

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwissler

**Die Auswirkung von intraoperativer Hypotonie auf die Inzidenz von
postoperativer Übelkeit und Erbrechen in der Frühphase
(sog. early PONV)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Strinitz

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer
Mitberichterstatter: PD Dr. Gregor Iwan Kemming

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Jan Jedlicka

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2025

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Gender-Anmerkung	6
Zusammenfassung	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1. Definition von PONV, PDNV und POV	12
1.2. Pathophysiologie von PONV	12
1.3. Risikofaktoren für PONV	13
Patientenassoziierte Risikofaktoren	13
Narkoseassoziierte Risikofaktoren	15
Operationsassoziierte Risikofaktoren	17
PONV-Risikostratifizierung mit Scoring-Systemen	18
1.4. Klinische Bedeutung von PONV	20
1.5. Prophylaxe und Therapie von PONV	21
Medikamentöse Prophylaxe	22
Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe	26
Bedeutung der Infusionstherapie für das PONV-Risiko	26
1.6. Der Zusammenhang von intravasaler Hypovolämie, intestinaler Minderperfusion und PONV	28
Ursachen der intravasalen Hypovolämie	28
Die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen durch gastrointestinale Minderperfusion	28
PONV als Folge der intraoperativen Hypotonie	29
1.7. Hypotonie	30
Definition der Hypotonie	30
Komplikationen durch intraoperative Hypotonie	30
Intraoperatives Blutdruckmanagement	31
1.8. Hypothesen und Ziel dieser Arbeit	32
2. Methodik	33
2.1. Patientenkollektiv	33
Einschluss – und Ausschlusskriterien	33
2.2. Durchführung der Datenanalyse	35
Datengewinnung	35
Erfassung der Blutdruckwerte	37
Definition und Klassifizierung der Hypotonie	37

Dokumentation des Endpunktes PONV	38
2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung	40
Test auf Normalverteilung	40
Primäres Outcome early PONV	40
Propensity-Score-Matching	41
3. Ergebnisse	42
3.1. Datenbereinigung nach Einschluss – und Ausschlusskriterien	42
Abbildung 1: Flowchart-Diagramm zur Veranschaulichung der Einschluss - und Ausschlusskriterien.....	43
3.2. Demografische Daten.....	44
3.3. Häufigkeitsverteilung der Hypotonie	47
3.4. Inzidenz von Early PONV	48
Chi-Quadrat-Tests	48
3.5. Homogenitäten und Unterschiede zwischen den Studiengruppen im unkorrigierten Patientengut	49
Patientenalter und Body Mass Index.....	49
Geschlecht und ASA-Klassifikation.....	50
3.6. Propensitiy-Score-Matching.....	52
4. Diskussion	53
4.1. Der Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und PONV.....	53
Risiken der intraoperativen Hypotonie.....	53
Problematik der Grenzwertdefinition der intraoperativen Hypotonie	53
Die Auswirkung der intraoperativen Hypotonie auf das PONV-Risiko	54
Zielsetzung und Ausblick der Untersuchung.....	55
4.2. Kritische Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse der Datenanalyse	55
Primäres Outcome Early PONV	55
4.3. Limitationen	56
4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick	57
Literaturverzeichnis	59
Anhang	68
Tabellen zur Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Propensity-Score-Matching.....	68
Ethikvotum	71
Danksagung.....	73
Affidavit.....	74
Übereinstimmungserklärung.....	75
Publikationsliste.....	76

Gender-Anmerkung

Anmerkung. Der nachfolgende Text bezieht sich immer dann, wenn von „Patienten“ die Rede ist, auf Angehörige aller Geschlechter.

Zusammenfassung

Hintergrund. Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) tritt bei bis zu 30% der Allgemeinbevölkerung auf und stellt eine der häufigsten Komplikationen im Arbeitsumfeld des Anästhesisten dar. PONV beeinträchtigt nicht nur das Wohlbefinden der Patienten erheblich, sondern kann auch gravierende Komplikationen, einen erhöhten Therapieaufwand und höhere Gesundheitskosten nach sich ziehen. Als die gängigsten Risikofaktoren gelten das weibliche Geschlecht, der Nichtraucherstatus, PONV bzw. Reiseübelkeit in der Anamnese und die postoperative Therapie mit Opioiden. Über die Erforschung zusätzlicher Risikofaktoren wird versucht, das PONV-Risiko weiter zu senken und neue Präventionsstrategien zu etablieren.

Es ist bekannt, dass intraoperative Hypotonie an mehreren Organsystemen Schäden durch Minderperfusion verursacht und dass gastrointestinale Minderperfusion zu Übelkeit führen kann. Aus geburtshilflichen Untersuchungen ist der Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutdruckabfällen nach rückenmarksnahen Betäubungsverfahren und PONV erwiesen. Wir stellten die Hypothese auf, dass auch an narkotisierten Patienten die intraoperative Hypotonie einen Einfluss auf die Inzidenz von PONV hat.

Methoden. Die Untersuchung fand als retrospektive Datenanalyse an einem großen Patientenkollektiv statt und basierte auf den Narkoseprotokollen von Patienten, die sich in dem Zeitraum von 2018 bis 2019 am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München einem operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen. Die Patienten wurden anhand des Ausmaßes ihres Blutdruckabfalls in vier Studiengruppen eingeteilt: H50 (MAP < 50 mmHg), H60 (MAP < 60 mmHg), H70 (MAP < 70 mmHg) und die Gruppe H0 (keine Hypotonie bzw. MAP > 70 mmHg). Als Endpunkt wurde das Auftreten von early PONV in den ersten 6 Stunden postoperativ im Aufwachraum herangezogen. Neben den demografischen Basisdaten wurden weitere als PONV-Risikofaktoren bekannte Parameter ausgewertet und deren Verteilung in den unterschiedlichen Studiengruppen verglichen. Der Einfluss der intraoperativen Hypotonie auf die PONV-Inzidenz wurde mittels Chi-Quadrat-Tests untersucht. Zur Vermeidung verzerrender Effekte durch strukturelle Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurde ein Propensity-Score Matching

durchgeführt, nachdem relevante Einflussfaktoren mithilfe einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden.

Ergebnisse. Die Daten von 18.674 Patienten gingen nach den von uns definierten Einschlusskriterien in die Auswertung ein. Im Propensity Score Matching zeigte sich für alle Patienten der drei Hypotonie-Studiengruppen im Vergleich mit den ihnen zugeordneten Patienten ohne intraoperative Hypotonie eine signifikant höhere Inzidenz von PONV. Am deutlichsten unterschied sich die Inzidenz der Gruppe H50 und H0 (17,4% vs. 11%). Hier betrug die Odds Ratio 1,695 (99%CI: 1,265-2,271, $p < 0,001$). Das relative Risiko betrug 1,285 (99%CI 1,102-1,498, $p < 0,001$). Im Vergleich zwischen H60 und H0 (13,5% vs. 10,4%) betrug die Odds Ratio 1,346 (99%CI 1,1288-1,6049, $p < 0,001$) und das relative Risiko 1,1825 (99%CI 1,0665 – 1,3172, $p > 0,001$). Der Vergleich der Gruppen H70 und H0 (11,2% vs. 9,4%) ergab eine Odds Ratio von 1,2012 (99%CI 1,0260 – 1,4070, $p < 0,0027$) und ein relatives Risiko von 1,1236 (99%CI 1,013 – 1,2454, $p < 0,0027$).

Schlussfolgerungen. In allen Studiengruppen mit intraoperativer Hypotonie zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von early PONV verglichen mit den Patienten, deren Blutdruck stabil geblieben war. Somit konnte gezeigt werden, dass auch an einem gemischtgeschlechtlichen, heterogenen Patientenkollektiv von narkotisierten Patienten ein Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und einer erhöhten Inzidenz von early PONV besteht. Je niedriger der Blutdruck der Patientengruppe ausfiel, desto größer war die PONV-Inzidenz. Besonders in der Gruppe mit den niedrigsten Blutdruckwerten (MAP < 50 mmHg) fiel die PONV-Inzidenz signifikant höher aus. Die Therapie von intraoperativen Blutdruckabfällen und die Erhaltung der hämodynamischen Stabilität ist somit nicht nur zur Vermeidung von Endorganschäden essenziell, sondern kann auch protektiv gegen early PONV wirken.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart-Diagramm zur Veranschaulichung der Einschluss - und Ausschlusskriterien.....	43
Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der numerischen Parameter Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index im Gesamtkollektiv.....	44
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der numerischen Parameter Narkosezeit, Volumenbilanz, intraoperativer Blutverlust und Morphinäquivalenzdosis im Gesamtkollektiv	45
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, ASA-Klassifikation, Regionalanästhesie, Raucheranamnese, PONV-Anamnese, Intubation, totale intravenöse Anästhesie, PONV-Prophylaxe, Transfusion von Blutprodukten und PONV im Gesamtkollektiv	46
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Studiengruppen im Gesamtkollektiv.....	47
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von PONV im (unkorrigierten) Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen.....	49
Abbildung 7: Übersicht über die Verteilung des Geschlechts im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen.....	51
Abbildung 8: Übersicht über die Verteilung der ASA-Klassifikation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: prädiktive patientenbezogene Risikofaktoren für PONV	14
Tabelle 2: prädiktive narkoseassoziierte Risikofaktoren für PONV.....	15
Tabelle 3: Übersicht über die drei klinisch relevanten Scores zur individuellen Risikoabschätzung für PONV: Apfel-Score, POVOC-Score, PDNV-Score	20
Tabelle 4: Umrechnungsschema für Opioidanalgetika in Morphinäquivalenzdosis	36
Tabelle 5: Studiengruppeneinteilung anhand der Hypotoniegrenzwerte	38
Tabelle 6: Übersicht über die numerischen Parameter Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index im Gesamtkollektiv	44
Tabelle 7: Übersicht über die numerischen Parameter Narkosezeit, Volumenbilanz, intraoperativer Blutverlust und Morphinäquivalenzdosis im Gesamtkollektiv.....	45
Tabelle 8: Übersicht über die Vergleiche des Auftretens von PONV in den Studiengruppen mittels Chi-Quadrat-Test	49
Tabelle 9: Übersicht über die Verteilung des Patientenalters und des Body Mass Index im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen	50
Tabelle 10: Übersicht über die Verteilung der ASA-Klassifikation und des Geschlechts im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen	52
Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Studiengruppen nach Propensity Score Matching	52
Tabelle 12: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H50	68
Tabelle 13: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H60	69
Tabelle 14: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H70	70

Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
5-HT ₃ -Rezeptor	ligandengesteuerter Ionenkanal aus der Gruppe der Serotoninrezeptoren
ADH	antidiuretisches Hormon
ASA	American society of anaesthesiologists
ASA-Klassifikation	Risikostratifizierungssystem der ASA zur Abschätzung des perioperativen Risikos
AUC	Area under the curve
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CYP 450	Cytochrom P450 Enzyme
Early PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 6 Stunden
ERAS	Enhanced recovery after surgery
GCS	Glasgow Coma Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
Late PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen später als 6 Stunden postoperativ
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
Min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NuDESC	Nursing Delirium Screening Scale – Screeninginstrument für Delir
OINV	opioidinduzierte Übelkeit und Erbrechen
OR	Odds ratio
PCA	patientengesteuerte Analgesie
PDNV	postoperative Übelkeit und Erbrechen nach Entlassung aus dem Krankenhaus

PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen
POV	postoperative Übelkeit. Häufige Verwendung zur Beschreibung von PONV bei Kindern, die Übelkeit noch nicht gut äußern können.
POVOC-Score	Score zur Abschätzung des Risikos von postoperativem Erbrechen bei Kindern
RASS	Richmond Agitation Sedation Score - Skala zur Beurteilung der Sedierungstiefe
SAMBA	Society for ambulatory anaesthesia
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Definition von PONV, PDNV und POV

„Postoperative Nausea and Vomiting“, kurz PONV, ist eine der häufigsten narkoseassoziierten Komplikationen und beschreibt das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Würgen innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden nach Operationen und Narkosen [1]. Auch im deutschen medizinischen Sprachgebrauch wird der Begriff PONV üblicherweise verwendet. Zusätzlich wird unterschieden zwischen dem frühen, auch „early PONV“ genannten Auftreten innerhalb der ersten 6 Stunden, und dem späten, auch „late PONV“ genannten Auftreten später als 6 Stunden nach Narkoseende [2]. Darüber hinaus hat sich noch der Terminus „post-discharge nausea and vomiting“ (PDNV) eingebürgert. Damit ist Übelkeit, Erbrechen oder Würgen innerhalb von 48 Stunden nach Entlassung aus der Klinik gemeint. Durch den Einzug der „Enhanced Recovery Pathways after Surgery“ (ERAS) in den klinischen Alltag verstärkte sich in den letzten Jahren der Trend zu ambulanten Eingriffen, wodurch auch die Relevanz von PDNV als postoperatives Problem zunahm. Bei pädiatrischen Patienten wird in diesem Zusammenhang häufig der Begriff „post-operative vomiting“ (POV) verwendet. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder Übelkeit noch nicht zuverlässig verbal mitteilen können.

1.2. Pathophysiologie von PONV

Die Entstehung von PONV ist ein komplexes multifaktoriell bedingtes Geschehen, das auch nach dem heutigen wissenschaftlichen Stand noch nicht vollständig geklärt ist. Viele Erkenntnisse basieren auf tierexperimentellen Untersuchungen.

An der Entstehung von Übelkeit sind verschiedene Anteile des zentralen Nervensystems beteiligt: Zu den Ursachen zählen mechanische, chemische, inflammatorische und vegetative Reize sowie Impulse aus dem vestibulären und dem limbischen System. Das sogenannte Brechzentrum in der Medulla oblongata koordiniert den Reflexbogen, der zum Erbrechen führt. Dieses Zentrum wurde bisher noch nicht eindeutig identifiziert; es ist jedoch von einem komplexen Zusammenspiel von Anteilen der Area postrema und des Nucleus tractus solitarii in der Formatio reticularis auszugehen [3]. Die Chemorezeptoren-Triggerzone der Area postrema verfügt nicht über die Barriere der Blut-Hirn-Schranke und kommt somit direkt mit Substanzen aus der Blutbahn in Kontakt. Chemische Reize, wie zum Beispiel Opiode oder Chemotherapeutika, können hier zu einer sehr sensiblen Reaktion führen. Zum Nucleus tractus solitarii ziehen Efferenzen aus der Area postrema, dem vegetativen Nervensystem, dem limbischen System und

dem Gleichgewichtsorgan. Psychische Belastung und Emotionen wie Stress oder Ekel können über verschiedene Zentren im Frontalhirn, wie zum Beispiel den Inselkortex und die Amygdala, Übelkeit auslösen.

Bei operativen Eingriffen am Bauchraum können zudem mechanische und chemische Reize sowie inflammatorische Prozesse zu einer Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes führen. Serotonin bindet an die 5-HT₃-Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes. Über die vagalen Reflexbahnen im zentralen Nervensystem wird der Impuls fortgeleitet und triggert dort Übelkeit und Erbrechen [4].

Auf molekularer Ebene sind 5HT₃-Rezeptoren in Gastrointestinaltrakt und im zentralen Nervensystem, Dopamin-D₂-Rezeptoren, muskarinerge Acetylcholinrezeptoren, Corticosteroidrezeptoren im Nucleus tractus solitarii sowie der Substanz-P-Signalweg über Tachykinin- bzw. Neurokinin-1-Rezeptoren an der Entstehung von Übelkeit und Erbrechen beteiligt. Viele Antiemetika wirken über diese Signalkaskaden. Auch Histamin-H1-Rezeptorblocker haben einen antiemetischen Effekt [5].

Auf einen Patienten, der sich einem operativen Eingriff und einer Narkose unterzieht, wirken zahlreiche der oben beschriebenen Faktoren ein, die Übelkeit und Erbrechen verursachen können. Eine sichere Vorhersage über das Auftreten von PONV lässt sich nicht treffen. Es gibt jedoch Möglichkeiten zur Abschätzung des individuellen PONV-Risikos.

1.3. Risikofaktoren für PONV

In zahlreichen Untersuchungen wurden eine Reihe an prädiktiven Risikofaktoren für das Auftreten von PONV identifiziert. Einige davon sind patientenabhängig, andere werden durch äußere Umstände wie die Narkoseführung und das Operationsverfahren bedingt.

Patientenassoziierte Risikofaktoren

Als patientenbedingte relevante Risikofaktoren konnten das weibliche Geschlecht, die positive Anamnese für PONV, der Nichtraucherstatus, die positive Anamnese für Reiseübelkeit oder Kinetosen und das Alter identifiziert werden. Body-Mass-Index und ASA-Status haben keinen signifikanten Einfluss auf das PONV-Risiko [6].

Tabelle 1: prädiktive patientenbezogene Risikofaktoren für PONV

Risikofaktor	Odds Ratio
Weibliches Geschlecht	OR 2,57, 95% CI (2,32–2,84)
Positive PONV-Anamnese	OR 2,09, 95% CI (1,90–2,29)
Nichtraucherstatus	OR 1,82, 95% CI (1,68–1,98)
Reiseübelkeit/Kinetosen in der Anamnese	OR 1,77, 95% CI (1,55–2,04)
Alter	OR 0,88 pro Jahrzehnt, 95% CI (0,84–0,92)*

Anmerkung. Prädiktive patientenbezogene Risikofaktoren für das Auftreten von PONV bei Erwachsenen nach einer Metaanalyse von Apfel et al. [6]

*Nur bei Erwachsenen sinkt die PONV-Inzidenz altersabhängig, bei Kindern steigt sie ab dem 3. Lebensjahr an. Kinder unter 3 Jahren haben eine sehr geringe PONV-Inzidenz.

Weibliches Geschlecht

Bei Frauen tritt vom postpubertären bis zum postmenopausalen Lebensabschnitt PONV signifikant häufiger auf als bei Männern. In der frühen Adoleszenz und bei Patienten über 80 Jahren ist die Inzidenz von PONV bei den Geschlechtern annähernd gleich. Insgesamt stellt das weibliche Geschlecht den stärksten Prädiktor für PONV dar (OR 2,57). Inwiefern dabei der Hormonhaushalt eine Rolle spielt, ist noch nicht vollständig geklärt [7].

Positive Anamnese für PONV und Reiseübelkeit

Für erwachsene Patienten, die bereits in der Vergangenheit PONV oder eine schwere Reiseübelkeit gezeigt haben, besteht ein erhöhtes Risiko, diese Symptome erneut zu entwickeln [6]. Auch enge Blutsverwandte von Menschen mit positiver PONV-Anamnese haben ein erhöhtes Risiko [8]. So tritt bei Kindern, deren Eltern oder Geschwister diesbezüglich eine positive Anamnese haben, häufiger PONV auf [9]. Es konnte inzwischen eine genetische Disposition zu PONV in der kaukasischen Bevölkerung nachgewiesen werden, die auf zwei Nukleotidpolymorphismen basiert [10]. Neben der genetischen Disposition scheinen möglicherweise auch ethnische Aspekte eine Rolle zu spielen. In einer Studie an Frauen aus Südafrika trat signifikant mehr PONV bei Nicht-Afrikanerinnen als bei afrikanisch-stämmigen Patientinnen auf [11]. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Zusammenhang zwischen der ethnischen Abstammung und dem Risiko für PONV durch weitere Untersuchungen bestätigt wird.

Nichtraucherstatus

Es ist nicht genau geklärt, warum Raucher ein niedrigeres Risiko für PONV haben, auch wenn es einige Erklärungsansätze dafür gibt. Eine Hypothese ist die potenziell antiemetische Wirkung von Tabak. Auch eine

höhere Toleranz gegenüber emetogen wirksamen Substanzen durch die Adaptation an Nikotin wird diskutiert. Eine weitere Erklärung könnte auch die Induktion und Modifikation von CYP450-Isoenzymen durch Nikotin und im Tabakrauch enthaltene Substanzen sein. Dies könnte die Elimination von Narkotika beschleunigen und damit deren Wirkdauer verkürzen [12].

Alter

Bei Erwachsenen sinkt die PONV-Inzidenz mit zunehmendem Alter. Möglicherweise hängt dies damit zusammen, dass mit den Jahren die vegetative Reaktion weniger stark ausfällt. Das höchste PONV-Risiko besteht nach der Pubertät.

Bei Kindern dagegen wird PONV in der Altersgruppe unter drei Jahren nur sehr selten beobachtet. Da kleine Kinder Übelkeit oft noch nicht verbal kommunizieren können, beziehen sich die Untersuchungen in der Regel auf das Erbrechen, weshalb in diesem Zusammenhang oft von POV gesprochen wird. Erst bei einem Lebensalter von über drei Jahren steigt das PONV-Risiko dann kontinuierlich an und entspricht nach der Pubertät dem Risiko von jungen Erwachsenen [6, 13].

Weitere patientenassoziierte Risikofaktoren

Es gibt Hypothesen zu einem Zusammenhang zwischen PONV und Migräne, dem Body Mass Index und dem weiblichen Menstruationszyklus. Diese haben sich bisher jedoch noch nicht bestätigt [14-17].

Narkoseassoziierte Risikofaktoren

Volatile Anästhetika, die Dauer der Narkose, die postoperative Opioidgabe und die Verwendung von Lachgas haben sich als die wichtigsten prädiktiven narkoseassoziierten Risikofaktoren für PONV erwiesen [6].

Tabelle 2: prädiktive narkoseassoziierte Risikofaktoren für PONV

Risikofaktor	Odds Ratio
Volatile Anästhetika	OR 1,82, CI 95% (1,56-2,13)
Dauer der Narkose	OR 1,46 pro Stunde, CI 95% (1,30-1,63)
Lachgas	OR 1,45, CI 95% (1,06-1,98)
Postoperative Opioidgabe	OR 1,39, CI 95% (1,20-1,60)

Anmerkung. Prädiktive narkoseassoziierte Risikofaktoren für das Auftreten von PONV bei Erwachsenen nach einer Metaanalyse von Apfel et al. [6]

Volatile Anästhetika

Volatile Anästhetika wirken auf verschiedene Ionenkanäle im ZNS ein und können dort Übelkeit und Erbrechen auslösen, wobei die genauen Wirkmechanismen noch nicht verstanden sind [3]. Der Zusammenhang zwischen sämtlichen Inhalationsanästhetika und PONV scheint dosisabhängig zu sein. PONV tritt dann typischerweise innerhalb der ersten Stunden postoperativ auf (sogenanntes „Early PONV“) [18-20]. Unter den momentan verfügbaren volatilen Anästhetika ist Xenon mit dem höchsten PONV-Risiko assoziiert [21].

Bei einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol ist die Inzidenz von PONV deutlich niedriger als bei einer balancierten Anästhesie [22]. Ob dies daran liegt, dass volatile Anästhetika Übelkeit triggern oder Propofol einen antiemetischen Effekt hat, ist noch nicht ausreichend geklärt. Während Inhalationsanästhetika lange als eine der Hauptursachen von PONV in Verruf geraten waren, haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass sich das PONV-Risiko durch volatile Anästhetika gut mit einer medikamentösen Prophylaxe abfangen lässt. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zeigte sich eine gleichwertige Risikoreduktion bei einer Kombination von Inhalationsanästhetika und einer medikamentöse Single-Drug-Prophylaxe im Vergleich zur totalen intravenösen Anästhesie [23-25].

Dauer der Narkose bzw. der Operation

Sowohl Inhalationsanästhetika als auch postoperativ verabreichte Opiode haben eine dosisabhängige Korrelation zum Auftreten von PONV [18, 26]. Da mit zunehmender Dauer von Operation und Narkose auch der Bedarf an Anästhetika und Analgetika steigt, ist davon auszugehen, dass bei einer längeren Narkosedauer auch das PONV-Risiko zunimmt. Eine Operationsdauer von mehr als 60 Minuten bringt bereits ein erhöhtes PONV-Risiko mit sich [27]. Nach einer Metaanalyse von Apfel et al ergibt sich ein narkosezeitabhängiges erhöhtes PONV-Risiko mit einer OR von 1,46 pro Stunde Narkosezeit [6].

Postoperative Opiode

Opiode können über μ -Rezeptoren an der Area postrema Übelkeit triggern [3, 5]. Zudem wirken sie über μ -, δ - und κ -Rezeptoren auf das Gleichgewichtsorgan ein [28]. Außerdem können sie am Gastrointestinaltrakt durch eine Hemmung der Acetylcholinfreisetzung und eine Stimulation der μ -Rezeptoren die Darmmotilität reduzieren. Die daraus resultierende verzögerte Magenentleerung und gastrointestinale Distension führt zu einer Übelkeit auslösenden Serotoninfreisetzung [6]. Die Korrelation zwischen der postoperativen Gabe von Opioiden und PONV ist dosisabhängig [4, 26]. Morphin hat ein besonders starkes Potenzial, Übelkeit zu verursachen. Bei Verwendung einer Morphin-PCA („Patient Controlled Analgesia“) ohne ein begleitendes Antiemetikum zeigten 50% der Patienten innerhalb von 24

Stunden Übelkeit und Erbrechen [29]. Für opioidinduzierte Übelkeit in den ersten 72 Stunden postoperativ wird auch oft der Begriff OINV („Opioid Induced Nausea and Vomiting“) benutzt. OINV ist eine der Hauptursachen für eine ungeplante stationäre Behandlung nach einem ambulanten Eingriff [28].

Lachgas

Es besteht ein zeitabhängiger Zusammenhang zwischen der Anwendung von Lachgas und dem Auftreten von PONV. Nach einer Lachgaszufuhr von ca. 45 Minuten steigt die Risk Ratio für PONV um ca. 20% pro Stunde. Bei kürzerer Anwendungszeit wurde kein erhöhtes PONV-Risiko beobachtet [30]. Lachgas kann zur Entstehung von PONV beitragen, indem es auf Dopamin – und Opioidrezeptoren im ZNS und auf den Druck im Mittelohr einwirkt. Außerdem kann es sich in luftgefüllten Hohlräumen sammeln und so zu einer gastrointestinalen Distension führen [6]. Heutzutage wird Lachgas in Deutschland zunehmend seltener eingesetzt, nicht zuletzt aufgrund des Klimaschutzes [31].

Weitere anästhesieassoziierte Risikofaktoren

Es gibt mittlerweile Hinweise auf weitere anästhesieassoziierte Risikofaktoren. So ist das Risiko für postoperative Übelkeit nach der Antagonisierung von Muskelrelaxantien mit Cholinesterasehemmern höher als bei der Antagonisierung mit Sugammadex, vermutlich durch deren muskarinerge Effekte [32, 33]. Außerdem kommt es bei Patienten mit strikter Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz ab Mitternacht deutlich öfter zu PONV [34]. Auch bei einer präoperativen Wartezeit von mehr als 45 Minuten ist das PONV-Risiko erhöht [34, 35].

Zwischen dem präoperativen Angstlevel und PONV konnte nur ein schwacher Zusammenhang nachgewiesen werden [36]. Orhan-Sungur et al. postulierten 2008 eine Reduktion von PONV durch die Erhöhung der intraoperativen Sauerstoffzufuhr. Dies konnte in weiteren Folgeuntersuchungen jedoch nicht bestätigt werden [37].

Operationsassoziierte Risikofaktoren

Die Frage, welche Operationen mit einem erhöhten PONV-Risiko in Zusammenhang gebracht werden können, ist weiterhin Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Bisher konnte bei Cholezystektomien, laparoskopische Eingriffe, gynäkologische Eingriffe, bariatrische Eingriffe, Strabismus-Operationen, Tonsillektomien und Hals-Nasen-Ohren-Operationen ein erhöhtes PONV-Risiko festgestellt werden [6, 9, 38].

Dabei ist naheliegend, dass es bei Operationen im Bauchraum durch Manipulation an den Organen zu mechanischen Reizen auf den Gastrointestinaltrakt kommt. Besonders bei laparoskopischen Operationen kommt es zu einem erheblichen intraabdominellen Druckanstieg. Daneben spielen chemische Reize, wie etwa die inflammationsgetriggerte Serotoninausschüttung, eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Übelkeit. Das gehäufte Auftreten von PONV nach gynäkologischen Eingriffen kann neben den chemischen und mechanischen Effekten der Operation auf den Magen-Darm-Trakt auch dadurch erklärt werden, dass es sich bei dem Patientenkollektiv um Frauen handelt, die geschlechtsbedingt ein erhöhtes PONV-Risiko haben. Bei HNO-Eingriffen und Tonsillektomien wiederum kann sich Blut aus dem Rachenraum im Magen sammeln und Übelkeit verursachen.

PONV-Risikostratifizierung mit Scoring-Systemen

Um das individuelle PONV-Risiko besser abzuschätzen, wurden zahlreiche Risiko-Scores entwickelt. Im deutschen Sprachraum wird für Erwachsene meistens auf den sogenannten Apfel-Score zurückgegriffen. Daneben gibt es noch den Koivuranta-Score, den POVOC-Score aus der Kinderanästhesie und einen abgewandelten Apfel-Score für PDNV. Das individuelle PONV-Risiko kann in diesen Scores, abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren, zwischen 10% und 80% liegen. Die Sensitivität und Spezifität dieser Scores wird mit 65-70% angegeben. Auch wenn sie keine absolute Sicherheit bei der Vorhersage oder dem Ausschluss von PONV bieten, sind Risiko-Scores dennoch hilfreich dabei Risikopatienten zu identifizieren und durch eine geeignete Prophylaxe die Häufigkeit von PONV zu reduzieren. Es sollte deshalb standardmäßig vor jeder Narkose eine Evaluation des PONV-Risikos durchgeführt werden [6, 27, 38, 39].

Der Apfel-Score

In dem von Apfel et al. entwickelten Risikoscore werden zwischen 0 und 4 Punkten vergeben. Es gehen vier Risikofaktoren in die Berechnung ein: Nichtraucherstatus, weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese bzw. Neigung zu Kinetosen und postoperative Opioidapplikation. Ein Risikoscore von 0, 1, 2, 3, und 4 Punkten entspricht einem PONV-Risiko von 10%, 20%, 40%, 60% und 80%. Bei 0-1 Punkten spricht man von einem niedrigen Risiko, bei 2 Punkten von einem mittleren Risiko, bei 3-4 Punkten von einem hohen Risiko für PONV [39].

Der Koivuranta-Score

Der Score nach Koivuranta beinhaltet neben den vier im Apfel-Score enthaltenen Punkten noch die OP-Dauer von mehr als 60 Minuten als fünften Risikofaktor [27].

Der POVOC-Score (Postoperative Vomiting in Children-Score)

Da die Scores für erwachsene Patienten das POV-Risiko bei Kindern nicht suffizient abbilden, wurde von Eberhard et al. der POVOC-Score („Postoperative Vomiting in Children“) entwickelt. Als Risikofaktoren werden ein Alter von über drei Jahren, eine OP-Dauer von mehr als 30 Minuten, POV in der Anamnese des Kindes oder bei Eltern/Geschwistern und Tonsillektomien sowie Schiel-Operationen gewertet. Beim POVOC-Score können zwischen 0 und 4 Punkten vergeben werden. Ein Score von 0, 1, 2, 3 und 4 Punkten entspricht einem POV-Risiko von 9%, 10%, 30%, 55% und 70%.

Risikoscore für PDNV („Post-Discharge Nausea and Vomiting“)

PDNV tritt bei bis zu 37% aller Patienten nach der Entlassung nach ambulanten Eingriffen auf, meist in den ersten 48 Stunden [4, 40]. Eine verzögerte Latenz bis zu 7 Tagen ist möglich. Die Abgrenzung zu anderen Ursachen für Übelkeit und Erbrechen ist oft schwierig [41]. PDNV kann ein besonderes Problem darstellen, da im häuslichen Umfeld oft keine adäquate antiemetische Therapie zur Verfügung steht.

Für „Post-Discharge Nausea and Vomiting“ konnten ebenfalls von Apfel et al. ein Score mit fünf prädiktiven Risikofaktoren herausgearbeitet werden (siehe Abbildung 3)[4]. Der Risikoscore für PDNV überschneidet sich in drei Punkten mit dem Apfel-Score zur Risikoabschätzung von PONV (Weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, postoperative Opioidgabe). Es besteht eine Altersabhängigkeit von PDNV bzw. eine Häufung bei Personen unter 50 Jahren. Dies kann aber auch dem geschuldet sein, dass an dieser Altersgruppe mehr ambulante Eingriffe durchgeführt werden als an älteren Patienten. Das Auftreten von early PONV ist ebenfalls ein prädiktiver Faktor für PDNV. So haben Patienten, die bereits im Aufwachraum unter PONV leiden, ein dreifach erhöhtes Risiko, später auch PDNV zu entwickeln [4].

Übersicht über die klinisch relevanten Scores zur Risikoabschätzung für PONV

Tabelle 3: Übersicht über die drei klinisch relevanten Scores zur individuellen Risikoabschätzung für PONV: Apfel-Score, POVOC-Score, PDNV-Score

Apfel-Score		POVOC-Score		PDNV-Score	
Risikofaktor	Punkte	Risikofaktor	Punkte	Risikofaktor	Punkte
Weibliches Geschlecht	1	Alter > 3 Jahre	1	Weibliches Geschlecht	1
Nichtraucherstatus	1	OP-Dauer > 30 Minuten	1	Alter < 50 Jahre	1
PONV-Anamnese und/oder Neigung zu Reiseübelkeit	1	POV-Anamnese und/oder PONV-Familienanamnese	1	PONV-Anamnese und/oder Neigung zu Reiseübelkeit	1
Postoperative Opioidtherapie	1	Strabismus-Operation oder Tonsillektomie	1	Postoperative Opioidtherapie	1
				PONV im Aufwachraum	1
Gesamtzahl der möglichen Punkte	4	Gesamtzahl der möglichen Punkte	4	Gesamtzahl der möglichen Punkte	5

Individuelles PONV-Risiko			
Anzahl der Punkte im Risikoscore	Apfel-Score	POVOC-Score	PDNV-Score
0	10%	9%	7%
1	21%	10%	20%
2	39%	30%	28%
3	61%	55%	53%
4	79%	70%	60%
5	.	.	89%

Anmerkung. Diese Tabellen basieren auf dem Risikoscore nach Apfel für Erwachsene, dem POVOC-Score für Kinder und dem Risikoscore nach Apfel für PDNV bei erwachsenen ambulanten Patienten [4, 9, 39]. Der Koivuranta-Score wird in dieser Übersicht nicht berücksichtigt, da in Deutschland für die Risikoabschätzung beim Erwachsenen in der Regel der Apfel-Score herangezogen wird.

1.4. Klinische Bedeutung von PONV

In den letzten Jahrzehnten wurde das Thema PONV intensiv beforscht. Zum jetzigen Zeitpunkt sind zu diesem Thema fast 10.000 Publikationen erschienen. Dennoch ist PONV weiterhin ein ausgesprochen relevantes und noch nicht abschließend gelöstes Problem im klinischen Alltag. Ohne Maßnahmen zur Prophylaxe liegt die Inzidenz von PONV bei ca. 30%. Das individuelle PONV-Risiko einer Person ist sehr variabel und kann, je nach Risikofaktoren, zwischen 10% und 80% betragen [39]. Die Inzidenz von PDNV ist in etwa vergleichbar mit der von PONV und liegt bei etwa 37% [4]. Bei ca. 8 Millionen Anästhesieverfahren,

die in Deutschland jährlich durchgeführt werden, treten also hochgerechnet bis zu 2,4 Millionen PONV-Ereignissen pro Jahr auf [42].

Postoperative Übelkeit und Erbrechen zählt neben Schmerzen zu den Faktoren, die das Wohlbefinden der Patienten am meisten beeinträchtigen [43]. Bis zu 60 % aller Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, geben an, sich vor Übelkeit zu sorgen. PONV ist damit eine der häufigsten Ängste im Zusammenhang mit Operationen und Narkosen. [44, 45]. Es wird in aller Regel nicht mit der Operation, sondern mit der Anästhesie assoziiert und kann sich dementsprechend negativ auf die Zufriedenheit des Patienten mit der Narkose auswirken (OR 4,09, CI95%, 3,18–5,25) [46].

Neben den Beschwerden, die es bei den Patienten erzeugt, kann PONV auch gravierende medizinische Komplikationen nach sich ziehen. Schmerzen, Dehydratation und eine Erschwerung und Verzögerung der Nahrungsaufnahme können die Folge sein. Durch das Erbrechen kann es zur Aspiration oder zu Verletzungen des Gastrointestinaltraktes kommen. Frisch angelegte Darm-Anastomosen können durch PONV ebenso Schaden nehmen wie operative Bauchdeckenverschlüsse [42]. PONV kann sowohl eine längere Überwachung im Aufwachraum als auch eine längere stationäre Behandlungszeit erforderlich machen [47, 48]. Außerdem kann PDNV eine ungeplante stationäre Nachbehandlung nach einem ambulanten Eingriff zur Folge haben [49-51].

Alles in allem kann durch PONV und PDNV ein Behandlungsmehraufwand entstehen, der sich in erhöhten Kosten für Personal und Material niederschlägt. Aus gesundheitsökonomischer Hinsicht ist es daher sinnvoll, dies nach Möglichkeit zu verhindern. Zahlreiche Hochrechnungen belegen, dass die Kosten für eine medikamentöse PONV-Prophylaxe weit niedriger ausfallen als die Kosten, die durch die Behandlung von PONV und seinen Folgen entstehen [52-54].

1.5. Prophylaxe und Therapie von PONV

Die Senkung des PONV-Risikos hat einen so hohen Stellenwert, dass es mittlerweile zahlreiche Therapieempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur PONV-Prophylaxe gibt. Diese sollte idealerweise multimodal und auf den Patienten zugeschnitten sein [38, 55-59]. Viele Autoren raten dazu, die Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe vor allem bei Kindern großzügig zu stellen. Spätestens bei einem Score von 1-2 sollte eine medikamentöse Prophylaxe erfolgen, bei Hochrisikopatienten mit einem Score von 3-4 sollte zusätzlich eine TIVA in Erwägung gezogen werden [38, 60, 61].

Medikamentöse Prophylaxe

Das effektivste Mittel, um das Risiko von PONV zu reduzieren, ist eine medikamentöse Prophylaxe. Heutzutage sind die gängigsten Antiemetika preisgünstig verfügbar und gut erforscht, was die Anwendung relativ sicher macht. Oft werden mehrere Wirkstoffklassen miteinander kombiniert, um einen synergistischen Effekt zu erreichen. Als grobe Faustregel gilt, dass die Anwendung eines einzelnen Medikaments das PONV-Risiko um ca. 25% reduzieren kann. Eine doppelte Prophylaxe kann das PONV-Risiko um ca. 40%, eine Dreifachprophylaxe um ca. 60% senken. So lässt sich das PONV-Risiko auch bei Hochrisikopatienten auf ca. 10% reduzieren, aber leider nicht vollständig eliminieren [38, 42, 62].

Die wichtigsten Wirkstoffklassen sind 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Dopamin D₂-Antagonisten, Glukokortikoide, Antihistaminika, Anticholinergika und Neurokinin-Rezeptorantagonisten. Bei der Kombination von antiemetisch wirksamen Medikamenten hat sich nach einer großen Metaanalyse bei Erwachsenen die Kombination aus Ondansetron und Droperidol als sehr effektiv erwiesen, bei Kindern die Kombination aus Ondansetron und Dexamethason [63].

Wenn PONV auftritt, ist eine antiemetische Therapie nötig, die in diesem Zusammenhang oft als „Rescue Medication“ bezeichnet wird. Es ist ratsam, eine schnell wirksame und idealerweise intravenöse Darreichungsform zu verwenden, da die orale Medikamenteneinnahme bei Übelkeit und Erbrechen oft nicht möglich ist. Tritt PONV innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ auf und wurde vorher bereits eine medikamentöse Prophylaxe verabreicht, wird ein Medikament aus einer anderen Wirkstoffklasse als „Rescue Medication“ empfohlen. Tritt PONV erst später als 6 Stunden postoperativ auf, kann die Gabe des primär prophylaktisch verabreichten Antiemetikums wiederholt werden. Neben PONV sollten auch andere Ursachen für Übelkeit und Erbrechen nicht übersehen werden, z.B. Dehydratation, Blutansammlungen im Rachen, gastrointestinale Obstruktion etc. [38, 64].

Für die Prävention von PDNV nach ambulanten Eingriffen empfiehlt sich eine medikamentöse Prophylaxe mit einem langwirksamen Präparat. Außerdem ist es von Vorteil, wenn die Patienten ein schnell wirkendes Antiemetikum als „Rescue Medication“ an die Hand bekommen [64].

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

5-HT₃-Rezeptorantagonisten oder auch Serotoninrezeptorantagonisten gelten als Goldstandard für die PONV-Prophylaxe und als Rescue-Medikation. Sie wirken auf 5-Hydroxytryptamin₃-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt und im ZNS. Sie sind in intravenöser, oraler und transdormaler Darreichungsform erhältlich. Ondansetron kann das PONV-Risiko um 25% reduzieren und ist damit ähnlich potent wie Dexamethason oder Droperidol [65, 66]. Granisetron hat bei gleicher Potenz eine noch längere Wirkdauer

als Ondansetron. Neuere 5-HT₃-Rezeptorantagonisten der zweiten Generation wie Ramosetron, Tropisetron und Palonosetron sind durch ihre größere Rezeptoraffinität noch potenter. Palonosetron bindet allosterisch an den Rezeptor, hat eine sehr lange Halbwertszeit von bis zu 40 Stunden und wirkt außerdem hemmend auf die Neurokinin-1-Rezeptoren [38, 67]. Aufgrund seiner guten Verfügbarkeit und dem gut bekannten Nebenwirkungsprofil wird heutzutage Ondansetron am häufigsten eingesetzt. Der beste Zeitpunkt der prophylaktischen Gabe von Ondansetron für eine optimale Wirkungsentfaltung ist kurz vor dem Narkoseende. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Obstipation, erhöhte Leberwerte und QT-Zeit-Verlängerung treten relativ selten auf. Dennoch sollte die Indikation für 5-HT₃-Rezeptorantagonisten bei Patienten mit Long-QT-Syndrom oder einer Kombination mit weiteren QT-Zeit-verlängernden Substanzen kritisch gestellt werden [38]. Es gibt einige relevante Medikamenteninteraktionen. CYP2D6-Inhibitoren wie beispielsweise Haloperidol können die Plasmakonzentration von 5HT₃-Antagonisten erhöhen. Serotonin-Reuptake-Inhibitoren können durch ein erhöhtes Serotoninlevel die Wirkung von 5HT₃-Rezeptorantagonisten beeinträchtigen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Tramadol und 5HT₃-Rezeptorantagonisten kann es zu einer gegenseitigen Hemmung und zu einer Wirkungsreduktion beider Medikamente kommen, da Tramadol unter anderem eine Serotoninfreisetzung am Rückenmark bewirkt [28].

Glukokortikoide

Über die genaue antiemetische Wirkungsweise von Glukokortikoiden ist auf molekularer Ebene noch wenig bekannt. Möglicherweise kommt es durch die antiinflammatorische und antiödematöse Wirkung an den Steroidrezeptoren auch zu einer Hemmung der Serotoninrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und im ZNS. Dexamethason hat sich als ein potentes Mittel zur PONV-Prophylaxe innerhalb der ersten 24 Stunden erwiesen, wobei es keinen Unterschied in der Wirkung bei einer Dosierung im Bereich zwischen 4 und 10 mg zu geben scheint [4, 68]. Viele Therapieempfehlungen, eine der bekanntesten die SAMBA-Empfehlung („Society for Ambulatory Anaesthesia“), befürworten die Gabe von 4 mg Dexamethason i.v. als PONV-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten [38]. Auch in der Kinderanästhesie gibt es zahlreiche Empfehlungen für Dexamethason [60, 61]. Es gibt außerdem Hinweise, dass Glukokortikoide den postoperativen Opioidverbrauch senken können [69].

Als Nebenwirkungen kommen eine Immunsuppression, Wundheilungsstörungen und Entgleisungen des Blutzuckers in Betracht. Eine Einzeldosis Dexamethason führt allerdings noch nicht zu einem häufigeren Auftreten von postoperativen Infektionen oder Wundheilungsstörungen. Postoperativ werden jedoch moderat erhöhte Blutzuckerwerte bei Nicht-Diabetikern festgestellt. Ob Dexamethason bei Diabetikern zu gravierenden Blutzuckerentgleisungen führt, ist nicht eindeutig geklärt. Aufgrund der potenziellen

Nebenwirkungen sind Glukokortikoide bei Diabetikern und Immunsupprimierten wenn möglich zu vermeiden [70, 71].

Dopamin-Rezeptorantagonisten

Dopamin-Rezeptorantagonisten bewirken durch Hemmung der Adenylatzyklase eine Senkung der cAMP-Konzentration in den Zellen der Area postrema und des Nucleus tractus solitarii. Neben den D₂-Rezeptoren wirken sie auch auf die D₃-Rezeptoren. Droperidol und Metoclopramid sind die bekanntesten Vertreter unter den als Antiemetika eingesetzten Dopamin-Rezeptorantagonisten. Antiemetisch und prophylaktisch gegen PONV wirksam sind auch das Neuroleptikum Haloperidol und das Antidepressivum Amisulprid [72, 73].

Metoclopramid (MCP) besitzt neben der dopaminergen Wirkung im ZNS auch eine prokinetische Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt durch die antagonistische Wirkung an D₂-Rezeptoren und die agonistische Wirkung an 5-HT₄-Rezeptoren. Es besitzt eine hohe Wirksamkeit zur PONV-Prophylaxe nach Eingriffen unter Allgemeinanästhesie und bei Kaiserschnitten unter Regionalanästhesieverfahren [74, 75]. Droperidol führte zu einer relativen Risikoreduktion von PONV um 35% innerhalb der ersten Stunden bzw. um 20% innerhalb des ersten postoperativen Tages. In Metaanalysen zur PONV-Prophylaxe erwies es sich als noch potenter als Metoclopramid und als vergleichbar potent wie Ondansetron oder Dexamethason [65, 76].

Dopamin-Rezeptorantagonisten können extrapyramidale Nebenwirkungen, eine QT-Zeit-Verlängerung, Herzrhythmusstörungen und im Extremfall Torsade-de-Pointes-Tachykardien hervorrufen. Droperidol wurde 2001 wegen schwerwiegender Nebenwirkungen vorübergehend in Deutschland vom Markt genommen. Dabei handelte es sich um maligne Herzrhythmusstörungen und Todesfälle, die bei psychiatrisch vorerkrankten Patienten unter hohen Dosierungen aufgetreten waren. Es ist bekannt, dass Droperidol dosisabhängig zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, wobei unter den niedrigen Dosen, wie sie üblicherweise zur PONV-Prophylaxe verwendet werden, keine malignen Rhythmusereignisse beobachtet werden [77-79]. Extrapyramidale Nebenwirkungen treten unter niedrigen Dosierungen ebenfalls nur selten auf. Bei Patienten mit Dopaminstoffwechselstörungen wie Parkinsonerkrankungen oder Restless-Legs-Syndrom sind Dopaminrezeptorantagonisten dennoch streng kontraindiziert [3].

Anticholinergika

Anticholinergika wirken als postsynaptische muskarinerge Acetylcholin-Rezeptorblocker im parasympathischen Nervensystem. Transdermales Scopolamin wird nicht nur zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt, sondern hat sich auch als effektiv zur Prophylaxe von PONV erwiesen. Da das

Nebenwirkungsprofil von Anticholinergika jedoch bedenklich ist, kommen zur primären PONV-Prophylaxe oft andere Antiemetika zum Einsatz. Neben Mundtrockenheit können Sehstörungen, Sedierung, ein zentrales anticholinerges Syndrom und Verwirrtheit auftreten, wobei die beiden Letztgenannten vor allem geriatrische Patienten betreffen. Im Zusammenhang mit Scopolamin zur PONV-Prophylaxe wurden an Nebenwirkungen bei insgesamt sehr heterogener Datenlage bisher jedoch nur Mundtrockenheit und vereinzelt Sehstörungen beobachtet [66, 80, 81]. Die transdermale Anwendung von Scopolamin bietet zudem den Vorteil der langen Wirkdauer [82].

Antihistaminika

Antihistaminika gehören zu den ältesten, erprobtesten und kostengünstigsten Medikamenten, die zur Therapie von Übelkeit eingesetzt werden. Neben der Wirkung auf die H1-Rezeptoren scheint es ebenso eine leichte anticholinerge Wirkung zu geben. Dimenhydrinat, das gängigste Präparat, kann intravenös, oral und rektal appliziert werden. Die antiemetische Wirkung von Antihistaminika ist etwas weniger stark als die der anderen Wirkstoffklassen [3]. Allerdings reduziert sich sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen das PONV-Risiko. Relevante Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Mundtrockenheit und Harnverhalt treten nur selten auf [83].

Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten

Tachykinin-Rezeptorantagonisten oder auch Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten haben mit 24 bis zu 48 Stunden eine lange Wirkdauer. Neben dem oral verfügbaren Aprepitant gibt es mit Fosaprepitant eine parenterale Applikation. Aprepitant zeigt sich in der PONV-Prävention als effektiver als Ondansetron, gleich effektiv wie Palonosetron und in Monotherapie gleich effektiv wie eine Kombination mehrerer Antiemetika anderer Wirkstoffklassen [66, 84, 85]. Aufgrund der hohen Kosten werden sie in vielen Kliniken noch als Reserveantiemetikum eingesetzt. Sie gewinnen jedoch wegen ihrer langen Wirkdauer und ihrer Effektivität in der Therapie von Chemotherapie-induzierter Übelkeit zunehmend an Bedeutung. Auch zur Therapie von PDNV bei ambulanten Patienten können sie eine interessante Option sein.

Bedeutung der multimodalen Schmerztherapie für die Senkung des PONV-Risikos

Eine multimodale Schmerztherapie mit Nicht-Opioidanalgetika und Regionalanästhesieverfahren kann den Opioidverbrauch deutlich reduzieren. Durch beide Maßnahmen lässt sich das PONV-Risiko jeweils um ca. 20% senken [23-25, 42, 86-90]. Auch die Alpha-2-Rezeptoragonisten Dexmedetomidin und Clonidin sowie die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin können nachweislich zur Senkung des perioperativen Opioidverbrauchs und damit zur Verringerung des PONV-Risikos beitragen [91-96]. Zwei neuere Metaanalysen konnten zeigen, dass auch das Benzodiazepin Midazolam unabhängig vom Zeitpunkt der

Gabe die Inzidenz von PONV senkt. Möglicherweise erweist sich der anxiolytische Effekt als protektiv gegen die stressbedingte Übersäuerung des Magens und die Verzögerung der gastrointestinalen Passage [97, 98].

Nicht-medikamentöse Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe

Akupunktur

Die Akupunktur des Perikard-6-Punktes am Handgelenk zeigte eine gleichwertige PONV-Risikoreduktion wie eine medikamentöse Single-Drug-Prophylaxe. Im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung senkt eine Akupunktur oder Akupressur an P6 das Risiko für PONV signifikant [99]. Eine Cochrane-Analyse zeigte eine signifikant größere Risikoreduktion durch die Kombination einer medikamentösen Prophylaxe in Kombination mit der P6-Akupunktur im Vergleich zu einer isolierten medikamentösen Prophylaxe [100]. Auch eine Akupressur dieses Punktes senkt das Risiko für PONV. Akupressurbänder bieten den Vorteil, dass sie auch außerklinisch einfach in der Anwendung sind [101].

Aromatherapie

Mehrere Metaanalysen ergaben für die Aromatherapie, Ingwerprodukte und Isopropylalkohol keine Überlegenheit gegenüber einem Placebo. Allerdings forderten Patienten, die eine Aromatherapie erhalten hatten, seltener eine „Rescue Medication“ gegen Übelkeit an [102, 103].

Weitere nicht-medikamentöse Maßnahmen

Das Kauen von Kaugummi bei PONV im Aufwachraum erwies sich in einer Pilotstudie als nicht weniger effektiv als eine medikamentöse Therapie mit Ondansetron. Allerdings tolerierten manche Probanden wegen ihrer Übelkeit den Kaugummi nicht [104]. Für Suggestionstherapie und Hypnose ließ sich keine Risikoreduktion von PONV nachweisen [105].

Bedeutung der Infusionstherapie für das PONV-Risiko

Lange präoperative Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz kann zu einem Flüssigkeitsdefizit führen und ein erhöhtes PONV-Risiko nach sich ziehen[34]. Eine wichtige Maßnahme zur Senkung des PONV-Risikos ist deshalb neben der Vermeidung unnötig langer Nüchternheitsperioden eine adäquate Flüssigkeitszufuhr. Untersuchungen zeigen eine geringere Inzidenz von PONV nach einem präoperativem Loading mit Infusionsflüssigkeit [106, 107]. Eine Metaanalyse von Apfel et al. aus dem Jahr 2012 zeigte, dass im Vergleich zu einem restriktiven Infusionsregime die zusätzliche Zufuhr von kristalloiden Infusionslösungen zu einer Risikoreduktion von PONV und zu einem geringeren Bedarf an Antiemetika führte [108]. Dieses

Ergebnis wurde durch eine Cochrane-Datenanalyse von 2020, die 38 Studien und über 4000 Patienten einschloss, bestätigt [109].

Metaanalysen zum Vergleich von kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen zeigten keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich des PONV-Risikos. Lediglich bei einer Operationsdauer von mehr als drei Stunden konnten kolloidale Infusionslösungen das Risiko von PONV stärker reduzieren als kristalloide Infusionslösungen [110, 111]. Der Gebrauch von synthetischen kolloidalen Infusionslösungen wurde jedoch in den letzten Jahren in Deutschland zunehmend streng reglementiert. Aktuell ist Hydroxyethylstärke unter Beachtung der Kontraindikationen nur zur Therapie von akuten Blutverlusten, die durch kristalloide Infusionslösungen allein nicht zu kompensieren sind, zugelassen.

Insgesamt kamen in den oben genannten Untersuchungen unterschiedliche Volumensubstitutionsschemata zum Einsatz, die zum Teil erheblich voneinander abwichen. Das substituierte Volumen an kristalloider Infusionslösung betrug in den Interventionsgruppen zwischen 10 und 30 ml pro kg Körpergewicht. In den Kontrollgruppen war das Volumen in der Regel geringer, es wurde oft auf nicht-kristalloide Infusionslösungen zurückgegriffen oder eine Infusionstherapie unterblieb vollständig. Zudem waren die Begriffe Hypotonie und Hypovolämie nicht eindeutig definiert. Obwohl sich dies erschwerend auf die Vergleichbarkeit der oben genannten Untersuchungen auswirkt, zeigen sie eine klare PONV-Risikoreduktion durch ein großzügiges Volumenmanagement. Viele Autoren positionieren sich deshalb gegen eine restriktive Flüssigkeitszufuhr im Hinblick auf das PONV-Risiko [38, 64, 112].

Auf der anderen Seite gibt es auch Gründe für ein restriktives Volumenmanagement. Eine Volumenüberladung kann zu Komplikationen wie kardialer Dekompensation oder Wundheilungsstörungen führen. Bei bauchchirurgischen Eingriffen wurde ein restriktives Volumenmanagement mit einer geringeren Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht [113].

Nach der S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen von 2020 soll bei periinterventionellen Patienten eine Volumenersatztherapie erfolgen, für die primär kristalloide Vollelektrolytlösungen geeignet sind. Präoperativ entstandene Flüssigkeitsdefizite sollen nach Möglichkeit präoperativ ausgeglichen werden. Zur Erkennung des Volumenmangels empfiehlt sich neben der klinischen Beurteilung das Passive Leg Raise-Manöver, laborchemische Parameter sowie die Echokardiografie. Bei Risikopatienten und – Operationen wird zur zielgerichteten Volumentherapie ein invasives Monitoring mit flussbasierten und dynamischen Parametern empfohlen [114].

1.6. Der Zusammenhang von intravasaler Hypovolämie, intestinaler Minderperfusion und PONV

Ursachen der intravasalen Hypovolämie

Eine intravasale Hypovolämie kann auf verschiedene Weise zustande kommen. Im perioperativen Setting kommt es durch lange Nüchternheitsphasen und abführende Maßnahmen häufig zu einer Dehydratation. Auch durch Blut- und Flüssigkeitsverluste oder durch Umverteilungsprozesse, wie zum Beispiel durch einen vasodilatationsbedingten Abfall des peripheren Widerstandes bei rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren, kann es zu einem absoluten oder relativen intravasalem Volumenmangel kommen.

Die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen durch gastrointestinale Minderperfusion

Gastrointestinale Minderperfusion durch Hypovolämie und Hypotonie

Der Entstehungsmechanismus von Übelkeit und Erbrechen durch intravasale Hypovolämie ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass es durch eine Minderperfusion im Splanchnikusgebiet zu einer Aktivierung von Serotoninrezeptoren kommt, die auf zentraler Ebene zu Übelkeit führt [108]. Neben der durch einen intravasalen Volumenmangel ausgelösten Minderperfusion kann auch ein anderweitig ausgelöster Blutdruckabfall eine gastrointestinale Durchblutungsstörung verursachen. Beides führt zu einer Minderperfusion und es bleibt zu vermuten, dass wahrscheinlich beides eine gleichartige Kaskade von Mediatoren auslöst, die zu Übelkeit und Erbrechen führt.

Des Weiteren wird als Ursache für die Entstehung von Übelkeit die Aktivierung des Bezold-Jarisch-Reflexes und die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons ADH diskutiert.

Der Bezold-Jarisch-Reflex

Bei einem intravasalen Volumenmangel kommt es zu einem komplexen Zusammenspiel von aktivierenden und kardiainhibitorischen Reflexen. Zunächst führt die Sympathikusaktivierung zu einer reflektorischen Tachykardie und einer Erhöhung des peripheren vaskulären Widerstandes. Dadurch kann der Blutdruck vorerst aufrechterhalten werden. Mit abnehmender Wirkung des Sympathikotonus kommt es dann zu Hypotonie und Bradykardie. Ursächlich ist vermutlich ein kardiainhibitorischer Reflex, der durch eine starke Dehnung des linken Ventrikels oder durch Hypoxie ausgelöst wird. Es kommt zu einem Abfall der Herzfrequenz und einer Abnahme des peripheren Widerstands. Dieser paradoxe Reflex wird als Bezold-Jarisch-Reflex bezeichnet. Seine Rolle ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt Theorien, dass er als

Kompensationsmechanismus bei schweren Blutverlusten dient, den Sauerstoffverbrauch des Herzens senkt oder als Gegenspieler des Barorezeptorreflexes auf die Blutdruckregulation einwirkt [115]. An seiner Vermittlung sind vermutlich Serotoninrezeptoren beteiligt. Die könnte als Erklärungsansatz dafür dienen, dass Serotonin-Rezeptorantagonisten Blutdruckabfällen entgegenwirken, die durch eine intravasale Hypovolämie oder eine Umverteilung des Blutvolumens durch rückenmarksnahe Betäubungsverfahren bedingt sind [116, 117].

In einer tierexperimentellen Studie von White et al. kompensieren Hasen eine künstlich durch Blutverlust erzeugte intravasale Hypovolämie besser, wenn sie vorher Granisetron, einen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, erhalten hatten. Die reaktive Bradykardie und Hypotonie waren deutlich weniger ausgeprägt als in der Kontrollgruppe, bei der ein Bolus Kochsalzlösung injiziert wurde [116]. Eine Untersuchung an Patienten über 65 Jahren zeigte, dass nach der Narkoseeinleitung seltener Blutdruckabfälle auftreten, wenn zuvor Ondansetron verabreicht wurde [118]. Diese Ergebnisse konnten in einer Metaanalyse bestätigt werden, waren aber nur an schwangeren Patientinnen, die eine Spinalanästhesie zur Kaiserschnittentbindung erhielten, signifikant. Hier traten seltener Blutdruckabfälle auf und der Katecholaminbedarf war geringer nach einer vorangegangenen Injektion von Ondansetron [119, 120].

Antidiuretisches Hormon

Möglicherweise spielt bei der Entstehung von Übelkeit durch Hypovolämie auch das antidiuretische Hormon (ADH) eine Rolle. Bei Blutdruckabfällen kann eine Ausschüttung von ADH die Folge sein. Es wird vermutet, dass ADH im zentralen Nervensystem unter anderem emetisch wirken kann. Tierexperimentell und in Untersuchungen an Menschen wurden bei sich erbrechenden Individuen erhöhte ADH-Spiegel festgestellt [108].

PONV als Folge der intraoperativen Hypotonie

Die meisten Untersuchungen zu PONV im Zusammenhang mit intraoperativen Blutdruckabfällen kommen bisher aus dem Bereich der Geburtshilfe, wo es häufig zu Blutdruckabfällen im Rahmen von rückenmarksnahen Betäubungsverfahren kommt. Eine Untersuchung von George et al. zeigte, dass eine prophylaktische Gabe von Vasopressoren sowohl die Inzidenz von intraoperativen Hypotonien als auch die Inzidenz von PONV senkt [121]. In einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2020 bestätigte sich, dass sich durch eine Reduktion der Inzidenz intraoperativer Blutdruckabfälle auch die Inzidenz von PONV reduziert [122].

Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen über den Zusammenhang von Hypotonie und PONV am narkotisierten Patienten in Form von retrospektiven Studien an kleinen, teil selektiven Patientengruppen [123]. Eine Untersuchung an 247 Thyroidektomie-Patienten aus dem Jahr 2021 zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutdruckabfällen und PONV, wobei der intraoperative Blutdruckabfall als Area under the curve (AUC) bezogen auf den systolischen Ausgangsblutdruckwert vor Narkoseeinleitung definiert wurde [124]. Pusch et al. konnten eine um 24% erhöhte Inzidenz für early PONV feststellen, wenn der systolische Blutdruck im Rahmen der Narkoseeinleitung um mehr als 35% des Ausgangswertes gefallen war [125]. Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie konnte bei Patientinnen mit orthostatischer Dysregulation (definiert durch einen Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20% des Ausgangswertes im Rahmen eines präoperativ durchgeführten Schellong-Tests) eine 36,5% erhöhte PONV-Inzidenz nachweisen [126]. Beide Untersuchungen wurden an Patientinnen der Risikokategorie ASA 1 und 2 durchgeführt, die sich einer elektiven gynäkologischen Operation unterzogen und deren Risikoprofil für PONV in Bezug auf Alter und Geschlecht nicht dem der Allgemeinbevölkerung entspricht.

1.7. Hypotonie

Definition der Hypotonie

Unter Hypotonie versteht man allgemein einen Blutdruckabfall bzw. niedrige Blutdruckwerte über einen längeren Zeitraum. Nach der WHO-Definition liegt eine Hypotonie vor, wenn der systolische Druck niedriger als 90 mmHg und der diastolische Druck niedriger als 60 mmHg ist.

Der Begriff der intraoperativen Hypotonie ist weder durch Grenzwerte noch durch ein Zeitfenster genau definiert [127]. In einer Untersuchung von Bijker et al., die 130 Publikationen zum Thema intraoperative Hypotonie einschließt, finden sich 140 unterschiedliche Definitionen der Hypotonie. Je nachdem, wie hoch oder niedrig der Grenzwert angesetzt wird, schwankt hierbei die Inzidenz zwischen 5 und 99% [128]. Zu den am häufigsten verwendeten Hypotonie-Definitionen zählen ein Abfall des systolischen Blutdrucks auf einen Wert unter 80 mmHg oder um mehr als 20% des Ausgangswerts, sowie der Abfall des systolischen Drucks auf einen Wert unter 100 mmHg oder unter 30% des Ausgangswertes.

Komplikationen durch intraoperative Hypotonie

Die Intraoperative Hypotonie kann unterschiedliche Ursachen haben, etwa einen absoluten oder relativen Volumenmangel, Lagerungsänderungen, mechanische oder medikamentöse Einflüsse. Als Folge kann eine Minderperfusion in verschiedenen Organsystemen und eine Reihe von Komplikationen und Endorganschäden auftreten, vor allem wenn der Blutdruckabfall sehr ausgeprägt oder von langer Dauer ist.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen über den Zusammenhang intraoperativer Blutdruckabfälle mit dem Auftreten von postoperativen Endorganschäden und einer höheren postoperativen Mortalität, meistens an erwachsenen nicht-herzchirurgischen Patienten [129]. Als Indikator für hypotoniebedingte Komplikationen werden oft ischämieassoziierte laborchemische Parameter, die 30-Tages-Mortalität und die 1-Jahres-Mortalität herangezogen.

Walsh et al. konnten in einer großen retrospektiven Kohortenstudie Endorganschäden an Myokard und Niere bereits bei einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks auf unter 55% des Ausgangswertes nachweisen, wobei das Risiko zeitabhängig stieg [130]. Eine andere Untersuchung von van Waes et al. zeigte einen postoperativen Troponinanstieg bei länger als 30 Minuten andauernden Abfällen des MAP [131]. Sun et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen intraoperativen MAP-Abfällen und einem erhöhten Risiko des postoperativen akuten Nierenversagens [132]. Bijker et al. konnten einen Zusammenhang zwischen intraoperativen Abfällen des MAP um mehr als 30% des Ausgangswertes und einem erhöhten Risiko für eine postoperative zerebrale Ischämie zeigen [133].

Monk et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einer höheren 1-Jahres-Mortalität nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen und drei Risikofaktoren feststellen: den Komorbiditäten des Patienten, der tiefen Hypnose und der intraoperativen Hypotonie. Der Einfluss der Hypotonie scheint zeitabhängig zu sein, wobei das Risiko mit steigender „Expositionszeit“ zunahm [134]. Bei einer Kohortenstudie von Bijker et al. ergab zwar das Gesamtergebnis keinen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und einer gestiegenen 1-Jahres-Mortalität, jedoch wurden extreme Blutdruckabfälle auch bei kurzer Dauer vor allem von Patienten über 46 Jahren schlechter toleriert [135].

Ein Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutdruckabfällen und einer erhöhten 30-Tage-Mortalität fand sich auch in zwei Untersuchungen von Monk et al. und Mascha et al. [136, 137].

Um die durch intraoperative Blutdruckabfälle hervorgerufenen Komplikationen zu vermeiden, gehört die Aufrechterhaltung eines suffizienten Blutdrucks zu den wichtigsten Aufgaben des Anästhesisten [138].

Intraoperatives Blutdruckmanagement

Die engmaschige Überwachung des Blutdrucks ist essenziell und gehört heutzutage zum Standard bei operativen Eingriffen. Sie kann noninvasiv mit festen Messintervallen über eine Blutdruckmanschette (oszillometrisch oder nach Korotkov) erfolgen oder invasiv über ein arterielles Druckmesssystem. Bei der nicht-invasiven Messung werden numerische Blutdruckwerte angezeigt, bei der invasiven Messung neben dem numerischen Wert auch eine Druckkurve. Die S1-Leitlinie zur intraoperativen klinischen Anwendung

von hämodynamischem Monitoring bei nicht-kardiochirurgischen Patienten empfiehlt für die oszillometrische Messung ein Intervall von 3 Minuten. Bei Risikopatienten - und Eingriffen wird zur Steuerung des Blutdrucks eine invasive arterielle Messung empfohlen [139].

Als Referenzwert für den Blutdruck wird zunehmend der arterielle Mitteldruck anstelle des systolischen Blutdrucks herangezogen, da dieser für die Organperfusion ausschlaggebend ist [133]. Die S1-Leitlinie von 2023 zur intraoperativen klinischen Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nicht-kardiochirurgischen Patienten empfiehlt, einen mittleren arteriellen Druck von mindestens 65 mmHg aufrecht zu erhalten [139]. Neuere Untersuchungen legen nahe, dass auch ein individualisiertes Blutdruckmanagement orientierend am Ausgangsblutdruckwert des Patienten sinnvoll ist [140].

1.8. Hypothesen und Ziel dieser Arbeit

Perioperative Blutdruckabfälle können über eine gastrointestinale Minderperfusion und den dadurch ausgelösten Serotoninrezeptor-Signalweg zu Übelkeit und Erbrechen führen, weshalb sie auch als Risikofaktor für PONV in Frage kommen.

Einige Untersuchungen konnten bereits eine Korrelation von perioperativer Hypotonie, orthostatischer Dysregulation und PONV nachweisen. Diese bezogen sich jedoch immer auf ein selektives Patientenkollektiv und eine niedrige Fallzahl [124-126].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Hypotonie und dem Auftreten von early PONV an einem großen, gemischtgeschlechtlichen, nicht-kardiochirurgischen Patientenkollektiv zu untersuchen. Im Fokus sollte dabei auch die Frage stehen, ob sich die Stärke eines Blutdruckabfalls, gemessen an besonders niedrigen Blutdruckwerten, auf die Inzidenz von early PONV auswirkt.

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Diese Untersuchung basiert auf der Auswertung der elektronischen Narkosedokumentation von 18.674 erwachsenen Patienten, die sich am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München in den Jahren 2018 und 2019 einem operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterzogen haben.

Da es sich um komplett anonymisierte Daten handelt, war keine gesonderte Einverständniserklärung der Patienten nötig. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München erhob unter dem Ethikvotum Nr. 20-211 keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Einschluss – und Ausschlusskriterien

In den Jahren 2018 und 2019 wurden am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München insgesamt 72.268 operative und interventionelle Eingriffe in Anästhesiebegleitung dokumentiert. Nach einer Datenbereinigung und Plausibilitätsprüfung wurden 53.594 Patienten ausgeschlossen und die Datensätze von 18.674 Patienten in die Analyse eingeschlossen, die sich in oben genanntem Zeitraum einem operativen Eingriff in der Allgemeinchirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Visceralchirurgie, Gynäkologie, Urologie, Hand – und plastischen Chirurgie sowie Mund- und Gesichtschirurgie unterzogen haben.

Auf die Ein – und Ausschlusskriterien soll hier kurz näher eingegangen werden.

Ausschluss anhand von fachspezifischen Besonderheiten

Wir beschränkten unsere Untersuchung bewusst auf die Jahrgänge 2018 und 2019, da ab dem Frühjahr 2020 die SARS-CoV-2-Pandemie zu einer mehrere Jahre andauernden Ausnahmesituation im Gesundheitswesen führte, bei der viele elektive Operationen abgesagt oder verschoben werden mussten. Daraus resultierend wären Eingriffe an Notfallpatienten überproportional häufig gewesen, bei denen sowohl eine hämodynamische Instabilität als auch Übelkeit und Erbrechen häufiger zu erwarten wären, was das Ergebnis verzerrt hätte.

Da bestimmte operative Eingriffe mit einem erhöhten PONV-Risiko in Zusammenhang stehen, entschieden wir uns dafür, dies bereits in der Planungsphase zu berücksichtigen. Zum Beispiel ist bei vielen Augenoperationen, wie etwa der Strabismus-Operation, mit einer höheren Inzidenz von PONV zu rechnen

[141]. Auch HNO-Eingriffe sind mit einem erhöhten PONV-Risiko assoziiert [6]. Zudem wird in der Anästhesie von HNO-Eingriffen neben einer intensivierten PONV-Prophylaxe oft auch auf Anticholinergika zurückgegriffen, um einer Hypersalivation oder Vagusstimulation vorzubeugen. So entschieden wir uns, Patienten aus der Augenklinik und der HNO-Klinik auszuschließen. Da bei intrakraniellen Eingriffen mit einer Einwirkung auf das Brechzentrum zu rechnen ist, wurden neurochirurgische Patienten ebenfalls ausgeschlossen. Ebenso wurden alle Patienten unter 18 Jahren ausgeschlossen, da sich das PONV-Risikoprofil eines Erwachsenen von dem eines Kindes unterscheidet [141].

Da die Gabe einer intravesikalen Blasenspülung bei urologischen Patienten zu Unstimmigkeiten bei der Berechnung der Volumenbilanz führte, kam es zum Ausschluss aller Patienten mit diesen Merkmalen.

Ausschluss anhand der Verweildauer im Aufwachraum

Die Erkennung von PONV setzt einen postoperativ wachen Patienten voraus. Deshalb wurden alle postoperativ narkotisiert und beatmet verlegten Patienten ausgeschlossen. Für die Erfassung von PONV wurde eine Mindestaufenthaltsdauer im Aufwachraum von 20 Minuten definiert.

Da unsere Untersuchungsmethode den späteren stationären Verlauf der Patienten und das späte Auftreten von PONV („late PONV“) nicht hinreichend abbildet, richten wir den Fokus auf die Erfassung des frühen Auftretens von PONV in den ersten 6 Stunden („early PONV“). Für alle Patienten im Aufwachraum wurde deshalb eine Höchstaufenthaltsdauer von 6 Stunden definiert.

Insgesamt wurden nur Patienten mit einer Aufwachraum-Verweildauer zwischen 20 Minuten und 6 Stunden in die Studie eingeschlossen.

Ausschluss anhand der Lagerung des Patienten

Extreme Lagerungsformen, wie beispielweise Kopftieflage, Seitenlage oder Bauchlage, können das Risiko von PONV erhöhen [142]. Zum anderen werden in Lagerungen mit erhöhtem Kopf und Oberkörper zur Aufrechterhaltung einer suffizienten zerebralen Perfusion oft höhere Blutdruckverhältnisse angestrebt, weshalb sich unsere Referenzkriterien der Hypotonie hier nicht anwenden lassen. Deshalb wurden nur Datensätze von operativen Eingriffen in Rückenlage einbezogen.

Ausschluss nach Datenbereinigung und Plausibilitätsprüfung

Im Rahmen einer ausgiebigen Plausibilitätsprüfung der Datenbank wurden Datensätze mit offensichtlich unplausiblen oder nicht mit dem Leben zu vereinbaren demografischen Werten eliminiert.

Dabei haben wir folgende Unter – und Obergrenzen der Plausibilität definiert:

1. Patientenalter 18 bis 99 Jahre
2. Körpergröße 140 bis 220 cm
3. Körpergewicht 30 bis 220 kg
4. Body Mass Index 11,4 bis 76

Weitere Ausschlusskriterien

Nur Eingriffe in Allgemeinanästhesie bzw. einem Regionalverfahren in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie wurden gewertet. Sämtliche Eingriffe in Mono-Regionalverfahren, Standby - oder Analosedierung wurden ausgeschlossen.

Zur Vermeidung von Verzerrungen durch Mehrfacheingriffe wurde pro Quartal nur der jeweils erste Eingriff eines Patienten gewertet.

2.2. Durchführung der Datenanalyse

Datengewinnung

Für unsere Datenanalyse wurde auf das elektronische Dokumentationssystem der Klinik für Anästhesiologie (NarkoData®, IMESO® GmbH, Gießen, Deutschland) und das klinikeigene Patientendaten-Verwaltungsprogramm (KAS®, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) zugegriffen. Es wurden perioperative Daten aus den Narkoseprotokollen und den zugehörigen präoperativen Befunderhebungsbögen von 18.674 erwachsenen Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum 2018 bis 2019 einem Anästhesieverfahren unterzogen haben.

Folgende Daten wurden dabei gewonnen:

- demografische Basisdaten
- Daten zum individuellen PONV-Risiko (Raucherstatus, PONV-Anamnese)
 - Narkose – und operationsassoziierte Daten (Narkoseführung, Verwendung von Narkosegas und Regionalverfahren, Intubation, Art des operativen Eingriffs)
 - Zeitangaben
 - Daten zur perioperativen Infusions- und Flüssigkeitstherapie (Einfuhr und Ausfuhr, Transfusion von Blut- und Plasmaprodukten)
 - Daten zur medikamentösen antiemetischen Therapie (sowohl prophylaktisch als auch im Sinne einer „rescue medication“ im Aufwachraum)
 - Daten zur Opioidtherapie (Präparat und Dosierung)
 - Perioperatives Blutdruckmonitoring

Diese Daten wurden mittels des Programms Python 3® (Version 3.6.9) extrapoliert und in eine Datenbank in Microsoft® Excel Version 2016 übertragen (Microsoft® Corporation, Redmond, WA, USA).

Die Datenbank bestand aus binär angelegten Daten (0/1 bzw. Ja/Nein) und metrischen Daten, wenn Mengenangaben oder Zeitangaben betroffen waren. Aufbauend auf den extrahierten Daten wurden noch folgende metrische Daten von uns berechnet:

- kumulative Bilanz (Volumeneinfuhr abzüglich Volumenausfuhr)
- kumulativ verabreichte Opioiddosis. Dabei benutzten wir für die Umrechnung in die Morphinäquivalenzdosis untenstehendes Umrechnungsschema. Für die Berechnung der kumulativ verabreichten Dosis wurden die Morphinäquivalenzdosen addiert.

Tabelle 4: Umrechnungsschema für Opioidanalgetika in Morphinäquivalenzdosis

Opioid	Umrechnung	Umrechnungsfaktor
i.v. Piritramid:	i.v. Morphin	1,5:1
i.v. Oxycodon:	i.v. Morphin	0,7:1
i.v. Fentanyl:	i.v. Morphin	1:125
i.v. Alfentanil:	i.v. Morphin	1:40
i.v. Remifentanil:	i.v. Morphin	1:100
i.v. Sufentanil:	i.v. Morphin	1:1.000
i.v. Pethidin:	i.v. Morphin	0,1:1

Anmerkung. Umrechnungsschema nach Karow, T., et al. [143]

Erfassung der Blutdruckwerte

Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte entweder oszillometrisch über die Blutdruckmanschette (Dräger®, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) oder invasiv und wurde über den Monitor (Dräger Infinity® M450/C700, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) in das elektronische Dokumentationssystem übertragen. Die Übertragung der Vitalparameter einschließlich des Blutdrucks erfolgt in regelmäßigen Intervallen, wobei es sich in der Regel um Abstände von drei, höchstens aber fünf Minuten handelt. Es werden standardmäßig immer der systolische und der diastolische Blutdruckwert sowie der arterielle Mitteldruck erhoben und übertragen.

Artefaktelimination

Zur Elimination von fehlerhaften Blutdruckwerten durch Artefakte haben wir uns entschieden, Messungen, bei denen der systolische und diastolische Blutdruckwert identisch sind oder einer der beiden Werte Null oder 300 mmHg ergibt, nicht zu werten, da es sich bei solchen Ausreißern wahrscheinlich um Artefakte handelt. Solche Artefakte entstehen oft durch Manipulation am Arm des Patienten oder am Druckabnehmer, zum Beispiel bei einer Blutentnahme aus dem arteriellen System.

Definition und Klassifizierung der Hypotonie

Wir definierten drei untere Blutdruckgrenzwerte unterschiedlicher Schwere orientierend an den aktuellen Publikationen zu Endorganschäden nach intraoperativen Blutdruckabfällen [130-132, 134]. Dabei legten wir den Fokus auf den arteriellen Mitteldruck, da dieser für die Organperfusion ausschlaggebend ist. Die Patienten wurden anhand der folgenden Definitionen in die vier Studiengruppen H50, H60 und H70 und H0 eingeteilt.

Auch wenn der Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und Endorganschäden zeitabhängig ist, waren in unserem Patientenkollektiv prolongierte Hypotoniephasen zu selten vertreten, als dass sich damit eine differenzierte Datenanalyse an einer ausreichend großen Fallzahl hätte durchführen lassen. Auf eine Berücksichtigung der Dauer des Blutdruckabfalls wurde deshalb bewusst verzichtet.

Tabelle 5: Studiengruppeneinteilung anhand der Hypotoniegrenzwerte

Studiengruppe	Definition
H50	Einmalig dokumentierter MAP-Abfall auf < 50 mmHg
H60	Einmalig dokumentierter MAP-Abfall auf < 60 mmHg
H70	Einmalig dokumentierter MAP-Abfall auf < 70 mmHg
H0	Kein MAP-Abfall

Damit jeder Patient eindeutig einer Studiengruppe zugeordnet werden konnte, erfolgte die Zuordnung immer anhand des niedrigsten gemessenen Blutdruckwertes. Das bedeutet, dass ein Patient immer der Hypotoniegruppe des niedrigeren Ranges zugeordnet wurde, wenn auf ihn mehrere Hypotoniekriterien zutrafen. Erfüllte ein Patient beispielsweise die Kriterien für H50 und H60 wurde er der Gruppe H50 zugeordnet. Eine Zuordnung in zwei Gruppen gleichzeitig war somit nicht möglich.

Dokumentation des Endpunktes PONV

Definition von PONV

Als Endpunkt der Untersuchung wurde das Auftreten von PONV in der Frühphase definiert, das heißt im Aufwachraum innerhalb der ersten sechs Stunden nach Narkoseende. Als Messinstrument diente uns dabei das elektronische Dokumentationssystem.

Erfassung von PONV durch Befunderhebung

In der elektronischen Narkosedokumentation wird standardmäßig an mehreren Stellen ein Untersuchungsbefund erhoben, der auch das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen beinhaltet. Diese Dokumentation wird vom Anästhesisten oder der Anästhesiepflegekraft durchgeführt und ist obligatorisch mit Ja/Nein zu quittieren. Wird kein Wert eingetragen, kann das Narkoseprotokoll nicht abgeschlossen werden. Der Untersuchungsbefund wird zu folgenden festen Zeitpunkten erhoben:

1. Narkoseende
2. Beginn des Aufenthaltes im Aufwachraum
3. Verlegung aus dem Aufwachraum

Dabei ist mit Narkoseende der Zeitpunkt der Verlegung des extubierten und wachen Patienten aus dem OP in den Aufwachraum gemeint.

Erfassung von PONV durch Freitextkommentare

Zusätzlich zur routinemäßigen Befunderhebung besteht jederzeit die Möglichkeit für den Dokumentierenden, das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen durch Freitextkommentare im Narkoseprotokoll schriftlich festzuhalten. Wir haben deshalb zusätzlich eine Suche nach bestimmten Schlagworten innerhalb dieser Freitextkommentare durchgeführt. Diese Schlagworte lauteten „PONV“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“.

Erfassung von PONV durch Surrogatparameter

Des Weiteren haben wir die Gabe von Antiemetika nach Extubation als Rescue-Medikation und damit als Surrogatparameter für PONV gewertet. Dabei wurde nur die Anwendung, nicht aber die konkrete Medikamentendosis erfasst. Folgende antiemetisch wirksame Medikamente kamen zum Einsatz: Ondansetron, Dimenhydrinat, Droperidol, Metoclopramid und Haloperidol.

Zur Vermeidung von Fehlern überprüften wir, ob diese Medikamente auch bei anderen Indikationen zum Einsatz kommen können. Dies trifft lediglich bei Haloperidol zu, das auch bei postoperativem Delir eingesetzt wird. Deshalb überprüften wir alle Narkoseprotokolle, in denen eine Gabe von Haloperidol nach der Extubation dokumentiert war. Da im Rahmen der standardmäßigen Befunderhebung gezielt neurologisch-kognitive Auffälligkeiten abgefragt werden und die Werte der GCS (Glasgow Coma Scale), der RASS (Richmond Agitation Sedation Score) und der NUDESC (Nursing Delirium Screening Scale) erhoben werden, konnten wir auf dieser Grundlage manuell Symptome eines Delirs herausfiltern.

Dabei wurden folgende Kriterien für ein postoperatives Delir von uns definiert:

1. Glasgow Coma Scale < 15
2. NuDESC-Score > 0
3. RASS < 0 oder > 0
4. Verwendung von Bettgittern
5. Freitextkommentare, die Symptome des Delirs beschreiben (Schlagwortsuche: „Delir, Unruhe, Desorientiertheit, desorientiert, Verwirrtheit, verwirrt“)

Traf bei einem Patienten, der postoperativ Haloperidol erhalten hatte, eines dieser Kriterien zu, wurde dieser Fall als PONV-negativ gewertet und aus der Untersuchung ausgeschlossen.

2.3. Datenanalyse und statistische Auswertung

Die statistische Auswertung führten wir mit herkömmlichen Computern, den Programmen Microsoft Excel 2016 (Microsoft® Corporation, Redmont, WA, USA), SPSS Version 27 (Statistical Package für Societal Sciences, IBM® Corporation, Armonk, New York, USA), Python 3 Version 3.6.9 (Python® Software Foundation, Delaware, USA) mit den Bibliotheken Sklearn 0.23.2, Matplotlib 3.0.3 und Numpy 1.18.1 durch. Zudem kam das freie Software-Paket „R“ Version 3.3.1 (R© Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) zum Einsatz mit den Paketen „matchit“, „cor“, „car“ sowie der „glm“-Funktion.

Test auf Normalverteilung

Die metrisch verteilten Parameter im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Für Vergleiche der Studiengruppen untereinander wurde bei nicht normal verteilten metrischen Daten der Mann-Whitney-U-Test benutzt, bei normal verteilten Daten der Student T-Test oder Welch-Test.

Primäres Outcome early PONV

Zum Vergleich der Hypotonie-Studiengruppen hinsichtlich des primären Outcomes early PONV wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der Fisher-Exact-Test herangezogen. Der ϕ -Koeffizient wurde zur Berechnung der Effektstärke folgendermaßen berechnet:

$$\phi = \sqrt{\frac{X^2}{N}}$$

Dabei ist X^2 der Wert von Pearsons Chi-Quadrat und N die Stichprobengröße. Zur Definition der Effektstärke ϕ gelten folgende Definitionen [144]:

$\phi < 0,3$ schwach

$\phi = 0,3-0,5$ mittel

$\phi > 0,5$ stark

Bei der Berechnung der Odds Ratio, Risk Ratio und des entsprechenden 99%-Konfidenzintervalls (CI) wurde der p-Wert als Referenz für die Signifikanz herangezogen, wobei ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant gewertet wurde.

Propensity-Score-Matching

Um einer Verzerrung der Ergebnisse durch strukturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen und deren möglicher Einflussnahme auf das PONV-Risiko entgegenzuwirken, wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt. Zuvor wurden mittels einer systematischen Literaturanalyse relevante Einflussfaktoren auf das PONV-Risiko identifiziert. Faktoren, deren Einfluss auf das PONV-Risiko nicht nachzuweisen war, oder bei denen eine unklare oder widersprüchliche Datenlage bestand, wie zum Beispiel der Body Mass Index, wurden ausgeschlossen. Folgende Variablen konnten so von uns eindeutig mit dem PONV-Risiko assoziiert werden:

- Geschlecht (weiblich/männlich)
- Alter in Jahren
- PONV-Anamnese (positiv/negativ)
- Totale intravenöse Anästhesie (vs. balancierte Anästhesie mit Inhalationsanästhetika)
- Narkosezeit in Minuten
- PONV-Prophylaxe (ja/nein)
- Opioidäquivalenzdosis in mg
- Raucherstatus (ja/nein)
- Flüssigkeitsbilanz in ml

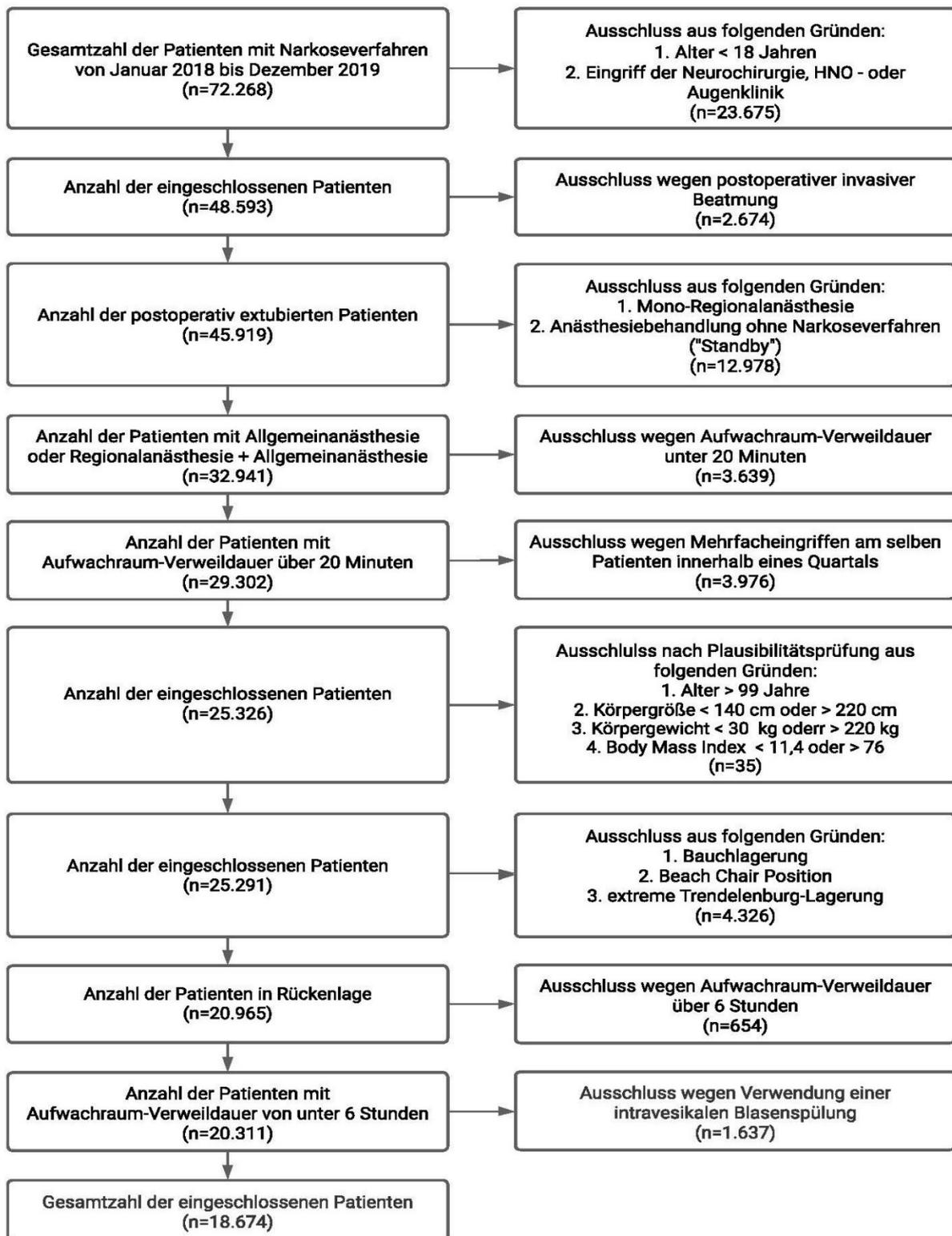
Um ein möglichst gutes Matching-Ergebnis zu erzielen, wurde das Propensity-Score-Matching mit der „nearest neighbour“-Methode und in einem Verhältnis von 1:3 durchgeführt. Das Matching erfolgte mit Ersatz, um eine möglichst große Fallzahl zu generieren. Zur Harmonisierung der Ergebnisse wurde eine Caliper-Weite von 0,2 Standardabweichungen gewählt [145-147]. Daten zur Qualität des Matching Prozesses finden sich im Appendix siehe Anhang (Tabelle 12: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H50, Tabelle 13: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H60, Tabelle 14: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H70, Seiten 68-70).

3. Ergebnisse

3.1. Datenbereinigung nach Einschluss – und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum 2018 bis 2019 wurden am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität insgesamt 72.268 operative Eingriffe unter Anästhesiebetreuung durchgeführt. Durch den Ausschluss aller Eingriffe der Augenklinik, HNO-Klinik, Neurochirurgie sowie aller Patienten unter 18 Jahren fielen 23.675 Datensätze weg. Es wurden 2.675 Patienten ausgeschlossen, weil sie postoperativ intubiert und beatmet aus dem OP verlegt wurden. 12.978 Patienten wurden ausgeschlossen, weil keine Allgemeinanästhesie, sondern lediglich ein Mono-Regionalanästhesieverfahren, eine Analgosedierung oder eine Standby-Anästhesiebetreuung zum Einsatz kam. Es wurden 3.639 Patienten wegen einer Aufwachraumverweildauer von weniger als 20 Minuten und 654 Patienten wegen einer Aufwachraumverweildauer von mehr als 6 Stunden ausgeschlossen. Wurden an einem Patienten innerhalb eines Quartals mehrere Eingriffe durchgeführt, ging jeweils nur der erste Eingriff in die Bewertung mit ein. Das führte zum Ausschluss von 3.976 Patienten. Eine Plausibilitätskontrolle der demografischen Daten führte zum Ausschluss von 35 Patienten. Weitere 4.326 Patienten wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen eine andere Lagerungsform als die Rückenlage zum Einsatz kam. Zudem wurden 1.637 Patienten ausgeschlossen, weil bei ihnen eine Blasenspüllösung angewendet wurde. Es gingen insgesamt nach dem Ausschluss von 53.594 Patienten die Daten von 18.674 Patienten in die Untersuchung ein. In untenstehender Flowchart sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien zusammengefasst.

Abbildung 1: Flowchart-Diagramm zur Veranschaulichung der Einschluss - und Ausschlusskriterien



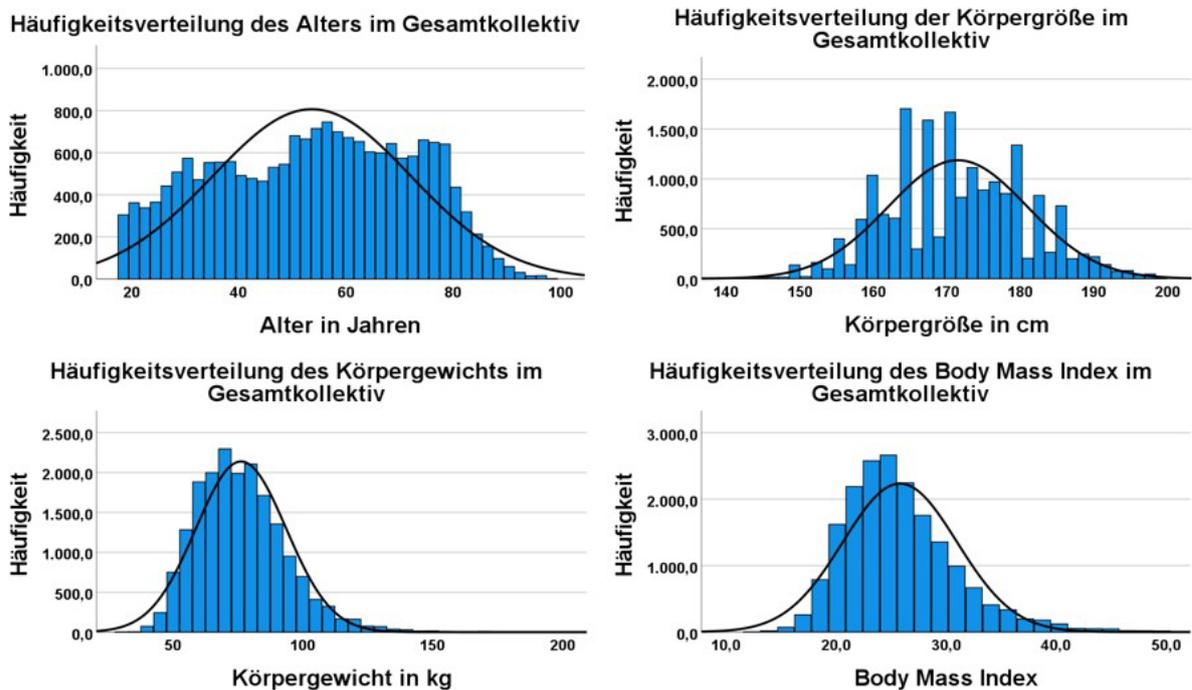
3.2. Demografische Daten

Wir untersuchten die Daten von 18.674 Patienten. Das Patientenalter im Gesamtkollektiv betrug im Median 55 Jahre. Der Median der Körpergröße betrug 171 cm. Der Median des Körpergewichtes lag bei 75 kg und der Median des Body Mass Index bei 25,0.

Tabelle 6: Übersicht über die numerischen Parameter Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index im Gesamtkollektiv

Parameter	Alter in Jahren	Körpergröße in cm	Körpergewicht in kg	Body Mass Index
Median	55	171	75	25,0
Niedrigster Wert	18	140	30	11,6
Höchster Wert	99	207	220	76,1

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der numerischen Parameter Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body Mass Index im Gesamtkollektiv

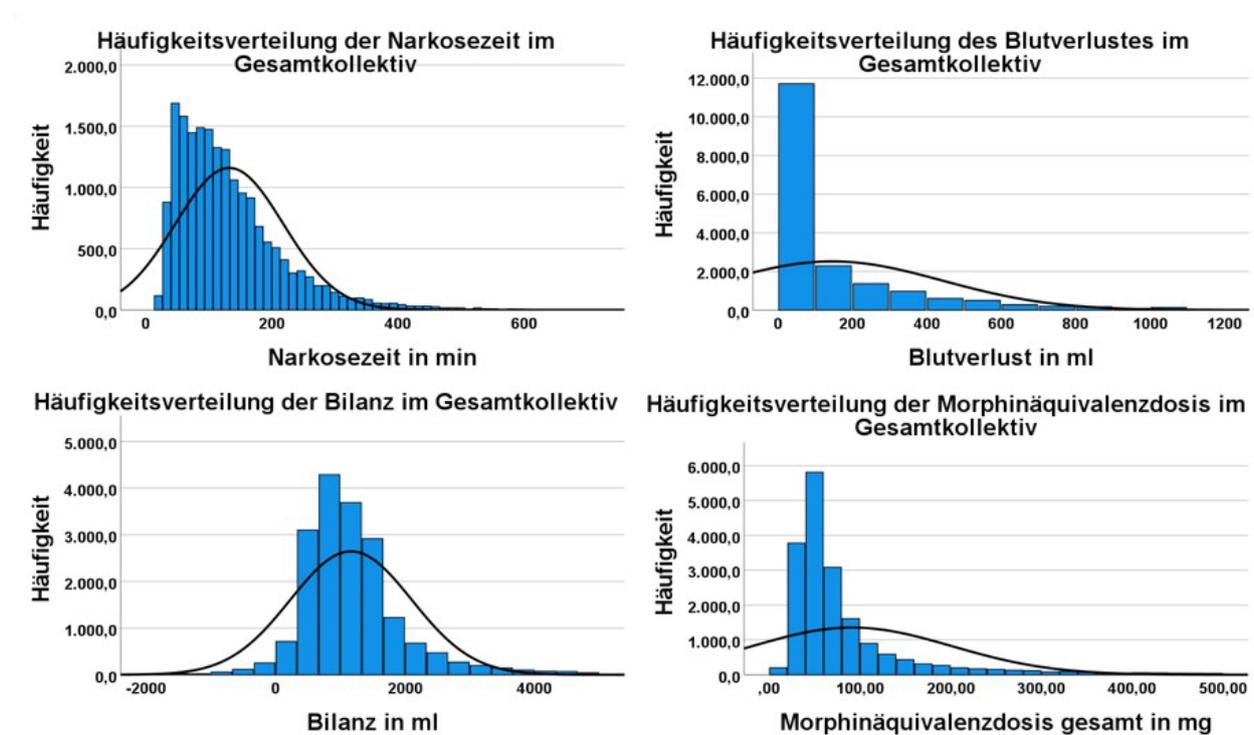


Der Median der Narkosezeit lag im Gesamtkollektiv bei 113 Minuten. Der Median des intraoperativen Blutverlustes betrug 40 ml. Der Median der Bilanz betrug +1000 ml und der Median der Morphinequivalenzdosis betrug 55,25 mg.

Tabelle 7: Übersicht über die numerischen Parameter Narkosezeit, Volumenbilanz, intraoperativer Blutverlust und Morphinäquivalenzdosis im Gesamtkollektiv

Parameter	Narkosezeit in min	Intraoperativer Blutverlust in ml	Volumenbilanz in ml	Morphinäquivalenzdosis in mg
Median	113	40	+1.000	55,25
Niedrigster Wert	16	0	-7.800	0
Höchster Wert	720	8.000	+9.800	1.631,25

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der numerischen Parameter Narkosezeit, Volumenbilanz, intraoperativer Blutverlust und Morphinäquivalenzdosis im Gesamtkollektiv



Sämtliche metrische Parameter (Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index, Narkosezeit, Blutverlust, Bilanz und Morphinäquivalenzdosis) lagen im Gesamtkollektiv und in allen vier Studiengruppen in nicht-normalverteilter Form vor, was mittels Kolmogorov-Smirnov-Test bzw. mittels Shapiro-Wilk-Test nachgewiesen werden konnte.

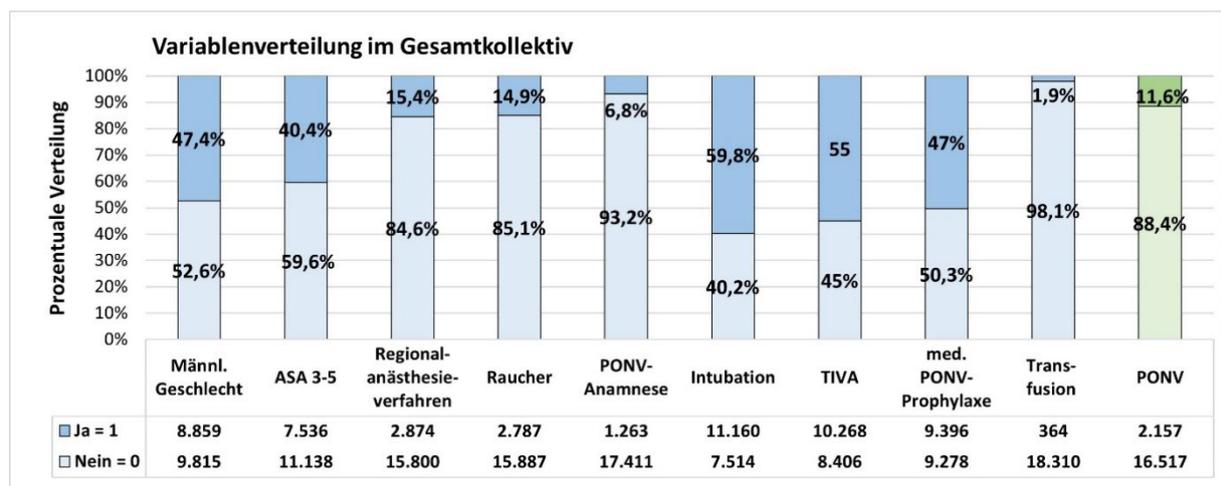
Von den 18.674 Patienten waren 47,4% (n=8.859) männlich und 52,6% (n=9.815) weiblich. Zur Risikokategorie ASA 1 zählten 14% der Patienten (n=2.622), zur Kategorie ASA 2 zählten 45,6% (n=8.516), zur Kategorie ASA 3 zählten 38,8% (n=7.251), zur Kategorie ASA 4 zählten 1,5% (n=284) und in die Kategorie ASA 5 fielen 0% (n=1). Damit wurde 59,6% der Patienten (n=11.138) der Kategorie ASA 1 und 2 ein niedriges

Narkoserisiko zugeschrieben, während 40,4% (n=7.536) in die Hochrisikokategorien ASA 3, 4 und 5 entfielen.

Bei 15,4% der Patienten (n=2.874) kam ein Regionalanästhesieverfahren zusätzlich zur Allgemeinanästhesie zum Einsatz, bei 84,6% (n=15.800) nicht. 14,9% der Patienten (n=2.787) waren Raucher, 85,1% (n=15.887) dagegen Nichtraucher. Eine positive PONV-Anamnese lag bei 6,8% der Patienten vor (n=1.263), eine negative bei 93,2% (n=17.411). Es wurden 59,8% der Patienten (n=11.160) endotracheal intubiert, während bei 40,2% der Patienten (n=7.514) eine alternative Atemwegssicherung oder eine Maskennarkose zum Einsatz kam. 55% der Patienten (n=10.268) erhielten eine totale intravenöse Anästhesie, bei 45% (n=8.406) kamen Inhalationsanästhetika zum Einsatz. Eine medikamentöse PONV-Prophylaxe wurde bei 49,7% der Patienten (n=9.396) verabreicht, während bei den anderen 50,3% (n=9.278) darauf verzichtet wurde. Bei 18,7% der Patienten, die eine medikamentöse Prophylaxe erhielten, wurde diese mit mindestens zwei verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt. Dazu wurden die Medikamente Dexamethason (n = 8.147), Ondansetron (n = 3.123), Haloperidol (n = 1.361), Droperidol (n = 203), Metoclopramid (n = 93) und Dimenhydrinat (n = 22) verwendet.

Eine Transfusion von Blut- und Plasmaprodukten war bei 1,9% der Patienten (n=364) notwendig, während dies bei 98,1% (n=18.310) nicht der Fall war.

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung von Geschlecht, ASA-Klassifikation, Regionalanästhesie, Raucheranamnese, PONV-Anamnese, Intubation, totale intravenöse Anästhesie, PONV-Prophylaxe, Transfusion von Blutprodukten und PONV im Gesamtkollektiv



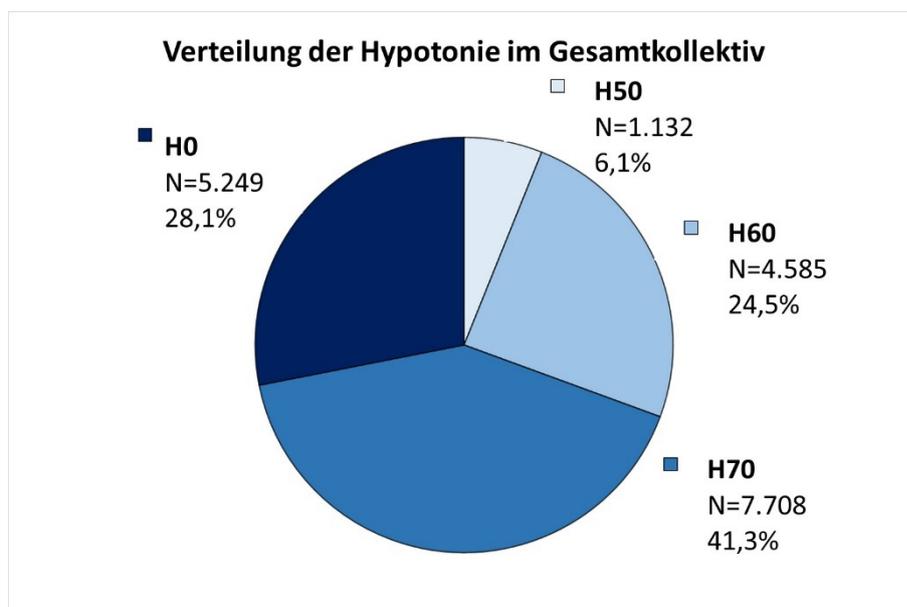
3.3. Häufigkeitsverteilung der Hypotonie

Wir untersuchten die Daten von insgesamt 18.674 Patienten. Diese unterteilten wir anhand der von uns vorher definierten Grenzwerten für intraoperative Blutdruckabfälle anhand des niedrigsten gemessenen arteriellen Mitteldrucks in die vier Studiengruppen H50, H60, H70 und H0. Bei den Patienten der Studiengruppen H50, H60 und H70 wurde ein intraoperativer Blutdruckabfall unterschiedlichen Ausmaßes gemessen, während es bei der Gruppe H0 zu keinem Blutdruckabfall gekommen war.

Insgesamt trat bei 71,9% der Patienten (n=13.425) eine intraoperative Hypotonie auf, weshalb sie den Gruppen H50, H60 und H70 zugeordnet wurden. Vom Gesamtkollektiv fielen 6,1 % der Patienten (n=1.132) in die Kategorie H50, 24,5% (n=4.585) in die Kategorie H60 und 41,3% (n=7.708) in die Kategorie H70.

Die restlichen 28,1% der Patienten (n=5.249), bei denen kein Blutdruckabfall auf einen MAP unter 70 mmHg auftrat, bildeten die Gruppe H0.

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Studiengruppen im Gesamtkollektiv



3.4. Inzidenz von Early PONV

Chi-Quadrat-Tests

Der Begriff PONV bezieht sich hier und im folgenden Text auf das sogenannte early PONV innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ. Es trat bei 11,6% von 18.674 Patienten (n=2.157) auf. Die restlichen 88,4% (n=16.517) blieben beschwerdefrei.

Von diesen 2.157 PONV-Patienten erhielten 70,7% (n=1.526) im Zeitraum zwischen der Extubation und der Entlassung aus dem Aufwachraum mindestens ein Antiemetikum als „rescue medication“.

Im unkorrigierten Patientengut war die Inzidenz von PONV bei den Patienten, die einen intraoperativen Blutdruckabfall durchlebt hatten, signifikant höher als bei den Patienten ohne Blutdruckabfall. Fasst man alle drei Hypotonie-Gruppen H50, H60 und H70 (n=13.425) zusammen, so trat bei insgesamt 12,5% der Hypotoniepatienten (n=1.676) PONV auf. In der Gruppe H0 wurde lediglich bei 9,2% der Patienten (n=481) PONV beobachtet. Das relative Risiko für PONV war für die Patienten der drei Hypotonie-Studiengruppen somit 1,36-fach so hoch wie bei den Patienten der Gruppe H0, bei denen es nicht zu einem intraoperativen Blutdruckabfall gekommen war.

Die höchste PONV-Inzidenz hatte die Gruppe H50 mit 17,4% (n=197), gefolgt von der Gruppe H60 mit 13,5% (n=619) und der Gruppe H70 mit 11,2% (n=860).

Die Patienten der Gruppe H50 hatten mit 1,89 das höchste relative Risiko für PONV im Verhältnis zu Patienten aus der Gruppe H0. Das relative Risiko der Gruppe H60 im Vergleich zur Gruppe H0 betrug 1,47. Für die Gruppe H70 betrug das relative Risiko 1,22 im Verhältnis zur Gruppe H0.

In den durchgeführten Chi-Quadrat-Tests ließ sich in allen Fällen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der intraoperativen Hypotonie und dem Auftreten von PONV zeigen ($p < 0,01$). Alle drei (unkorrigierten) Hypotonie-Studiengruppen unterschieden sich dahingehend signifikant von der Gruppe H0, als dass die Inzidenz von PONV deutlich höher lag. Die einzelnen Hypotonie-Studiengruppen zeigten auch im Vergleich untereinander signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von PONV. Die Effektstärke ϕ für all diese Unterschiede fiel jedoch schwach aus ($\phi < 0,3$).

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von PONV im (unkorrigierten) Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen

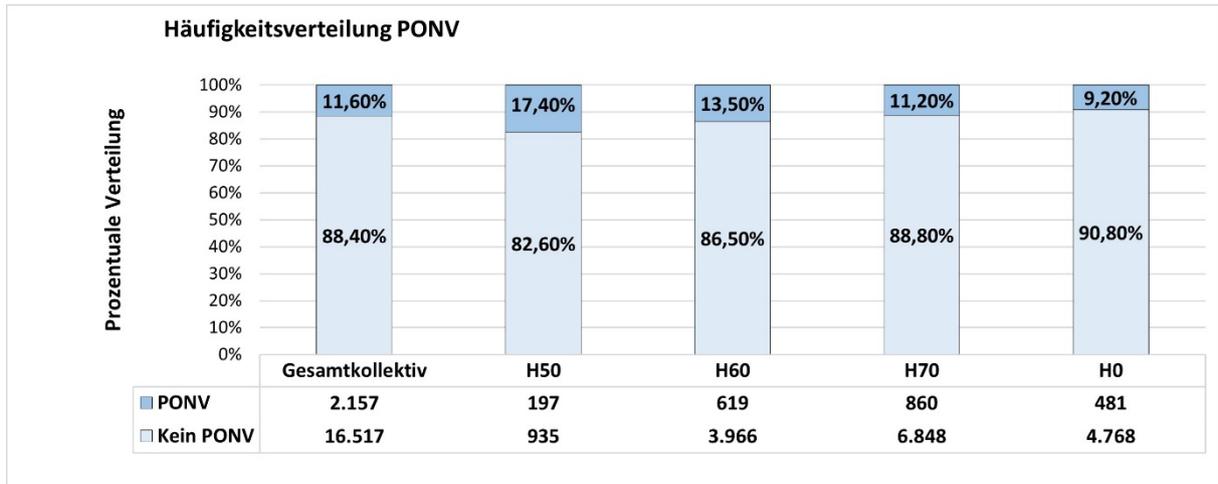


Tabelle 8: Übersicht über die Vergleiche des Auftretens von PONV in den Studiengruppen mittels Chi-Quadrat-Test

Chi-Quadrat-Test	Pearson's Chi-Quadrat	Asymptotische Signifikanz	Effektstärke ϕ	Zahl der gültigen Fälle n
H50 gegen H0	66,565	<0,01	0,102	6.381
H60 gegen H0	46,334	<0,01	0,069	9.834
H70 gegen H0	13,375	<0,01	0,032	12.957
H50 gegen H60	11,298	<0,01	0,044	5.714
H50 gegen H70	36,573	<0,01	0,064	8.840
H60 gegen H70	14,916	<0,01	0,035	12.293

3.5. Homogenitäten und Unterschiede zwischen den Studiengruppen im unkorrigierten Patientengut

Patientenalter und Body Mass Index

Bei der Häufigkeitsverteilung des Patientenalters unterschied sich die Studiengruppe H50 deutlich vom Gesamtkollektiv und von allen anderen Studiengruppen. Das Patientenalter lag im Median im Gesamtkollektiv bei 55 Jahren, in der Gruppe H60 bei 55 Jahren, in der Gruppe H70 bei 53 Jahren und in der Gruppe H0 bei 55 Jahren. In der Gruppe H50 dagegen betrug das Patientenalter im Median dagegen 65 Jahre.

Bezüglich des Body Mass Index, in dessen Berechnung auch Körpergröße und Körpergewicht eingehen, gab es keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen den Studiengruppe und dem Gesamtkollektiv als auch zwischen den Studiengruppen untereinander. Somit kann von einer ähnlichen Verteilung der Körperproportionen in allen Studiengruppen und im Gesamtkollektiv ausgegangen werden.

Tabelle 9: Übersicht über die Verteilung des Patientenalters und des Body Mass Index im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen

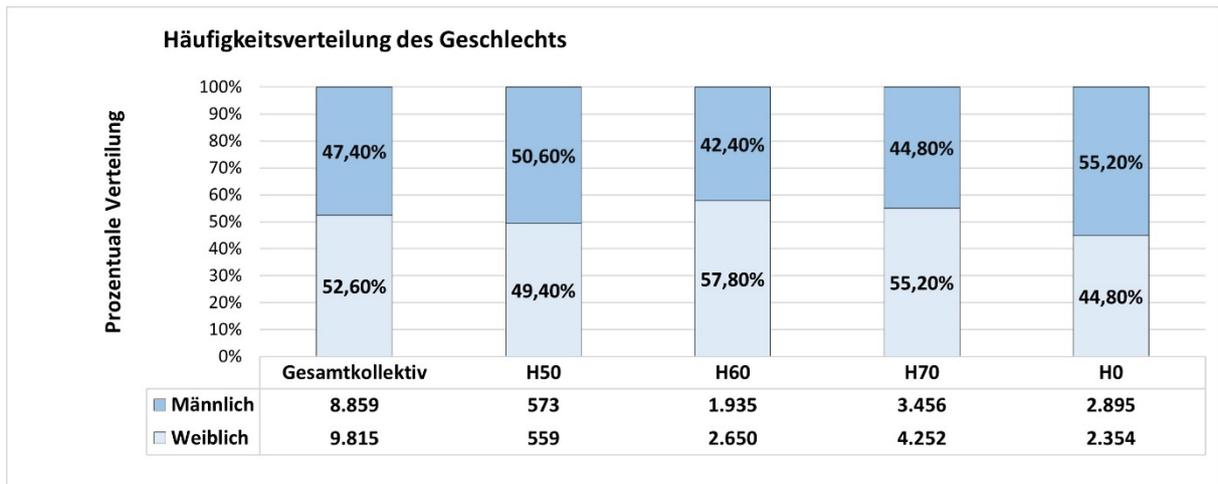
		Gesamtheit	H50	H60	H70	H0
Anzahl		18.674	1.132	4.585	7.708	5.249
Alter	Median	55	65	55	53	55
	Q1	38	52	39	36	39
	Q3	69	74	69	67	69
BMI	Median	25,0	24,5	24,4	24,8	26,0
	Q1	22,2	21,6	21,6	22,1	23,2
	Q3	28,4	27,8	27,8	28,1	29,4

Anmerkung. Q1: 1. Quartil, Q3: 3. Quartil

Geschlecht und ASA-Klassifikation

Bei der Häufigkeitsverteilung des Geschlechts gab es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen. Im Gesamtkollektiv lag der Anteil der Frauen mit 52,6% geringfügig höher als der Männeranteil mit 47,4%. In den Gruppen H60 und H70 war der Frauenanteil wie im Gesamtkollektiv höher als der Männeranteil, wobei er in Gruppe H60 mit 57,8% etwas höher ausfiel als in der Gruppe H70 mit 55,2%. In der Gruppe H50 war der Männeranteil mit 50,6% nur geringfügig höher als der Frauenanteil mit 49,4%. In der Gruppe H0 lag mit 55,2% der höchste Männeranteil vor, während der Frauenanteil bei 44,8% lag.

Abbildung 7: Übersicht über die Verteilung des Geschlechts im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen



Bei der Häufigkeitsverteilung der ASA-Risikoklassifikation traten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen auf. Im Gesamtkollektiv lag der Anteil der Patienten aus den hohen Risikokategorien ASA 3-5 mit 40,4% niedriger als der Anteil der Patienten aus den niedrigen Risikokategorien ASA 1-2 mit 59,6%. In den Gruppen H60, H70 und H0 überwog ebenfalls der Anteil der Patienten aus den niedrigen Risikokategorien. Mit 55,8% lag der Anteil an Niedrigrisikopatienten in der Gruppe H60 etwas niedriger als im Gesamtkollektiv. In den Gruppen H70 und H0 lag er höher als im Gesamtkollektiv. In der Gruppe H70 betrug er 64%, in der Gruppe H0 62%. Als einzige Gruppe zeigte H50 dagegen einen höheren Anteil an Hochrisikopatienten der Kategorie ASA 3-5, der bei 65,5% lag.

Abbildung 8: Übersicht über die Verteilung der ASA-Klassifikation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen

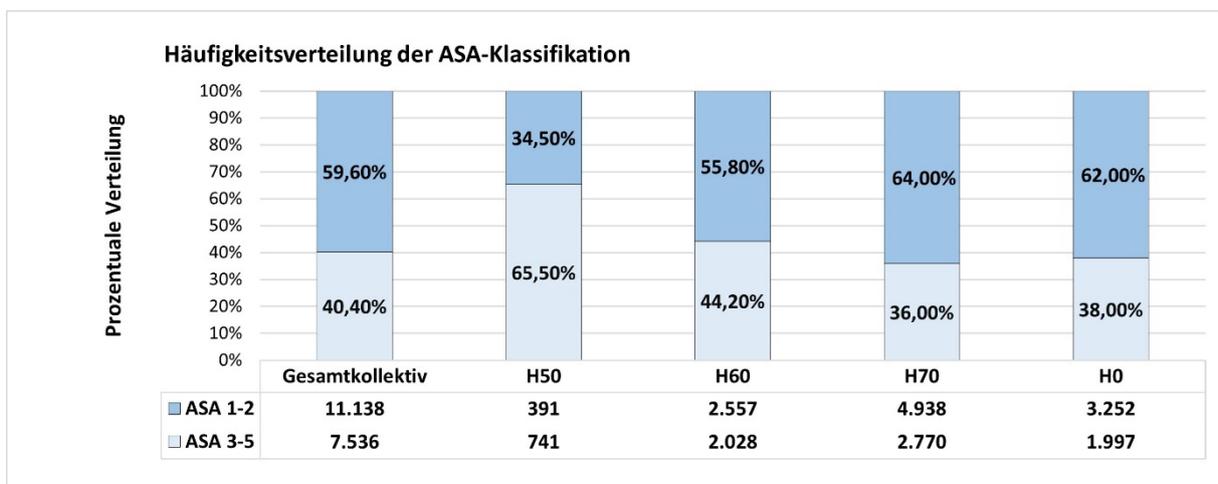


Tabelle 10: Übersicht über die Verteilung der ASA-Klassifikation und des Geschlechts im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Studiengruppen

		Gesamtheit	H50	H60	H70	H0
Anzahl		18.674	1.132	4.585	7.708	5.249
Weibliches Geschlecht	Anzahl	9.815	559	2.650	4.252	2.354
	Prozent	52,6%	49,4%	57,8%	55,2%	44,8%
ASA 3-5	Anzahl	7.536	741	2.028	2.770	1.997
	Prozent	40,4%	65,5%	44,2%	36,0%	38,0%

3.6. Propensity-Score-Matching

Im Propensity-Score-Matching zeigte sich für alle Patienten der drei Hypotonie-Studiengruppen im Vergleich mit den ihnen zugeordneten Patienten ohne intraoperative Hypotonie eine signifikant höhere Inzidenz von PONV. Am deutlichsten unterschied sich die Inzidenz der Gruppe H50 und H0 (17,4% vs. 11%). Hier betrug die Odds Ratio 1,695 (99%CI: 1,265-2,271, $p < 0,001$). Das relative Risiko betrug 1,285 (99%CI 1,102-1,498, $p < 0,001$). Im Vergleich zwischen H60 und H0 (13,5% vs. 10,4%) betrug die Odds Ratio 1,346 (99%CI 1,1288-1,6049, $p < 0,001$) und das relative Risiko 1,1825 (99%CI 1,0665 – 1,3172, $p > 0,001$). Der Vergleich der Gruppen H70 und H0 (11,2% vs. 9,4%) ergab eine Odds Ratio von 1,2012 (99%CI 1,0260 – 1,4070, $p < 0,0027$) und ein relatives Risiko von 1,1236 (99%CI 1,013 – 1,2454, $p < 0,0027$).

Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Studiengruppen nach Propensity-Score-Matching

Studiengruppe	Gruppenvergleich					
	H50 vs. H0		H60 vs. H0		H70 vs. H0	
	H50	H0	H60	H0	H70	H0
Gesamtzahl Patienten	1.132	1.511	4.585	3.840	7.708	4.766
Anzahl Patienten mit PONV	197	167	619	399	860	451
Anzahl Patienten ohne PONV	935	1.344	3.966	3.441	6.848	4.315
Anteil Patienten m. PONV in %	17,4%	11,0%	13,5%	10,4%	11,2%	9,4%
OR für PONV	1,69		1,346		1,2015	
99% CI OR	1,265-2,271		1,1288-1,6049		1,0260-1,4070	
RR für PONV	1,285		1,1852		1,1236	
99% CI RR	1,102-1,498		1,0665-1,3172		1,013-1,2454	
Signifikanz für PONV	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,0027$	

Anmerkung. OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko oder auch risk ratio

4. Diskussion

4.1. Der Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und PONV

Risiken der intraoperativen Hypotonie

Eine Minderperfusion durch Blutdruckabfälle kann Schäden an zahlreichen Organsystemen nach sich ziehen, vor allem wenn sie sehr ausgeprägt oder von langer Dauer ist. Zahlreiche Publikationen an großen Patientenkollektiven von erwachsenen, nicht-herzchirurgischen Patienten konnten im Zusammenhang mit intraoperativen Blutdruckabfällen postoperative Endorganschäden nachweisen, die sich in Form von Schlaganfällen, Myokardläsionen und akutem postoperativem Nierenversagen manifestierten. Als Indikator für die hypotoniebedingten Komplikationen wurden meist ischämieassoziierte laborchemische Parameter herangezogen [129-133, 148, 149]. Das Auftreten von intraoperativer Hypotonie korrelierte auch mit einer gesteigerten Mortalität [134, 136, 137].

Problematik der Grenzwertdefinition der intraoperativen Hypotonie

Nach der WHO-Definition liegt eine Hypotonie bei einem Abfall des systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg und des diastolischen Blutdrucks unter 60 mmHg vor. Die Datenlage in der Literatur hinsichtlich der Definition der intraoperativen Hypotonie ist äußerst heterogen. In einer Metaanalyse von Bijker et al. fanden sich in 130 Publikationen zu diesem Thema 140 unterschiedliche Definitionen der intraoperativen Hypotonie. Die Inzidenz variierte dementsprechend zwischen 5% und 99% [128]. Als Referenzwert für den Blutdruck wird zumeist der arterielle Mitteldruck, manchmal auch der systolische Blutdruck herangezogen. Die gängigsten Hypotonie-Definitionen in der Literatur waren ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks auf einen Wert unter 80 mmHg oder um mehr als 20% des Ausgangswerts, sowie der Abfall des systolischen Drucks auf einen Wert unter 100 mmHg oder unter 30% des Ausgangswertes. Als Referenzwert für den Blutdruck wird immer häufiger der arterielle Mitteldruck anstelle des systolischen Blutdrucks herangezogen, da dieser für die Organperfusion ausschlaggebend ist [133]. Das Fehlen einer exakten Definition der intraoperativen Hypotonie erschwert zum einen die Vergleichbarkeit der Daten, zum anderen die Festlegung eines Grenzwerts, der zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion nicht unterschritten werden sollte.

Zu dem Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie gab es in Deutschland noch keine Leitlinie zum intraoperativen Blutdruckmanagement. Die S1-Leitlinie zur intraoperativen klinischen Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nicht-kardiochirurgischen Patienten von 2023 empfiehlt mittlerweile

die Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks von mindestens 65 mmHg [139]. Dies steht im Einklang zu den damals verfügbaren Empfehlungen. Die S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten von 2017 bezieht sich zwar nicht direkt auf das intraoperative Blutdruckmanagement, empfiehlt aber ebenfalls einen mittleren arteriellen Zielblutdruck von mindestens 65 mmHg zur Aufrechterhaltung der Organperfusion [150]. Die S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen nennt keinen genauen Zielwert für den Blutdruck, empfiehlt jedoch gerade bei kritisch kranken Patienten nicht nur ein invasives Blutdruckmonitoring, sondern auch flussbasierte und dynamische Parameter zur Blutdrucksteuerung [114]. Eine Handlungsempfehlung aus dem angloamerikanischen Sprachraum von Sessler et al. empfiehlt, den mittleren arteriellen Blutdruck zur Vermeidung von Organschäden bei mindestens 60-70 mmHg zu halten [138].

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass auch ein individualisiertes Blutdruckmanagement orientierend am präoperativ gemessenen Ausgangsblutdruckwert des Patienten sinnvoll sein kann [151]. In einer Untersuchung von Futier et al. an Patienten mit Allgemeinerkrankung (Risikogruppe ASA 2 und höher) und einer größeren viszeralchirurgischen Operation konnte durch eine individualisierte Blutdrucktherapie das Risiko für postoperative Organschäden um 25% reduziert werden. In der Interventionsgruppe wurde hierbei ein systolischer Blutdruckabfall von höchstens 10% toleriert, während in der Kontrollgruppe erst bei einem Blutdruckabfall von 40% bzw. einem systolischen Druck von unter 80 mmHg Gegenmaßnahmen ergriffen wurden [140].

Aufgrund des Fehlens einer einheitlichen Definition der intraoperativen Hypotonie orientierten wir uns bei der Definition unserer Grenzwerte zur Studiengruppenunterteilung an den Grenzwerten, die in den neueren Untersuchungen zu postoperativen Endorganschäden verwendet wurden, und an aktuellen Handlungsempfehlungen [114, 129-132, 134, 136, 137, 149, 150]. Wir definierten die Grenzwerte über den arteriellen Mitteldruck, da dieser für die Organperfusion entscheidend ist. Eine Übersichtstabelle über unsere Studiengruppeneinteilung anhand der Blutdruckgrenzwerte findet sich auf Seite 38 in Tabelle 5: Studiengruppeneinteilung anhand der Hypotoniegrenzwerte.

Die Auswirkung der intraoperativen Hypotonie auf das PONV-Risiko

Eine Minderperfusion durch intraoperative Hypotonie kann nicht nur die oben besprochenen Organsystemen betreffen, sondern auch das vegetative Nervensystem im Gastrointestinaltrakt. Es wird vermutet, dass die daraus resultierende Serotoninausschüttung unter anderem über den Bezold-Jarisch-Reflex im ZNS Übelkeit und Erbrechen triggert [108, 115, 117]. Mittlerweile ist die protektive Wirkung einer adäquaten Flüssigkeitssubstitution bezüglich PONV klar bewiesen [108-110]. Die Vermeidung der

Hypovolämie und unnötig langer Nüchternheitsphasen ist deshalb inzwischen Bestandteil der aktuellen Therapieempfehlungen und Leitlinien zur PONV-Prophylaxe [38, 64, 112].

PONV tritt ohne Prophylaxe mit einer Inzidenz von 30% bei der Allgemeinbevölkerung auf, wobei das individuelle Risiko eines Patienten abhängig von seinen individuellen Risikofaktoren zwischen 10 und 80% angegeben wird [39]. Es beeinträchtigt nicht nur die Zufriedenheit der Patienten, sondern auch das Gesundheitssystem durch einen erhöhten Therapieaufwand, Komplikationen und die daraus entstehenden Kosten [42, 43, 46, 47, 53, 90]. Obwohl nach intensiver Forschung inzwischen viel über Risikofaktoren und Prävention bekannt ist, lässt sich das PONV-Risiko trotzdem nicht vollständig eliminieren.

Die meisten Untersuchungen, die einen Zusammenhang von PONV mit intraoperativen Blutdruckabfällen belegen, kommen bisher aus dem Bereich der Geburtshilfe, wo Blutdruckabfälle nach rückenmarksnahen Anästhesieverfahren eine häufige Komplikation darstellen [121, 122]. Mehrere Untersuchungen konnten inzwischen auch einen Zusammenhang von Hypotonie und PONV am narkotisierten Patienten nachweisen, wobei diese an kleinen und oft selektiven Patientengruppen entstanden sind [124-126].

Zielsetzung und Ausblick der Untersuchung

Ziel unserer Untersuchung war es, den Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und PONV am narkotisierten Patienten an einer großen Fallzahl und an einem heterogenen Patientenkollektiv mittels einer retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen. Die Patienten wurden anhand des Ausmaßes ihres Blutdruckabfalls in vier Studiengruppen eingeteilt (Hypotoniegruppen H50, H60, H70 und die Nicht-Hypotoniegruppe H0). Neben den demografischen Basisdaten wurden anhand einer umfangreichen Literaturrecherche weitere als PONV-Risikofaktoren bekannte Parameter ausgewertet und deren Verteilung in den unterschiedlichen Studiengruppen verglichen.

4.2. Kritische Betrachtung und Einordnung der Ergebnisse der Datenanalyse

Primäres Outcome Early PONV

PONV innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ trat bei 2.157 Patienten auf, was einem prozentualen Anteil von 11,6% entspricht. Dies ist deutlich niedriger als das in der Literatur angegebene PONV-Risiko der Allgemeinbevölkerung, welches ohne prophylaktische Maßnahmen bis zu 30% betragen kann [6]. Jedoch bezog sich unsere Untersuchung nur auf Fälle von early PONV. Das Auftreten von PONV im Zeitraum von 6-24 Stunden postoperativ wurde nicht erfasst, weshalb insgesamt von einem deutlich höheren Auftreten von PONV auszugehen ist. Möglicherweise hat auch der zunehmende Stellenwert der PONV-Prophylaxe in

den letzten Jahren zu einer höheren Awareness bei den Mitarbeitern der Anästhesieabteilung geführt, weshalb häufiger Maßnahmen zur Prophylaxe ergriffen wurden.

In allen drei Studiengruppen mit einer Form der intraoperativen Hypotonie trat signifikant häufiger early PONV auf als in der Gruppe ohne Hypotonie. Das höchste absolute und relative Risiko für early PONV zeigte dabei, sowohl im unkorrigierten als auch korrigierten Patientengut die Gruppe H50 mit dem ausgeprägtesten Blutdruckabfall. Das zweithöchste Risiko zeigte die Gruppe H60 gefolgt von der Gruppe H70. Das Risiko für early PONV war bei allen Patienten mit Blutdruckabfall (Gruppen H50, H60, H70) deutlich höher als bei den Patienten ohne Blutdruckabfall (H0). Die Schwere des Blutdruckabfalls scheint also entscheidend auf das PONV-Risiko einzuwirken.

4.3. Limitationen

Bei unserer Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse, was sowohl auf die Aussagekraft als auch die Vergleichbarkeit limitiert. Zudem besteht die Möglichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses durch unbekannte Einflussfaktoren. Zwar wurde mittels Propensity-Score-Matching auf ein Mittel zum Ausgleich dieser Confounder zurückgegriffen, jedoch ist die Datenqualität eines Propensity-Score-Matching nicht so hoch wie die einer kontrolliert randomisierten Studie. Auch handelt es sich bei vielen Komponenten unserer statistischen Untersuchung lediglich um Näherungsmodelle. Die Komplexität aller Zusammenhänge kann damit wahrscheinlich nicht gänzlich erfasst und suffizient abgebildet werden. Gerade bei einer großen Fallzahl besteht zudem die Möglichkeit, dass auch schwache Zusammenhänge oder Pseudozusammenhänge zwischen zwei Variablen detektiert werden oder signifikant ausfallen.

Der größte Kritikpunkt ist sicherlich, dass nur das Auftreten von early PONV innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ einbezogen wurde, während PONV zu einem späteren Zeitpunkt nicht erfasst wurde. Eine Auswertung der zum Erhebungszeitpunkt noch papierbasierten Stationsdokumentation wäre an einer so großen Patientenzahl jedoch nicht realistisch umsetzbar gewesen.

Des Weiteren basierte die Erfassung des Outcomes PONV auf der Auswertung der elektronischen Narkosedokumentation und auf der Gabe von Antiemetika nach Narkoseende als Surrogatparameter. Eine standardisierte Patientenbefragung postoperativ mittels Fragebögen hätte möglicherweise differenziertere Ergebnisse gebracht, wobei zu bedenken ist, dass das Erinnerungsvermögen der Patienten durch eine Allgemeinanästhesie beeinträchtigt werden kann.

Trotz umfassender Plausibilitätskontrollen können Messartefakte bei der Erfassung einzelner Vitalparameter sowie Dokumentationsfehler nicht vollumfänglich ausgeschlossen werden.

Die Definition unserer Studiengruppen anhand von Blutdruckuntergrenzen erfolgte mangels exakter Grenzwerte für eine kritische intraoperative Hypotonie orientierend an der aktuellen Literatur zum Thema Endorganschäden nach intraoperativen Blutdruckabfällen. Zu bedenken ist hierbei, dass wir die für Endorganschäden relevante Dauer der Hypotoniephasen nicht in die Untersuchung mit einbezogen haben, da unsere Patientendaten aufgrund des seltenen Vorkommens prolongierter Blutdruckabfälle nicht für eine differenzierte Betrachtung der zeitlichen Komponente geeignet waren. Zudem konnten wir durch das Festlegen allgemeiner Blutdruckgrenzwerte die Hypotonietoleranz des einzelnen Patienten nicht berücksichtigen. Neuere Untersuchungen zeigen ein verbessertes Outcome nach einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Blutdrucktherapie [140].

4.4. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Rahmen unserer retrospektiven Datenanalyse zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von early PONV in allen Studiengruppen mit intraoperativen Blutdruckabfällen im Vergleich zu der Studiengruppe, deren Blutdruck stabil geblieben war.

Dies führte uns zu mehreren Schlussfolgerungen:

1. Intraoperative Blutdruckabfälle sind auch bei einem gemischtgeschlechtlichen, heterogenen Patientenkollektiv an narkotisierten Patienten mit einem erhöhten Risiko für early PONV assoziiert.
2. Je gravierender der Blutdruckabfall ausfiel, desto größer war das PONV-Risiko.
3. Ein sehr ausgeprägter Blutdruckabfall unter einen MAP von 50 mmHg steht mit einem besonders hohen Risiko für early PONV in Zusammenhang.

Im Hinblick auf weitere Risikofaktoren für PONV konnten wir in der Hypotoniegruppe mit der höchsten PONV-Inzidenz einen besonders hohen Anteil an vorerkrankten Risikopatienten feststellen, die Blutdruckabfälle möglicherweise schlechter tolerieren. Die Risikofaktoren weibliches Geschlecht und junges Patientenalter waren in den beiden anderen Studiengruppen deutlich stärker repräsentiert, deren PONV-Inzidenz etwas niedriger, aber dennoch signifikant erhöht war. Diese Beobachtungen deckten sich somit mit der bisherigen Datenlage zum Einfluss der im Apfel-Score benannten Risikofaktoren als auch in Bezug auf den Einfluss von Hypovolämie und Hypotonie auf PONV [6, 108, 111, 125]. Neben der Wichtigkeit von medikamentösen und nicht-medikamentösen prophylaktischen Maßnahmen ließ sich aus unseren Erkenntnissen ableiten, dass die Aufrechterhaltung stabiler Blutdruckverhältnisse vor allem bei Risikopatienten- und Eingriffen eine wichtige Rolle zur Vermeidung von PONV spielt. Auch kurze Blutdruckabfälle können bereits gravierende Folgen haben. Da bis zu 35% aller Hypotonien nicht

unmittelbar intraoperativ, sondern schon während der Narkoseeinleitung auftreten, ist vor allem in diesem Zeitraum ein engmaschiges Monitoring und eine adäquate Blutdrucktherapie von großer Bedeutung [151, 152]. Aktuelle Leitlinien empfehlen hierzu eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks bei noninvasiver Messung in Abständen von maximal 3 Minuten und eine invasive Messung bei Risikopatienten- und Eingriffen. Es sollte perioperativ ein mittlerer arterieller Druck von mindestens 65 mmHg aufrechterhalten werden, um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten [114, 139]. Möglicherweise geht der Trend in Zukunft in Richtung einer individualisierten Blutdrucktherapie orientierend am präoperativ gemessenen Ausgangsblutdruck des Patienten, für die in neueren Studien ein verbesserter Outcome nachgewiesen werden konnte [140, 151]. Zu bedenken ist jedoch, dass der unmittelbar vor der Narkoseeinleitung gemessene Blutdruck des Patienten durch psychische Anspannung erhöht sein kann. Sinnvoll wäre an dieser Stelle, dass der Anästhesist über Kenntnisse des Ausgangsblutdrucks eines Patienten außerhalb von Stresssituationen verfügt, was jedoch mehr organisatorischen Aufwand bedeutet.

Da in unserer Untersuchung die Dauer der Blutdruckabfälle nicht einbezogen wurde, würden weitere Studien zur Beleuchtung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen intraoperativer Hypotonie und PONV eine interessante zusätzliche Perspektive auf das Thema eröffnen.

Literaturverzeichnis

1. Pierre, S. and R. Whelan, *Nausea and vomiting after surgery*. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 2012. **13**(1): p. 28-32.
2. Shaikh, S.I., et al., *Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem*. Anesth Essays Res, 2016. **10**(3): p. 388-396.
3. Wiesmann, T., P. Kranke, and L. Eberhart, *Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(7): p. 1069-77.
4. Apfel, C.C., et al., *Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery?* Anesthesiology, 2012. **117**(3): p. 475-86.
5. Horn, C.C., et al., *Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting*. Eur J Pharmacol, 2014. **722**: p. 55-66.
6. Apfel, C.C., et al., *Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting*. Br J Anaesth, 2012. **109**(5): p. 742-53.
7. Watcha, M.F. and P.F. White, *Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention*. Anesthesiology, 1992. **77**(1): p. 162-84.
8. Janicki, P.K., et al., *Genome-wide Association study using pooled DNA to identify candidate markers mediating susceptibility to postoperative nausea and vomiting*. Anesthesiology, 2011. **115**(1): p. 54-64.
9. Eberhart, L.H.J., et al., *The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients*. Anesth Analg, 2004. **99**(6): p. 1630-1637.
10. Klenke, S. and U.H. Frey, *Genetic variability in postoperative nausea and vomiting: A systematic review*. Eur J Anaesthesiol, 2020. **37**(11): p. 959-968.
11. Alli, A., et al., *The effect of ethnicity on the incidence of postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients undergoing general anaesthesia in South Africa: a controlled observational study* Middle East J Anaesthesiol, 2017. **24**(2): p. 119-129.
12. Chimbira, W. and B.P. Sweeney, *The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 2000. **55**(6): p. 540-4.
13. Cohen, M.M., C.B. Cameron, and P.G. Duncan, *Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period*. Anesth Analg, 1990. **70**(2): p. 160-7.
14. Kim, J.H., et al., *Consideration of Migraines Among Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting*. J Clin Med, 2020. **9**(10): p. 3154-63.
15. Kim, J.H., et al., *Effect of Body Mass Index on Postoperative Nausea and Vomiting: Propensity Analysis*. J Clin Med, 2020. **9**(6): p. 1612-25.
16. Kranke, P., et al., *An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data*. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. **45**(2): p. 160-6.
17. Eberhart, L.H., A.M. Morin, and M. Georgieff, *The menstruation cycle in the postoperative phase. Its effect on the incidence of nausea and vomiting*. Anaesthesist, 2000. **49**(6): p. 532-5.

18. Apfel, C.C., et al., *Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design*. Br J Anaesth, 2002. **88**(5): p. 659-68.
19. Kumar, G., et al., *A comparison of total intravenous anaesthesia using propofol with sevoflurane or desflurane in ambulatory surgery: systematic review and meta-analysis*. Anaesthesia, 2014. **69**(10): p. 1138-50.
20. Schraag, S., et al., *Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis*. BMC Anesthesiol, 2018. **18**(1): p. 162.
21. Law, L.S., E.A. Lo, and T.J. Gan, *Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Anesth Analg, 2016. **122**(3): p. 678-97.
22. Raftery, S. and E. Sherry, *Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting*. Can J Anaesth, 1992. **39**(1): p. 37-40.
23. Schaefer, M.S., et al., *Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Anaesthesiol, 2016. **33**(10): p. 750-60.
24. Schaefer, M.S., et al., *Total intravenous anesthesia vs single pharmacological prophylaxis to prevent postoperative vomiting in children: A systematic review and meta-analysis*. Paediatr Anaesth, 2017. **27**(12): p. 1202-1209.
25. Scheiermann, P., et al., *Intravenous versus inhalational anesthesia for pediatric inpatient surgery - A systematic review and meta-analysis*. J Clin Anesth, 2018. **49**: p. 19-25.
26. Roberts, G.W., et al., *Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner*. Anesth Analg, 2005. **101**(5): p. 1343-8.
27. Koivuranta, M., et al., *A survey of postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 1997. **52**(5): p. 443-9.
28. Kovac, A.L., *Updates in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting*. Adv Anesth, 2018. **36**(1): p. 81-97.
29. Tramèr, M.R. and B. Walder, *Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review*. Anesth Analg, 1999. **88**(6): p. 1354-61.
30. Peyton, P.J. and C.Y. Wu, *Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure*. Anesthesiology, 2014. **120**(5): p. 1137-45.
31. Likis, F.E., et al., *Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review*. Anesth Analg, 2014. **118**(1): p. 153-67.
32. King, M.J., et al., *Influence of neostigmine on postoperative vomiting*. Br J Anaesth, 1988. **61**(4): p. 403-6.
33. Koyuncu, O., et al., *Comparison of sugammadex and conventional reversal on postoperative nausea and vomiting: a randomized, blinded trial*. J Clin Anesth, 2015. **27**(1): p. 51-6.
34. Singh, B.N., et al., *Effects of preoperative carbohydrates drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy*. Surg Endosc, 2015. **29**(11): p. 3267-72.
35. López-Torres López, J., et al., *Perioperative factors that contribute to postoperative pain and/or nausea and vomiting in ambulatory laparoscopic surgery*. Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed), 2019. **66**(4): p. 189-198.

36. Van den Bosch, J.E., et al., *Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting?* *Anesth Analg*, 2005. **100**(5): p. 1525-1532.
37. Orhan-Sungur, M., et al., *Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials.* *Anesth Analg*, 2008. **106**(6): p. 1733-8.
38. Gan, T.J., et al., *Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting.* *Anesth Analg*, 2020. **131**(2): p. 411-448.
39. Apfel, C.C., et al., *A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.* *Anesthesiology*, 1999. **91**(3): p. 693-700.
40. Dziadzko, M. and F. Aubrun, *Management of postdischarge nausea and vomiting.* *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2020. **34**(4): p. 771-778.
41. Odom-Forren, J., et al., *Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population.* *J Clin Anesth*, 2013. **25**(7): p. 551-9.
42. Rüsçh, D., et al., *Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment.* *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(42): p. 733-41.
43. Royse, C.F., et al., *Predictors of patient satisfaction with anaesthesia and surgery care: a cohort study using the Postoperative Quality of Recovery Scale.* *Eur J Anaesthesiol*, 2013. **30**(3): p. 106-10.
44. Burkle, C.M., et al., *Patient fear of anesthesia complications according to surgical type: potential impact on informed consent for anesthesia.* *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014. **58**(10): p. 1249-57.
45. Mavridou, P., et al., *Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients.* *J Anesth*, 2013. **27**(1): p. 104-8.
46. Myles, P.S., et al., *Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients.* *Br J Anaesth*, 2000. **84**(1): p. 6-10.
47. Edler, A.A., et al., *An analysis of factors influencing postanesthesia recovery after pediatric ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy.* *Anesth Analg*, 2007. **104**(4): p. 784-9.
48. Chung, F. and G. Mezei, *Factors contributing to a prolonged stay after ambulatory surgery.* *Anesth Analg*, 1999. **89**(6): p. 1352-9.
49. Berger, E.R., et al., *Prevalence and Risk Factors for Bariatric Surgery Readmissions: Findings From 130,007 Admissions in the Metabolic and Bariatric Surgery Accreditation and Quality Improvement Program.* *Ann Surg*, 2018. **267**(1): p. 122-131.
50. Blacoe, D.A., E. Cunning, and G. Bell, *Paediatric day-case surgery: an audit of unplanned hospital admission Royal Hospital for Sick Children, Glasgow.* *Anaesthesia*, 2008. **63**(6): p. 610-5.
51. Patel, R.I. and R.S. Hannallah, *Anesthetic complications following pediatric ambulatory surgery: a 3-yr study.* *Anesthesiology*, 1988. **69**(6): p. 1009-12.
52. Carroll, N.V., et al., *Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting.* *J Clin Anesth*, 1994. **6**(5): p. 364-9.

53. Gress, K., et al., *Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: Analysis of existing cost data*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2020. **34**(4): p. 681-686.
54. Dzwonczyk, R., et al., *Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view*. Am J Ther, 2012. **19**(1): p. 11-5.
55. Gustafsson, U.O., et al., *Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018*. World J Surg, 2019. **43**(3): p. 659-695.
56. Beverly, A., et al., *Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines*. Anesthesiol Clin, 2017. 35(2), DOI:10.1016/j.anclin.2017.01.018.
57. Kaye, A.D., et al., *Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery*. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology, 2019. **35**(Suppl 1): p. S35-S39.
58. Joshi, G.P., *Enhanced recovery pathways for ambulatory surgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 2020. **33**(6): p. 711-717.
59. Gan, T.J., et al., *Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting*. Anesth Analg, 2007. **105**(6): p. 1615-28.
60. Kovac, A.L., *Postoperative Nausea and Vomiting in Pediatric Patients*. Paediatr Drugs, 2021. **23**(1): p. 11-37.
61. Becke, K., et al., *Handlungsempfehlung zur Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen im Kindesalter Vom Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)*. Anästh Intensivmed, 2007. **48**(1): p. 95-98.
62. Scuderi, P.E., et al., *Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy*. Anesth Analg, 2000. **91**(6): p. 1408-14.
63. Tricco, A.C., et al., *Comparative efficacy of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis*. BMC Med, 2015. **13**: p. 136.
64. Cao, X., P.F. White, and H. Ma, *An update on the management of postoperative nausea and vomiting*. J Anesth, 2017. **31**(4): p. 617-626.
65. Apfel, C.C., et al., *A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting*. N Engl J Med, 2004. **350**(24): p. 2441-51.
66. Weibel, S., et al., *Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis*. Anaesthesia, 2021. **76**(7): p. 962-973.
67. Rojas, C., et al., *Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK₁ receptor antagonists in prevention of emesis*. Eur J Pharmacol, 2014. **722**: p. 26-37.
68. De Oliveira, G.S., Jr., et al., *Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials*. Anesth Analg, 2013. **116**(1): p. 58-74.
69. Waldron, N.H., et al., *Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis*. Br J Anaesth, 2013. **110**(2): p. 191-200.
70. Mihara, T., et al., *Effects of Steroids on Quality of Recovery and Adverse Events after General Anesthesia: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials*. PLoS One, 2016. **11**(9), DOI:10.1371/journal.pone.0162961.

71. Polderman, J.A.W., et al., *Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients - an abridged Cochrane systematic review*. *Anaesthesia*, 2019. **74**(7): p. 929-939.
72. Zhang, L.F., et al., *Efficacy of amisulpride on postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020. **76**(7): p. 903-912.
73. Büttner, M., et al., *Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials*. *Anesthesiology*, 2004. **101**(6): p. 1454-63.
74. De Oliveira, G.S., Jr., et al., *Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies*. *Br J Anaesth*, 2012. **109**(5): p. 688-97.
75. Mishriky, B.M. and A.S. Habib, *Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after Caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis*. *Br J Anaesth*, 2012. **108**(3): p. 374-83.
76. Merker, M., et al., *Prophylaxis of nausea and vomiting in the postoperative phase: relative effectiveness of droperidol and metoclopramide*. *Anaesthetist*, 2011. **60**(5): p. 432-40, 442-5.
77. Charbit, B., et al., *Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(6): p. 1094-100.
78. Schaub, I., et al., *Low-dose droperidol (≤ 1 mg or ≤ 15 $\mu\text{g kg}^{-1}$) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials*. *Eur J Anaesthesiol*, 2012. **29**(6): p. 286-94.
79. Nuttall, G.A., et al., *Does low-dose droperidol increase the risk of polymorphic ventricular tachycardia or death in the surgical patient?* *Anesthesiology*, 2013. **118**(2): p. 382-6.
80. Apfel, C.C., et al., *Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis*. *Clin Ther*, 2010. **32**(12): p. 1987-2002.
81. Kranke, P., et al., *The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review*. *Anesth Analg*, 2002. **95**(1): p. 133-43.
82. White, P.F., et al., *Transdermal scopolamine: an alternative to ondansetron and droperidol for the prevention of postoperative and postdischarge emetic symptoms*. *Anesth Analg*, 2007. **104**(1): p. 92-6.
83. Kranke, P., et al., *Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(3): p. 238-44.
84. Singh, P.M., et al., *Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis*. *Postgrad Med J*, 2016. **92**(1084): p. 87-98.
85. Salman, F.T., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in pediatric subjects*. *J Pediatr Surg*, 2019. **54**(7): p. 1384-1390.
86. Maund, E., et al., *Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review*. *Br J Anaesth*, 2011. **106**(3): p. 292-7.
87. Guay, J., M. Nishimori, and S.L. Kopp, *Epidural Local Anesthetics Versus Opioid-Based Analgesic Regimens for Postoperative Gastrointestinal Paralysis, Vomiting, and Pain After Abdominal Surgery: A Cochrane Review*. *Anesth Analg*, 2016. **123**(6): p. 1591-1602.
88. Liu, S.S., et al., *A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Anesth Analg*, 2005. **101**(6): p. 1634-42.

89. Wick, E.C., M.C. Grant, and C.L. Wu, *Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review*. JAMA Surg, 2017. **152**(7): p. 691-697.
90. Marrett, E., et al., *Health Care Utilization and Costs Associated with Nausea and Vomiting in Patients Receiving Oral Immediate-Release Opioids for Outpatient Acute Pain Management*. Pain Ther, 2016. **5**(2): p. 215-226.
91. Blaudszun, G., et al., *Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Anesthesiology, 2012. **116**(6): p. 1312-22.
92. Jin, S., et al., *Dexmedetomidine prevent postoperative nausea and vomiting on patients during general anesthesia: A PRISMA-compliant meta analysis of randomized controlled trials*. Medicine (Baltimore), 2017, **96**(1), DOI:10.1097/md.00000000000005770.
93. Wang, L., et al., *The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017, **96**(37), DOI:10.1097/md.00000000000008007.
94. Mishriky, B.M., N.H. Waldron, and A.S. Habib, *Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis*. Br J Anaesth, 2015. **114**(1): p. 10-31.
95. Grant, M.C., et al., *The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis*. Anesth Analg, 2016. **123**(5): p. 1100-1107.
96. Achuthan, S., et al., *Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative analysis of evidence from randomized controlled clinical trials*. Br J Anaesth, 2015. **114**(4): p. 588-97.
97. Ahn, E.J., et al., *The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Anesth Analg, 2016. **122**(3): p. 664-76.
98. Grant, M.C., et al., *The Effect of Intravenous Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis*. Anesth Analg, 2016. **122**(3): p. 656-63.
99. Cheong, K.B., J.P. Zhang, and Y. Huang, *The effectiveness of acupuncture in postoperative gastroparesis syndrome-a systematic review and meta-analysis*. Complement Ther Med, 2014. **22**(4): p. 767-86.
100. Lee, A., S.K. Chan, and L.T. Fan, *Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(11): p. 1465-1858.
101. Frey, U.H., et al., *P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients*. Br J Anaesth, 2009. **102**(5): p. 620-5.
102. Hines, S., et al., *Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **3**(3): p. 1465-1858.
103. Morin, A.M., et al., *Is ginger a relevant antiemetic for postoperative nausea and vomiting?* Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2004. **39**(5): p. 281-5.
104. Darvall, J.N., M. Handscombe, and K. Leslie, *Chewing gum for the treatment of postoperative nausea and vomiting: a pilot randomized controlled trial*. Br J Anaesth, 2017. **118**(1): p. 83-89.
105. Kekecs, Z., T. Nagy, and K. Varga, *The effectiveness of suggestive techniques in reducing postoperative side effects: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Anesth Analg, 2014. **119**(6): p. 1407-19.

106. Ali, S.Z., et al., *Effect of supplemental pre-operative fluid on postoperative nausea and vomiting*. *Anaesthesia*, 2003. **58**(8): p. 780-4.
107. Adanir, T., et al., *Does preoperative hydration affect postoperative nausea and vomiting? A randomized, controlled trial*. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2008. **18**(1): p. 1-4.
108. Apfel, C.C., et al., *Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: quantitative review*. *Br J Anaesth*, 2012. **108**(6): p. 893-902.
109. Jewer, J.K., et al., *Supplemental peri-operative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting: an abridged Cochrane systematic review*. *Anaesthesia*, 2020. **75**(2): p. 254-265.
110. Kim, H.J., et al., *Is perioperative colloid infusion more effective than crystalloid in preventing postoperative nausea and vomiting?: A systematic review and meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2019, **98**(7), DOI:10.1097/md.00000000000014339.
111. Lee, M.J., et al., *The impact of crystalloid versus colloid fluids on postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Clin Anesth*, 2020, **62**(1), DOI:10.1016/j.jclinane.2019.109695.
112. Makaryus, R., T.E. Miller, and T.J. Gan, *Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways*. *Br J Anaesth*, 2018. **120**(2): p. 376-383.
113. Chappell, D., et al., *A rational approach to perioperative fluid management*. *Anesthesiology*, 2008. **109**(4): p. 723-40.
114. Marx, G., et al., *S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen, 2020, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-020>*.
115. Campagna, J.A. and C. Carter, *Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex*. *Anesthesiology*, 2003. **98**(5): p. 1250-60.
116. White, C.M., et al., *Efficacy of intravenous granisetron in suppressing the bradycardia and hypotension associated with a rabbit model of the Bezold-Jarisch reflex*. *J Clin Pharmacol*, 1998. **38**(2): p. 172-7.
117. Watts, S.W., et al., *Serotonin and blood pressure regulation*. *Pharmacol Rev*, 2012. **64**(2): p. 359-88.
118. Golparvar, M., et al., *Effect of ondansetron on prevention of post-induction hypotension in elderly patients undergoing general anesthesia: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial*. *Saudi J Anaesth*, 2015. **9**(4): p. 365-9.
119. Sahoo, T., et al., *Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: a double-blind randomised, placebo-controlled study*. *Int J Obstet Anesth*, 2012. **21**(1): p. 24-8.
120. Heesen, M., et al., *Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression*. *Anesth Analg*, 2016. **123**(4): p. 977-88.
121. George, R.B., et al., *A randomized trial of phenylephrine infusion versus bolus dosing for nausea and vomiting during Cesarean delivery in obese women*. *Can J Anaesth*, 2018. **65**(3): p. 254-262.
122. Chooi, C., et al., *Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, **8**(8), DOI:10.1002/14651858.CD002251.pub3.

123. Kranke, P., et al., *Arterial hypotension during induction of anesthesia may not be a risk factor for postoperative nausea and vomiting*. *Anesth Analg*, 2003. **96**(1): p. 302-3; author reply 303.
124. Nakatani, H., et al., *Association between intraoperative hypotension and postoperative nausea and vomiting: a retrospective analysis of 247 thyroidectomy cases*. *Braz J Anesthesiol*, 2023. **73**(5): p. 635-640.
125. Pusch, F., et al., *The effects of systolic arterial blood pressure variations on postoperative nausea and vomiting*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(6): p. 1652-5.
126. Pusch, F., et al., *Preoperative orthostatic dysfunction is associated with an increased incidence of postoperative nausea and vomiting*. *Anesthesiology*, 2002. **96**(6): p. 1381-5.
127. Li, D., C. Bohringer, and H. Liu, *What is "normal" intraoperative blood pressure and do deviations from it really affect postoperative outcome?* *J Biomed Res*, 2017. **31**(2): p. 79-81.
128. Bijker, J.B., et al., *Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection*. *Anesthesiology*, 2007. **107**(2): p. 213-20.
129. Wesselink, E.M., et al., *Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review*. *Br J Anaesth*, 2018. **121**(4): p. 706-721.
130. Walsh, M., et al., *Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension*. *Anesthesiology*, 2013. **119**(3): p. 507-15.
131. van Waes, J.A., et al., *Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery*. *Anesthesiology*, 2016. **124**(1): p. 35-44.
132. Sun, L.Y., et al., *Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery*. *Anesthesiology*, 2015. **123**(3): p. 515-23.
133. Bijker, J.B., et al., *Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study*. *Anesthesiology*, 2012. **116**(3): p. 658-64.
134. Monk, T.G., et al., *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(1): p. 4-10.
135. Bijker, J.B., et al., *Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery*. *Anesthesiology*, 2009. **111**(6): p. 1217-26.
136. Monk, T.G., et al., *Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery*. *Anesthesiology*, 2015. **123**(2): p. 307-19.
137. Mascha, E.J., et al., *Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery*. *Anesthesiology*, 2015. **123**(1): p. 79-91.
138. Sessler, D.I., et al., *Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery*. *Br J Anaesth*, 2019. **122**(5): p. 563-574.
139. Saugel B., e.a., *S1-Leitlinie Intraoperative klinische Anwendung von hämodynamischem Monitoring bei nichtkardiochirurgischen Patient:innen*, 2023, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-049>.
140. Futier, E., et al., *Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2017. **318**(14): p. 1346-1357.
141. Kranke, P., et al., *A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children*. *Anesth Analg*, 2007. **105**(6): p. 1592-7.

142. Yonekura, H., H. Hirate, and K. Sobue, *Comparison of anesthetic management and outcomes of robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy*. J Clin Anesth, 2016. **35**: p. 281-286.
143. Karow, T. and R. Lang-Roth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 30. Auflage, Köln: Thomas Karow Verlag, 2022.
144. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.)*. NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 567 pages, 1988.
145. Franklin, J.M., et al., *Comparing the performance of propensity score methods in healthcare database studies with rare outcomes*. Stat Med, 2017. **36**(12): p. 1946-1963.
146. Austin, P.C. and E.A. Stuart, *The performance of inverse probability of treatment weighting and full matching on the propensity score in the presence of model misspecification when estimating the effect of treatment on survival outcomes*. Stat Methods Med Res, 2017. **26**(4): p. 1654-1670.
147. Staffa, S.J. and D. Zurakowski, *Five Steps to Successfully Implement and Evaluate Propensity Score Matching in Clinical Research Studies*. Anesth Analg, 2018. **127**(4): p. 1066-1073.
148. Lee, S.H., et al., *Association between intraoperative hypotension and postoperative myocardial injury in patients with prior coronary stents undergoing high-risk surgery: a retrospective study*. J Anesth, 2020. **34**(2): p. 257-267.
149. Salmasi, V., et al., *Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis*. Anesthesiology, 2017. **126**(1): p. 47-65.
150. Habicher, M., et al., *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten-Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf*, 2017, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-016>.
151. Saugel, B. and D.I. Sessler, *Perioperative Blood Pressure Management*. Anesthesiology, 2021. **134**(2): p. 250-261.
152. Maheshwari, K., et al., *The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis*. Anaesthesia, 2018. **73**(10): p. 1223-1228.

Anhang

Tabellen zur Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Propensity-Score-Matching

Tabelle 12: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H50

Zusammenfassung der Balance aller Daten							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Standard-abw.	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	
Abstand	0,4340	0,1221	0,9973	5,7081	0,3392	0,5238	
Weibliches Geschlecht in %	0,4938	0,4485	0,0907	.	0,0453	0,0453	
Alter in Jahren	61,6060	54,1892	0,4398	0,8958	0,0927	0,2106	
Positive PONV-Anamnese in %	0,0548	0,0640	-0,0406	.	0,0092	0,0092	
TIVA in %	0,3860	0,6239	-0,4886	.	0,2379	0,2379	
Narkosezeit in min	201,9655	97,6729	0,9152	3,9353	0,2291	0,4738	
PONV-Prophylaxe in %	0,4700	0,4302	0,0797	.	0,0398	0,0398	
Opioidäquivalenz-dosis in mg	142,7037	67,9124	0,4112	7,5671	0,1626	0,2193	
Raucher in %	0,1555	0,1351	0,0563	.	0,0204	0,0204	
Flüssigkeitsbilanz in ml	1769,3825	881,8926	0,6730	2,3979	0,1723	0,3704	
Zusammenfassung der Balance aller Daten nach Matching							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Std. Mittl. Differenz	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	Std. Paar-Abstand
Abstand	0,4340	0,4334	0,0019	1,0033	0,0006	0,0345	0,0088
Weibliches Geschlecht in %	0,4938	0,5188	-0,0501	.	0,0250	0,0250	0,9842
Alter in Jahren	61,6060	59,4476	0,1280	1,0056	0,0320	0,0922	1,0988
Positive PONV-Anamnese in %	0,0548	0,0509	0,0168	.	0,0038	0,0038	0,4543
TIVA in %	0,3860	0,3731	0,0266	.	0,0130	0,0130	0,8964
Narkosezeit in min	201,9655	205,4906	-0,0309	0,8375	0,0145	0,0406	0,4700
PONV-Prophylaxe in %	0,4700	0,5174	-0,0950	.	0,0474	0,0474	1,0012
Opioidäquivalenzdosis in mg	142,7037	157,2677	-0,0801	0,8735	0,0214	0,0610	0,7277
Raucher in %	0,1555	0,1428	0,0349	.	0,0127	0,0127	0,7062
Flüssigkeitsbilanz in ml	1769,3825	1627,9470	0,1072	1,4768	0,0242	0,0922	0,6623

Anmerkung. Mittelwert Intervention: Mittelwert Interventionsgruppe H50, Mittelwert Kontrolle: Mittelwert Kontrollgruppe H0, Var. Verhältnis: Varianzverhältnis, eCDF: empirical cumulative distribution function bzw. empirische Verteilungsfunktion, Std. Mittl. Differenz: standardisierte Mittelwertdifferenz bzw. standardisierte mittlere Differenz, Std. Paarabstand: standardisierter Paarabstand.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H60

Zusammenfassung der Balance aller Daten							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Standard-abw.	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	
Abstand	0,5670	0,3782	0,8744	1,5507	0,2505	0,3672	
Weibliches Geschlecht in %	0,5780	0,4485	0,2622	.	0,1295	0,1295	
Alter in Jahren	53,9252	54,1892	-0,0141	1,1005	0,0101	0,0303	
Positive PONV-Anamnese in %	0,0735	0,0640	0,0364	.	0,0095	0,0095	
TIVA in %	0,4844	0,6239	-0,2792	.	0,1395	0,1395	
Narkosezeit in min	158,0951	97,6729	0,6357	2,7379	0,1274	0,2989	
PONV-Prophylaxe in %	0,5448	0,4302	0,2302	.	0,1146	0,1146	
Opioidäquivalenz-dosis in mg	107,4553	67,9124	0,3102	3,7178	0,0961	0,1432	
Raucher in %	0,1583	0,1351	0,0637	.	0,0233	0,0233	
Flüssigkeitsbilanz in ml	1389,7760	881,8926	0,4895	1,4844	0,1015	0,2169	
Zusammenfassung der Balance aller Daten nach Matching							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Std. Mittl. Differenz	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	Std. Paar-Abstand
Abstand	0,5670	0,5669	0,0003	1,0005	0,0003	0,0100	0,0027
Weibliches Geschlecht in %	0,5780	0,5863	-0,0168	.	0,0083	0,0083	0,9038
Alter in Jahren	53,9252	53,1371	0,0422	1,1168	0,0175	0,0505	1,1098
Positive PONV-Anamnese in %	0,0735	0,0726	0,0036	.	0,0009	0,0009	0,5118
TIVA in %	0,4844	0,4843	0,0001	.	0,0001	0,0001	0,8963
Narkosezeit in min	158,0951	159,5117	-0,0149	0,9520	0,0082	0,0279	0,4676
PONV-Prophylaxe in %	0,5448	0,5785	-0,0676	.	0,0337	0,0337	0,9257
Opioidäquivalenzdosis in mg	107,4553	111,1537	-0,0290	0,9334	0,0132	0,0565	0,7119
Raucher in %	0,1583	0,1553	0,0084	.	0,0031	0,0031	0,7193
Flüssigkeitsbilanz in ml	1389,7760	1289,1151	0,0970	1,5427	0,0205	0,0635	0,6723

Anmerkung. Mittelwert Intervention: Mittelwert Interventionsgruppe H60, Mittelwert Kontrolle: Mittelwert Kontrollgruppe H0, Var. Verhältnis: Varianzverhältnis, eCDF: empirical cumulative distribution function bzw. empirische Verteilungsfunktion, Std. Mittl. Differenz: standardisierte Mittelwertdifferenz bzw. standardisierte mittlere Differenz, Std. Paarabstand: standardisierter Paarabstand.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Balance aller Daten vor und nach Matching für die Gruppe H70

Zusammenfassung der Balance aller Daten							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Standard-abw.	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	
Abstand Weibliches Geschlecht in %	0,6274	0,5472	0,5915	1,1375	0,1662	0,2432	
Alter in Jahren	51,9751	54,1892	-0,1186	1,0972	0,0279	0,0576	
Positive PONV-Anamnese in %	0,0685	0,0640	0,0178	.	0,0045	0,0045	
TIVA in %	0,5624	0,6239	-0,1240	.	0,0615	0,0615	
Narkosezeit in min	130,9528	97,6729	0,4188	1,9135	0,0754	0,1871	
PONV-Prophylaxe in %	0,5176	0,4302	0,1750	.	0,0875	0,0875	
Opioidäquivalenzdosis in mg	90,0845	67,9124	0,2123	2,4942	0,0584	0,0972	
Raucher in %	0,1526	0,1351	0,0487	.	0,0175	0,0175	
Flüssigkeitsbilanz in ml	1130,5627	881,8926	0,2891	1,0200	0,0507	0,1064	
Zusammenfassung der Balance aller Daten nach Matching							
Variable	Mittelwert Intervention	Mittelwert Kontrolle	Std. Mittl. Differenz	Var. Verhältn.	eCDF Mittel	eCDF Max.	Std. Paar-Abstand
Abstand Weibliches Geschlecht in %	0,6274	0,6273	0,0003	1,0013	0,0002	0,0030	0,0021
Alter in Jahren	51,9751	51,5749	0,0214	1,1101	0,0136	0,0349	1,0814
Positive PONV-Anamnese in %	0,0685	0,0661	0,0096	.	0,0024	0,0024	0,4876
TIVA in %	0,5624	0,5483	0,0283	.	0,0141	0,0141	0,9478
Narkosezeit in min	130,9528	130,5449	0,0051	0,9990	0,0037	0,0110	0,5064
PONV-Prophylaxe in %	0,5176	0,5333	-0,0314	.	0,0157	0,0157	0,8918
Opioidäquivalenzdosis in mg	90,0845	90,7828	-0,0067	1,0242	0,0055	0,0331	0,6636
Raucher in %	0,1526	0,1542	-0,0046	.	0,0016	0,0016	0,7105
Flüssigkeitsbilanz in ml	1130,5627	1081,8883	0,0566	1,4449	0,0112	0,0322	0,7403

Anmerkung. Mittelwert Intervention: Mittelwert Interventionsgruppe H70, Mittelwert Kontrolle: Mittelwert Kontrollgruppe H0, Var. Verhältnis: Varianzverhältnis, eCDF: empirical cumulative distribution function bzw. empirische Verteilungsfunktion, Std. Mittl. Differenz: standardisierte Mittelwertdifferenz bzw. standardisierte mittlere Differenz, Std. Paarabstand: standardisierter Paarabstand.



Ethikkommission · Pettenkofenstr. 8 · 80336 München

Dr. Klaus Friedrich Hofmann-Kiefer, geb. Hofmann
Klinikum der Universität München
Anästhesiologie
Nußbaumstraße 20
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055191
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkofenstr. 8a
D-80336 München

Ansprechpartner:
Dr. Monika Balzer-Geldsetzer

Telefon: 089-4400 55190
E-Mail:
monika.balzergeldsetzer@med.uni-muenchen.de
16.04.2020/Vb/mbg

Projekt Nr: **20-211** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht

Studientitel: Kommt es bei Patienten mit intraoperativer Hypotonie gehäuft zu einem frühen Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)?
Antragsteller: Dr. Klaus Friedrich Hofmann-Kiefer, geb. Hofmann, Klinikum der Universität München, Anästhesiologie, Nußbaumstraße 20, 80336 München,
Untersucher: Elisabeth Raith, Klinikum der Universität München, Klinik für Anästhesiologie, Nussbaumstr. 20, 80336 München

Sehr geehrter Herr Dr. Hofmann-Kiefer, sehr geehrte Frau Raith,

der Antrag vom 11.03.2020 zur o.g. Studie wurde auf der Basis der vorgelegten Unterlagen und Informationen entsprechend § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts beraten.

Die Ethikkommission (EK) erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

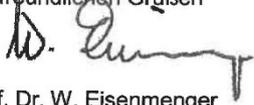
Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete studienabhängige Ereignisse sind der EK mitzuteilen (trifft nur für interventionelle Projekte zu).
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.
- Bitte berücksichtigen Sie, dass diese Bewertung die ggf. erforderliche Konsultation des behördlichen Datenschutzbeauftragten nach Art. 30 DSGVO nicht ersetzt.
- Die Ethikkommission erklärt, dass an der Bewertung des vorliegenden Antrags niemand beteiligt war, der gemäß Bayerischem Verwaltungsverfahrensgesetz (BayVwVfG) Art. 20 als befangen anzusehen ist.

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. R. M. Huber (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Wendtner (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Dr. G. Atzeni, Prof. Dr. S. Böck, J. Eckert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. S. Endres, Prof. Dr. R. Fischer, Prof. Dr. R. Gärtner, Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. N. Harbeck, Dr. B. Henrikus, Prof. Dr. C. Heumann, Prof. Dr. R. Hohlfeld, Prof. Dr. A. Holstege, Prof. Dr. V. Klauss, Dr. F. Kohlmayer, Dr. K. Köhlmeier, Prof. Dr. J. Lindner, Prof. Dr. S. Lorenz, Prof. Dr. U. Mansmann, Prof. Dr. G. Marckmann, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. Mudra, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. R. Ratzel, Prof. Dr. H. Schardey, Prof. Dr. M. Schmauss, Prof. Dr. U. Schroth, Prof. Dr. O. Steinlein, PD Dr. G. Stüben, Dr. B. Vogl, Prof. Dr. H. Waldner, PD Dr. U. Wandl, Prof. Dr. M. Wörnle, Dr. A. Yassouridis, Dr. C. Zach

Die Ethikkommission wünscht Ihnen für Ihr Vorhaben viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Daniel Chappell für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken. Großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer für die Weiterführung der Betreuung, die Unterstützung bei der Erstellung und die Durchsicht der Dissertation. Ohne seinen Einsatz wäre diese Untersuchung keine „big data“-Analyse geworden. Herrn Dr. med. Jan Jedlicka möchte ich meinen großen Dank für seine Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und Verbesserungsvorschläge aussprechen. Ebenso möchte ich Herrn PD Dr. med. Philipp Groene sehr für seine wertvollen Tipps und seine Unterstützung danken. Nicht zuletzt gebührt Herrn Sebastian Goss großer Dank für die aufwendige Datenextraktion, die die Grundlage für diese Untersuchung geschaffen hat. Besonderen Dank verdient zu guter Letzt meine Familie und vor allem mein Mann, ohne dessen unermüdliche Unterstützung und Motivation diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Affidavit



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Strinitz, Elisabeth

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Die Auswirkung von intraoperativer Hypotonie auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit
und Erbrechen in der Frühphase
(sog. early PONV)**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Garching, 28.07.2025

Ort, Datum

Elisabeth Strinitz

Unterschrift Elisabeth Strinitz

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 28.07.2025

Übereinstimmungserklärung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Strinitz, Elisabeth

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Die Auswirkung von intraoperativer Hypotonie auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen in der Frühphase (sog. early PONV)

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Garching, 28.07.2025

Ort, Datum

Elisabeth Strinitz

Unterschrift Elisabeth Strinitz

Übereinstimmung abgegebener Exemplare

Stand: 28.07.2025

Publikationsliste

Teile dieser Arbeit fanden Eingang in folgende Veröffentlichung:

Goss, S., et al., *Association between intraoperative hypotension and postoperative nausea and vomiting: a retrospective cohort study*. *Curr Med Res Opin*. 2024 Aug; **40**(8): p. 1439-1448. DOI: 10.1080/03007995.2024.2373885

Weitere Veröffentlichungen:

Jedlicka, J., et al., *Inhalational anaesthetics*. *Anaesthesist*. 2021 Apr; **70**(4): p. 343-355. DOI: 10.1007/s00101-020-00908-1.