2 Stunden, für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Tabelle 4 stellt die binär-logistische Regressionsanalyse für Emesis in der Zeit von 0 bis zwei Stunden postoperativ dar. Faktoren in dem Model sind, wie auch in den folgenden Analysen, Lachgas (versus Luft), Propofol ( versus Volatile) und Remifentanil (versus Fentanyl), sowie die Interaktion des Faktors Lachgas mit Propofol und Lachgas mit Remifentanil. Die Odds-Ratio von Lachgas versus Luft ergibt einen Wert von 1,98 bei einem Konfidenz-Intervall der Odds-Ratio von 1,14 bis 3,43, wobei der p-Wert von 0,015 statistisch signifikant ist. Das bedeutet, Lachgas verdoppelt das Risiko für ein Auftreten von Erbrechen in der frühen postoperativen Phase. Ebenfalls signifikant stellt sich die Anwendung von Propofol versus Volatile dar: der p-Wert von kleiner als 0,001 zeigt eine Signifikanz (<0,05), die Odds-Ratio beträgt 0,39, wobei ihr Konfidenz-Intervall im Bereich von 0,23 bis 0,66 liegt, also deutlich weit unter 1. Propofol erniedrigt in dieser Analyse deutlich das Risiko für Emesis in der frühen postoperativen Phase. Remifentanil war mit einer nicht signifikanten, gering höheren Inzidenz an Emesis in der frühen Phase postoperativ assoziiert (Odds-Ratio von 1,11). Jedoch zeigt sich keine Signifikanz bei einem p-Wert von 0,689 (= > 0,05); ebenso ist bei einem Konfidenz-Intervall der Odds-Ratio von 0,66 bis 1,87 der Wert 1 (= keine Veränderung) eingeschlossen. Bei Betrachtung der Interaktionen von Lachgas mit Propofol ergibt sich ebenfalls kein Anhalt für einen signifikanten Einfluss auf Emesis. Lachgas in Interaktion mit Remifentanil zeigt auch keinen signifikanten Effekt bezogen auf das Auftreten von Emesis in der frühen postoperativen Phase.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,684	0,280	0,015	1,98	1,14	3,43
Propofol	-0,942	0,267	<0,001	0,39	0,23	0,66
Remifentanil	0,106	0,265	0,689	1,11	0,66	1,87
Lachgas*Propofol	0,097	0,327	0,765	1,10	0,58	2,09
Lachgas*Remifentanil	0,066	0,326	0,840	1,07	0,56	2,02
Konstante	-3,049	0,226	<0,001	0,05		

**Tabelle 4: binäre logistische Regressionsanalyse für Emesis, 2 Stunden, für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Bei Betrachtung obiger Tabelle 5 war nur Propofol in der Lage, die Inzidenz von PONV in der frühen postoperativen Phase günstig zu beeinflussen. Bei einer Odds-Ratio von 0,66 und ihrem Konfidenz-Intervall von 0,51 bis 0,84 zeigte sich eine signifikante Erniedrigung der Inzidenz für PONV bei einem p-Wert von 0,001 ( $< 0,05$ ). Für Lachgas versus Luft bestand für PONV 2 Stunden postoperativ bei einer Odds-Ratio von 1,34 anscheinend ein höheres Risiko. Jedoch schließt das Konfidenz-Intervall von 0,98 bis 1,83 den Wert 1 (= keine Veränderung) knapp ein und auch der p-Wert von 0,063 lag  $> 0,05$ , was somit ein nicht signifikantes Ergebnis ist. Auf PONV in der frühen postoperativen Phase scheint der Faktor Remifentanil versus Fentanyl keine signifikanten Effekte zu erzeugen, was auch für die Interaktionen von N<sub>2</sub>O mit Propofol und N<sub>2</sub>O in Anwendung mit Remifentanil gilt.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,295	0,159	0,063	1,34	0,98	1,83
Propofol	-0,421	0,128	0,001	0,66	0,51	0,84
Remifentanil	0,044	0,126	0,729	1,04	0,82	1,34
Lachgas*Propofol	-0,036	0,173	0,836	0,96	0,69	1,35
Lachgas*Remifentanil	0,027	0,170	0,875	1,03	0,74	1,43
Konstante	-1,524	0,117	$< 0,001$	0,22		

**Tabelle 5: binäre logistische Regressionsanalyse für PONV 2 Stunden für die Anästhesiefaktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Bei Betrachtung von Tabelle 6 ergaben sich aus der binären logistischen Regressionsanalyse für Nausea in der Zeit von 2 bis 24 Stunden postoperativ keine signifikanten Werte, die auf besondere Einflüsse der gewählten Faktoren schließen lassen, was auch für die Interaktionen gilt. Bei allen Konfidenzintervallen ist der Wert 1 (= keine Veränderung) eingeschlossen und alle p-Werte liegen über 0,05.

95% Konfidenzintervall

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,122	0,138	0,377	1,13	0,86	1,48
Propofol	-0,145	0,106	0,173	0,86	0,70	1,07
Remifentanyl	-0,085	0,102	0,405	0,92	0,75	1,12
Lachgas*Propofol	-0,125	0,148	0,401	0,88	0,66	1,18
Lachgas*Remifentanyl	0,157	0,142	0,270	1,17	0,89	1,55
Konstante	-0,949	0,099	<0,001	0,39		

**Tabelle 6: binäre logistische Regressionsanalyse für Nausea 2-24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Tabelle 7: Die Darstellung der binären logistischen Regression für Emesis in der postoperativen Phase von 2 bis 24 Stunden ergab ebenfalls keinerlei Signifikanz. Auch hier scheint Lachgas, wie in allen Analysen, tendenziell bei einer Odds-Ratio deutlich über 1, in diesem Fall 1,43, Einflüsse auf Emesis zu erzeugen, jedoch wurde bei einem Konfidenz-Intervall von 0,96 bis 2,16 der Wert 1 (= keine Veränderung) wie in den weiteren Zeilen eingeschlossen, entsprechend war bei den p-Werten keine Signifikanz zu verzeichnen.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,358	0,210	0,088	1,43	0,95	2,16
Propofol	0,201	0,167	0,228	1,22	0,88	1,70
Remifentanil	-0,042	0,153	0,784	0,96	0,71	1,29
Lachgas*Propofol	-0,236	0,222	0,288	0,79	0,51	1,22
Lachgas*Remifentanil	0,116	0,207	0,574	1,12	0,75	1,68
Konstante	-2,409	0,158	<0,001	0,09		

**Tabelle 7: binäre logistische Regressionsanalyse für Emesis 2-24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Tabelle 8 zeigt für die gewählten Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen in Bezug auf PONV 2 bis 24 postoperativ ein ähnliches Bild, wie die vorangegangenen Analysen. Auch dieser Betrachtung ist kein signifikanter Effekt zu entnehmen.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,146	0,137	0,287	1,16	0,88	1,51
Propofol	-0,153	0,105	0,147	0,86	0,70	1,06
Remifentanil	-0,068	0,101	0,501	0,93	0,77	1,14
Lachgas*Propofol	-0,110	0,147	0,453	0,90	0,67	1,19
Lachgas*Remifentanil	0,140	0,141	0,321	1,15	0,87	1,52
Konstante	-0,914	0,098	<0,001	0,40		

**Tabelle 8: binäre logistische Regressionsanalyse für PONV 2-24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Tabelle 9 (binäre logistische Regressionsanalyse für Nausea, betrachtet über die gesamte postoperative Phase 0 bis 24 Stunden komplett) lässt sich entnehmen, daß die Verwendung von Propofol versus inhalativer Anästhetika in der Lage war, die Inzidenz von Nausea um circa 20 % zu senken. Die Odds-Ratio für Propofol (versus Volatile) betrug 0,81 bei ihrem Konfidenz-Intervall von 0,67 bis 0,99 und zeigte mit einem p-Wert von 0,04 eine Relevanz (< 0,05). Die übrigen Faktoren ergaben keinen Anhalt für signifikante Einflüsse auf das Risiko für Nausea.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,165	0,131	0,206	1,18	0,91	1,52
Propofol	-0,206	0,100	0,040	0,81	0,67	0,99
Remifentanil	-0,041	0,096	0,669	0,96	0,80	1,16
Lachgas*Propofol	-0,145	0,140	0,299	0,86	0,66	1,14
Lachgas*Remifentanil	0,169	0,134	0,207	1,18	0,91	1,54
Konstante	-0,658	0,094	<0,001	0,52		

**Tabelle 9: binäre logistische Regressionsanalyse für Nausea 24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Tabelle 10 stellt die binäre logistische Regression für Emesis in der kompletten postoperativen Phase von 0 bis 24 Stunden dar. Signifikante Ergebnisse ergaben sich in der Verwendung von Lachgas versus Anästhesien ohne Lachgas: die Odds-Ratio von 1,62 mit ihrem Konfidenz-Intervall von 1,14 bis 2,30 spricht bei einem p-Wert von 0,008 ( $> 0,05$ ) deutlich für ein höheres Risiko für Emesis in der gesamten postoperativen Phase. Die Betrachtung der weiteren gewählten Narkose-Faktoren, beziehungsweise ihrer Interaktionen, zeigte keine signifikanten Risiko-Einflüsse auf Emesis für die gesamte postoperative Zeit.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,480	0,180	0,008	1,62	1,14	2,30
Propofol	-0,073	0,147	0,619	0,93	0,70	1,24
Remifentanil	-0,015	0,140	0,912	0,98	0,75	1,30
Lachgas*Propofol	-0,235	0,193	0,223	0,79	0,54	1,15
Lachgas*Remifentanil	0,128	0,186	0,490	1,14	0,79	1,63
Konstante	-2,013	0,137	<0,001	0,13		

**Tabelle 10: binäre logistische Regressionsanalyse für Emesis 24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

Die binäre logistische Regression, durchgeführt für das Auftreten von PONV in der Zeit von 0 bis 24 Stunden postoperativ, dargestellt in Tabelle 11, zeigt wiederum, dass Propofol das Risiko für PONV insgesamt zu senken vermag: die Odds-Ratio von 0,81 in einem Konfidenz-Intervall von 0,66 bis 0,98 lässt bei einem p-Wert von 0,03 (< 0,05) darauf schließen. Für Lachgas zeigt sich auch in dieser Analyse eine Tendenz zur Risiko-Erhöhung von PONV bei einer Odds-Ratio von 1,20, jedoch ist auch hier der Wert 1 (= keine Veränderung) eingeschlossen und p zeigt keine Signifikanz bei einem Wert von 0,160.

Die Anwendung von Remifentanil lässt in dieser Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das PONV-Risiko vermuten. Die Analyse der Interaktionen zeigt keine signifikanten Risiko-Einflüsse für PONV, wobei sich in der Odds-Ratio für Lachgas in Anwendung mit Remifentanil eine Tendenz für eine Zunahme der Chance an PONV zu leiden andeutet, was jedoch bei einem Konfidenz-Intervall von 0,88 bis 1,49 (1 = keine Veränderung eingeschlossen), sowie mit einem p-Wert von 0,303 keine statistische Bestätigung findet.

	$\beta$	SE	p-Wert	odds ratio	95% Konfidenzintervall	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Lachgas	0,182	0,130	0,160	1,20	0,93	1,55
Propofol	-0,216	0,099	0,030	0,81	0,66	0,98
Remifentanil	-0,018	0,095	0,853	0,98	0,82	1,18
Lachgas*Propofol	-0,134	0,139	0,335	0,87	0,67	1,15
Lachgas*Remifentanil	0,137	0,133	0,303	1,15	0,88	1,49
Konstante	-0,624	0,093	<0,001	0,54		

**Tabelle 11: binäre logistische Regressionsanalyse für PONV 24 Stunden für die Anästhesie-Faktoren und deren Interaktionen mit Lachgas ( $\beta$  = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler)**

## **4 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit faktoriellem Design und multizentrisch erhobenen Daten zu untersuchen, ob der schon vielfach postulierte emetogene Effekt von Lachgas abhängig von einem gewählten Narkoseverfahren ist. Diese Frage ist vor diesem Hintergrund interessant, weil es im klinischen Alltag eine Vielzahl an Strategien gibt, die helfen sollen, die Inzidenz an postoperativer Übelkeit, Schwindel oder Erbrechen zu reduzieren. Dies geschieht in der Regel auf der Basis der im jeweiligen klinischen Alltag etablierten Narkoseverfahren, in denen Lachgas immer noch seinen Stellenwert hat und beruht nicht selten vor allem auf der empirischen Einschätzung der Narkoseführenden. So wurde zum Beispiel in der Vergangenheit die Menstruation als Risikofaktor für PONV angesehen, was durch eine Arbeit unter Berücksichtigung aller publizierten Daten von Eberhardt und Kollegen widerlegt werden konnte<sup>18</sup>. Auch die Adipositas galt lange als ein Risikofaktor für postoperative Übelkeit und Erbrechen und in einer Umfrage unter Anästhesisten aus dem Jahre 1998, ebenfalls von Eberhardt und Kollegen durchgeführt, gaben über 80% der befragten Anästhesisten an, daß Adipositas ein Risikofaktor für PONV sei<sup>19</sup>. Eine systematische Übersichtsarbeit konnte jedoch eindeutig zeigen, dass Adipositas kein Risikofaktor für PONV darstellt<sup>20</sup>. Einzelne Strategien zur Vermeidung von emetogenen Einflüssen, z.B. der Verzicht auf Lachgas, oder der Einsatz bestimmter Anästhetika, zum Teil unter Anwendung medikamentöser Übelkeitsprophylaxen oder das Legen von Magensonden fanden in den verschiedensten Kombinationen Einzug in den klinischen Alltag und wurden in annähernd 1000 Publikationen Gegenstand wissenschaftlicher Betrachtung. In vielen Publikationen wurde eine pharmakologische Intervention gegen ein Placebo getestet. Serotonin-5-Hydroxytryptamin-Typ-3-Antagonisten wie zum Beispiel Ondansetron, Kortikosteroide, wie das Dexamethason oder auch das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol sind in diesem Zusammenhang die wohl am besten untersuchten Antiemetika. Wie oben schon aufgeführt, liegt eine weitere antiemetische Strategie in der Vermeidung emetogener Einflüsse. Dazu gehört die totale intravenöse Anästhesie (= TIVA) unter Anwendung von Propofol statt

volatiler Anästhetika, der Einsatz des ultrakurzwirksamen Opioids Remifentanyl als Alternative zum Fentanyl, aber eben auch die Anwendung von Sauerstoff-Luft-Gemisch – auch als Trägergas – anstatt Lachgas anzuwenden<sup>3, 6</sup>. Der jedoch im klinischen Alltag und auch in den Studien begrenzte Effekt einer antiemetischen Monotherapie<sup>10</sup> führte zu Betrachtungen von kombinierten Maßnahmen<sup>11</sup>. Um aber zu einer befriedigenden Beurteilung einzelner antiemetischer Strategien im Zusammenhang mit verschiedenen anderen antiemetischen Maßnahmen kommen zu können, galt es, ein Studiendesign zu kreieren, welches mit ausreichender Patientenzahl eine mathematische Power erzeugt, die es erlaubt, für sich wirksam erscheinende Antiemetika und anästhesiologisch-pharmakologischen Maßnahmen gleichzeitig in bis zu Dreifach-Kombinationen hinsichtlich ihrer Effekte, vor allem auf die Verbesserung des Outcome, zu untersuchen. Daß Lachgas zu einer erhöhten Rate an postoperativem Nausea und / oder Erbrechen beizutragen scheint, haben zahlreiche Studien in den letzten Jahren mehr oder weniger deutlich darstellen können<sup>21, 22</sup>. Das Problem, vor allem der kleineren Studien mit wenig Patientenzahlen lag zum einen in der Auswahl der zu messenden Zielkriterien, d.h. der zu beobachtenden Symptome, wie Übelkeit, Schwindel und Erbrechen oder Würgen, die nicht einheitlich und zu definierten Zeiten dokumentiert wurden und in denen sich die Patientengruppen zum Teil erheblich unterschieden, was eine Vergleichbarkeit erschwert oder gar unmöglich erscheinen lässt. Patienten können recht gut zwischen Übelkeit und Erbrechen unterscheiden. Pathophysiologisch handelt es sich zudem auch um unterschiedliche Entitäten. Ein Problem der Studien ist die Heterogenität in der Messung und Dokumentation des Outcome, so daß ein direkter Vergleich, beziehungsweise eine klare Unterscheidung häufig nicht möglich ist. So definiert Korttila die sogenannte „emetische Episode“<sup>23</sup>, die in der vorliegenden Arbeit als Emesis bezeichnet wird. In einer Metaanalyse zu der Frage, ob der Verzicht von Lachgas bei Allgemeinanästhesien zur Vermeidung von PONV sinnvoll ist, bezeichnen Tramer et al.<sup>24</sup> ein Auftreten von PONV bis zu sechs Stunden postoperativ als frühes PONV-Ereignis und nachfolgend bis 24 Stunden als spätes PONV-Ereignis. Für unsere Beobachtungen erschien es jedoch sinnvoller und praktischer, das Auftreten von PONV in den ersten zwei Stunden, welche die Patienten im Aufwachraum verbrachten, als frühes PONV

zu definieren, da nach Rauch et al.<sup>25</sup> und Apfel et al.<sup>3, 26</sup> gerade in diesem Zeitraum bei erwachsenen Patienten mit einer Symptommhäufigkeit zu rechnen ist. Daher wurden die Patienten zum Zeitpunkt „2 Stunden postoperativ“ (frühes PONV) und „24 Stunden postoperativ“ (spätes PONV) gleichermaßen auf die Zielkriterien Nausea, Emesis und PONV untersucht und befragt, was sich in vorangegangenen Studien schon gut bewährt hat<sup>13, 14</sup>.

Wie oben schon in den Ergebnissen angedeutet, wurden alle Patienten zum Prämedikationsgespräch gesondert hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für PONV im Sinne des Vorrassage-Scores nach Apfel<sup>14, 27-30</sup> eingeteilt. Da unter anderem durch die Metaanalysen von Divatia et al.<sup>6</sup> und Tramer und Kollegen<sup>24, 31</sup> dargestellt werden konnte, dass ein Verzicht auf Lachgas als Trigger für PONV nur bei einem erhöhten PONV-Risiko sinnvoll zu sein scheint, wurde als Einschlusskriterium für die der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegenden Studie festgelegt, dass die zu inkludierenden Patienten erst ab zwei (und mehr) Risikofaktoren aufgenommen werden konnten. Das bedeutet, daß bei den eingeschlossenen Patienten ein persönliches relatives Risiko für PONV von mindestens 40% vorlag, was auch der in der Literatur der allgemein angegebenen Inzidenz von PONV entspricht<sup>32-35</sup>.

In der Betrachtung der Ergebnisse, zunächst in Tabelle 1 (Patientenverteilung) ist bei ansonsten weitgehend gleicher Verteilung auffällig, dass die Patienten der Remifentanilgruppe postoperativ mehr Opioid erhielten als die Patienten der Fentanylgruppe, was als ein beruhigendes Indiz für eine korrekte Durchführung der Narkosen gewertet werden kann, da natürlich der größte Teil der Remifentanil-Patienten außer einem Nicht-Opioid vor der Narkoseausleitung rechtzeitig ein Opioid zur adäquaten Analgesie für die postoperative Phase erhielt. In der Anwendung von Antiemetika, als Monotherapie oder als Kombination von zwei oder drei Medikamenten oder Placebo, zeigt sich hinsichtlich der Verteilung keine Differenz. Das heißt, gleichermaßen erhielten außer den Patienten der Placebogruppe alle Patienten entsprechend ihrer Stratifizierung Ondansetron, Dehydrobenzperidol oder Dexamethason oder von diesen Medikamenten eine Zweifach- bzw. Dreifach-Kombination. Aus IMPACT<sup>36</sup> ist zu entnehmen, dass sich die drei Präparate hinsichtlich ihres antiemetischen Effektes im Rahmen einer Anästhesie kaum unterscheiden – auch nicht in Kombination, jedoch bei der Betrachtung der

jeweiligen Nebenwirkungen und der Kosten zur antiemetischen Prophylaxe Dexamethason das Mittel der ersten Wahl sein sollte.

Bezogen auf die sogenannte frühe postoperative Phase (bis 2 Stunden postoperativ) und die sogenannte späte postoperative Phase (2 bis 24 Stunden postoperativ) und auf die gesamte postoperative Zeit (von 0 bis 24 Stunden postoperativ) wird in Tabelle 2 das jeweilige Outcome hinsichtlich Nausea, Emesis und PONV „grob“ für die Patienten, die eine Narkose entweder mit oder ohne Lachgas erhielten, unterschieden. Hier fällt zunächst auf, dass allein die Vermeidung von Lachgas, egal welche Aufrechterhaltung der Narkose im weiteren genutzt wurde, zu einem relativen Unterschied von 21% bei der gemeinsamen Zielvariablen PONV in der frühen postoperativen Phase führte. Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass der emetische Effekt von Lachgas in der frühen postoperativen Phase wesentlich stärker zum Tragen kommt. So trat Erbrechen oder Würgen (=Vomiting oder Retching) fast doppelt so häufig nach Lachgas auf. Nach den Werten für alle 3 unterschiedenen Zielvariablen scheint eine statistische Signifikanz vorzuliegen. Die Tendenz setzt sich zwar bei Betrachtung der späten postoperativen Phase fort; immerhin leiden in der Lachgasgruppe relative zehn Prozent mehr Patienten an Nausea und relative zwanzig Prozent mehr erlitten ein emetisches Ereignis, was sich in der gemeinsamen Zielvariablen PONV entsprechend niederschlägt, ist aber jedoch nicht mehr so ausgeprägt, wie in der frühen postoperativen Phase speziell für Emesis. Bei statistischer Signifikanz für Emesis und PONV in der frühen postoperativen Phase lässt sich interpretieren, dass jeder fünfte sonst betroffene Patient nicht erbrochen, gewürgt oder an Übelkeit gelitten hätte, wäre auf Lachgas verzichtet worden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Metaanalysen durch Tramer<sup>24</sup> oder Divatia<sup>6</sup>, die ebenfalls für die frühere postoperative Phase für Patienten mit erhöhtem PONV-Risiko einen Benefit durch Lachgasverzicht erkennen. Tramer macht im Rahmen seiner Metaanalyse<sup>24</sup> aber auch darauf aufmerksam, dass eben nur bei erhöhtem PONV-Risiko der Lachgasverzicht klinisch sinnvoll ist, da ohne N<sub>2</sub>O das Risiko einer intraoperativen deutlich erhöht ist und bei einem niedrigen PONV-Risiko eine lachgasfreie Narkose bedeuten kann, dass für jeden Patienten, der von N<sub>2</sub>O-Verzicht einen Vorteil erhält ein weiterer Patient „Awareness“ (= Erwachen unter laufender Narkose) erleidet<sup>24</sup>. Der Unterschied setzt sich auch fort, wenn

man in Tabelle 2 das gesamte postoperative Zeitintervall von 0 bis 24 Stunden betrachtet. Bei Nausea ergibt sich mit einer statistischen Signifikanz ein relativer Unterschied oder relative Reduktionsrate von 10% mehr in der Lachgas-Fraktion, für Emesis sogar eine relative Reduktionsrate von 30%, wobei die Signifikanz mit einem p-Wert von 0,001 hoch zu sein scheint, was für die gemeinsame Zielvariable PONV immerhin auch zu einem relativen Unterschied oder relative Reduktionsrate von 10% mehr für die Patienten, die Lachgas-Narkose erhielten, führte. Diese weitgehend signifikanten Unterschiede bestätigen zunächst vorhergehende Arbeiten, die auch zu ähnlichen Erkenntnissen gekommen sind<sup>2,4-6,10</sup>. Welchen Einfluss Lachgas im Sinne pathophysiologischer Vorgänge ausübt, ist schon vielfach Gegenstand der Diskussion gewesen<sup>37-42</sup>. Eine Aktivierung der kortikalen und medullären Dopaminausschüttung<sup>43</sup>, der sympathoadrenergen Reaktionen aber auch der Induktion opioidergener Mechanismen<sup>44</sup> wurden ebenso in Hinsicht auf emetogene Potenz untersucht, wie auch die Auswirkung von N<sub>2</sub>O auf den Druck im Mittelohr<sup>45, 46</sup>. Die Eigenschaft von N<sub>2</sub>O, in gasgefüllten Räumen eine Volumenexpansion zu verursachen, ist im Zusammenhang mit intestinalen Distensionen schon vor 40 Jahren ein beachteter Aspekt gewesen, als Eger und Saidman in Tierversuchen nachwiesen, dass noch zwei Stunden nach einer Lachgasnarkose das Gasvolumen im Darm um 75 bis 100 % zunimmt und auch nach vier Stunden noch bis zu 200 % des Ausgangswertes betragen kann<sup>47</sup>. Noch ältere Untersuchungen aus den dreißiger Jahren<sup>48</sup> konnten in Tierexperimenten zeigen, dass in den Gallenwegen Distensionen bedeutet das: Distensionen der Gallenwege Erbrechen reproduzierbar auslösen können. Gerade im Zusammenhang mit der in dieser Arbeit nachgewiesenen signifikanten Erhöhung der Inzidenz von Nausea und Emesis in der frühen postoperativen Phase wären die intestinalen Distensionen ein interessanter Aspekt, der aufgrund der aktuellen Studienlage jedoch kritisch betrachtet werden sollte<sup>42, 49</sup>. In neueren Studien ließen sich keine lachgasbedingten Darmdistensionen nach laparoskopischen Operationen nachweisen<sup>42, 50</sup>.

Die Abbildungen 2, 3 und 4 im Ergebnisteil stellen die Wirkung des Lachgases auf Nausea, Emesis und den Gesamteffekt PONV in Abhängigkeit von der Narkoseaufrechterhaltung dar. Bei insgesamt erhöhter Inzidenz von Nausea in der Gruppe der Patienten, deren Narkose mit einem volatilen Anästhetikum

aufrechterhalten wurde liegt die relative Reduktionsrate von 21,5% zwischen Luft- und Lachgasgruppe im Vergleich mit den Patienten, die Propofol erhielten, nah bei deren Differenz zwischen Luft und Lachgas mit 19,6% (Abbildung 2). Dass volatile Anästhetika per se einen emetogenen Effekt besitzen, konnte durch eine Reihe an Studien demonstriert werden, was eben auch die insgesamt höhere Inzidenz bestätigt, wobei es in einer Studie von Forrest et al. an 17.201 Patienten keinen Unterschied machte, welches Inhalationsanästhetikum gewählt wurde<sup>51</sup>: Halothan, Enfluran und Isofluran verursachen annähernd die gleichen Inzidenzen an Nausea und Emesis. Auch das kinetisch schnellere Sevofluran scheint trotz zügigerer Elimination keine Vorteile in Hinsicht auf postoperative Übelkeit und Erbrechen zu bringen<sup>52</sup>. Die annähernd gleiche relative Reduktionsrate um ein Fünftel zwischen den Patienten, die Lachgas- oder Luftgemisch in beiden Gruppen (Volatile versus Propofol) erhielten lässt eher einen vom Anästhetikum unabhängigen oder auch als konstant zu bezeichnenden Effekt von Lachgas vermuten. In Abbildung 3 des Ergebnisteils wird ein solch konstanter Effekt durch Lachgas für die frühe postoperative Phase noch deutlicher. Wie schon bei der Betrachtung der Gesamtinzidenzen in Tabelle 2 oben angedeutet, scheint Lachgas auf die Inzidenz von Emesis einen Verdoppelungseffekt auszuüben. Für Emesis in beiden Gruppen ist zu erkennen, dass sich durch Lachgasverzicht die Inzidenz halbiert. Die Gesamt-Zielvariable PONV, für die frühe postoperative Phase, dargestellt in Abbildung 4, im Vergleich zwischen den Patienten, die zur Aufrechterhaltung der Anästhesie volatile Anästhetika oder eine TIVA mit Propofol erhielten stellt dann den Trend ebenfalls für beide Gruppen ähnlich dar, in denen jeder fünfte Patient unter PONV-Beschwerden zu leiden hatte. Lachgas scheint in Bezug auf das Outcome für PONV auch bei näherer Betrachtung der Narkoseaufrechterhaltung einen konstanten Effekt auszuüben, wie schon bei der Untersuchung der Gesamtinzidenzen beschrieben.

Eine wichtige Erkenntnis erschließt sich aus Abbildung 4 bei Betrachtung, der Patienten, die ein volatiles Anästhetikum und Lachgas erhielten und den Patienten, bei denen Propofol ohne Lachgas zur Narkoseaufrechterhaltung genutzt wurde: weit über die Hälfte der Patienten, bei denen zum einen auf Lachgas verzichtet wurde und zum anderen Propofol eingesetzt wurde, litten

weniger unter PONV-Symptomen als die Patienten mit Lachgas-/Volatile-Anwendung. Da man die grundsätzlichen Effekte auf die Zielvariablen Nausea, Emesis und PONV in der erstens ähnlichen Verbesserung des Outcomes durch Verzicht auf N<sub>2</sub>O beobachten kann, sich aber die Differenz zwischen den volatilen Anästhetika und den Propofolnarkosen in den immer grundsätzlich höheren Inzidenzen an Nausea, Emesis und PONV bei den volatilen Narkotika widerspiegelt, kann man davon ausgehen, dass sich hier zwei grundsätzliche also konstante Effekte für sich einzeln multiplizieren. Offensichtlich scheint Lachgas in der frühen postoperativen Phase auch konstant einen stärkeren Effekt auf Emesis auszuüben als auf Nausea. Bisher scheinen die angeführten Effekte auf PONV also konstant, aber unabhängig voneinander zu bestehen, was für die Praxis den Schluß nahe legt, dass die Multiplikation zweier konstanter Effekte zur Strategie gegen PONV genutzt werden kann. Dies lässt sich dadurch ableiten, daß unsere Studienpatienten mit einem grundsätzlich erhöhten PONV-Risiko in der frühen postoperativen Phase vom Verzicht auf Lachgas und der Anwendung von Propofol profitierten. Dies entspricht Resultaten aus früheren Studien, zum Beispiel von Jost et al.<sup>53</sup> an 239 Patienten aus dem Jahre 1997, die ebenfalls für die frühe postoperative Phase eine erhöhte Inzidenz für Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen mit der Kombination Isofluran/Lachgas/Fentanyl gegenüber der mit einer geringeren Inzidenz behafteten Kombination von Propofol/Luft/Fentanyl feststellten. In der späteren postoperativen Phase lässt sich zunächst in Abbildung 5 für Nausea eine größere relative Reduktionsrate bei insgesamt wieder erhöhter Inzidenz für die Patienten der Volatilen entnehmen. In der Propofolgruppe ergibt die relative Reduktionsrate einen nicht mehr so ausgeprägten Unterschied. Offensichtlich profitieren, bezogen auf Nausea, in der späteren postoperativen Phase die Patienten der volatilen Gruppe mehr vom Verzicht auf Lachgas, als die Propofol-Patienten. Dies findet man bei der Betrachtung von Emesis in der späteren postoperativen Phase in Abbildung 6 auch wieder: bei nun ähnlichen Inzidenzen von Emesis für Lachgaspatienten beider Gruppen ist der Profit von Verzicht auf Lachgas in der Gruppe der volatilen Anästhetika deutlicher ausgeprägt, was sich in einer Differenz von über 30% gegenüber einer Differenz von etwa 15% bei der Propofol-Gruppe widerspiegelt, aber zudem noch in der niedrigsten Inzidenz für Emesis mit 8,1% für die Volatilen ohne

Lachgas gegenüber den Patienten unter Propofol ohne Lachgas mit 9,7% Ausdruck findet

Der für die frühe postoperative Phase noch zu beobachtende Effekt von Propofol gegen Emesis scheint in der späteren Phase keine entscheidende Rolle zu spielen. Die gemeinsame Zielvariable PONV jedoch, für die Zeit von 2 bis 24 Stunden postoperativ betrachtet, stellt dann aber wieder den bekannten Trend dar: bei insgesamt erhöhten Inzidenzen für PONV in der Gruppe der volatilen Anästhetika ist der relative Unterschied, respektive die relative Reduktionsrate zwischen den Narkosen mit und ohne Lachgas am ausgeprägtesten gegenüber der Propofol-Gruppe, die bei den Patienten ohne Lachgasanwendung dann auch wieder die geringere Inzidenz für PONV aufzuweisen hat. Die gesamte postoperative Zeit zusammengefasst zeigt in den Abbildungen 8 bis 10 bei insgesamt höherer Inzidenz den gleichen Trend, wie schon in den zeitlich differenzierten Darstellungen. Für Nausea, betrachtet über 24 Stunden, ist zu verzeichnen, dass doppelt so viele Patienten Symptome hatten als in der Propofolgruppe. Bei insgesamt erhöhten Inzidenzen in der Inhalationsanästhetika-Gruppe scheinen, bezogen auf Emesis in 0 bis 24 Stunden, die Patienten der Volatilen gegenüber den Propofol-Patienten mehr vom Verzicht auf Lachgas zu profitieren, wobei die Inzidenz von Emesis für die Patienten der Propofolgruppe per se schon insgesamt niedriger ist. Der Einsatz von Propofol in der Gruppe ohne Lachgas scheint jedoch bezogen auf Emesis über 24 Stunden keinen so nennenswerten Effekt zu besitzen, liegen doch die Inzidenzen der Volatil- und der Propofol-Gruppe mit 11,7% und 11,0% nah beieinander, während der Einsatz von Propofol unter einer Lachgas-Narkose wiederum einen relativen Vorteil gegenüber den Patienten aus der Gruppe der Volatilen mit Lachgas ergibt. Also, auch hier die Erkenntnis, dass der Verzicht auf Lachgas schlechthin einen konstanten Effekt in Bezug auf das positivere Outcome zu haben scheint und dass der Einsatz von Propofol oder der Verzicht auf volatile Anästhetika davon isoliert weniger Emesis - im Vergleich zu Anwendung volatiler Anästhetika – auslöst. Zusammengefasst auf die Zielvariable PONV über 24 Stunden lässt sich feststellen, dass sich der konstante Effekt für das Outcome wie oben dargestellt erwartungsgemäß wieder findet. Verschiedene Metaanalysen, wie die von Sneyd<sup>54</sup> aus dem Jahre 1998 oder auch die von

Tramer et. al<sup>31, 55</sup> zeigen für diesen Effekt, vor allem in der frühen postoperativen Phase, ähnliche Ergebnisse. Apfel, der in einer Übersicht zum Thema PONV aus dem Jahre 2000<sup>56</sup> berichtet, dass die Inzidenz fuer PONV in den ersten 24 Stunden postoperativ für Anästhesien mit Isofluran, Sevofluran und Enfluran circa 33% gegenüber Propofol-Narkosen mit einer Inzidenz von 17,5% beträgt, was im multivariaten Regressionsmodell ein im Schnitt 3,1-faches PONV-Risiko für Inhalationsnarkosen gegenüber Propofol ergab, mit einem deutlichen Akzent auf der frühen postoperativen Phase. Diese Ergebnisse bestätigt auch die vorliegende Arbeit.

Die Betrachtung des intraoperativ eingesetzten Opioids im Zusammenhang der Anästhesie mit bzw. ohne Verwendung von Lachgas wurde ebenfalls untersucht. Die emetische Potenz der am häufigsten applizierten Opiode Fentanyl, Alfentanil und Remifentanil, aber auch für das in Deutschland postoperativ sehr gerne eingesetzte Piritramid, welches im Rahmen unserer Studie auch das postoperative Opioid der ersten Wahl war, ist hinlänglich bekannt. Remifentanil besitzt eine starke emetische Potenz, jedoch ließe sich aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit erwarten, dass ein emetischer Effekt schon kurze Zeit nach der Narkose schon nicht mehr zum Tragen kommt und bei den Remifentanil-Narkosen dann eher noch das zur rechtzeitigen postoperativen Schmerztherapie genutzte Piritramid einen Effekt auf PONV haben könnte. In der bereits oben zitierten Übersichtsarbeit<sup>56</sup> weist Apfel auch auf diesen Faktor hin und berichtet, dass zwischen Narkosen mit Fentanyl, Alfentanil und Sufentanil in Hinsicht auf PONV kein nennenswerter Unterschied zu verzeichnen war, jedoch die Applikation eines postoperativen Opioids die Inzidenz für postoperative Nausea und Emesis erhöht. Bei Betrachtung der Abbildungen 11 bis 13 lässt sich aber in Hinsicht auf die Reduktion von Nausea, Emesis und der gemeinsamen Zielvariablen PONV zwischen den Narkosen Fentanyl versus Remifentanil bei für die Effekte ähnlich ausgeprägten Inzidenzen auch ein ähnlich gleicher Effekt in beiden Gruppen darstellen, wenn auf Lachgas zur Narkose verzichtet wird. Abhängig vom jeweiligen Narkoseverfahren, respektive der Wahl des Opioids, ist kein spezifischer Effekt in Zusammenhang mit der Anwendung des Lachgases zu vermuten. Die Reduktion grundsätzlich zwischen den Gruppen mit und ohne N2O entspricht den oben aufgeführten konstanten Auswirkungen durch

Lachgasverzicht schlechthin. Auffällig ist dann schon eher die Betrachtung in den weiteren Abbildungen 14 bis 16 für die späte postoperative Phase. Hier schneiden die Patienten mit Anwendung von Lachgas und Remifentanil mit den höchsten Inzidenzen für Nausea, Emesis und PONV deutlich schlechter ab als die Patienten mit einer Fentanyl-Narkose, egal ob mit oder ohne N<sub>2</sub>O, so dass der schon erwähnte Effekt des postoperativen Opioids kontrovers diskutiert werden muß. Thiel und Roewer<sup>57</sup> weisen darauf hin, dass eine suffiziente Analgesie im Rahmen einer Narkose womöglich die Erbrechenrate reduziert. Fentanyl wirkt länger als Remifentanil und klingt sanfter ab, so dass sich hier eher ein Vorteil für die analgetische Situation, auch perioperativ ergibt, da der Patient direkt postoperativ vom intraoperativ applizierten Fentanyl profitieren kann und nicht schon zwingend, so wie beim Remifentanil – zumindest bei einem Großteil chirurgischer Eingriffe – zur Ausleitung der Narkose ein zweites längerwirkendes Opioid erhalten muss. Bei weiterer Betrachtung ergeben sich die ausgeprägtesten relativen prozentualen Differenzen im Outcome, auf alle drei Zielparameter von PONV bezogen, wenn unter Remifentanil auf Lachgas verzichtet wurde, was auch für die gesamte postoperative Phase von 0 bis 24 Stunden gilt, die in den Abbildungen 17 bis 19 ähnliche Relationen darstellt. Wieder sollte der Effekt beachtet werden, der oben schon angedeutet ist, nämlich der des zur analgetischen Supplementierung rechtzeitig unter Remifentanil eingesetzten Piritramids, welches für sich schon eine erhebliche emetogene Potenz besitzt und in Zusammenhang mit einer durch das initial eingesetzte Remifentanil bedingten Sensibilisierung, z.B. der Area postrema, einen kumulativen verstärkenden Effekt hinsichtlich postoperativer Übelkeit und Erbrechen auszuüben scheint. Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass aus den oben erwähnten Gründen die Patienten der Remifentanil-Gruppe mehr postoperatives Opioid erhielten, als die der Fentanyl-Gruppe. Die praktische Konsequenz wäre an diesem Punkt, bei Patienten mit höherem PONV-Risiko diesen Aspekt in Hinsicht auf die Narkose-Planung zu berücksichtigen.

In den Abbildungen 2 bis 19 sind die Wirkung von Lachgas in Abhängigkeit einzelner Faktoren, wie der Narkoseaufrechterhaltung oder dem gewählten Opioid, dargestellt, zudem wurden in der vorliegenden Arbeit für Nausea, Emesis und die gemeinsame Zielvariable PONV jeweils wieder für die frühe, die späte und die gesamte postoperative Phase binäre multivariate

Regressionsanalysen durchgeführt. Untersucht wurde der gleichzeitige Einfluss dreier narkoserelevanter Faktoren auf die Zielvariablen, mit dem Ziel, kummulative Effekte, beziehungsweise Interaktionen zu erkennen. In diesen Analysen, dargestellt in den Tabellen 3 bis 11, wird einmal mehr deutlich, dass der relative Stellenwert der einzelnen Faktoren in Hinsicht ihres Einflusses auf die Zielvariablen den oben aufgeführten Analysen entspricht. Der Einfluss von Lachgas auf die Zunahme der Inzidenz von Emesis in der frühen postoperativen Phase ist signifikant, was sich für den Zeitraum 2 bis 24 Stunden postoperativ nicht mehr darstellen lässt. Erst der Betrachtung über den gesamten postoperativen Zeitraum (0 bis 24 Stunden) ist wieder eine Signifikanz zu entnehmen, was vermuten lässt, dass der Effekt für die frühe postoperative Phase auf den Zielwert Emesis insgesamt eine deutliche Wirkung hat, zumal die Patienten insgesamt auch selten zwischen den von uns festgelegten postoperativen Phasen („früh“/„spät“) unterscheiden und somit Ereignisse in der frühen postoperativen Phase Einfluss auf eine abschließende gesamte Beurteilung der postoperativen Befindlichkeiten haben. Die Anwendung von Propofol gegenüber der Verwendung von volatilen Anästhetika zeigt auch in den multivariaten Analysen einen Einfluss auf die Erniedrigung der Chance unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu leiden. Demnach könnte man erwarten, dass ein Verzicht auf Lachgas unter gleichzeitiger Anwendung von Propofol einen noch nachhaltigeren Effekt auf die zu untersuchenden Zielvariablen haben müsste, was sich in den vorliegenden Analysen jedoch nicht bestätigt. Es lassen sich in mehreren Zeitintervallen eine Reduktion von Emesis, Nausea und PONV insgesamt nachweisen, sowohl durch den Verzicht auf Lachgas, als auch durch die Anwendung von Propofol, jedoch sind die Interaktionen nicht signifikant, was annehmen lässt, dass beide Narkose-Faktoren weitgehend unabhängig voneinander sind. Trotzdem lässt sich bei gleichzeitiger Anwendung von Propofol unter Verzicht auf N<sub>2</sub>O eine noch ausgeprägtere Reduktion der Zielvariablen erzielen – ein Effekt, der sich aus der additiven oder sich verstärkenden Wirkung beider Faktoren zusammensetzt.

In Hinsicht auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, ob der Einfluss von Lachgas abhängig vom gewählten Narkoseverfahren ist, lässt sich für die untersuchten Faktoren in den binären multivariaten Regressionsanalysen keine

relevante Kombination, beziehungsweise Interaktion darstellen, die die Chance postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen zu erleiden signifikant beeinflusst. Es bestätigt sich vielmehr die bekannte Erkenntnis, dass Lachgas für sich immer das Risiko für PONV, aber vor allem für Emesis in der frühen postoperativen Phase erhöht und dass Propofol für sich immer in der Lage ist, eine Risikoreduktion für ein PONV-Ereignis zu erzielen. Obwohl einige Werte eine statistische Signifikanz aufweisen, sollte man die klinische Relevanz kritisch diskutieren. Wie bereits oben dargestellt, stellten Tramer et al. in ihrer Metaanalyse zur Reduktion von PONV durch Lachgasverzicht dar, dass der Verzicht auf Lachgas nur bei hohem PONV-Risiko klinisch sinnvoll sei, da bei niedrigem PONV-Risiko für jeden Patienten, der von einer lachgasfreien Narkose profitiert, ein Patient intraoperative Awareness erleidet<sup>24</sup>. Dies findet nicht nur in der Metaanalyse von Divatia und Kollegen seine Bestätigung, bei der in nur 5 von 24 signifikanten Studien eine Risikoreduktion für PONV von 37% auf 28% dargestellt werden konnte<sup>6</sup>. Auch C. Apfel und N. Roewer bezeichnen den klinischen Stellenwert von N<sub>2</sub>O als Faktor für postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen als weniger relevant<sup>36, 56, 58</sup>. Wie die bivariaten Analysen der vorliegenden Arbeit, aber auch der Hauptarbeit<sup>36</sup> der dieser Dissertation zu Grunde liegenden Multicenterstudie zeigen, vermag der Verzicht auf Lachgas eine Reduktion von postoperativer Übelkeit und Erbrechen um circa 12% zu erzeugen. Die Verwendung von Propofol an Stelle eines volatilen Anästhetikums ergibt eine Risikoreduktion von etwa 20%. Kombiniert man nun zum Beispiel im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie beide anästhesiologischen Interventionen, d.h. Verzicht auf Lachgas unter gleichzeitiger Anwendung von Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose, so erhält man nach Apfel, Roewer und Kollegen den gleichen Effekt auf das Outcome für PONV in Hinsicht auf eine Risikoreduktion, wie durch die Anwendung nur eines in der IMPACT Multicenterstudie prophylaktisch angewandten Antiemetikums<sup>36</sup>. Da auch unter den heutigen klinischen Bedingungen Lachgas für viele Anästhesisten in der täglichen Anwendung einen hohen Stellenwert besitzt<sup>59</sup>, wäre unter Betrachtung der oben aufgeführten Ergebnisse und unter Beachtung der weiteren Erkenntnisse über die Anästhetika eine individuelle Strategie für die Narkoseführung

abzuwägen, frei nach Tramer et al.:“The benefit has to be balanced against its potential for harm“<sup>24</sup>.

## **5 Zusammenfassung**

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) stellen im klinischen Alltag ein relevantes Problem nach Allgemeinanästhesien dar. Die Pathogenese ist komplex und ebenso vielfältig sind die anästhesiologische Strategien zur ihrer Vermeidung. Im Rahmen einer großen, europaweit angelegten randomisierten, doppeltverblindeten Multicenterstudie wurden im Rahmen eines sechs-fach-faktoriellen Designs verschiedene Strategien zur Vermeidung oder Therapie von PONV im Rahmen von Allgemeinanästhesien durchgeführt und analysiert. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, zu untersuchen, ob der emetogene Einfluss von Lachgas, der in der Literatur immer wieder beschrieben wurde, abhängig von einem gewählten Narkoseverfahren ist. Die in unserer Studie genutzten Anästhetika und Opioide wurden fuer Narkosen mit oder ohne Lachgas angewendet. Es ergaben sich die folgenden Kombinationen:

4 mg Ondansetron versus Kontrollgruppe

4 mg Dexamethason versus Kontrollgruppe

1,25 Droperidol versus Kontrollgruppe

Propofol versus volatile Anästhetika

Lachgas versus Luft

Remifentanil versus Fentanyl.

Hieraus ergaben sich 64 Kombinationen von Vollnarkosen, denen die Patienten zugeführt wurden. In die Studie wurden nur sogenannte Risiko-Patienten aufgenommen, das heißt, dass zum Zeitpunkt der Prämedikation mindestens zwei oder mehr Risikofaktoren nach Apfel vorliegen mussten (was einem Risiko von mindestens 40% entspricht). In der postoperativen Phase wurden die Patienten über einen Zeitraum von insgesamt 24 Stunden untersucht, wobei zwischen einer frühen (0 bis 2 Stunden) und einer späten postoperativen Phase (2 bis 24 Stunden) unterschieden wurde, die auch noch einmal über den gesamten Zeitraum zusammengefasst betrachtet wurde, auf die Zielkriterien Nausea , Emesis und PONV. In den Ergebnissen zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Lachgas auf Emesis in der frühen postoperativen Phase, dieser Einfluss verfehlt in der späten postoperativen Phase zwar das

Signifikanzniveau, bleibt aber für Emesis über 24 Stunden insgesamt betrachtet nachweisbar. Die Anwendung von Lachgas führt in der frühen Phase dazu, dass ein Drittel mehr an Patienten unter Übelkeit leiden und fast doppelt so viele Patienten erbrechen oder zumindest würgen mussten. Interessant ist, dass der Effekt auf das Erbrechen wesentlich ausgeprägter ist als auf die Übelkeit und es läßt sich annehmen, dass gastrointestinale Distensionen dafür verantwortlich sind. Die vorliegende Arbeit bestätigt, dass die Anwendung von Propofol an Stelle eines volatilen Anästhetikums das relative Risiko für PONV um etwa 20% zu senken vermag. Um zu einer vollständigen Betrachtung der Thematik zu gelangen, wurden für die Narkosen mit und ohne Lachgas in Hinsicht auf die Zielkriterien Nausea, Emesis und PONV Anästhesie-Kombinationen im Rahmen binärer multivariaten Analysen untersucht, in denen sich keine Interaktionen nachweisen ließen. Die oben beschriebenen Reduktionen müssen daher als unabhängige Effekte für sich betrachtet werden, so dass eine Minimierung des Risikos für postoperative Übelkeit und Erbrechen zum Beispiel bei Verzicht von Lachgas unter Anwendung von Propofol als eine Summe von Einzeleffekten betrachtet werden kann. Der emetogene Effekt von Lachgas scheint in jeder in der Studie angewandten Kombination einer Vollnarkose kontinuierlich zu bestehen und ist somit nicht abhängig von einem gewählten Narkoseverfahren. Der Verzicht von Lachgas sollte jedoch differenziert bewertet werden. So könnte durch Lachgasverzicht das Risiko intraoperativer Awareness erhöht sein. Zudem konnten Apfel und Kollegen in der Hauptarbeit der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Studie zeigen, dass der Einsatz nur eines in der Studie eingesetzten prophylaktischen Antiemetikums die Chance auf postoperative Übelkeit und Erbrechen in gleichem Maße senkt, wie der Verzicht auf Lachgas unter gleichzeitiger Anwendung von Propofol. Somit sollte unter klinischen Bedingungen die Wahl einer Narkosekombination und vor allem der Verzicht auf N<sub>2</sub>O abhängig vom Patientenrisiko abgewogen werden, zumal Lachgas bei vielen Anästhesisten immer noch einen hohen klinischen Stellenwert besitzt.

## Summary

Postoperative nausea and/or vomiting (PONV) is a continuous problem following general anesthesia and its pathophysiology is not well understood. The aim of this thesis was deepen our understanding in the prevention of PONV in order to develop preventive strategies for clinicians.

This study focused on the hypothesis whether the emetogenic effect of nitrous oxide is dependent from the type of general anesthesia. The data to verify this hypothesis is taken from a large double-blinded randomized controlled multicentre trial of factorial design where 4086 patients with an increased risk for PONV were included (per protocol analysis).

In this study the following combinations of antiemetics and anesthetics were used for induction and maintenance of anesthesia:

4 mg ondansetron versus control group

4 mg dexamethasone versus control group

1.25 mg droperidol versus control group

Propofol versus volatile anesthetics

Nitrous oxide/oxygen versus air/oxygen

Remifentanil versus fentanyl

These components result in a total of 64 possible combinations. Only the high risk patients for PONV were included as determined by the simplified risk score from Apfel et al., i.e. only patients with at least two risk factors or a risk for PONV of 40% and higher. The postoperative observation period was divided into two phases, an early period from zero to two hours and a late period from two until 24 hours postoperatively.

There was strong evidence that nitrous oxide/oxygen increases the risk for emesis in the early postoperative period. The number of patients who vomited was about twice as high and the number of patients who suffered from retching and felt nauseated were about thirty percent more frequent in the group receiving nitrous oxide compared with those who received a mixture of

air/oxygen instead. This effect was also seen in the late postoperative period although it failed statistical significance here. The stronger effect of nitrous oxide on vomiting than on nausea raises the question whether gastrointestinal distension due to nitrous oxide plays a key role in the pathophysiology of nitrous oxide on PONV.

The study confirmed that the use of propofol instead of volatile anesthetics can decrease the relative PONV risk down to 20%. A binary multivariate analysis was used for the factors nausea, emesis (retching) and PONV to show an interaction between the anesthetic regimen with and without nitrous oxide. Due to the lack of interaction, the emetogenic effect of nitrous oxides was apparently independent of the type of anaesthesia.

## ***Literatur***

1. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North America* 2002; 20:471-84.
2. Biedler A, Wilhelm W. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist* 1998; 47:145-158.
3. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause for early but not delayed postoperative nausea and vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88:659-668.
4. Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesthesia and Analgesia* 1996; 83:114-116.
5. Verheecke G, Apfel CC. Early postoperative vomiting and volatile anaesthetics or nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90:109-110.
6. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996; 85:1055-1062.
7. Apfel CC, Zeisel U, Goepfert C, Kuhnigk H, Englert S, Sefrin P. Isoflurane is associated with less postoperative nausea and vomiting compared with enflurane anaesthesia. *Der Anaesthesist* 1995; 44:405.
8. Apfel CC, Greim CA, Kranke P, Sefrin P, Roewer N. Propofol does more effectively reduce postoperative nausea and vomiting than volatile anaesthetics with droperidol. *Anesthesiology* 1998; 89:52.
9. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2000; 92:931-933.

10. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45:4-13.
11. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR, III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 91:1408-1414.
12. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Biedler A, Pocock S, Roewer N. An International Multicenter Protocol to Assess the Single and Combined Benefits of Antiemetic Strategies in a Controlled Clinical Trial of a 2x2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Controlled Clinical Trials* 2003:in press.
13. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91:693-700.
14. Apfel CC, Laeaerae E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. Ein vereinfachter, universeller Risikoscore zur Voraussage von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin*. Vol. 40, 1999:95.
15. Pierre S, Benais H, Pouymayou J. Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Canadian Journal of Anesthesia* 2002; 49:237-42.
16. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos IA, Roewer N. A comparison of predicting models for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88:234-240.
17. Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, et al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88:83-90.
18. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M. Menstruationszyklus in der postoperativen Phase: Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 2000; 49:532-5.
19. Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W. Ergebnisse einer Umfrage unter Anesthesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1998; 33:545-551.
20. Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, et al. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45:160-166.
21. Lebenbom MM, Pandit SK, Kothary SP, Randel GI, Levy L. Desflurane versus propofol anesthesia: a comparative analysis in outpatients. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76:936-941.
22. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77:162-184.
23. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 69:20S-23S.
24. Tramer MR, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76:186-193.

25. Rauch S, Apfel CC, Loebmann U, Sefrin P, Roewer N. Zeitliche Verteilung postoperativen Erbrechen bei Kindern und Erwachsenen. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1998; 33:S165.
26. Apfel CC, Roewer N, Korttila K. How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:921-8.
27. Apfel CC, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. A risk score for the prediction of postoperative vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78:1-2.
28. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Sefrin P, Roewer N. Ein Score zur Voraussage des Risikos fuer postoperatives Erbrechen. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*. Vol. 33, 1998:266.
29. Apfel CC, Greim CA, Roewer N. Prediction of postoperative nausea and vomiting using clinical risk factors. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1998; 33:607.
30. Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N. What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting? *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86:822-827.
31. Tramer MR, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78:256-259.
32. Bardenheuer HJ, Traut F. Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechen. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997; 32:617-619.
33. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 69:24S-32S.
34. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 1994; 78:7-16.
35. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, et al. Postoperatives Erbrechen: Ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Der Anaesthesist* 1998; 47:732-740.
36. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:2441-51.
37. Eger EI LG, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its use. *AnaesthAnalg* 1990; 71:575-585.
38. Hartung J. Nitrous oxide - it's enough to make you vomit [letter]. *Anesthesiology* 1993; 78:403-406.
39. Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 1989; 36:145-8.
40. Muir JJ WM, Offord KP, Harper JV, Kunkel SE. Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomized and blinded prospective study. *Anesthesiology* 1987; 66:513-518.
41. Splinter WM, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. *Anesthesia and Analgesia* 1997; 84:506-508.

42. Taylor E, Feinstein R, White PF, Soper N. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology* 1992; 76:541-543.
43. Murakawa M, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats - A possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 1994; 78:376-381.
44. Gillman. Nitrous oxide and analgesic concentrations-An opiate agonist:Further evidence(letter). *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61:394-395.
45. Perreault L NN, Plamondon L,. Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anesthesia. *Can AnaesthSocJ* 1982; 11:428-431.
46. BlackstockD GM. Negative pressure in the middle ear in children after nitrous oxide anesthesia. *Can AnaesthSocJ* 1986; 33:32-35.
47. Eger EI SL. Hasards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 1965; 26:61-66.
48. GoldbergSL. Afferent paths of nerves involved in vomiting reflex induced by distension of isolated pyloric pouch. *Am J Physiol* 1931; 99:156-159.
49. Giuffre M GJ. The effekt of nitrous oxide on postoperative bowel motility. *Anesthesiology* 1986; 65:699-700.
50. Abballe C, Camaioni D, Mascaro A, Boccardi M, Evangelista M. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: the use of nitrous oxide in the anesthetic mixture. *G Chir* 1993; 14:493-495.
51. Forrest JB CM, Rehder K, Goldsmith CH, Lewy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Dudman AJ, Hamilton WK, Kampine J, Kotrly KJ, Maltby R, Mazloomdoost M, Mackenzie RA, Melnick BM, Motoyama E, Muir JJ, Munshi C. Multicenter study of general anesthesia.1.Design and patient demography2.Results. *Anesthesiology* 1990; 72:252-268.
52. Kranke P, Apfel CC, Papenfuá T, Schaefers B, Sefrin P, Roewer N. Sevoflurane does not reduce postoperative nausea and vomiting compared with enflurane and isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80:A456.
53. Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M. Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Der Anaesthesist* 1997; 46:776-782.
54. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *European Journal of Anaesthesiology* 1998; 15:433-445.
55. Tramer MR, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 78:247-255.
56. Apfel CC, Roewer N. Einflussfaktoren von Uebelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Fiktionen und Fakten. *Der Anaesthesist* 2000; 49:629-641.
57. N. Roewer HT. Anästhesiologische Pharmakotherapie. 2003:181.
58. Apfel CC RN. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesist* 2004; 53:377-391.
59. Schoenherr ME HM, Graf B. Lachgas.Sinn oder Unsinn für die heutige Narkoseführung. *Anästhesist* 2004; 53:796-812.



## Lebenslauf

### Zur Person:

Name: Gero Frings

Wohnort: Brandstorstraße 25  
D - 45239 Essen  
Tel.: 0201-411065

Geburtstag: 25.06.1962

Geburtsort: Warendorf (Westf.)

Familienstand: verheiratet mit der Ärztin Julia Frings, \*Greiner,  
Ass.-Ärztin, Strahlenonkologie, Alfried-Krupp-  
Krankenhaus  
Tochter Pia, \*07.08.1991  
Tochter Maja, \*20.08.1999

Nationalität: deutsch

Religion: evangelisch

### Schulbildung:

08/1968-07/1972 Grundschule in Velbert  
08/1972-06/1979 Gymnasium Poststrasse, Velbert  
Abschluss Mittlere Reife  
08/1986-06/1989 Overberg-Kolleg, Münster (Westf.)  
Abschluss Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst:

10/1982-02/1984 Krankenpfleger im Marien-Hospital, Düsseldorf,  
Abteilung für Onkologie

### Berufsausbildung und berufliche Tätigkeiten:

10/1979-09/1982 Krankenpflegeschule, Klinikum Niederberg, Velbert  
Abschluss Grosses Staatsexamen für Krankenpflege  
03/1984-07/1986 Krankenpfleger in der Abteilung für Anästhesie im  
Klinikum Niederberg, Velbert  
Teilnahme an der Weiterbildung zum Fachkrankenpfleger  
für Anästhesie & Intensivmedizin  
08/1986-06/1987 Krankenpfleger (Teilzeit, zur Finanzierung des Abiturs)  
Universitätsklinikum Münster, Intensivstation  
Kardiochirurgie

07/1987-08/1996      Krankenpfleger (Teilzeit, zur Finanzierung des Abiturs und des Medizin-Studiums), Intensivstation, Klinikum Velbert

07/1989-08/1996      Mitarbeit in der Praxis für Anästhesie & Schmerztherapie (ambulante Narkosen)  
Dr. med. J. Campean, Velbert

Hochschulausbildung:

WS 89/90-WS 95/96      Studium der Humanmedizin, Universität Essen  
Abschluss Drittes Staatsexamen, Medizin

Gebietsbezeichnung      Facharzt für Anästhesiologie

Zusatzbezeichnung      Spezielle Schmerztherapie

Ärztliche Tätigkeit:

11/1996- 04/1998      Arzt im Praktikum, Evangelisches Krankenhaus Wesel  
Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin &

Schmerztherapie  
05/1998-10/1999      Assistenzarzt, Evangelisches Krankenhaus Wesel  
Abteilung für Anästhesie  
Tätigkeit als Arzt im Rettungsdienst für den Kreis Wesel  
im Tagdienst und in Bereitschaftsdiensten

11/1999-12/2001      Assistenzarzt, Klinikum Duisburg –Wedau Kliniken-  
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin & Schmerztherapie  
Tätigkeit als Arzt im Rettungsdienst für die Stadt Duisburg  
im Tagdienst und in Bereitschaftsdiensten

seit 01/2000      Koordinator für den Notarzt-(Rettungs-)Dienst am Klinikum  
Duisburg  
Verantwortlicher Arzt für die Schmerztherapie (amb./stat.)

01/2002-06/2002      Facharzt, Klinikum Duisburg –Wedau Kliniken-  
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin & Schmerztherapie

seit 06/2002      Oberarzt  
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie  
und Notfallmedizin im Klinikum Duisburg  
ltd. Arzt Schmerztherapie,  
stellv. Ltd. Arzt Rettungsdienst Stadt Duisburg

Fachkunden:

„Radiologie Notfalldiagnostik“

„Arzt im Rettungsdienst“ (Notarzt)

„Spezialkurs Intensivtransporte/Flugmedizin im Rettungsdienst“

„Leitender Notarzt“

Zusatzausbildung:

Moderator für „KTQ“ nach den Richtlinien der Bundesärztekammer und des Bundesministeriums für Gesundheit

Palliativmedizin

Mitglied der DGAI seit 1996

Mitglied des BDA seit 2002

Mitglied der DGSS seit 2003

Mitglied des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI

Mitglied des wissenschaftlichen Arbeitskreises Schmerztherapie der DGAI

## Danksagung

Mitten im Berufsleben als Oberarzt einer sehr aktiven Klinik für Anästhesie, Schmerztherapie, Intensiv- & Notfallmedizin und als Familienvater erfährt man ein gerüttelt Maß an täglichen Anforderungen. Trotzdem hat mir das Engagement für die vorliegende Promotionsarbeit sehr viel Freude und Motivation für meinen weiteren Weg bereitet. Darüber hinaus sind im internationalen Rahmen der Multicenterstudie fachliche und persönliche Freundschaften entstanden, die ich nicht mehr missen möchte. Sehr viel Unterstützung erhielt ich als Externer an der Julius Maximilian Universität in Würzburg durch praktisch jeden, mit dem ich Kontakt hatte.

Aber auch in der eigenen Klinik erfuhr ich sehr viel Unterstützung auf allen Ebenen.

In einer Zeit der generellen Maxime der Wirtschaftlichkeit ist es nicht selbstverständlich, durch die Klinikleitung und die Geschäftsführung ein Budget für eine prospektive Studie und das Vertrauen in die korrekte Handhabung der klinisch angewandten Verfahren zu erhalten.

Vielen herzlichen Dank an:

Priv.-Doz. Dr. med. C.C. Apfel, Outcomes Research Institute, University Louisville

Dr. med. B. Apfel, Louisville

Prof. Dr. med. N. Roewer, Direktor Anästhesie, Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. med. A. Thiede, Direktor Allgemeinchirurgie, Universitätsklinikum Würzburg

Priv.-Doz. Dr. med. H. Montel, Chefarzt i.R. Anästhesie, Klinikum Duisburg

Herrn Reinhard Isenberg, Geschäftsführung, Klinikum Duisburg

Dr. med. J. Bentgens, Chefarzt Anästhesie, Klinikum Duisburg

das Pflegepersonal der Anästhesie im Klinikum Duisburg

Priv.-Doz. Dr. med. M. Korell, Chefarzt Gynäkologie, Klinikum Duisburg

Prof. Dr. med. F. Brassel, Ärztlicher Direktor, Klinikum Duisburg

Dr. med. M. Kredel, Universitätsklinikum Würzburg

Dr. med. J. Wermelt, Universitätsklinikum Würzburg

Dr. med. A. Schmelzer

Frau Mewis und Frau Karl vom Dekanat, Universitätsklinikum Würzburg

Herrn H. Fietz

meine Familie Maja, Pia und Julia Frings, Helga und Bert Frings, Renate und

Dr. med. M. Greiner