

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR  
ANAESTHESIOLOGIE  
DER JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT  
WUERZBURG

Direktor: Professor Dr. med. Norbert Roewer

**EIN SCORE ZUR RISIKOEINSCHÄTZUNG  
POSTOPERATIVEN ERBRECHENS NACH  
INHALATIONSANAESTHESIEN**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Christine Goepfert  
aus Wuerzburg

Würzburg, Juni 2004

**Referent:** Priv.Doz. Dr. C. C. Apfel

**Koreferent:** Prof. Dr. K. Roosen

**Dekan:** Prof. Dr. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 28.12.2004

Die Promovendin ist Ärztin.

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	ii
Einleitung	1
Pathophysiologie	1
Bedeutung postoperativen Erbrechens	4
Ursachen postoperativen Erbrechens	6
Fragestellung	14
Material und Methode	15
Studiendesign	15
Anästhesieverfahren	15
Datenerfassung und postoperativen Monitorings	16
Statistische Analyse	17
Ergebnisse	19
Risikofaktoren	19
Individuelle Faktoren	20
Anästhesiologische Faktoren	23
Operative Faktoren	24
Postoperative Faktoren	25
Der Risk-Score	26
Evaluierung der Risikofaktoren	27
Validierung der Risikofaktoren	30
Diskussion	31
Evaluierung der Risikofaktoren	32
Validierung und Anwendbarkeit des Risikoscores	36
Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	40

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BMI	Body Mass Index
BMF	bimediale Faden Operation
EKG	Elektrokardiogramm
EI	Erbrechensinzidenz
h	Stunde
HNO	Hals-Nasen-Ohren
idA	in der Anamnese
i. v.	intravenös
J	Jahr/Jahre
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µg	Mikrogramm
n	Gesamtzahl
N <sub>2</sub> O	Lachgas
NNH	Nasennebenhöhlen
NSAR	nichtsteroidales Antiphlogistikum
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
Op.	Operation/en
OR	odds ratio
PONV	postoperative nausea and vomiting = postoperative Übelkeit und Erbrechen
PV	postoperative vomiting = postoperatives Erbrechen
ROC	receiver operating characteristics curves
PÜ	postoperative Übelkeit
PÜE	postoperative Übelkeit und Erbrechen
PE	postoperatives Erbrechen
RK	Reisekrankheit
R&R	horizontale Rezessus-Resektion
S.E.	Standardfehler
Tab.	Tabelle
TIVA	Total intravenöse Anaesthesie
VAS	Visuelle Analog Skala
ZNS	zentrales Nervensystem

## **EINLEITUNG**

Man geht davon aus, dass Übelkeit und Erbrechen eigentlich einen sinnvollen Abwehrmechanismus des Verdauungssystems bei potentieller Schädigung des Organismus darstellen [5]. Übelkeit und Erbrechen treten allerdings häufig als Krankheitssymptom oder unerwünschte Nebenwirkung [5] in Erscheinung, besonders gefürchtet von Patienten und Ärzten nach operativen Eingriffen unter Anästhesie.

Zu den ersten dokumentierten Nebenwirkungen von Allgemeinanästhesien gehören die Aufzeichnungen von John Snow (London, 1813 bis 1858), der bereits 1848 über das Auftreten von Nausea und Emesis nach Inhalationsanästhesien berichtete [194]. Erste Publikationen über die Inzidenz postoperativen Erbrechens erschienen dennoch erst in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts in den USA [33-35;38;64;120]. Antiemetika wurden erst wenige Jahre später nach Einführung emetogener Therapeutika (in erster Linie potenter Chemotherapeutika) in die Klinik eingeführt, 1964 zum Beispiel Metoclopramid durch Justin-Besançon. Bis dahin wurden Übelkeit und Erbrechen von Patienten als notwendige und unvermeidliche Begleiterscheinung der Narkosen erduldet. In den 80er Jahren begann man Dosisfindungsstudien durchzuführen, hauptsächlich das Metoclopramid betreffend [91].

### **Pathophysiologie**

Zwischen Nausea, Würgen und Erbrechen bestehen physiologische Unterschiede, basierend auf Druckunterschiede zwischen Thorax und Abdomen. Der Vorgang des Erbrechens verläuft multimodal und multiphasisch, wobei das Erbrechen als komplexer Fremdre reflex verstanden werden kann, dessen Pathophysiologie bislang allerdings nur

teilweise geklärt werden konnte [5]. Erst die Entwicklung von Tierversuchen, insbesondere des Frettchenmodells (*Mustela putorius furo*) durch Florczyk [81] oder auch des Spitzmausmodells (*Suncus murinus*) durch Matsuki [143] ermöglichten Grundlagenkenntnisse über Histologie, Pharmakologie und Pathophysiologie.

Das derzeit gültige Modell geht von einem Brechreflex aus, der über periphere Detektoren und zentripetale Afferenzen an einen zentralen Detektor (entspricht der sogenannten Chemorezeptortriggerzone) weitergeleitet wird. Über zentrale Verarbeitungsmechanismen (ein funktionelles Zentrum, vereinfachend bezeichnet als Brechfunktionszentrum oder Brechzentrum) soll dieser dann über Efferenzen zu den Erfolgsorganen geleitet werden.

Zu den **peripheren Detektoren** des Brechreflexes zählen neben den Sinnesorganen auch gastrische Chemo- und Mechanorezeptoren und polymodale Rezeptoren. Eine wesentliche Rolle spielen serotoninerge Chemorezeptoren [61;212] und APUD-III-Peptidhormone [54;130]. Mechanorezeptoren reagieren in der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes auf aktive und passive Dehnungen [222], zum Beispiel auf Magenfüllung durch Luftinsufflation oder verschlucktes Blut. Freie Nervenendigungen reagieren poly- und monomodal auf diverse Reize [5].

Die zentripetalen Signale werden in erster Linie über den N. vagus weitergeleitet [65;85]. Außerdem können von den einzelnen Sinnesorganen Afferenzen das Brechfunktionszentrum direkt erreichen. Im klinischen Bereich diskutiert man einen okulo-emetischen Reflex, der nach Augenoperationen (insbesondere Schieloperationen) zu einer erhöhten Erbrechensinzidenz führen soll [216] oder eine Vestibularreizung, die der Reisekrankheit zugrunde liegen soll [207].

Den **zentralen Detektor** bezeichnet man auch als **Chemotriggerzone**. Sie wird im Trigonum nervi vagi des verlängerten Marks an der Seitenwand des IV. Ventrikels lokalisiert [50] und soll indirekt Einfluss auf den Brechreflex nehmen, indem sie im Sinne eines Chemosensors das tiefer gelegene Brechfunktionszentrum stimuliert [47-49]. Durch die ausgeprägte Vaskularisation mit hoher Perfusionsrate wird eine Detektion im Blut zirkulierender chemischer Stoffe unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht [47]. Nach experimenteller Zerstörung der Chemotriggerzone findet zwar eine Reaktion auf vagale Afferenzen, nicht jedoch auf systemische chemische Emetika wie beispielsweise das Apomorphin (ein Dopamin-Agonist) statt

[5;49;50]. Dies gilt auch für andere chemische Substanzen wie den Zytostatika, den Opioiden, dem Serotonin, dem körpereigenen Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin und anderen Neurotransmittern wie dem Glutamat.

Anders verhält es sich mit dem sogenannten **Brech- oder Brechfunktionszentrum**. 1891 wurde der Begriff von Thumas geprägt. Es darf hierunter allerdings kein anatomisch definiertes Gebiet verstanden werden. Es handelt sich vielmehr um einen funktionellen Zusammenschluss bestimmter Kerngebiete [148;151;152;155] welche sich im lateralen Teil der Formatio reticularis in Höhe des Vaguskerne befinden [6;50]. Hierzu gehören die Area postrema, der kaudal davon liegende Nucleus tractus solitarii, der Nucleus dorsalis n. vagi als dorsaler vagaler Komplex sowie der Nucleus ambiguus. Die wichtigsten Afferenzen erhält dieses Gebiet direkt oder indirekt über die Chemorezeptortriggerzone durch den N. vagus. Zu den wesentlichen bislang nachgewiesenen Neurotransmittern im Tractus solitarius gehören Serotonin, Acetylcholin, Dopamin, Histamin, Adrenalin und Noradrenalin, Substanz P und Leu-Enkephalin [29;136;137]. Bei experimenteller Ausschaltung des Brechfunktionszentrums kann der Brechreflex nicht mehr ausgelöst werden, andererseits folgt auf eine elektrische Reizung dieser Gebiete sofortiges Erbrechen.

Die Intensität der Hemmung scheint von wesentlicher Bedeutung zu sein. Eine mehr oder weniger ausgeprägte Dämpfung des ZNS kann so zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hemmung des Brechzentrums führen. Kann beispielsweise der Brechreiz in der Induktionsphase einer Allgemeinanästhesie ausgelöst werden, so wird er in tiefer Anästhesie unterdrückt. In niedriger Dosierung rufen Opiode einen Brechreiz hervor, in hoher Dosierung hemmen sie ihn [30]. Das Brechfunktionszentrum nimmt somit die wesentliche Funktion der zentralen Koordination der emetogenen Stimuli aus der Peripherie, der Chemotriggerzone und anderer zentraler Kerngebiete wahr.

Die **Efferenzen** des Brechreflexes verlaufen über motorische und autonome Nerven. Somatische motorische Efferenzen sorgen für eine Aktivierung der Kopf-, Mund-, Rumpf- und Bauchmuskulatur. Die autonomen Efferenzen, die pharmakologisch oder operativ teils gut zu beeinflussen sind, betreffen die Speicheldrüsen, die Atmung, das Herz-Kreislauf-System und hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt, dessen kompliziertes fein aufeinander abgestimmtes Zusammenspiel während des Brechaktes

über zentrale, intramurale und myogene neurale Systeme gesteuert wird [6;222]. Über die Pathophysiologie postoperativen Erbrechens auf der Ebene der Neurotransmitter können bislang allerdings nur Spekulationen stattfinden. Dass Serotonin, welches einen nachweisbar bedeutsamen Einfluss bezüglich chemotherapieinduzierten Erbrechens hat, auch intraoperativ freigesetzt wird ist nachweisbar durch eine erhöhte Ausscheidung des Abbauproduktes Hydroxyethylelessigsäure im Urin [186]. In einer Arbeit von Borgeat et al. bei gynäkologischen Patientinnen zeigte sich jedoch, dass die Serotoninausschüttung während Laparoskopien im Vergleich zu Laparatomien nicht erhöht ist und zudem die Ausscheidung von Serotoninmetaboliten zwischen Patientinnen mit und ohne postoperativem Erbrechen keinen Unterschied zeigte [42]. Serotonin besitzt eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten, wohingegen die Ausscheidung innerhalb von Stunden erfolgt, so dass der Einfluss auf postoperatives Erbrechen, welches zumeist erst längere Zeit nach erfolgtem operativem Stimulus auftritt, auch eher unwahrscheinlich erscheint.

Darüber hinaus scheinen übergeordnete intracerebrale Zentren wie Cortex oder limbisches System Nausea und Emesis zu beeinflussen [6] und könnten somit Erklärungsansätze bieten für den Einfluss positiver Suggestionen [69;77;233].

### **Bedeutung des postoperativen Erbrechens**

Übelkeit und Erbrechen stellen nicht nur eine unangenehme Begleiterscheinung für den Patienten dar, der sich in Narkose operieren lässt, sondern können die Morbidität deutlich erhöhen [128;201]. Das von Kapur ganz treffend bezeichnete „big little problem“ [115] kann nicht nur zu Beeinträchtigungen des Herz-Kreislauf-Systems aufgrund sympathischer oder parasympathischer Stimulation führen, sondern unter Umständen auch enorme mechanische Schäden verursachen. Hierzu gehören insbesondere Druckerhöhungen in operierten Organen, von Bedeutung vor allem im Auge, Gehirn und Abdomen aufgrund von Nahtdehiszenzen oder Hämatomen. Mögliche Komplikationen wären auch ein Mallory-Weiss- oder Boerhaave-Syndrom, sowie Aspirationen bei bewusstseinsgetrübten Patienten. Bei kleinen Kindern oder

alten Menschen können Verschiebungen des Säure-Basen-Haushaltes und des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes aufgrund des postoperativen Erbrechens rasch zu lebensbedrohlichen Situationen führen [7;209;210;222]. Im ambulanten Bereich ist außerdem eine gut steuerbare komplikationsarme Anästhesie von besonderer Bedeutung [59;102]. So ist PONV der Hauptgrund für eine stationäre Einweisung von Patienten, die ursprünglich ambulant operiert werden sollten [150;170;171;239].

Für Patienten ist die Angst vor postoperativer Übelkeit und Erbrechen vielfach wesentlich größer als die Angst vor dem Eingriff selbst oder dem postoperativen Schmerz [102;240]. Beschrieben sind auch psychische Fixierung mit lebenslangen Aversionen und antizipiertem Erbrechen [172]. In einer Untersuchung von Gan et al. wären Patienten bereit, für ein effektives Antiemetikum einen Preis zu zahlen, der den moderner Serotoninantagonisten um ein vier- bis achtfaches überträfe [86]. Doch auch unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten zeigt sich, dass primär erhöhte direkte Kosten durch den Einsatz eines Antiemetikums oder eines weniger emetogen wirkenden Anästhesieregimes in der Regel durch Einsparungen der indirekten Kosten (zum Beispiel durch Verkürzung der Überwachungszeit im Aufwachraum) ausgeglichen werden können [27;93;113]. Außerdem kann die Gabe eines Antiemetikums entsprechend des individuell eingeschätzten Erbrechensrisikos, zum Beispiel durch Verwendung eines prädiktiven Scores, insgesamt zu einem verminderten Verbrauch entsprechender Substanzen führen und somit Kosten sparen [164]. Die intangiblen Fixkosten werden dabei nicht mit einberechnet, sind aber im Sinne der Patientenzufriedenheit und der zunehmenden Konkurrenzsituation der Kliniken mindestens ebenso wichtig.

Die Zahlen bezüglich der Inzidenz postoperativen Erbrechens nach Allgemeinanästhesien schwanken zwischen 0% in ausgewählten Patientenkollektiven mit antiemetischer Prophylaxe [113] und 85-95% in bestimmten Risikogruppen [1;2;53;119]. In neueren Studien beträgt die durchschnittliche Erbrechensinzidenz zwischen 20 und 30% [58;175]. Das Fehlen einer standardisierten Quantifizierung macht die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten schwierig [125]. Adäquater sind deswegen Untersuchungen, die den relativen Anteil eines prädisponierenden oder protektiven Faktors mittels multivariater Analysen ermitteln [13-16;95;121;122;165;203]. Bislang hat sich allerdings noch kein Konzept bezüglich einer

antiemetischen Therapie herauskristallisiert. Ob und wenn ja welches Antiemetikum notwendig erscheint, obliegt in der Regel dem einzelnen Anästhesisten.

### **Ursachen des postoperativen Erbrechens**

Häufig wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Eine Vorrassagbarkeit des individuellen Risikos für das Auftreten postoperativen Erbrechens scheint deswegen schwer, wenn nicht gar unmöglich zu sein. Die in vielen Studien oftmals zu geringen Stichprobenzahlen und das unterschiedliche Studiendesign erschweren deren Bewertung und zudem die Vergleichbarkeit untereinander. 1960 wurde in einer richtungsweisenden Untersuchung mit mehr als 3000 Patienten von Bellville et al basierend auf dem chi-Quadrat-Test über relevante Faktoren für PONV berichtet [34]. Dann erschien erst wieder 1995 eine Arbeit von Cohen et al., in der retrospektiv die Daten von 16000 Patienten aus vier Kliniken ausgewertet wurden, wobei sie ein Risikoprofil für PONV erstellte [58]. Der erste Versuch, einen prädiktiven Score mittels logistischer Regressionsanalyse zu etablieren, wurde 1993 von Palazzo und Evans veröffentlicht [165]. 1997 publizierten Koivuranta et al. einen vereinfachten Score mit gleichfalls guter prädiktiver Potenz [122].

Bezüglich der relevanten Risikofaktoren für PONV scheinen die patientenbezogenen Faktoren von besonderer Wichtigkeit zu sein, insbesondere das Alter des Patienten. Die geringsten Inzidenzen für PONV finden sich bei Säuglingen unter 1 Jahr [135;196]. Bei Mädchen und Jungen bis zum Alter von 3 Jahren besteht eine gleichermaßen niedrige Erbrechensinzidenz [117;181]. Ab dem 3. Lebensjahr scheint dann ein geringer Geschlechtsunterschied zuungunsten der Mädchen zu bestehen [19;125]. Zwischen dem 6. und 16. Lebensjahr besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für PONV, wobei die in der Literatur genannten Inzidenzen zwischen 34 und 51% liegen [57;174;179;187;218;219;236]. Frauen weisen hierbei im Gegensatz zum männlichen Geschlecht eine bis in das höhere Lebensalter reichende deutlich höhere Erbrechensinzidenz auf [17;22;34;35;51]. Mit zunehmendem Alter sinkt die

Erbrechensinzidenz wieder, bis nach dem siebzigsten Lebensjahr ein Minimum gleichermaßen für Männer wie für Frauen erreicht wird.

Für diesen Geschlechtsunterschied werden aus naheliegenden Gründen hormonelle Unterschiede verantwortlich gemacht [34;166]. Der Einfluss der unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus wird in der Literatur äußerst kontrovers diskutiert [32;73;74;89;90;92;103;104;157;177]. Jede Phase des Menstruationszyklus wurde in Zusammenhang mit Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen gesehen. Beattie et al. zeigte, dass die perimenstruelle Phase mit einem erhöhten Risiko für PONV verbunden ist [32], Honkavaara et al. wies dies sowohl für die Lutealphase [103] als auch für die periovulatorische Phase nach [104]. Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang mit dem weiblichen Geschlecht könnte eine östrogenbedingte Zunahme an Dopaminrezeptoren sein [66;138;139]. Auch aufgrund eigener Studien bei ausreichend großen Patientenzahlen und deren korrekte statistische Auswertung, sowie der Tatsache, dass auch postmenopausale Patientinnen bis in das hohe Alter hinein eine hohe Erbrechensinzidenz aufweisen, ist nicht von einem Einfluss des Menstruationszyklus auf das postoperative Erbrechen auszugehen [89;90;92].

Einigkeit besteht bei der Bedeutung von in der Anamnese bekannter Reisekrankheit und postoperativer Übelkeit und Erbrechen [8;10;17;25;106;114;122;125;156;158;176].

Bislang noch nicht einzuordnen ist der Einfluss der Psyche des Patienten [132]. Präoperative Suggestionen können den Bedarf an Analgetika [147] und Antiemetika [233] senken und können intraoperativ während Neuroleptanästhesien PONV vermindern [69]. Eine Zunahme postoperativer Übelkeit und Erbrechens aufgrund bestimmter Persönlichkeitsstrukturen und Angst konnte von uns nicht belegt werden [9;134;233].

Das Rauchen als besser quantifizierbarer Parameter hingegen stellt einen zu wenig beachteten prädisponierenden Faktor dar. Rauchen senkt die Erbrechensinzidenz vor allem bei weiblichen Patienten, so dass man provokativ sogar von einem protektiven Faktor sprechen könnte [23;58].

Vielfach wird die Bedeutung des Body Mass Index (BMI) als Risikofaktor für PONV genannt [23;71;72;226] und überschätzt [135;166]. Eine mögliche Erklärung soll eine vermehrte Speicherung insbesondere der Inhalationsanästhetika im Fettgewebe und

deren verzögerte Freisetzung sein [34]. Bei unfassender Durchsicht von Original- und Übersichtsartikel liefert allerdings die Datenlage nur sehr wenig Beweiskraft für diese Vermutung [135;166;192]. Auch in multivariaten Analysen neuerer Arbeiten findet sich kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und PONV [14;22;25;121;122;158].

Neben den patientenbezogenen Faktoren werden in der Fachliteratur zahlreiche operations- und anästhesiebezogene Faktoren genannt, deren Wertigkeit häufig auch im subjektiven Empfinden der Anästhesisten einen großen Raum einnimmt.

Die Beurteilung des Einflusses der Operationsdauer ist wegen der häufig damit zusammenhängenden Faktoren wie beispielsweise einem erhöhten Bedarf an postoperativen Opioiden oder Art und Ausmaß der Operation sehr schwierig zu beurteilen [78;181]. Auch multivariate Analysen kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen [14;122]. Bei Inhalationsanästhesien scheint allerdings eine verlängerte Operations- und damit auch Anästhesiedauer mit einer erhöhten Erbrechensinzidenz korreliert zu sein [11;17;51].

So gibt es einige operativer Eingriffe, die mit einer erhöhten Erbrechensinzidenz korreliert sind. Zu diesen Eingriffen gehören Augenoperationen, in erster Linie Schieloperationen, aber auch Operationen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und gynäkologische Eingriffe.

Bei Strabismusoperationen sind hohe Erbrechensinzidenzen zwischen 40 und 95% beschrieben [119;189]. Die Ursachen hierfür werden kontrovers diskutiert [124;135;214;216;223;238]. In einer Arbeit von Welters et al. wird eine signifikant erhöhte Erbrechensinzidenz nach bimedialer Fadenoperation (BMF) im Vergleich zur horizontalen Rezessusresektion (R&R) beschrieben [228]. Van den Berg et al. postulierten analog des oculo-kardialen Reflexes einen „oculo-emetischen Reflex“, der durch Zug auf die Augenmuskelspindeln ausgelöst werden soll [217]. Eine Korrelation zwischen PONV und Augenmuskeltonus konnte allerdings nicht gefunden werden [167;168].

Die hohe Erbrechensinzidenz nach Nasennebenhöhlen- und Septumoperationen, sowie Adeno- und Tonsillektomien wird durch verschlucktes Blut erklärt, welches direkt den Magen reizen soll [64;193;237]. Für Ohroperationen werden

Erbrechensinzidenzen zwischen 38 und 48% genannt [135;187;219], deren Ätiologie einer Stimulation des Ramus auriculotemporalis n. vagi [222], des Ramus auriculotemporalis n. facialis [219] oder Druckveränderungen im Mittelohr unter Anästhesien mit Lachgas [202] zugeschrieben werden.

Gynäkologische Eingriffe, und hier insbesondere Laparoskopien, sind ebenfalls mit einem hohen Risiko postoperativen Erbrechens verbunden [226].

In Vergessenheit geriet eine Arbeit von Burtles et al., der bereits 1957 den individuellen Faktoren und der Eingriffsdauer eine größere Bedeutung beimaß wie der Art und Lokalisation der Operation [51]. Erst die Ergebnisse multivariater Studien aus den letzten Jahren zeigten wieder, dass die Bedeutung der operationsabhängigen Variablen stark überschätzt wird [17;24;25;122].

Vergleicht man die verschiedenen Anästhesieverfahren miteinander, so führen Allgemeinanästhesien wesentlich häufiger zu PONV wie regionalanästhesiologische Verfahren [116;175;176].

Die Prämedikation spielt dabei eine untergeordnete Rolle [176], auch wenn der Ersatz der früher üblichen präoperativen Gabe von Opiaten durch anxiolytische und anticholinerge Medikamente häufig als Ursache für die Reduktion postoperativen Erbrechens angesehen wird [117;197;220;222].

In den 80er Jahren wurde den Induktionshypnotika, in erster Linie Ketamin und Etomidat, größere Bedeutung beigemessen [56]. Als Hypnotikum mit der geringsten emetogenen Potenz gilt das Propofol [39], dem sogar eine antiemetische Wirkung zugesprochen wird [40;46;68;145;183]. Die einmalige Gabe eines Hypnotikums, und dies bestätigt sich in neueren Arbeiten auch für Propofol, hat jedoch keinen Einfluss auf das postoperative Erbrechen [87].

Dies verhält sich bei Verwendung von Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie anders. Hier führt es vor allem in der frühen postoperativen Phase zu den geringsten Erbrechensinzidenzen [68;94;127;142;154;178;225], so dass insbesondere für Risikopatienten wie junge Frauen oder Kinder eine TIVA mit Propofol Vorteile bringen könnte [131;178;225]. Eine Arbeit von Oddby-Muhrbeck et al. konnte hingegen keine Vorteile des Propofol bei gynäkologischen Patientinnen nachweisen [163]. Ob die

Substanz selbst antiemetische Eigenschaften besitzt [39;43;46;145;146], denkbar am ehesten über eine unspezifische Dämpfung des ZNS im Sinne eines Antagonismus proemetogener endogener Transmitter (Dopamin- oder Serotoninantagonismus) beziehungsweise über eine GABA-erge Wirkung [55;153], ist noch nicht endgültig geklärt. Neuere Arbeiten widersprechen auch einem maßgeblichen Einfluss eines Dopamin- oder Serotoninantagonismus [26;41;110]. Ungeachtet der noch ungeklärten Wirkung wird Propofol erfolgreich zur Behandlung postoperativer Übelkeit und Erbrechens eingesetzt und auch als adjuvante antiemetische Medikation zur Behandlung chemotherapieinduzierten Erbrechens eingesetzt [44;45;185].

Die seit den 70er Jahren eingesetzten volatilen Anästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran lösten Ether und Chloroform ab, die für wesentlich emetogener gehalten wurden [38;166;176]. Zumeist aber misst man den volatilen Anästhetika keine wesentliche Bedeutung bei. Dies bestätigt sich in multizentrische Analysen [124]. Es scheint weder zwischen den am häufigsten verwendeten älteren Substanzen Enfluran und Isofluran ein wesentlicher Unterschied zu bestehen [106;204], noch zwischen den neueren volatilen Anästhetika Sevofluran und Desfluran [52;173;230;231]. Nur vereinzelt wird über erhöhte Erbrechensinzidenzen der neueren volatilen Anästhetika berichtet [80;82;83].

Äußerst gegensätzlich sind hingegen die Aussagen zum primär analgetisch wirkenden Inhalationsanästhetikum Lachgas (N<sub>2</sub>O). Ursächlich für die emetogene Wirkung soll eine zentrale opioiderge Wirkung im Bereich der Area postrema sein [63;88]. Auch dessen Diffusion in Hohlorgane wie dem Magen-Darm-Trakt oder dem Mittelohr [149;166], sowie eine zentrale exzitatorische Wirkung [222], sollen proemetogen wirken [218]. In einer Metaanalyse von 27 Originalarbeiten [98;99] war die Anwendung von Lachgas mit einer erhöhten Inzidenz postoperativen Erbrechens verbunden. Widersprochen wurde dem negativen Einfluß von N<sub>2</sub>O durch Studien, in denen N<sub>2</sub>O durch Luft ersetzt wurde [79;107;126;133;140;158;188;198;200;226;234]. Aus klinischer Sicht erscheint ein Verzicht auf das potente Analgetikum und Hypnotikum trotz eines möglichen Einflusses auf PONV nicht sinnvoll zu sein, da einerseits das Risiko einer intraoperativen Awareness bei lachgasfreien Anästhesien erhöht ist [205;206] und andererseits die Kosten für eine TIVA höher sind [100;180;199;200].

Opioiden wird im allgemeinen ein großer Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen nachgesagt. Sie sollen selbst in einmaliger Dosierung zur Narkoseeinleitung die Erbrechensinzidenz mehr als verdoppeln [227]. Die direkte emetische Wirkung der Opiate in der Area postrema entsteht durch Bindung an  $\mu$ - und enkephalinaffine  $\delta$ -Rezeptoren [97]. Es soll eine direkte Sensibilisierung des Vestibularsystems erfolgen [182]. Außerdem soll auf unspezifische Weise das Brechfunktionszentrum gehemmt werden [30;62]. Eine periphere Wirkung besteht in einer Verzögerung der propulsiven Peristaltik des Magens [7;160;161]. Vorstellbar ist auch ein Einfluß der pharmakokinetischen Eigenschaften der unterschiedlichen Opiate. Ob die Wahl eines Opioids mit kurzer Halbwertszeit wie Remifentanyl, Alfentanyl oder mit längerer Halbwertszeit wie Fentanyl die Erbrechenshäufigkeit beeinflusst, ist nicht geklärt [195]. Es wird sich eher um eine dosisabhängige (Neben-) Wirkung handeln, da hohe Opiatdosen postoperative Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, während eine geringe Dosis, die im Rahmen der Narkoseeinleitung gegeben wird, vernachlässigbar ist [129].

Spielt die Antagonisierung depolarisierender Muskelrelaxantien eine Rolle? Da Neostigmin durch eine reversible Hemmung des Acetylcholinesterase den gastroösophagealen Barriereindruck erhöht [211] und die propulsive Peristaltik des Gastrointestinaltraktes fördert [3;232] könnte man sich theoretisch einen Einfluss vorstellen. Aufgrund der systemischen parasymphotischen Wirkung werden depolarisierende Muskelrelaxantien in der Praxis allerdings in der Regel mit einem Anticholinergikum (zumeist Atropin oder Glycopyrrolat) kombiniert. Aufgrund einer individuell sehr unterschiedlich hohen Dosierung des Neostigmins sind Dosis-Wirkungs-Beziehungen zudem nicht möglich [37;67;118;159;184;224]. Multifaktorielle Analysen [13;95;122] oder neuere Arbeiten [112;159] weisen weder für die Wahl des Muskelrelaxans noch für dessen Antagonisierung eine Bedeutung nach.

Im Rahmen von postoperativen Umlagerungs- oder Transportmaßnahmen wird aufgrund der Bewegungen häufig Erbrechen induziert [113;158]. Es scheinen insbesondere Patienten betroffen zu sein, die Opiate zur intra- und postoperativen Analgesie erhielten [60;221;229].

Postoperativen Schmerzen wird eine wesentliche Bedeutung für PONV beigemessen [123;158;169]. In diesem Zusammenhang wird häufig eine Arbeit von Andersen et al.

zitiert, die Schmerzen selbst als ursächlich bedeutsam einschätzt [4]. Diskutiert wird ursächlich eine Schwellwertverstellung für Übelkeit und Erbrechen sowie die adrenerge Stimulation mit Freisetzung von Neurotransmittern und exzitatorischen Aminosäuren [7]. Systematische Untersuchungen, die dieses bestätigen, fehlen allerdings bislang. Schmerz könnte auch andere potentiell beeinflussende Wirkungen verursachen, so beispielsweise eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder die therapeutische Gabe starker Analgetika. Bei starken postoperativen Schmerzen beklagen Patienten vermehrt zwar postoperative Übelkeit, nicht jedoch Erbrechen [141]. In einer multifaktoriellen Arbeit unserer Arbeitsgruppe [14] zeigte sich zudem keine Bedeutung postoperativer Schmerzen für die Erbrechensinzidenz. Eine rasche Anflutung von Opiaten mittels PCA ist ebenfalls nicht mit einer Erhöhung von PONV korreliert [235]. Auch die unterschiedlichen Opiate zur postoperativen Schmerztherapie unterscheiden sich im Hinblick auf PONV nicht [213;215].

Der Stellenwert des intraoperativen Absaugens des Mageninhaltes wird kontrovers beurteilt. Einerseits zeigte eine Studie eine Erniedrigung der Erbrechensinzidenz durch intraoperatives Absaugen des Mageninhaltes [144], andererseits konnten auch keine Zusammenhänge [108] oder sogar eine Zunahme der Erbrechensinzidenzen [208] gesehen werden.

Ob postoperativ früher oder später Flüssigkeit zu sich genommen wird, scheint auf postoperatives Erbrechen keinen Einfluss zu haben [111]. Gelegentlich wird auch mangelnde Hydratation als Ursache für PONV angeführt [128].

In einer Umfrage unter Anästhesisten hielten ca. 60% der Anästhesisten die Erfahrung des Anästhesisten für einen protektiven Faktor [71]. Bereits in einer der ersten Untersuchungen über PONV wurde diese Vermutung geäußert [33]. Spekulativ werden eine unterschiedliche Tiefe der Narkose oder eine zu starke intragastrale Luftinsufflation bei der Maskenbeatmung angenommen [109]. Hechler et al. fand für einen Einfluß der Erfahrung des Anaesthesisten keine Anhaltspunkte [101].

In einer Arbeit von Honkavaara wurde sogar der chirurgischen Erfahrung (untersucht bei Mittelohroperationen) ein Einfluss beigemessen [105].

Diese Vielzahl verwirrender und kontroverser Meinungen über die Risikofaktoren postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens zeigt, dass es fundierter

Arbeiten zur Risikoabschätzung bedarf, um theoretische Modelle und Empirik in Einklang zu bringen [25]. Wünschenswert war daher ein zuverlässiges prädiktives Modell, um dem Anästhesisten die Möglichkeit zu geben, Patienten mit einem hohen Risiko an PONV eine individuelle Prophylaxe postoperativen Erbrechens zukommen zu lassen [10-16;18;20;21;122;190;191;203].

## **FRAGESTELLUNG**

Da für postoperatives Erbrechen nach Inhalationsanaesthesien eine multifaktorielle Genese postuliert wird, konnte anhand eines Kollektives von 4087 Patienten gezeigt werden, dass das PE-Risiko anhand weniger Faktoren abgeschätzt werden kann. Daraus ergab sich die Frage, ob es möglich sein könnte, mittels dieser Faktoren einen Score zur Voraussagbarkeit postoperativen Erbrechens zu erstellen, der in der praktischen Arbeit anwendbar sein könnte.

## **MATERIAL UND METHODE**

### **STUDIENDESIGN**

Mit Einverständnis der Patienten und der Ethikkommission der Universität Würzburg erfolgte zwischen dem 14. Juli 1995 und dem 20. August 1996 eine postoperative Befragung bei 4087 Patienten, die sich in der HNO-Klinik (1137 Pat.), Der Augenklinik (335 Pat.) und der Chirurgischen Klinik (856 Pat.) einer elektiven Operation unterzogen. Erfasst wurden hierbei insgesamt 2220 Patienten, die älter als 18 Jahre alt waren, eine Inhalationsanaesthesie ohne antiemetische Prophylaxe und Magensonde erhielten und nicht nachbeatmet wurden.

### **ANAESTHESIEVERFAHREN**

Bezüglich des Anaesthesieverfahrens wurde die an der Klinik bislang übliche Form gewählt. Die Prämedikation erfolgte mit einem Benzodiazepin, entweder bis zu 2.5 mg Lorazepam (HNO- und Augenklinik) oder bis zu 7.5 mg Midazolam (Chirurgie). Nach Anlegen einer Vollelektrolytlösung über eine periphere Venenverweilkanüle wurde mittels 0.03 mg/kg KG Alcuronium in der HNO- und Augenklinik und 0.1 mg/kg KG Atracurium in der Chirurgie präcurarisiert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 3-7 mg/kg KG Thiopental und 1,5 µg/kg KG Fentanyl beziehungsweise 15 µg/kg KG Alfentanil, nach Wahl des zuständigen Anästhesisten/der zuständigen Anästhesistin. Die Muskelrelaxation wurde nach adäquater Präoxygenierung und Maskenbeatmung mit 1-1.5 mg/kg KG Succinylcholin durchgeführt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit bedarfsadaptierter Gabe von Isofluran oder Enfluran in einem N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Gemisch. Es wurden nur Patienten in die Auswertung mit einbezogen, bei denen keine Magensonde erforderlich war. Das Patientenmonitoring wurde mittels EKG, Pulsoximetrie, in der Regel nicht-invasiver Blutdruckmessung und gegebenenfalls, bei

klinischer Indikation, zentralem Venenkatheter und invasiver Blutdruckmessung durchgeführt. Eine prophylaktische Gabe eines antiemetischen Medikamentes erfolgte nicht. Tabelle 1 aus dem Anästhesisten.

Nach Beendigung der Narkose wurden die Patienten im Aufwachraum der betreffenden Klinik überwacht. Die Schmerztherapie erfolgte entsprechend der gängigen Schemata mit einem Schmerztropf mit 300 mg Tramadol, 2.5 mg Metamizol und 2.5 mg Dehydrobenzperidol in der Chirurgie beziehungsweise mit 1000 mg Paracetamol oder 50 mg Diclofenac als Suppositorien in der HNO- und Augenklinik. Nur bei ausgeprägtem postoperativem Erbrechen erhielten die Patienten 62.5 mg Dimenhydrinat i.v..

## **DATENERFASSUNG UND POSTOPERATIVES MONITORING**

Zur spezifischen Dokumentation bezüglich postoperativen Erbrechens wurde ein Protokoll angelegt, das zusätzlich zur üblichen Anästhesiedokumentation ausgefüllt wurde. Kopie des Protokolls. Hiermit wurden 148 Parameter erfasst, die neben patientenspezifische auch anästhesiologische und chirurgische Informationen beinhalten. Im Aufwachraum dokumentierte das Pflegepersonal das Auftreten von Erbrechen und Würgen mit Zeitpunkt und Intensität. Kurz vor Verlegung auf die Station wurde eine standardisierte Patientenbefragung bezüglich Übelkeit, Schwindel und Schmerzen durchgeführt (Ja/Nein). Am 1. postoperativen Tag wurde mehr als 24 Stunden später ein standardisiertes Interview durchgeführt, in dem die Patienten zu Zeitpunkt, Häufigkeit und Intensität (VAS, 10-Punkte-Skala) von Erbrechen, Würgen und Übelkeit befragt wurden. Erfasst wurden außerdem anderweitige Beschwerden, in erster Linie Schmerzen, Schwindel sowie der Bedarf antiemetische und analgetischer Medikation. Es wurden die Angaben des Pflegepersonals der Station und Aufzeichnungen im Krankenblatt mit berücksichtigt.

## STATISTISCHE ANALYSE

Zunächst wurde aufgrund der multifaktoriellen Genese eine multiple logistische Regressionsanalyse anhand der Daten der HNO-Klinik durchgeführt [13;14]. In der Analyse zeigten sich als patientenbezogene Variablen Alter, Geschlecht, Reisekrankheit oder PONV in der Anamnese, Rauchen und BMI. Die Operationen wurden in vier Kategorien eingeteilt: Orale Endoskopien, Tympanoplastiken, Nasennebenhöhlenoperationen und sonstige Operationen. Anästhesieassoziierte Faktoren waren die Dauer der Anästhesie, ob Fentanyl oder Alfentanil gegeben wurde, die Einleitungs-dosis an Thiopental, ob die Maskenbeatmung vor Intubation in einfach oder schwierig eingestuft wurde und ob Isofluran oder Enfluran verwendet wurde.

Die Daten wurden zufälligerweise in eine Evaluationsgruppe und eine Validierungsgruppe geteilt. Die Evaluierung wurde durch eine stufenweise logistische Regressionsanalyse durchgeführt, die die maximale Wahrscheinlichkeitsfunktion benutzt. Faktoren, die in dieses Modell eingeschlossen sind, wurden benutzt, um den Score zur Voraussagbarkeit postoperativen Erbrechens zu bilden. Die Validierung zur Bestätigung der Genauigkeit des Scores wurde durch Berechnung der area under the receiver operation characteristics curve (ROC) durchgeführt [96]. Hierfür wurde anhand des Scores ein theoretisches Risiko für postoperatives Erbrechen für jeden einzelnen Patienten berechnet. Dann wurde jede berechnete Risikoabschätzung benutzt als Entscheidungskriterium um seine korrespondierende Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Die Leistungsfähigkeit des Scores wurde gezeigt anhand Darstellung richtig-positiver Werte (Sensitivität) gegen falsch-positive Werte (Spezifität), wobei die area under the curve ein Maß für die Genauigkeit des Tests ist.

Zusätzlich zu den ROC-Kurven, konnten wir die Nützlichkeit des Scores für unterschiedliche Risikogruppen aufzeigen [13;14]. Die Daten für die Validierung wurden eingeteilt in Risikoperzentilen analog ihrer zu erwarteten Risiken, und die Mediane dieser theoretischen Risiken wurden verglichen mit den tatsächlichen Inzidenzen von PE mittels linearer Regressionsanalysen (berechnet mittels Spearman's Korrelationskoeffizient).

Das heißt, dass der anhand der Daten aus der HNO- und Augenklinik (2220 Patienten, 5 wesentliche Risikofaktoren, Operationskategorien) ermittelte operationsunabhängige

Risikoscore in eine praktisch anwendbare Tabellenform dargestellt wurde und die Übertragbarkeit auf die Operationen der Chirurgie und Augenklinik anhand eines direkten Zusammenhangs zwischen erwarteter und tatsächlicher Erbrechensinzidenz mittels linearer Regressionsanalyse untersucht wurde. Dazu wurde für jeden Patienten der Chirurgie und der Augenklinik (n=1083) das Erbrechensrisiko nach dem Score errechnet und anschließend die Patienten in sechs Risikogruppen aufgeteilt (Risikoscores <10%, <20%, <30%, <40%, <50% und  $\geq$ 50%). Die Mittelwerte der errechneten Risiken der Gruppen wurden dann mit den tatsächlichen Inzidenzen korreliert.

Die Berechnungen wurden durchgeführt mit einem standardisierten statistischen Computerprogramm (SPSS 6.13 für Windows, SP-SS Inc., USA) und die Graphiken mit MS Excel 97. Werte wurden als signifikant gewertet bei einem Typ-1-Fehler (P) < 0.05.

# ERGEBNISSE

## RISIKOFAKTOREN

Von den insgesamt 2220 Patienten, die analysiert wurden, erbrachen 522 Patienten, das entspricht 23.5%, ein- oder mehrmals innerhalb von 24 Stunden nach Extubation. Bei der Auswertung wurden individuelle, anästhesiologische, operative und postoperative Faktoren berücksichtigt.

Bei den individuellen Faktoren sind dies Alter, Geschlecht, PONV und Reisekrankheit in der Anamnese, Raucherstatus, Gewicht und Körpergröße, Body Mass Index und der Menstruationszyklus bei Frauen.

Individuelle Faktoren	Alter Geschlecht Postoperative Übelkeit/Erbrechen (PÜ/E) in der Anamnese Reisekrankheit (RK) in der Anamnese Raucherstatus Gewicht Größe BMI (Body-Mass-Index) Menstruationszyklus (Intervalle: Tage1-7,8-15,16-28)
Anaesthesiologische Faktoren	Narkosedauer Wahl und Dosierung des Einleitungsopioids Dosierung des Thiopentals Wahl und Dosierung des volatilen Anaesthetikums Erfahrung des Anaesthesisten (in Jahren)
Operative Faktoren	Art der Operation (in Klassen) Magensonde
Postoperative Faktoren	Postoperativ angegebene Schmerzen Nichtsteroidale Schmerzmedikation (NSAR) „Schmerztropf“
Postoperative Faktoren	Postoperativ angegebene Schmerzen Nichtsteroidale Schmerzmedikation (NSAR) „Schmerztropf“

### *Untersuchte Risikofaktoren für das postoperative Erbrechen - Tab. 1*

Die anästhesiologischen Faktoren wurden im Hinblick auf Narkosedauer, Wahl und Dosierung des Einleitungsopioids, Dosierung des Thiopentals, Wahl und Dosierung

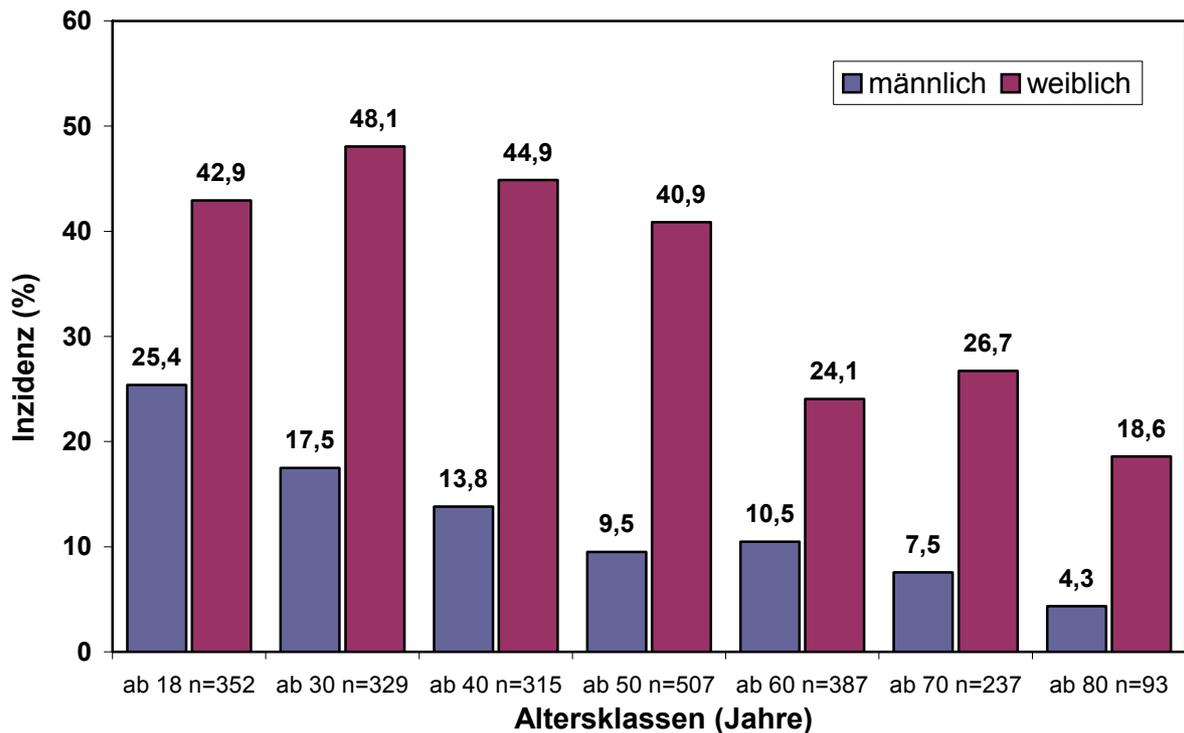
des volatilen Anästhetikums, sowie die Erfahrung des Anästhesisten bewertet. Bei den operativen Faktoren wurde nach der Art der Operation unterschieden (HNO: Halsoperationen, Nasennebenhöhlenoperationen, Stützautoskopien, Tympanoplastiken. Ophthalmologie: Kataraktoperationen, Strabismusoperationen. Chirurgie: Abdominalchirurgie, Gefäßchirurgie, Knochenchirurgie), außerdem, ob der Patient eine Magensonde erhielt oder nicht. Die postoperativen Faktoren unterteilten sich in postoperativ angegebene Schmerzen und die Notwendigkeit einer postoperativen Analgetikagabe (NSAR: Paracetamol oder Diclofenac oder „Schmerztröpf“: Tramadol, Metamizol, Dehydrobenzperidol).

## INDIVIDUELLE FAKTOREN

Die Erbrecheninzidenz lag bei weiblichen Patienten mit 36.4% knapp dreimal so hoch wie bei männlichen Patienten mit 13.7%.

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Anzahl (n)	1261	959
Alter (J)	49.1	51.7
Reisekrankheit (%)	3.8	11.1
PÜ/PE in der Anamnese (%)	7.1	23.5
RK oder PÜ/PE in der Anamnese (%)	10.5	31.0
Raucher	36.2	19.4
Narkosedauer (min)	123.1	129.8
Tatsächliche Erbrecheninzidenz (%)	<b>13.7</b>	<b>36.4</b>
Erwartete Erbrecheninzidenz (%)	<b>13.6</b>	<b>38.4</b>

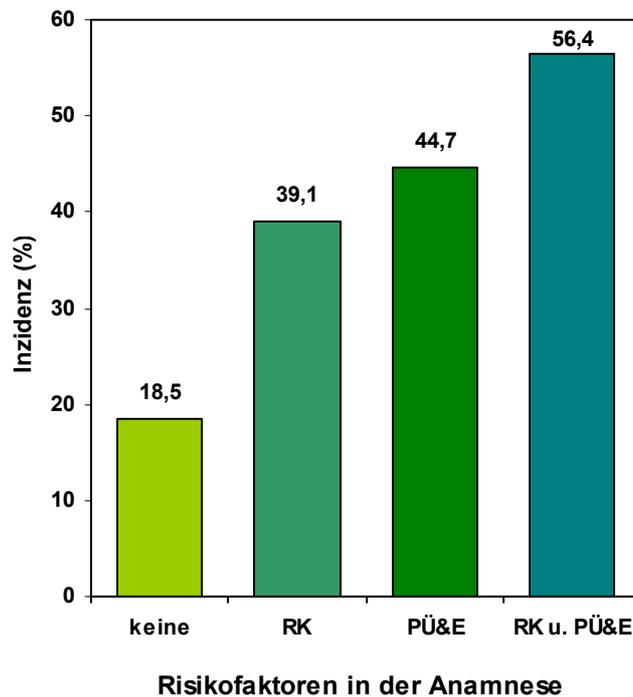
*Vergleich der Erbrecheninzidenzen weiblicher und männlicher Patienten - Tab. 2*



*Inzidenz postoperativen Erbrechens (n = 2220) nach Altersklassen und Geschlecht - Abb. 1*

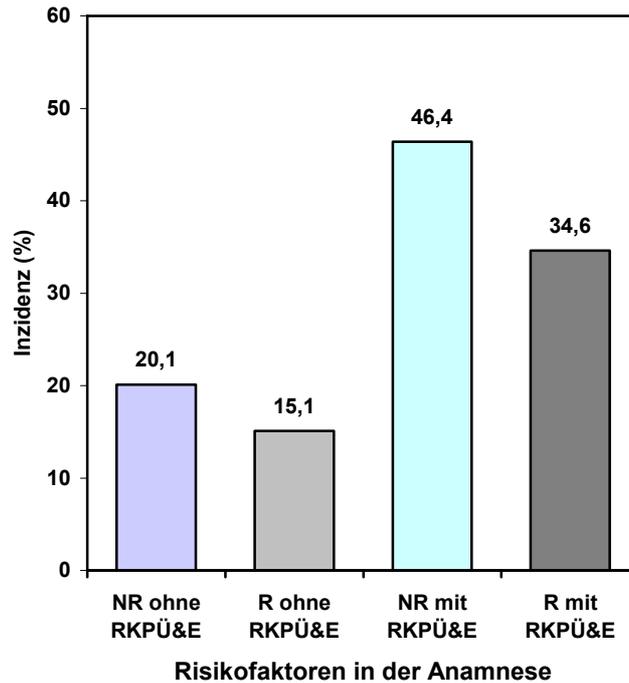
Nach zusätzlicher Aufteilung in unterschiedliche Altersgruppen wurde deutlich, dass die Inzidenz bei dem weiblichen Geschlecht (schwarze Balken) bis zum 60. Lebensjahr über 40% lag und erst dann zurückging, während sie bei dem männlichen Geschlecht (graue Balken) bereits ab dem 30. Lebensjahr abfiel.

Analysiert man die Inzidenz von PE der einzelnen Zyklusintervalle, eingeteilt in Tag 1-7, 8-15 und 16-28, kann kein signifikanter Einfluss auf postoperatives Erbrechen nachgewiesen werden. Allerdings erbrachen Frauen auch nach der Menopause ca. dreimal häufiger als Männer. Bei den weiblichen Patienten lag im Gegensatz zu den männlichen Patienten anamnestisch ca. dreimal häufiger PONV oder eine Reisekrankheit vor (siehe Tabelle 1). Die Erbrechensinzidenz lag bei Patienten ohne PONV in der Anamnese (n=1791) bei 18.5%. Bei Patienten mit PONV in der Anamnese (n=314) stieg die Erbrechensinzidenz auf 44.7%, bei Patienten mit RK in der Anamnese (n=115) auf 39.1%. Bei Vorliegen beider Risikofaktoren (n=39) stieg die Erbrechensinzidenz auf 56.4%.



*Einfluß von PÜ/E und RK in der Anamnese auf postoperatives Erbrechen – Abb. 2*

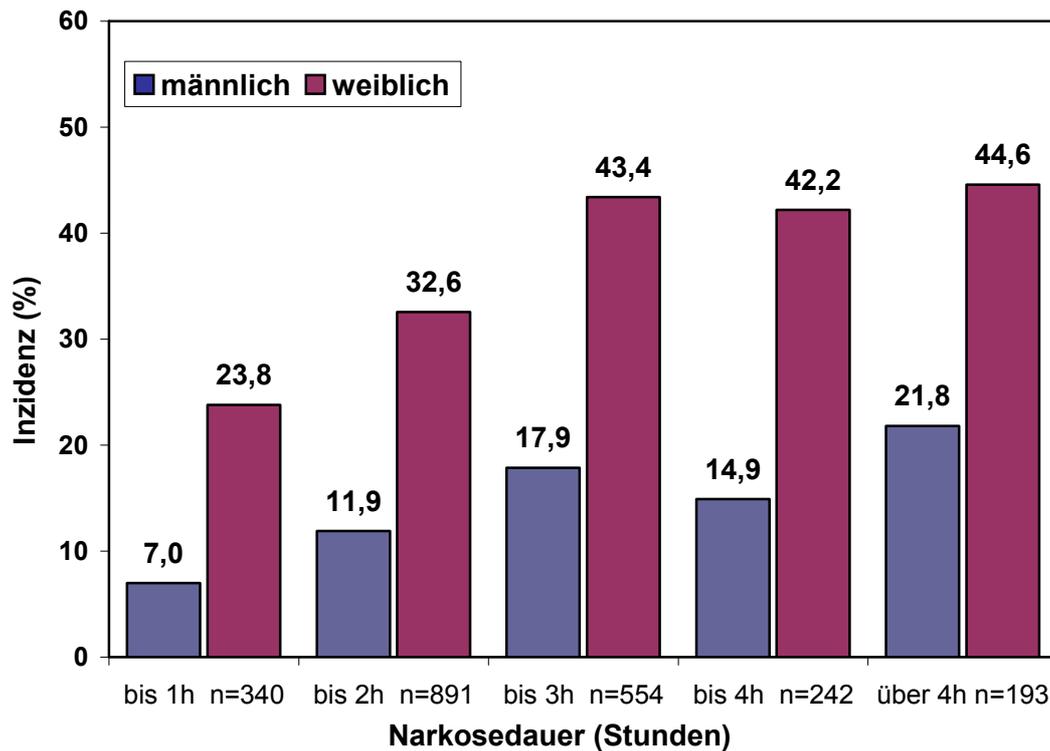
Nichtraucher (n=1578) wiesen eine Erbrechensinzidenz von 26.0% auf, während diese bei Rauchern (n=642) mit 17.4% wesentlich niedriger lag. Dieser Unterschied wurde evident bei zusätzlich vorliegender PONV oder RK in der Anamnese (n=429). Hier litten Nichtraucher (n=351) zu 46.4% und Raucher (n=78) nur zu 34.6% unter PE. Body mass Index, Körpergröße und Gewicht hatten hingegen keinen Einfluss auf das PE.



*Einfluß des Raucherstatus auf die Erbrechensinzidenz in Abhängigkeit von PÜ/PE und RK in der Anamnese – Abb.3*

## ANAESTHESIOLOGISCHE FAKTOREN

Die Erbrechensinzidenz stieg mit zunehmender Narkosedauer. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern lag die Erbrechensinzidenz bei Narkosen unter einer Stunde Dauer am niedrigsten. Die Inzidenz stieg bei Eingriffen über zwei Stunden Dauer auf ca. 20% bei Männern und mehr als 40% bei Frauen. Verlängert sich die Narkose auf über drei Stunden Dauer, stagniert die Erbrechensinzidenz bei Männern zwischen knapp 18 und 22%, bei Frauen um 43.5%. Insgesamt liegen die Inzidenzen bei Frauen in sämtlichen Intervallen über doppelt so hoch im Vergleich zum männlichen Patientenkollektiv.



*Erbrechensinzidenzen in Abhängigkeit von Narkosedauer und Geschlecht – Abb. 4*

Die Wahl des Einleitungsopioids, kein Opioid, Fentanyl oder Alfentanil, hatte in der gewählten niedrigen Dosierung keinerlei Einfluss auf PE, ebenso wenig die Dosierung des Barbiturates Thiopental oder des volatilen Anästhetikums Isofluran oder Enfluran. Betrachtet man die Erbrechensinzidenz bei Narkosen, die durch Anästhesisten mit langjähriger Erfahrung (Anzahl der Jahre mit anästhesiologischer Tätigkeit) durchgeführt wurden, stellt man ebenfalls keinen signifikanten Einfluss fest.

## OPERATIVE FAKTOREN

Die Erbrechensinzidenzen reichen bei unterschiedlichen Operationen von 6.5% bei den Stützautoskopen (n=262) bis zu 44.8% bei den plastischen Operationen (n=67). Die Patientenkollektive weisen hierbei allerdings sehr unterschiedliche Risikoprofile auf. So variiert beispielsweise das mittlere Alter zwischen 38.9 Jahren bei Plastischen Operationen und 68.4 Jahren bei Kataraktoperationen; der Anteil der Frauen zwischen

16.8% bei Stützautoskopien und 83.6% bei Plastischen Operationen; die Häufigkeit von PONV oder RK in der Anamnese zwischen 6.5% bei Stützautoskopien und 34.3% wiederum bei Plastischen Operationen. Der Raucheranteil schwankt zwischen 11.1 % bei Kataraktoperationen und 48.5% bei Stützautoskopien; die Narkosedauer zwischen 61 Minuten bei Stützautoskopien und 201 Minuten bei abdominalchirurgischen Operationen.

Operationsklassen	Anzahl	Alter	Weibliche Pat.	RK i.d.A.	PÜ/PE i.d.A.	RK/PÜE i.d.A.	Raucher	Narkosedauer (min)	Tatsächl. EI (%)	Erwart. EI (%)
	(n)	(J)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(min)	(%)	(%)
Chirurgie	249	50.1	48.6	10.4	14.1	21.7	24.1	159	30.5	28.8
Abdominalchirurgie	162	53.7	55.6	14.2	13.6	24.1	17.9	201	23.5	32.9
Gefäßchirurgie	145	62.6	43.4	6.2	11.7	15.9	20.0	188	25.5	22.8
Knochenchirurgie	233	49.1	40.3	8.2	13.7	18.9	21.0	129	21.5	24.6
Plastische Chirurgie	67	38.9	83.6	14.9	23.9	34.3	31.3	159	44.8	44.4
HNO-Operationen	156	46.1	42.3	7.1	10.3	16.7	34.0	119	17.9	24.1
Halsoperationen	139	51.9	48.9	7.2	13.7	20.1	43.9	170	28.1	26.5
Nasennebenhöhlenop.	283	43.0	32.2	6.4	16.3	21.6	26.1	112	24.7	24.4
Stützautoskopien	262	56.2	16.8	0.8	6.1	6.5	48.5	61	6.5	10.2
Tympanoplastiken	189	43.9	43.9	4.8	21.2	23.3	29.6	115	35.4	27.0
Augenoperationen	183	49.4	47.5	4.9	17.5	21.9	30.1	100	24.0	22.4
Kataraktoperationen	81	68.4	70.4	3.7	16.0	18.5	11.1	66	11.1	18.1
Strabismusop.	71	42.4	54.9	7.0	14.1	21.1	26.8	57	23.9	25.6
<b>Summe</b>	<b>2220</b>	<b>50.2</b>	<b>43.2</b>	<b>6.9</b>	<b>14.1</b>	<b>19.3</b>	<b>28.9</b>	<b>126</b>	<b>23.5</b>	<b>24.3</b>

*Verteilung der Risikofaktoren nach den einzelnen Operationskategorien aufgegliedert – Tab. 3*

Patienten, die mit einer Magensonde versorgt wurden, litten tendenziell zwar weniger häufig unter PE. Dieser Unterschied verfehlte in der multivariaten Analyse jedoch das Signifikanzniveau.

## POSTOPERATIVE FAKTOREN

Auch bei Auswertung des Ausmaßes der postoperativ angegebenen Schmerzen oder der verabreichten Schmerzmedikation, einerseits NSAR wie Paracetamol und

Diclofenac und andererseits eines „Schmerztropfes“ mit Tramadol, Metamizol und Dehydrobenzperidol, konnte sich kein signifikanter Unterschied in den Erbrecheninzidenzen finden.

## DER RISK-SCORE

Insgesamt wurden 1137 Patienten aus der HNO-Klinik in die Analyse eingeschlossen, wobei von 553 Patienten die Daten zur Evaluation und von 584 Patienten die Daten zur Validierung des Scores benutzt wurden. Die Erbrecheninzidenzen lagen in den beiden Patientengruppen bei 21.0% beziehungsweise 22.1%. Beide Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf Alter, Geschlecht, RK, Rauchen, BMI, Dauer der Anästhesie und Operation, Art der Operation, Wahl und Dosierung des Opioids, Dosis des Thiopentals und des volatilen Anästhetikums.

	Evaluationsgruppe	Validierungsgruppe
<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	553	584
<b>Patienten mit PE (n) (%)</b>	116 (21)	129 (22)
<b>Alter (J)</b>	50 (35-60)	51 (35-59)
<b>Weibliche Pat. (n) (%)</b>	189 (34)	211 (36)
<b>RK (n) (%)</b>	95 (17)	99 (16)
<b>Rauchen (n) (%)</b>	202 (36)	214 (37)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.5 (22.2–27.0)	24.6 (22.5 – 27.2)
<b>Operationsdauer (h:min)</b>	1:35 (1:05–2:15)	1:40 (1:05 – 2:15)
<b>Endoskopien (n) (%)</b>	120 (22)	144 (25)
<b>Typmpanoplastiken (n) (%)</b>	93 (17)	97 (17)
<b>NNH-Operationen (n) (%)</b>	136 (25)	148 (25)
<b>Sonstige Operationen (n) (%)</b>	204 (37)	195 (33)
<b>Fentanyl (n) (%)</b>	349 (63)	361 (62)
<b>Thiopental (n) mg</b>	500 (350–500)	500 (375–500)
<b>Isofluran (n) (%)</b>	260 (47)	291 (50)

*Evaluations- und Validierungsgruppen im Hinblick auf patientenkorrelierte, operationsbedingte und anaesthesiologische Merkmale – Tab. 4*

## EVALUIERUNG DER RISIKOFAKTOREN

Die logistische Regressionsanalyse enthüllte, dass die patientenassoziierten Faktoren den größten Einfluss auf das PE haben. Weibliches Geschlecht ist mit einer odds ratio (OR) von 3.61 mit einem erhöhten Erbrechensrisiko verbunden. Höheres Alter ist mit einem niedrigeren Risiko verbunden (OR = 0.75), angezeigt durch einen negativen Koeffizienten; ebenfalls das Rauchen (OR = 0.75). RK oder PONV in der Anamnese ist nun wiederum mit einer erhöhten Inzidenz von PE verbunden (OR = 1.88), ebenso eine längerer Narkosedauer (OR = 1.29). Alle anderen Variablen sind entsprechend der logistischen Regressionsanalyse nicht signifikant.

	Beta	S.E.	P-Wert	R	Odds ratio	95% KI
<b>Variablen in der Gleichung</b>						
Geschlecht	1.283	0.235	0.000	0.221	3.61	2.25-5.77
Alter (in Dekaden)	-0.294	0.072	0.000	-0.160	0.75	0.65-0.86
Rauchen	-0.736	0.256	0.004	-0.105	0.48	0.29-0.80
RK oder PONV	0.633	0.262	0.016	0.082	1.88	1.12-3.18
Operationsdauer(h)	0.255	0.086	0.003	0.109	1.29	1.09-1.53
Konstante	-0.923	0.42	0.028			
<b>Variablen nicht in der Gleichung</b>						
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.361	0.000		
Operationen			0.060	0.050		
- Endoskopien			0.870	0.000		
- Tympanoplastiken			0.047	0.059		
- NNH-Operationen			0.410	0.000		
Fentanyl			0.058	0.053		
Thiopental (mg)			0.780	0.000		
Maskenbeatmung			0.194	0.000		
Isofluran			0.432	0.000		

### *Logistische Regressionsanalyse – Tab. 5*

Basierend auf diesen für signifikant befundenen Faktoren wird das individuelle Risiko des Patienten für das Auftreten postoperativen Erbrechens als logistische Funktion von z durch folgende Gleichung berechnet:

$$\text{Erbrechenswahrscheinlichkeit} = 1/(1+e^{-z})$$

$$\text{bzw. Erbrechenwahrscheinlichkeit in \%} = 100\%/(1+e^{-z})$$

wobei

$$Z = 1.28 \cdot (\text{weibliches Geschlecht}) - 0.029 \cdot (\text{Alter}) - 0.74 \cdot (\text{Rauchen}) + 0.63 \cdot (\text{PONV oder RK in der Anamnese}) + 0.26 \cdot (\text{Narkosedauer}) - 0.92$$

Die Variablen werden dabei wie folgt codiert: Geschlecht (männlich = 0, weiblich = 1), Alter (in Jahren), Raucherstatus (nein = 0, ja = 1), PONV oder RK in der Anamnese (nein = 0, ja = 1) und Anästhesiedauer (in Stunden).

Die errechneten Erbrechenwahrscheinlichkeiten können übersichtlich in tabellarischer Form und in Prozentangaben dargestellt werden.

Es wird eine Narkosezeit von 2 Stunden zugrunde gelegt. Man erkennt deutlich, dass der relative und absolute Einfluss eines Risikofaktors stark von der Koexistenz anderer begleitender Faktoren abhängt. Die höchste Erbrechenwahrscheinlichkeit haben somit junge, weibliche Nichtraucherinnen mit PONV oder RK in der Anamnese, die eine lange Narkose haben (86.1%). Die niedrigste Erbrechenwahrscheinlichkeit hätten männliche ältere Raucher ohne PONV oder RK in der Anamnese mit einem kurzen Eingriff (2.4%).

**Männliche Patienten**

<b>Mit PÜ/PE oder RK in der Anamnese</b>									
		<b>Nichtraucher</b>				<b>Raucher</b>			
<b>Dauer (h)</b>		1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Alter (J)</b>	<b>20</b>	35	41	48	54	21	25	30	36
	<b>30</b>	29	35	41	47	16	20	25	30
	<b>40</b>	23	28	34	40	13	16	20	24
	<b>50</b>	19	23	28	33	10	12	15	19
	<b>60</b>	15	18	22	27	8	10	12	15
	<b>70</b>	11	14	18	22	6	7	9	12
	<b>80</b>	9	11	14	17	4	6	7	9

**Weibliche Patienten**

<b>Mit PÜE oder RK in der Anamnese</b>									
		<b>Nichtraucher</b>				<b>Raucher</b>			
<b>Dauer (h)</b>		1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Alter (J)</b>	<b>20</b>	66	72	77	81	48	55	61	67
	<b>30</b>	59	65	71	76	41	48	54	60
	<b>40</b>	52	59	65	70	34	40	47	53
	<b>50</b>	45	51	58	64	28	34	40	46
	<b>60</b>	38	44	51	57	23	27	33	39
	<b>70</b>	31	37	44	50	18	22	27	32
	<b>80</b>	26	31	37	43	14	18	22	26

**Männliche Patienten**

<b>Ohne PÜ/PE oder RK in der Anamnese</b>									
		<b>Nichtraucher</b>				<b>Raucher</b>			
<b>Dauer (h)</b>		1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Alter (J)</b>	<b>20</b>	22	27	33	39	12	15	19	23
	<b>30</b>	18	22	27	32	9	12	15	18
	<b>40</b>	14	17	21	26	7	9	12	14
	<b>50</b>	11	14	17	21	5	7	9	11
	<b>60</b>	8	11	13	17	4	5	7	9
	<b>70</b>	6	8	10	13	3	4	5	7
	<b>80</b>	5	6	8	10	2	3	4	5

**Weibliche Patienten**

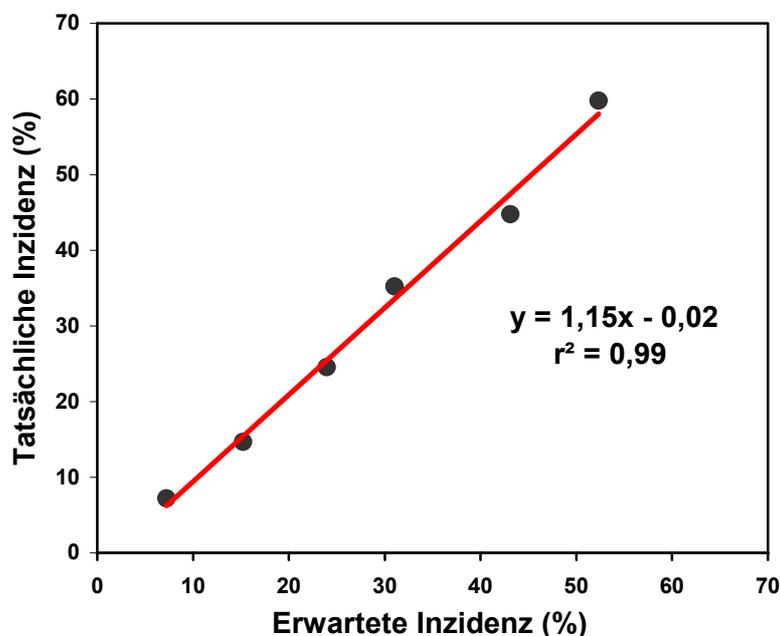
<b>Ohne PÜE oder RK in der Anamnese</b>									
		<b>Nichtraucher</b>				<b>Raucher</b>			
<b>Dauer (h)</b>		1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Alter (J)</b>	<b>20</b>	51	57	64	69	33	39	46	52
	<b>30</b>	44	50	57	63	27	33	38	45
	<b>40</b>	37	43	50	56	22	27	33	38
	<b>50</b>	30	36	42	49	17	21	26	31
	<b>60</b>	25	30	35	42	13	17	21	25
	<b>70</b>	20	24	29	35	10	13	16	20
	<b>80</b>	15	19	24	28	8	10	13	16

*Erbrechenswahrscheinlichkeit in tabellarischer Form (%) – Tab. 6*

## VALIDIERUNG DER RISIKOFAKTOREN

Die area under the curve (ROC) als Mass für die Genauigkeit beträgt 0.77. Der beste overall predictive value beträgt 80.3% bei einem korrespondierenden risk limit von 51,7%. Er fällt auf 70%, wenn das risk limit auf 20.6% gesetzt wird. Dieses entspräche der gleichen Anzahl von Patienten, die als Erbrecher und Nicht-Erbrecher eingestuft wurden. Dabei wären sowohl Sensitivität als auch Spezifität 70.0%.

Wenn man Patienten entsprechend ihrer vorausgesagten Risiken in 10 Perzentilen aufteilt, zeigen die Mittelwerte der vorausgesagten und tatsächlichen Erbrechensinzidenzen eine starke Korrelation ( $r^2 = 0.93$ ,  $P < 0.001$ ) mit einem slope von 0.98. Bei 1083 Patienten der Chirurgie und Augenklinik wurde anhand der individuellen Parameter und der tatsächlichen Narkosedauer das Erbrechensrisiko gemäss dem bereits oben beschriebenen Score berechnet und in 6 Risikogruppen aufgeteilt, wobei sich eine eine signifikante Korrelation zwischen den erwarteten (anhand des HNO-Kollektivs errechneten) und tatsächlichen Erbrechensinzidenzen zeigte. Die Klasseneinteilung erfolgt entsprechend des Risikoscores  $<10\%$ ,  $<20\%$ ,  $<30\%$ ,  $<40\%$ ,  $<50\%$  und  $\geq 50\%$ .



*Ungewichtete Korrelation erwarteter und beobachteter Erbrechensinzidenzen bei 1083 Patienten der Chirurgie und Augenklinik. Die erwartete Inzidenz auf der Abszisse ist der Gruppenmittelwert des Scores ( $r^2=0.992$ ,  $p=0.001$ ) – Abb. 5*

## DISKUSSION

Postoperatives Erbrechen ist eine häufige, subjektiv stark beeinträchtigende und teure Begleiterscheinung einer Narkose, die zumeist als nahezu unvermeidbar gilt und der eine multifaktorielle Genese nachgesagt wird.

Es war zunächst notwendig, die Risikofaktoren herauszufinden, die tatsächlich von Bedeutung sind. Nur multivariate Modelle können die Frage nach dem Stellenwert von Risikofaktoren ausreichend beantworten. Dies war bislang zumeist nicht berücksichtigt worden [34;38]. Dann wurde der relative Einfluss dieser Faktoren festgestellt, um einen Risikoscore zur Prädiktion postoperativen Erbrechens zu entwickeln, der klinisch leicht anwendbar ist und die Möglichkeit eröffnet, eine effiziente und individuell passende Prophylaxe zu wählen.

Da postoperative Übelkeit häufig auf subjektivem Empfinden beruht und nicht quantifizierbar ist, können Studien, die sich auf postoperative Übelkeit beziehen, nicht miteinander verglichen werden. Nachdem eine Arbeit von Cohen und Mitarbeiter [58] sowie Koivuranta und Mitarbeiter [122] zeigen konnte, dass die Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen nahezu identisch sind, erfolgten die Auswertungen der vorliegenden Arbeit in bezug auf die dichotomen Variablen Erbrechen/Nicht-Erbrechen. Postoperatives Erbrechen stellt einen objektiven und leicht reproduzierbaren Parameter dar, der sich mit anderen Studien vergleichen lässt. Die PE-Inzidenz dieser Studie liegt mit 23.5% im Bereich derer anderer Übersichtsarbeiten. In den Publikationen werden Erbrechensinzidenz zwischen 20 und 30% genannt. In der finnischen Studie von Koivuranta und Mitarbeiter [122] liegt diese beispielsweise bei 25.0%.

Somit ergab sich die Möglichkeit, einen reliablen Risikoscore zur Vorraussagbarkeit postoperativen Erbrechens zu entwickeln, der auch im beruflichen Alltag Anwendbarkeit finden kann.

Die Daten zeigen, dass bei Inhalationsanästhesien von vielen Risikofaktoren lediglich fünf von Relevanz sind und für die Einschätzung des Risikos für PE verwendet werden kann: Alter, Geschlecht, PONV oder RK in der Anamnese und Raucherstatus. Andere wie in der Einleitung eingehend vorgestellte und vielfach von Anästhesisten vermutete Faktoren wie die Art und Weise der Operation, der Body-Mass-Index, die Wahl des Opioids oder die Erfahrung des Anästhesisten spielen lediglich eine untergeordnete Rolle. So lässt sich beispielsweise die erhöhte Erbrechensinzidenz bei bestimmten Operationen, die mit einem hohen Risiko für Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen einhergehen wie den plastischen Operationen auf das vermehrte Vorliegen der Risikofaktoren weibliches Geschlecht, jüngeres Lebensalter, Nichtraucherstatus und längere Operationszeit zurückführen.

Die methodische Stärke dieser Arbeit liegt in der Aufteilung der Daten in eine Evaluationsgruppe zur Festlegung des Risikogruppen und in eine Validierungsgruppe zur Bestätigung der Anwendbarkeit an einer anderen Population. Regressionsanalysen alleine stellen kein adäquates Mittel dar, da diese sich nur auf die zu analysierende Probe beziehen und deswegen die discriminatory power häufig überbewertet wird.

### **Evaluierung der Risikofaktoren**

Verglichen mit Männern konnten wir für **Frauen** ein 3.6fach erhöhtes Risiko für PONV feststellen. Die außergewöhnliche Bedeutung des Geschlechtes ist in der Literatur vielfach beschrieben [34;51;58;64;135;226]. Es wurden deswegen hormonelle Einflüsse vermutet [34], wobei in den letzten Jahren über einen Zusammenhang mit bestimmten Phasen des Menstruationszyklus berichtet wurde [28;125], beziehungsweise ein Zusammenhang als gegeben angenommen wird, ohne dies zu hinterfragen [84]. Die Bedeutung des Zyklus wird kontrovers beurteilt [31;32;103;104;157]. Neuere Veröffentlichungen [74;92] weisen im Einklang mit einer Subanalyse unserer Arbeit [89;90] allerdings keine signifikante Erhöhung der Erbrechensinzidenz in bestimmten Phasen des Menstruationszyklus nach. Ein

wesentliches Argument, welches unsere Daten unterstützt ist, dass bei Frauen auch nach Eintreten der Menopause eine deutlich erhöhte Erbrechensinzidenz vorliegt.

Das **Alter** stellt einen zweiten wichtigen Risikofaktor für PONV dar mit einer stetigen leichten Abnahme der Erbrechensinzidenz mit jeder Lebensdekade. Dies deckt sich mit grundlegenden Arbeiten von Bellville und Mitarbeitern [34] sowie Cohen und Mitarbeitern [58]. Bei Männern nimmt die Erbrechensinzidenz bereits im ersten Lebensabschnitt deutlich ab, bei Frauen jedoch erst ab dem 60. Lebensjahr. Cohen et al kategorisierten die Patienten lediglich in drei Altersgruppen, so dass der Einfluss dieses Faktors in ihrer Studie aufgrund der Datenreduktion artefiziell etwas reduziert wurde, allerdings immer noch signifikant war. Zwei multivariate Analysen konnten zwar keinen Effekt des Alters nachweisen: hier ist allerdings im einen Fall die Gesamtanzahl der Patienten mit n=147 zu gering um einen Effekt nachzuweisen [165], und im anderen Fall stellt die Einteilung in zwei Altersgruppen trotz insgesamt hoher Fallzahl eine zu große Datenreduktion dar [122].

Dass **postoperative Übelkeit und Erbrechen und Reisekrankheit in der Anamnese** in einigen Arbeiten keinen Stellenwert bekamen, liegt hauptsächlich an den niedrigen Patientenzahlen, die zumeist 100 nicht überschritt. Da jedoch PONV und RK gemäß der vorliegenden Untersuchung nur zu 7 bis 14% vorliegt, wird klar, dass die geringe Fallzahl von Untergruppen für den Nachweis eines signifikanten Effektes zu gering ist. Beide Faktoren werden aus medizinisch nachvollziehbaren Gründen häufig unabhängig voneinander betrachtet [122;165]. Außerdem konnten wir zeigen, dass beide Faktoren voneinander unabhängige Risikofaktoren darstellen [8;10;22]. Da allerdings beide Faktoren das Erbrechensrisiko gleichermaßen erhöhen und das gemeinsame Auftreten der Faktoren lediglich bei 1.8% (39 von 2220 Patienten) liegt, werden sie im Score aus pragmatischen Gründen als eine Variable verwendet, zumal die discriminatory power nicht signifikant vermindert wird.

**Rauchen** wurde bislang kaum im Hinblick auf PONV betrachtet. In dieser Untersuchung zeigt sich, dass Nichtraucher ungefähr doppelt so häufig unter PONV leiden wie Raucher [8;23]. Dies deckt sich mit Ergebnissen der großen multizentrischen Studie von Cohen und Mitarbeiter [58]. Der Einfluss des Rauchens beziehungsweise Nicht-Rauchens zeigte sich insbesondere bei zusätzlich

vorliegenden weiteren Risikofaktoren wie PONV und/oder RK in der Anamnese oder weibliches Geschlecht.

**Längere Operationen und eine damit assoziierte längere Anästhesiedauer** gehen mit einer höheren Erbrechensinzidenz einher. Diese Ergebnisse sind konform mit Untersuchungen von Cohen et al. und Koivuranta et al. [58;122]. Dass die Operationsdauer in der vorliegenden Arbeit eine deutlich geringere Rolle spielt wie in der kanadischen Multicenter-Studie von Cohen et al. mag daran liegen, dass in dieser Auswertung nahezu keine Narkose länger als drei Stunden dauerte, während die Streubreite dieses Faktors in der kanadischen Arbeit größer ist. Da häufig ein Zusammenhang zwischen Anästhesiedauer und Art der Operation besteht, führten wir diesbezüglich Subanalysen an Patienten der Ophthalmologie und Chirurgie durch. Hier konnten wir deutlich zeigen, dass das Risiko für PONV weniger durch die Art des Eingriffes als durch die Narkosedauer bestimmt wird [13;14].

Da bestimmte Operationen - wie Stützautoskopien und Kataraktoperationen - weniger häufig mit postoperativem Erbrechen vergesellschaftet sind als andere - wie plastische Operationen und Strabismusoperationen -, führte dies zu der Vermutung, dass bestimmte Eingriffe per se Risikofaktoren für PONV darstellen [28;36]. In unserer Untersuchung zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Art der Operation auf PONV ( $P=0.06$ ). Gerade für Tympanoplastiken wird eine erhöhte Inzidenz für PONV postuliert. Eine Auswertung an 1460 Patienten, die sich HNO- und Augenoperationen unterzogen [22] zeigte, dass die Art der Operation einen gerade eben signifikanten Level erreichte mit  $P<0.05$ , wobei allerdings der Einfluss der patientenkorrelierten Faktoren wesentlich höher war. Die vorliegenden Daten zeigen auch, dass die Patienten unterschiedlicher Operationskategorien ein unterschiedliches Risikoprofil aufweisen und somit der Einfluss der Operation an sich vernachlässigbar ist. Patienten, die sich Stützautoskopien mit kurzer Operationsdauer unterziehen, sind fast ausschließlich Raucher und von männlichem Geschlecht. Patienten, die plastische Operationen durchführen lassen, sind zumeist Nichtraucher, weiblichen Geschlechts und weisen vermehrt PONV und/oder RK in der Anamnese auf. Zudem handelt es sich in aller Regel um länger andauernde Operationen.

Zwei oft genannte Faktoren, die deswegen gesondert erwähnt werden sollten, sind der Body-Mass-Index [34;192;226] und die Erfahrung des Anästhesisten [109].

Die Bedeutung des **BMI** wurde bereits zuvor aufgrund einer Vielzahl an weiteren möglicherweise relevanten Faktoren kritisch bewertet [135]. Es zeigt sich in dieser Auswertung bei den BMI zwischen 15 und 40 kg·m<sup>2</sup> kein Zusammenhang mit einer erhöhten Erbrechensinzidenz [17;22], wobei unsere Ergebnisse in Übereinstimmung liegen mit denjenigen von Muir et al. und Koivuranta et al. [122;158].

Hovorka et al. wiesen eine erhöhte Erbrechensinzidenz bei **unerfahrenen Anästhesisten** nach. Dies wurde unter anderem mit einer erschwerten Maskenbeatmung und damit vermehrter Mageninsufflation mit Luft erklärt [109]. In der vorliegenden Arbeit konnte sich diesbezüglich allerdings kein Zusammenhang finden. Dies bestätigt die Ergebnisse einer Untersuchung von Hechler und Mitarbeitern [101].

Bildet man für jede Operationskategorie drei Untergruppen mit einer ausreichenden Größe von mindestens 50 Patienten zeigt sich, dass bei der Gruppe mit dem niedrigsten Erbrechensrisiko die Erbrechensinzidenz deutlich niedriger ist im Vergleich zur hohen Risikogruppe einer beliebigen anderen Operationskategorie.

Operation	Summe (n)	Risikoklassen nach dem Score		
		<15%	15% - 30%	>30%
Chirurgie	249	11 / 77 (14,3%)	16 / 74 (21,6%)	49 / 98 (50,0%)
Abdominalchirurgie	162	4 / 35 (11,4%)	12 / 51 (23,5%)	22 / 76 (28,9%)
Gefäßchirurgie	145	5 / 59 (8,5%)	12 / 45 (26,7%)	20 / 41 (48,8%)
Knochenchirurgie	233	6 / 83 (7,2%)	15 / 75 (20,0%)	29 / 75 (38,7%)
Plastische Chirurgie	67	1 / 8 (12,5%)	3 / 9 (33,3%)	26 / 50 (52,0%)
weitere HNO Eingriffe	156	2 / 51 (3,9%)	11 / 60 (18,3%)	15 / 45 (33,3%)
Halschirurg. Eingriffe	139	10 / 55 (18,2%)	7 / 26 (26,9%)	22 / 58 (37,9%)
Nasennebenhöhlen	283	11 / 111 (9,9%)	27 / 93 (29,0%)	32 / 79 (40,5%)
Stützautoskopien	262	9 / 214 (4,2%)	6 / 38 (15,7%)	2 / 10 (20,0%)
Tympanoplastiken	189	7 / 66 (10,6%)	19 / 51 (37,3%)	41 / 72 (56,9%)
Augenchirurgie	183	6 / 67 (9,0%)	14 / 70 (20,0%)	24 / 46 (52,2%)
Cataractchirurgie	81	1 / 30 (3,3%)	8 / 43 (18,6%)	0 / 8 (0,0%)
Strabismuschirurgie	71	3 / 21 (14,3%)	4 / 29 (13,8%)	10 / 21 (47,6%)

*Zusammenhang zwischen den Risikoklassen und den Operationskategorien der Chirurgie und Augenlinik – Tab. 7*

Es ist deshalb nachvollziehbar, dass der anhand von HNO- und Augenpatienten entwickelte prädiktive Score auch auf andere Operationen anwendbar ist, also unabhängig von der Art der Operationen ist. Dies gilt auch für abdominalchirurgische Eingriffe, die als besonders emetogen angesehen werden [36]. Berücksichtigt man die einzelnen Operationen im Hinblick auf den prädiktiven Wert des Scores, so findet sich keine relevante Verbesserung der prädiktiven Potenz [14]. Bezüglich der abdominalen Eingriffe liegt nach unseren Auswertungen sogar eine unter der erwarteten Erbrechensinzidenz liegende Anzahl von Patienten vor, die postoperativ erbrechen.

### **Validierung und Anwendbarkeit des Risikoscores**

Basierend auf fünf patientenkorrelierte Risikofaktoren und einer angenommenen Narkosedauer von zwei Stunden bei 553 Patienten, wurde ein Score zur Vorrassagbarkeit postoperativen Erbrechens entwickelt. Die Leistungsfähigkeit und Übertragbarkeit des Scores auf andere Operationen wurden anhand von 584 Patienten anhand der area under the ROC curve von 0.77 gezeigt. Verglichen mit anderen klinischen prädiktiven Scores, beispielsweise für Intensivpatienten, wo die ROC zwischen 0.68 und 0.74 liegt [162], ergibt sich für den von uns entwickelten Score eine akzeptable prädiktive Potenz. Da die Daten der Patienten in eine Evaluations- und Validierungsgruppe aufgespalten wurden, war von Anfang an die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass der Score auch auf andere Patientengruppen angewendet werden könnte. Anhand eines Patientenkollektivs der Chirurgischen- und Ophthalmologischen Kliniken zeigte sich, dass PONV in 80.3% aller Patienten korrekt voraussagbar werden, wenn die Grenze des Erbrechensrisikos bei 51.7% festgelegt wurde.

Außerdem konnten wir mittels linearer Regressionsanalysen zeigen, dass in zehn unterschiedlichen Risikogruppen eine hohe Korrelation zwischen der voraussagten und tatsächlichen Erbrechensinzidenz vorliegt. Hierin ist ein Beweis zur Anwendbarkeit in der täglichen Praxis zu sehen.

Bei externer Evaluierung und Validierung sowie Vergleich dieses Scores mit zwei zuvor erstellten von Koivuranta et al. [122] und Palazzo et al. [165] zeigt sich die sehr gute Voraussagbarkeit nicht nur für postoperatives Erbrechen, sondern auch für postoperative Übelkeit [70;75;76]. Ohne Verlust an Diskriminierungspower kann der Score auf ein anderes Zentrum angewendet werden – mit der gleichen Anwendbarkeit für erwachsene Patienten, die sich Inhalationsanästhesien unterziehen [20].

Da es aufgrund der evaluierten Formel schwierig ist, das individuelle Erbrechensrisiko für jeden einzelnen Patienten auszurechnen, wurde eine Schiebetafel mit den hauptsächlichsten Risikofaktoren Geschlecht, Alter, postoperatives Erbrechen in der Anamnese und Raucherstatus bei 1, 2 oder 3 Stunden Narkosedauer entwickelt. Hierauf kann während der präoperativen Visiten die Erbrechenswahrscheinlichkeit in % abgelesen werden und somit zur Entscheidung beigetragen werden, ob ein Antiemetikum sinnvoll erscheint oder nicht.

## ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Postoperatives Erbrechen wurde bislang häufig als nahezu unvermeidbares Übel undurchschaubarer komplexer Genese betrachtet. Es lassen sich jedoch in multifaktoriellen Analysen reproduzierbar nur wenige Faktoren finden, die von wesentlicher Relevanz sind: das Alter und Geschlecht eines Patienten, ob postoperatives Erbrechen oder eine Reisekrankheit bekannt sind, wie lange die Operation und somit die Anaesthetie dauert und ob ein Patient Raucher ist. Anhand dieser Faktoren kann das Risiko postoperativen Erbrechens nach ganz unterschiedlichen Operationen sehr genau abgeschätzt werden. Aus diesen wesentlichen Faktoren wurde ein prädiktiver Score zur Vorraussagbarkeit von postoperativem Erbrechen entwickelt.

Methodik: Diese Auswertung erfolgte im Rahmen einer prospektiven randomisierten Kohortenstudie 2220 erwachsener Patienten, die sich vom Juli 1995 bis zum August 1996 in der HNO-, Augen- und Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg einer elektiven Operation in Inhalationsanaesthetie in dem am häufigsten verwendeten Verfahren ohne antiemetische Prophylaxe und ohne Nachbeatmung unterzog. Die Prämedikation erfolgte mittels Lorazepam oder Midazolam; die Narkoseeinleitung mittels Thiopental, Fentanyl oder Alfentanil sowie zur Muskelrelaxation Alcuronium und Succinylcholin; die Narkoseaufrechterhaltung wurde mittels Isofluran oder Enfluran bei einem Lachgas/Sauerstoff-Gemisch durchgeführt.

Es wurde eine standardisierte Patientenbefragung über die postoperative Zeit bis mehr als 24 Stunden nach Beendigung der Anaesthetie durchgeführt, wobei im Hinblick auf Zeitpunkt, Häufigkeit und Intensität postoperativer Übelkeit und Erbrechens, aber auch auf anderweitige Beschwerden wie Schmerzen, Schwindel sowie nach dem Bedarf an Medikation befragt wurde.

Der Risikoscore wurde anhand des Patientenkollektives der HNO-Klinik evaluiert, wobei sich 1137 Patienten in Auswertung befanden. Die Auswertung erfolgte mittels multivariater Analyse klinisch relevanter Risikofaktoren für PONV. Die Patientendaten

wurden in einen Evaluationsdatensatz mit 553 und einen Validierungsdatensatz mit 584 Patienten eingeteilt. Basierend auf die gefundenen relevanten Faktoren wurde ein Score zur Vorraussagbarkeit postoperativen Erbrechens entwickelt.

Ergebnisse: Die insgesamt 2220 befragten Patienten zeigten keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Von allen untersuchten Risikofaktoren konnten fünf als wesentlich herausgearbeitet werden. Diese sind die patientenkorrelierten Faktoren jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, PONV oder/und RK in der Anamnese, Nichtraucherstatus und eine lange Operationsdauer. Andere Faktoren, insbesondere die Art der Operation, weisen keinen wesentlichen Einfluß auf die Vorhersage postoperativen Erbrechens auf. Mittels dieser Risikofaktoren konnte basierend auf den Daten der 1137 HNO-Patienten ein prädiktiver Score mit hoher Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Inzidenz ( $p < 0.001$ ) entwickelt werden. Dies konnte anhand eines Patientenkollektivs der Chirurgischen und Augenklinik validiert werden.

Schlussfolgerung: Anhand der fünf relevanten Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen und/oder Reisekrankheit in der Anamnese, Raucherstatus und Operationsdauer kann mittels eines rasch ablesbaren prädiktiven Scores sehr genau das individuelle Risiko eines erwachsenen Patienten ermittelt werden, nach Inhalationsanaesthesien zu erbrechen.

## LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttimann UE, Friendly DS. The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
2. Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttimann UE, Friendly DS. The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1983; 59: 579-83.
3. Aitkenhead, A. R. Anaesthesia and bowel surgery. *Br Med J* 56, 95-101. 1984.
4. Andersen R, Krogh K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can J Anaesth* 1976; 23: 366-9.
5. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 325-45.
6. Andrews PL, Hawthorn J. The neurophysiology of vomiting. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988; 2: 141-68.
7. Andrews PLR. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 2S-19S.
8. Apfel CC, Goepfert C, Grundt D, Kuhnigk H, Usadel J, Zeisel U, Sefrin P. Welche Faktoren sind für das postoperative Erbrechen klinisch relevant? - Ein Modell zur Risikoabschätzung. *Anaesthesist* 1996; 45 [Suppl 2], 117-117.
9. Apfel CC, Goepfert C, Rauch S, Schömig P, Sefrin P, Roewer N. Persönlichkeit und postoperatives Erbrechen - vorläufige Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *AINS* 1997; 32 [Suppl 1]: S128.
10. Apfel CC, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. A risk score for the prediction of postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1997; 78 [Suppl 1]: 1-2.
11. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C et al. Postoperative vomiting. A score for its prediction after inhalational anaesthesia. *Anaesthesist* 1998; 47: 732-40.
12. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C et al. Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenswahrscheinlichkeit nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist* 1998; 47: 732-40.
13. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 495-501.
14. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I et al. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 502-9.
15. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Sefrin P, Roewer N. Ein Score zur Voraussage des Risikos für postoperatives Erbrechen. *AINS* 1998; 33: 266-266.
16. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Sefrin P, Roewer N. Validierung eines Scores zur Voraussage postoperativen Erbrechens. *AINS* 1998; 33: 167-167.
17. Apfel CC, Greim CA, Roewer N. Prediction of postoperative nausea and

vomiting using clinical risk factors. AINS 1998; 33, 607-607.

**18.** Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N. What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting? Br J Anaesth 2001; 86: 822-7.

**19.** Apfel CC, Kranke P, Löbmann U, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. Das relative Risiko des weiblichen Geschlechts für postoperatives Erbrechen ist altersabhängig. AINS 1999; 40: 104-104.

**20.** Apfel CC, Läärä 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.

**21.** Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. Ein vereinfachter, universeller Risikoscore zur Voraussage von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. AINS 1999; 40 [5]: 95-95.

**22.** Apfel CC, Rauch S, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. Predictors of postoperative vomiting: a model for risk assessment. Anesthesiology 1997 [Suppl]; 87: A52.

**23.** Apfel CC, Rauch S, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. The impact of smoking on postoperative vomiting. Anesthesiology 1997; 87[Suppl]: 25.

**24.** Apfel CC, Roewer N. Prediction of postoperative nausea and vomiting using clinical risk factors. In: Herbert MK, Holzer P, Roewer N, eds. Problems of the gastrointestinal tract in anesthesia, the perioperative period, and intensive care. Würzburg. 1999; 289-301.

**25.** Apfel CC, Roewer N. Einflußfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Fiktionen und Fakten. Anaesthesist 2000; 49: 629-41.

**26.** Appadu BL, Lambert DG. Interaction of i.v. anaesthetic agents with 5-HT<sub>3</sub> receptors. Br J Anaesth 1996; 76: 271-273.

**27.** Bach A, Böhrer H, Schmidt H, Motsch J, Martin E. Cost-effectiveness of modern inhalational anaesthetics using sevoflurane as an example. Anaesthesist 1997; 46: 21-8.

**28.** Bardenheuer HJ, Traut F. Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. AINS 1997; 32: 617-619.

**29.** Barnes JH. The physiology and pharmacology of emesis. Mol Aspects Med 1984; 7: 397-508.

**30.** Barnes, J. M., Bunce, K. T., Naylor, R. J., and et al. The action of fentanyl to inhibit drug induced emesis. Neuropharmacology 1991; 30: 1073-1083.

**31.** Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. Can J Anaesth 1991; 38: 298-302.

**32.** Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy. A prospective randomized study. Anesthesiology 1993; 78: 272-6.

**33.** Bellville JW. Postanesthetic nausea and vomiting. Anesthesiology 1961; 22: 773-780.

- 34.** Bellville JW, Bross IDJ, Howland S. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1960; 21[2]: 186-193.
- 35.** Bellville JW, Bross IDJ, Howland WS. A method of the clinical evaluation of antiemetic agents. *Anesthesiology* 1959; 20: 753-760.
- 36.** Biedler A, Wilhelm W. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 1998; 47: 145-58.
- 37.** Boeke AJ, de Lange JJ, van Druenen B, Langemeijer JJ. Effect of antagonizing residual neuromuscular block by neostigmine and atropine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1994; 72: 654-6.
- 38.** Bonica JJ, Crepps W, Monk B. Postoperative nausea, retching and vomiting. *Anesthesiology* 1958; 19: 532-540.
- 39.** Borgeat A. Recovery from propofol and its antiemetic effect in pediatric anesthesia. *Cah Anesthesiol* 1993; 41: 231-4.
- 40.** Borgeat A. Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51: 1073-4.
- 41.** Borgeat A. Subhypnotic doses of propofol do not possess anti-dopaminerg properties. *Anesth Analg* 1997; 84: 196-8.
- 42.** Borgeat A, Hasler P, Fahti M. Gynecologic laparoscopic surgery is not associated with an increase of serotonin metabolites excretion. *Anesth Analg* 1998; 87: 1104-8.
- 43.** Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesist* 1998; 47: 918-24.
- 44.** Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Rifat K, Chappuis P, Forni M. Adjuvant propofol is effective in preventing refractory chemotherapy associated nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1992; 3A: A344-A344.
- 45.** Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Wilder Smith CH, Forni M, Suter PM. Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study. *Oncology* 1993; 50 [6]: 456-459.
- 46.** Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Wilder-Smith CH, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of Propofol. *Anesthesiology* 1994; 80 [3]: 642-654.
- 47.** Borison HL. Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 1989; 32: 351-90.
- 48.** Borison HL, McCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 1983; 25 Suppl 1: 8-17.
- 49.** Borison HL, McCarthy LE, Duple EB, Johnson J, Borison R. Acute radiation-induced vomiting in area postrema-ablated cats. *Radiat Res* 1987; 109: 430-9.
- 50.** Borison HL, Wang SC. Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cat. *Journal of Neurophysiology* 1949; 12: 305-313.
- 51.** Burtles R, Peckett BW. Postoperative vomiting: some factors affecting its incidence. *Br J Anaesth* 1957; 29: 114-123.
- 52.** Campbell C. A phase III, multicenter, open-label, randomized comparative study evaluating the effect of sevoflurane versus isoflurane on the maintenance of

- anesthesia in adult ASA class I, II, and III inpatients. *J Clin Anesth* 1996; 8: 557-63.
- 53.** Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 1992; 9 [Suppl 6]: 25-31.
- 54.** Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 230-6.
- 55.** Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 66: 490-5.
- 56.** Clarke RSJ. Nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 56, 19-27. 1984.
- 57.** Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 160-7.
- 58.** Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16.
- 59.** Collins LM. PONV in outpatients: when should it be assessed? Postoperative nausea and vomiting [letter; comment]. *Can J Anaesth* 1999; 46: 1095.
- 60.** Comroe J, Dripps R. Reactions to morphine in ambulatory and bed patients. *Surgical Gynecology and Obstetrics* 1948; 87: 221-4.
- 61.** Costall B, Naylor RJ. Neuropharmacology of emesis in relation to clinical response [see comments]. *Br J Cancer Suppl.* 1992; 19: S2-7.
- 62.** Costello DJ, Borison HL. Naloxone antagonizes narcotic self blockade of emesis in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 222-30.
- 63.** Daras C, Cantrill RC, Gillman MA. [3H]naloxone displacement: evidence for nitrous oxide as opioid receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1983; 89: 177-8.
- 64.** Dent, S. J., Ramachandra, V., and Stephen, C. R. Postoperative vomiting: incidence, analysis and therapeutic measures in 3000 patients. *Anesthesiology* 1955; 16: 564-572.
- 65.** Derbyshire, A. J. and Ferguson, J. K. W. Studies on the vomiting reflex in cats and dogs. *Am J Phys* 1938; 123: 52-53.
- 66.** Diamond MJ, Keeri Szanto M. Reduction of postoperative vomiting by preoperative administration of oral metoclopramide. *Can Anaesthetists Soc J* 1980; 27: 36-9.
- 67.** Ding Y, Fredman B, and White PF. Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994; 78: 450-4.
- 68.** Doze VA, Shafer A, White PF. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 63-71.
- 69.** Eberhart LH, Doring HJ, Holzrichter P, Roscher R, Seeling W. Therapeutic suggestions given during neurolept-anaesthesia decrease post-operative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 1998; 15: 446-52.
- 70.** Eberhart LH, Hogel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M. Evaluation of three risk scores to predict

postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-8.

**71.** Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W. Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *AINS* 1998; 33: 545-51.

**72.** Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W. Results of a survey of anesthesiologists on postoperative nausea and vomiting. *AINS* 1998; 33: 545-51.

**73.** Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M. A systematic review of studies investigating the impact of the menstrual cycle on the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 2000; 49: 532-5.

**74.** Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M. Menstruationszyklus in der postoperativen Phase. Der Einfluß auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist* 2000; 49: 532-5.

**75.** Eberhart LHJ, Seeling W, Staack AM, Georgieff M. Validation of a risk score for prediction of vomiting in the postoperative period. *Der Anaesthesist* 1999; 48: 607-12.

**76.** Eberhart LHJ, Seeling W, Staack AM, Georgieff M. Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Der Anaesthesist* 1999; 48: 607-12.

**77.** Enqvist B, Björklund C, Engman M, Jakobsson J. Preoperative hypnosis reduces postoperative vomiting after surgery of the breast. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(8):1028-32.

**78.** Fahy A, Marshall M. Postanaesthetic morbidity in out-patients. *Br J Anaesth* 1969; 41: 433-438.

**79.** Felts JA, Poler SM, Spitznagel EL. Nitrous oxide, nausea, and vomiting after outpatient gynecologic surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 168-71.

**80.** Fisher DM. Surrogate End Points, are they meaningful? *Anesthesiology* 1994; 81: 795-6.

**81.** Florczyk AP, Schurig JE, Bradner WT. Cisplatin-induced emesis in the Ferret: a new animal model. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 187-9.

**82.** Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K et al. Multicenter study of general anesthesia. I. Design and Patient Demography II. Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 252-68.

**83.** Forrest JB, et al. Multicenter Study of general Anesthesia. II Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 262-8.

**84.** Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients during menstruation: comparison of droperidol, metoclopramide and granisetron. *Br J Anaesth* 1998; 80: 248-9.

**85.** Fukuda H, Koga T. The Botzinger complex as the pattern generator for retching and vomiting in the dog. *Neurosci Res* 1991; 12: 471-85.

**86.** Gan T, Sloan F, Dear G, El Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92: 393-400.

**87.** Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS. Double-blind, randomized comparison of ondansetron and

intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996; 85: 1036-42.

**88.** Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Is nitrous oxide the primordial opioid substance? *South Afr J Sci* 1986; 82: 10-10.

**89.** Goepfert, C., Apfel, C. C., Kranke, P., Rauch, S., Papenfuß, T., Sefrin, P., and Roewer, N. Hat der Menstruationszyklus wirklich einen Einfluß auf das postoperative Erbrechen? *AINS* 1998; 33 [Suppl. 3]: S166.

**90.** Goepfert C, Apfel CC, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. Einfluss des Menstruationszyklus auf das postoperative Erbrechen in einer Evaluationsstudie. *AINS* 1997; 32 [Suppl 1]: S128.

**91.** Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, Bordin LA, Braun TJ, Young CW. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide; randomised trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-909.

**92.** Gratz I, Allen E, Afshar M, Joslyn AF, Bux-baum J, Prilliman B. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. *Anesth Analg* 1996; 83: 565-9.

**93.** Green G, Jonsson L. Nausea: the most important factor determining length of stay after ambulatory anaesthesia. A comparative study of isoflurane and/or propofol techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 742-6.

**94.** Gunawardene RD, White DC. Propofol and emesis. *Anaesthesia* 1988; 43 Suppl: 65-7.

**95.** Haigh CG, Kaplan LA, Durham JM, Dupeyron JP, Harmer M, Kenny GN. Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence. *Br J Anaesth* 1993; 71: 517-22.

**96.** Hanley, J. A. and McNeil, B. J. The meaning and use of the area under a ROC curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.

**97.** Harris AL. Cytotoxic-therapy-induced vomiting is mediated via enkephalin pathways. *Lancet* 1982; 1: 714-716.

**98.** Hartung J. Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg* 1996; 83: 114-6.

**99.** Hartung J. Emesis and nitrous oxide: a correction [letter]. *Anesth Analg* 1998; 87: 1215.

**100.** Heath KJ, Sadler P, Winn JH, McFadzean WA. Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1996; 13: 369-72.

**101.** Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf HB. Die Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist unabhängig von der routinemäßigen Masken- vorbeatmung während der Narkose- einleitung. *AINS* 1999; 34: 684-8.

**102.** Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 30-3.

**103.** Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth* 1991; 38: 876-9.

- 104.** Honkavaara P, Pyykko I, Rutanen EM. Increased incidence of retching and vomiting during periovulatory phase after middle ear surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1108-14.
- 105.** Honkavaara P, Saarnivaara L. Comparison of subhypnotic doses of thiopentone vs. propofol on the incidence of postoperative nausea and vomiting following middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 211-5.
- 106.** Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Nausea and vomiting after general anaesthesia with isoflurane, enflurane or fentanyl in combination with nitrous oxide and oxygen. *Eur J Anaesth* 1988; 5: 177-82.
- 107.** Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 1989; 36: 145-8.
- 108.** Hovorka J, Korttila K, Erkola O. Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 58-61.
- 109.** Hovorka J, Korttila K, Erkola O. The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 203-5.
- 110.** Hvarfner A, Hammas B, Thorn SE, Wattwil M. The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. *Anesth Analg* 1995; 80: 967-9.
- 111.** Jin F, Norris A, Chung F, Ganeshram T. Should adult patients drink fluids before discharge from ambulatory surgery? *Anesth Analg* 1998; 87: 306-11.
- 112.** Joshi GP, Garg SA, Hailey A, Yu SY. The effects of antagonizing residual neuromuscular blockade by neostigmine and glycopyrrolate on nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 628-31.
- 113.** Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M. Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Anaesthesist* 1997; 46: 776-82.
- 114.** Kamath B, Curran J, Hawkey C et al. Anaesthesia, movement and emesis. *Br J Anaesth* 1990; 64: 728-30.
- 115.** Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991; 73: 243-5.
- 116.** Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 6-10.
- 117.** Khalil SN, Berry JM, Howard G et al. The antiemetic effect of lorazepam after outpatient strabismus surgery in children. *Anesthesiology* 1992; 77: 915-9.
- 118.** King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1988; 61: 403-6.
- 119.** Klockgether-Radke A., Neumann S, Neumann P, Braun U, Mühlendyck H. Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of postoperative vomiting in children. *Eur J Anaesth* 1997; 14: 362-367.
- 120.** Knapp MR, Beecher HK. Postanesthetic nausea, vomiting and retching. *J Am Med Assoc* 1956; 160: 376-385.

- 121.** Koivuranta M, Laara E. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1998; 53: 413-4.
- 122.** Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9.
- 123.** Kokinsky E, Thornberg E, Ostlund AL, Larsson LE. Postoperative comfort in paediatric outpatient surgery. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 243-51.
- 124.** Koller C, Jakob W, Hörauf K. Postoperatives Erbrechen. *Klin Anaesth* 1994; 35: 137-43.
- 125.** Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 20S-3S.
- 126.** Korttila K, Hovorka J, Erkola O. Nitrous oxide does not increase the incidence of nausea and vomiting after isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1987; 66: 761-5.
- 127.** Korttila K., Oestman PL., Faure E. Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 400-403.
- 128.** Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000; 59: 213-43.
- 129.** Kranke P, Apfel CC, Papenfuß T, Meyer F, Sefrin P, Roewer N. Influence of low-dose opioids for induction of inhalational anesthesia on postoperative nausea and emesis. *AINS* 1998; 33.
- 130.** Kucharczyk J, Harding RK. Regulatory peptides and the onset of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 289-93.
- 131.** Larsson S, Asgeirsson B, Magnusson J. Propofol-fentanyl anesthesia compared to thiopental-halothane with special reference to recovery and vomiting after pediatric strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 182-6.
- 132.** Lauder GR, Mcquillan PJ, Pickering RM. Psychological adjunct to perioperative antiemesis. *Br J Anaesth* 1995; 74: 266-70.
- 133.** Lebenbom MM, Pandit SK, Kothary SP, Randel GI, Levy L. Desflurane versus propofol anesthesia: a comparative analysis in outpatients. *Anesth Analg* 1993; 76: 936-41.
- 134.** Lengler R, Apfel CC, Schäfers B, Sefrin P, Roewer N. Hat präoperative Angst einen Einfluß auf postoperative Übelkeit und Erbrechen. *AINS* 1998; 33 [Suppl]: S268.
- 135.** Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 24S-32S.
- 136.** Leslie RA, Reynolds DJ, Andrews PL, Grahame Smith DG, Davis CJ, Harvey JM. Evidence for presynaptic 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> recognition sites on vagal afferent terminals in the brainstem of the ferret. *Neuroscience* 1990; 38: 667-73.
- 137.** Leslie RA, Shah Y, Thejomayen M, Murphy KM, Robertson HA. The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 279-88.

- 138.** Lindblad T, Beattie WS, Buckley DN, Forrest JB. Increased incidence of postoperative nausea and vomiting in menstruation woman. *Can J Anaesth* 1990; S78.
- 139.** Lindblad T, Forrest JB, Buckley DN, Beattie WS. Anaesthesia decreases a hormone mediated threshold for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1990; 70 [Suppl]: 90-90.
- 140.** Lonie DS, Harper NJ. Nitrous oxide anaesthesia and vomiting. The effect of nitrous oxide anaesthesia on the incidence of vomiting following gynaecological laparoscopy [published erratum appears in *Anaesthesia* 1986;41(10):1083]. *Anaesthesia* 1986; 41: 703-7.
- 141.** Löbmann U, Apfel CC, Lengler R, Kranke P, Roewer N. Pain increases postoperative nausea but not post-operative vomiting. *Anesth Analg* 1999; 88: 21.
- 142.** Martin TM, Nicolson SC , Bargas MS. Propofol anesthesia reduces emesis and airway obstruction in pediatric outpatients. *Anesth Analg* 1993; 76: 144-8.
- 143.** Matsuki N, Torii Y, Kaji T et al. Emetic responses of *sorex unguiculatus*. *Jikken Dobutsu* 1993; 42: 225-8.
- 144.** McCarroll SM, Mori S, Bras PJ, Saunder PR. The effect of gastric intubation and removal of gastric contents on the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1990; 70 [Suppl]: 262.
- 145.** McCollum JSC, Milligan KR. Forum - The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 1988; 43: 239-40.
- 146.** McKenzie R, Riley TJ, Tantisira B, Hamilton DL. Effect of propofol for induction and ondansetron with or without dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 15-20.
- 147.** McLintock TT, Aitken H , Downie CF, Kenny GN. Postoperative analgesic requirements in patients exposed to positive intraoperative suggestions. *Br J Anaesth* 1990; 301: 788-90.
- 148.** Mehler WR. Observations on the connectivity of the parvicellular reticular formation with respect to a vomiting center. *Brain Behav Evol* 1983; 23: 63-80.
- 149.** Melnick BM, Johnson LS. Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 982-4.
- 150.** Metter SE, Kitz DS, Young ML, Baldeck AM, Apfelbaum JL, Lecky JH. Nausea and vomiting after outpatient laparoscopy: incidence, impact on recovery room stay and cost. *Anesth Analg* 1987; 66: S116.
- 151.** Miller AD, Nonaka S, Jakus J. Brain areas essential or non-essential for emesis. *Brain Research* 1994; 647: 255-64.
- 152.** Miller AD, Wilson KJ. "Vomiting center" reanalyzed: an electrical stimulation study. *Brain Research* 1983; 270: 154-158.
- 153.** Miller LJ. Antiemetic potential of propofol. *Cancer Bull* 1993; 45: 189-90.
- 154.** Moote C, Mian R, Evans B, Hurst L, Katsiris, S. Propofol vs. Isoflurane for maintenance of general anaesthesia in

outpatient bilateral reduction mammo-  
plasty. *Can J Anaesth* 1997; 44 [5]: A73.

**155.** Morest, D. K. A study of the  
structure of the area postrema with Golgi  
methods. *Am J Anat* 1960; 107: 291-  
303.

**156.** Mowrey DB, Clayson DE. Motion  
sickness, gender, and psychophysics.  
*Lancet* 1982; 1: 655-657.

**157.** Möllhoff T, Burgard G, Prien T.  
Übelkeit und Erbrechen nach  
Laparoskopien bei gynäkologischen  
Eingriffen. *AINS* 1995; 30: 23-7.

**158.** Muir JJ, Warner MA, Offord KP,  
Buck CF, 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: 513-8.

**159.** Nelskyla K, Yli HA, Soikkeli A,  
Korttila K. Neostigmine with  
glycopyrrolate does not increase the  
incidence or severity of postoperative  
nausea and vomiting in outpatients  
undergoing gynaecological laparoscopy.  
*Br J Anaesth* 1998; 81: 757-60.

**160.** Nimmo WS. Effect of anaesthesia  
on gastric motility and emptying. *Br J  
Anaesth* 1984; 56: 29-35.

**161.** Nimmo WS, Heading RC, Wilson J,  
Prescott LF. Reversal of narcotic-  
induced delay in gastric emptying and  
paracetamol absorption by naloxone. *Br  
Med J* 1979; 2: 1189.

**162.** Niskanen M, Kari A, Nikki P et al.  
Prediction of outcome from intensive  
care after gastroenterologic emergency.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 587-  
93.

**163.** Oddby-Muhrbeck E, Jakobsson J,  
Anders-son L, Askergrén J. Post-

operative nausea and vomiting. A  
comparison between intravenous and  
inhalation anaesthesia in breast surgery.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 52-6.

**164.** Overdyk FJ, Harvey SC, Baldwin D,  
Rust P, Multani M, Marcell J.  
Individualized outcome feedback  
produces voluntary antiemetic  
prescribing practice changes. *J Clin  
Anesth* 1999; 11: 17-23.

**165.** Palazzo M, Evans R. Logistic  
regression analysis of fixed patient  
factors for postoperative sickness: a  
model for risk assessment. *Br J Anaesth*  
1993; 70: 135-40.

**166.** Palazzo MG, Strunin L.  
Anaesthesia and emesis. I: Etiology.  
*Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.

**167.** Papenfuß, T. Korreliert post-  
operatives Erbrechen bei  
Stabismusoperationen mit einem  
erhöhten Augenmuskeltonus? *AINS*  
1998; 33: 165-165.

**168.** Papenfuß T, Apfel CC, Schaefer  
WD, Kranke P, Goepfert C, Sefrin P,  
Roewer N. Is there a correlation between  
postoperative vomiting and increased  
extraocular muscle tone in strabismus  
surgery? *Br J Anaesth* 1998; 80 [Suppl.  
1]: A119.

**169.** Parkhouse J. The cure for  
postoperative vomiting. *British Journal of  
Anaesthesia* 1963; 35: 189-193.

**170.** Patel RI. Discharge criteria and  
post-anesthetic complications following  
pediatric ambulatory surgery. *J Post  
Anesth Nurs* 1988; 3: 114-7.

**171.** Patel RI, Hannallah RS. Anesthetic  
complications following pediatric  
ambulatory surgery: a 3-yr study.  
*Anesthesiology* 1988; 69: 1009-12.

- 172.** Pelchat ML, Rozin P. The special role of nausea in the acquisition of food dislikes by humans. *Appetite*. 1982; 3: 341-51.
- 173.** Philip B, McLeskey C, Chelly J, McKenzie R, Kovac R. Evaluation of dolasetron mesylate dose needed to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996; 85 [3A Suppl]: A37, A37.
- 174.** Purkis IE. Factors that influence postoperative vomiting. *Can Anaesth Soc J* 1964; 11: 335-353.
- 175.** Quinn AC, Brown JH, Wallace PG, Asbury AJ. Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting - still a problem. *Anaesthesia* 1994; 49: 62-5.
- 176.** Rabey PG, Smith G. Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 40S-5S.
- 177.** Ramsay TM, McDonald PF, Faragher EB. The menstrual cycle and nausea or vomiting after wisdom teeth extraction. *Can J Anaesth* 1994; 41: 798-801.
- 178.** Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, Merrick PM, Blackstock D, Popovic V. Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40: 927-33.
- 179.** Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999; 83: 104-17.
- 180.** Rosenberg MK, Bridge P, Brown M. Cost comparison: a desflurane-versus a propofol-based general anesthetic technique. *Anesth Analg* 1994; 79: 852-5.
- 181.** Rowley MP, Brown TC. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care* 1982; 10: 309-13.
- 182.** Rubin, A. and Winston, J. The role of the vestibular apparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine in man. *J Clin Invest* 1950; 29: 1261-1266.
- 183.** Runcie CJ, Mackenzie SJ, Arthur DS, Morton NS. Comparison of recovery from anaesthesia induced in children with either propofol or thiopentone. *Br J Anaesth* 1993; 70: 192-5.
- 184.** Salmenpera M, Kuoppamaki R, Salmenpera A. Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanaesthetic nausea? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 445-8.
- 185.** Scher CS, Amar D. Use of propofol for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis in oncology patients. *Can J Anaesth* 1992; 39: 170-2.
- 186.** Scholz, J. Pharmakologie und klinische Erfahrung mit Serotonin-(5HT<sub>3</sub>)-Rezeptorantagonisten. *AINS* 32, 626-628. 1997.
- 187.** Schreiner MS, Nicolson SC, Martin T, Whitney L. Should children drink before discharge from day surgery? *Anesthesiology* 1992; 76: 528-33.
- 188.** Sengupta P, Plantevin OM. Nitrous oxide and day-case laparoscopy: effects on nausea, vomiting and return to normal activity. *Br J Anaesth* 1988; 60: 570-3.
- 189.** Shende D, Mandal NG. Efficacy of ondansetron and metoclopramide for preventing postoperative emesis

following strabismus surgery in children. *Anaesthesia* 1997; 52: 496-500.

**190.** Sinclair D, Chung F. Postoperative nausea and vomiting: Can it be predicted? *Anesthesiology* 1998; 89: A51.

**191.** Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999; 91: 109-18.

**192.** Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF. Nausea and vomiting in the immediate postanesthetic period. *J Am Med Assoc* 1959; 170: 2072-2076.

**193.** Smith BL, Manford ML. Postoperative vomiting after paediatric adenotonsillectomy. A survey of incidence following differing pre- and postoperative drugs. *Br J Anaesth* 1974; 46: 373-8.

**194.** Snow J. On narcotism by the inhalation of vapours. 1848. Facsimile 1991. London, Royal Society of Medical Services Ltd.

**195.** Song D, White PF. Remifentanyl as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11: 364-7.

**196.** Sossai R, Johr M, Kistler W, Gerber H, Scharli AF. Postoperative vomiting in children. A persisting unsolved problem. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 206-8.

**197.** Splinter WM, MacNeil HB, Menard EA et al. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995; 42: 201-3.

**198.** Splinter WM, Roberts DJ, Rhine EJ, MacNeill HB, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting in children

after myringotomy. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995; 42: 274-6.

**199.** Tang J, Chen L, White PF et al. Recovery profile, costs, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 91: 253-61.

**200.** Tang J, Chen L, White PF et al. Use of propofol for office-based anesthesia: effect of nitrous oxide on recovery profile. *J Clin Anesth* 1999; 11: 226-30.

**201.** Thompson HJ. The management of post-operative nausea and vomiting. *J Adv Nurs* 1999; 29: 1130-6.

**202.** Thomsen KA, Terkildsen K, Arnfred I. Middle ear pressure variations during an-aesthesia. *Arch Otolaryngol* 1965; 82: 609-611.

**203.** Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH et al. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996; 76: 347-51.

**204.** Tracey JA, Holland AJ, Unger L. Morbidity in minor gynaecological surgery: a comparison of halothane, enflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1982; 54: 1213-5.

**205.** Tramèr MR, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 1996; 76: 186-93.

**206.** Tramèr 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. *Br J Anaesth* 1997; 78: 256-9.

**207.** Treisman M. Motion sickness: an evolutionary hypothesis. *Science* 1977; 197: 493-5.

**208.** Trepanier CA, Isabel L. Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 325-8.

**209.** Tryba M. Nausea and vomiting in the postoperative phase--how important are new treatment concepts? Editorial. *Anaesthesist* 1994; 43: 491-3.

**210.** Tryba M. Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase - welche Bedeutung haben neue Behandlungskonzepte? *Anaesthesist* 1994; 43: 491-3.

**211.** Turner DAB, Smith B. Evaluation of the combined effect of atropine and neostigmine on the lower oesophageal sphincter. *Br J Anaesth* 1985; 57: 956-959.

**212.** Tyers MB, Freeman AJ. Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Oncology* 1991; 49: 263-8.

**213.** Van den Berg AA, Halliday E, Lule EK, Baloch MS. The effects of tramadol on postoperative nausea, vomiting and headache after ENT surgery. A placebo-controlled comparison with equipotent doses of nalbuphine and pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 28-33.

**214.** Van den Berg AA, Honjol NM, Mphanza T, Rozario CJ, Joseph D. Vomiting, retching, headache and restlessness after halothane-, isoflurane- and enflurane-based anaesthesia. An analysis of pooled data following ear, nose, throat and eye surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 658-63.

**215.** Van den Berg AA, Honjol NM, Prabhu NVR et al. Analgesics and ENT Surgery. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38: 533-43.

**216.** Van den Berg AA, Lambourne A, Yazji NS, Laghari NA. Vomiting after ophthalmic surgery. Effects of intra-operative antiemetics and postoperative oral fluid restriction. *Anaesthesia* 1987; 42: 270-6.

**219.** Van den Berg AA, Lambourne A, Clyburn PA. The oculo-emetic reflex. A rationalisation of postophthalmic anaesthesia vomiting. *Anaesthesia* 1989; 44: 110-7.

**218.** Vanacker BF. The impact of nitrous oxide on postoperative nausea and vomiting after desflurane anaesthesia for breast surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1999; 50: 77-81.

**219.** Vance JP, Neill RS, Norris W. The incidence and aetiology of post-operative nausea and vomiting in a plastic surgical unit. *Br J Plast Surg* 1973; 26: 336-9.

**220.** Waldvogel HH. [Transdermal scopolamine for postoperative vomiting: a new form of premedication?]. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1983; 18: 258-60.

**221.** Waldvogel HH. Transdermales Scopolamin gegen postoperatives Erbrechen: eine neue Prämedikationsformel? *Anästh Intensivther Notf* 1983; 18: 258-260.

**222.** Waldvogel HH. *Antiemetische Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1995.

**223.** Warner LO, Rogers GL, Martino JD, Bremer DL, Beach TP. Intravenous Lidocaine reduces the incidence of

vomiting in children after surgery to correct strabismus. *Anesthesiology* 1988; 68: 618-21.

**224.** Watcha MF, Safavi FZ, McCulloch DA, Tan TSH, White PF. Effect of antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block on postoperative emesis in children. *Anesth Analg* 1995; 80: 713-7.

**225.** Watcha MF, Simeon RM, White PF, Stevens JL. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1991; 75: 204-9.

**226.** Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.

**227.** Weinstein MS, Nicolson SC, Schreiner MS. A single dose of morphine sulfate increases the incidence of vomiting after outpatient inguinal surgery in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 572-7.

**228.** Welters ID, Menges T, Graf M, Beikirch C, Menzebach A, Hempelmann G. Reduction of postoperative nausea and vomiting by dimenhydrinate suppositories after strabismus surgery in children. *Anesth Analg* 2000; 90: 311-4.

**229.** White PF, Shafer A. Nausea and vomiting: Causes and prophylaxis. *Semin Anesth* 6, 300-308. 1988.

**230.** Wiesner G, Schwürzer S, Hörauf K, Hobb-hahn J. Aufwachzeiten, Kreislaufverhalten und unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Sevofluran und Isofluran. *Anaesthesist* 1994; 43: 587-593.

**231.** Wiesner G, Schwürzer S, Hörauf K, Hobb-hahn J. Emergence times, haemodynamics, and adverse effects of sevoflurane and isoflurane: a phase III, open-label, randomised, comparative study. *Anaesthesist* 1994; 43: 587-93.

**232.** Wilkins JL, Hardcastle JD, Mann CV. Effects of neostigmine and atropine on motor activity of ileum, colon, and rectum of anaesthetized subjects. *Br Med J* 1970; 1: 793-795.

**233.** Williams AR, Hind M, Sweeney BP, Fisher R. The incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in patients exposed to positive intra-operative suggestions. *Anaesthesia* 1994; 49: 340-2.

**234.** Wilson R, Berridge J, Moss E, Powell D. A comparison of the effect of isoflurane and propofol on arterial carbon dioxide tensions following intracranial surgery. *Anaesthesia* 1993; 48: 955-7.

**235.** Woodhouse A, Mather LE. Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia* 1997; 52: 770-5.

**236.** Woods AM, Berry FA, Carter BJ. Strabismus surgery and postoperative vomiting: clinical observations and review of the current literature; a medical opinion. *Paediatr Anaesth* 1992; 2: 223-229.

**237.** Yentis SM, Bissonnette B. P6 acupuncture and postoperative vomiting after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 779-80.

**238.** Yentis SM, Bissonnette B. Ineffectiveness of acupuncture and droperidol in preventing vomiting following strabismus repair in children. *Can J Anaesth* 1992; 39: 151-4.

**239.** Young ML, Connahan TJ. Complications of outpatient anesthesia. *Sem Anesth* 1990; 68: 798-802.

**240.** Young ML, Kitz DS, Conahan TJ, Aukburg SJ, Lecky JH. Postoperative mood assessment in surgical outpatients: impact of vomiting and pain. *Anesthesiology* 1991; 75 [3 A]: A 5.

## **DANKSAGUNG/WIDMUNG**

Meine Dissertation widme ich in stetigem Andenken und von Herzen meinem Großvater Johann Mandel (geboren 07.06.1909 – gestorben 25.11.1992), der mich in meinem beruflichen Werdegang in allen Belangen stets unterstützte.

Die Autorin bedankt sich bei Frau Dr. med. Dörte Bassi (geborene Grundt) und Herrn Dr. med. Joachim Usadel für die freundliche Überlassung ihrer erhobenen Daten und insbesondere Herrn Privatdozent Dr. med. Christian C. Apfel für die ausgezeichnete Betreuung.