

Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen

Fiktionen und Fakten

Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl von Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen (Ü&E) nach Narkosen angeführt. Bei kritischer Durchsicht der Literatur fällt jedoch auf, dass nur wenige Faktoren durch Fakten hinreichend belegt sind, während der Einfluss der meisten in Übersichtsarbeiten angeführten Faktoren fraglich ist. Durch Daten belegte Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, eine positive Anamnese von Ü&E, der Nichtraucherstatus, junges Alter, volatile Anästhetika, Lachgas und postoperative Opioide. Faktoren mit kontroverser Datenlage sind der Menstruationszyklus, die Einleitungshypnotika, die Maskenbeatmung und die Magensonde, die Erfahrung des Anästhesisten, Muskelrelaxanzien und deren Antagonisierung sowie laparoskopische Eingriffe. Nicht ausreichend belegte Risikofaktoren sind alle anderen Operationen, psychologische Faktoren, Schmerz und Hypoxie. Nicht belegte Faktoren sind postoperative Bewegungsreize, hämodynamische Stabilität, Hyperkapnie und Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts. Ein durch Daten eindeutig widerlegter Risikofaktor ist die Adipositas. Daher lässt sich ein vereinfachtes Modell ableiten: Ü&E nach Narkosen werden *hauptsächlich* durch Inhalationsanästhetika und Opioide bei prädisponierten Patienten (Frauen, Nichtraucher und positive Anamnese) hervorgerufen (Abb. 1).

Schlüsselwörter

PONV · Postoperative Übelkeit · Erbrechen · Einflussfaktoren · Fiktionen · Fakten

Schon ein Jahr nach der Einführung der Äthernästhesie beschrieb Snow das postnarkotische Erbrechen [151], das heutzutage gewöhnlich als postoperatives Erbrechen bezeichnet wird [6]. Da Übelkeit und Erbrechen häufig miteinander vergesellschaftet sind, spricht man allgemeiner von “postoperativer Übelkeit und Erbrechen” [25], oft als PONV (postoperative nausea and vomiting) abgekürzt [172]. Wie später erläutert wird, ist bislang der mögliche Einfluss der Operation an sich in dem bisher angenommenen Ausmaß durch Daten nicht belegt, so dass im Folgenden bewusst von Übelkeit und Erbrechen (Ü&E) nach Narkosen gesprochen wird. Lokal- oder Regionalanästhesien werden aus Platzgründen nicht behandelt, zumal Ü&E bei diesen Verfahren deutlich seltener auftreten [36, 155].

Mit einer Inzidenz von ca. 20–30% [6, 43, 158] stellen Ü&E nach Narkosen auch heute noch das “big little problem” [83] dar, das im deutschsprachigen Raum auch als “little big problem” zitiert wird [47]. Die nach wie vor hohe Inzidenz könnte dadurch bedingt sein, dass die meisten Antiemetikastudien sich kaum mit den Ursachen von Ü&E befaßten. Unter ganz speziellen Bedingungen wurden Gruppenvergleiche in methodisch einförmiger Weise durchgeführt, so dass die Problematik “intellektuell wenig herausfordernd, wenn nicht sogar banal” erscheinen mag [68]. Somit entstand eine unüberschaubare Vielzahl nicht vergleichbarer Ergebnisse mit unterschiedlichsten Interpretationen und

Fiktionen. Allerdings gibt es einige wenige Arbeiten, die entweder mittels konsequent-epidemiologischer Ansätze [7, 8, 43, 91], oder aufgrund von Metaanalysen [49, 150, 161, 164, 165] den relativen Einfluss von möglichen Risikofaktoren objektivieren bzw. quantifizieren konnten. Diese neuen Erkenntnisse wurden in aktuellen Übersichten [15, 25, 110] bisher wenig berücksichtigt und stattdessen zahlreiche Risikofaktoren als wesentlich beschrieben. Hierdurch entstand der Eindruck, dass Ü&E durch praktisch alles beeinflusst werde, so dass der klinisch tätige Anästhesist kaum noch in der Lage ist, durch Fakten belegte Risikofaktoren von weniger relevanten zu unterscheiden. Daher fällt auch die Abschätzung des individuellen Risikos für Ü&E in der Praxis schwer und entsprechend fehlt bislang eine anerkannte antiemetische Strategie für Risikopatienten.

Diese Übersichtsarbeit versucht, unter besonderer Berücksichtigung neuer Erkenntnisse der Fakten, den Stellenwert der möglichen Einflussfaktoren für Ü&E nach Narkosen zu bestimmen.

Dr. C.C. Apfel

Klinik für Anaesthesiologie der Universität
Würzburg, Josef-Schneider Straße 2,
97080 Würzburg,
E-mail: apfel@anaesthesie.uni-wuerzburg.de

C.C. Apfel · N. Roewer

Riskfactors for nausea and vomiting after general anaesthesia: fiction and facts

Abstract

Numerous factors have been claimed to influence postoperative nausea and vomiting (PONV). A critical review of the literature reveals, that strong evidence based on original double-blind, randomized, controlled trials or their meta-analyses is only available for very few risk factors. For most other factors, although mentioned in narrative reviews, there is insufficient evidence. Sufficient evidence on original data or meta-analyses is present for female gender, a history of PONV or motion sickness, non-smoking-status, young age, volatile anaesthetics, nitrous oxide and postoperative opioids. Factors with conflicting results are the menstrual cycle, hypnotics for induction, mask ventilation and nasogastric tube, the experience of the anaesthetist, muscle relaxants and their antagonists and laparoscopic procedures. Insufficient evidence is present for the other types of operation, psychological factors including anxiety and pain. No evidence due to lack of data applies to postoperative movement, hemodynamic stability, hypercarbia and acid-base-shifts. For adipositas there is not only a lack of evidence for an effect but evidence for a lack of effect based on several multivariate analyses. In conclusion, we have developed the following simplified view: PONV is mainly caused by opioids and volatile anaesthetics when applied to susceptible patients (females, non-smoker, positive history of previous sickness).

Key words

Review · Postoperative nausea and vomiting · Risk factors

Allgemeinanästhesie

Pathophysiologische Mechanismen

Die pathophysiologischen Mechanismen von Ü&E nach Narkosen sind aus folgenden Gründen weitgehend ungeklärt [4, 119]:

Fehlen eines adäquaten Tiermodells

Die bereits bekannten Mechanismen basieren im Wesentlichen auf apomorphin-, cisplatin- oder strahleninduziertem Erbrechen beim Tier. Die Übertragbarkeit auf Erbrechen *nach Narkosen* ist jedoch problematisch, da Tiere nach Narkosen nur selten erbrechen. Hinzu kommen erhebliche speziesspezifische Unterschiede: so ist kein Stimulus bekannt, der bei der Ratte oder beim Kaninchen zuverlässig Erbrechen auslöst, bei Katze und Hund, v. a. aber auch beim Frettchen kann dagegen Erbrechen relativ zuverlässig ausgelöst werden [4].

Fehlen physiologischer Untersuchungen am Menschen

Obgleich einige Untersuchungen an Probanden Hinweise auf die Wirkung von hyperbarem Lachgas [72, 139], Haloperidol [147], Ondansetron [114], Propofol oder Midazolam [78] liefern, so gibt es im Gegensatz zu den tiereperimentellen Ansätzen kaum Untersuchungen am Menschen, die Aufschlüsse über pathophysiologische Mechanismen für Ü&E nach Narkosen geben.

Inadäquate Quantifizierung des Phänomens

Obgleich bisher eine Vielzahl klinischer Studien durchgeführt wurde, fehlte häufig die Unterscheidung zwischen Übelkeit, Erbrechen oder Würgen [4], so dass Ü&E nach Narkosen auf sehr unterschiedliche Weise gemessen wird [94]. Häufig verwenden die Autoren unterschiedliche Symptomscores [22, 89, 95], so dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einzelner Studien und auch deren Berücksichtigung in Metaanalysen erschwert wird. Für zukünftige Publikationen wurde daher kürzlich ein minimaler Standard der Datenpräsentation vorgeschlagen [10].

Das Komplexitätsproblem

Selbst bei einer standardisierten Datenpräsentation ist der Vergleich von klinischen Studien, die Hinweise auf mögliche Pathomechanismen liefern könnten, durch die Vielzahl der potenziellen Einflussfaktoren erschwert. Für eine kontrollierte Studie wären bei der Berücksichtigung von beispielsweise 6 oder 8 Faktoren, selbst wenn diese nur in zwei Ausprägungsgraden vorlägen, 64 (=2⁶) oder 256 (=2⁸) Gruppen und somit eine sehr hohe Patientenzahl erforderlich. Damit könnten allerdings der relative Einfluss der Faktoren quantifiziert und gleichzeitig Interaktionsanalysen durchgeführt werden.

Risikofaktoren

Durch Daten eindeutig belegte Risikofaktoren

Weibliches Geschlecht

Sowohl bei den älteren [21, 29, 149] als auch bei neueren epidemiologischen Studien [7, 8, 13, 43, 91] wurde für weibliche Erwachsene ein zwei- bis dreifach höheres Risiko für Ü&E nach Narkosen beschrieben. Da dieses Risiko erst mit Eintreten der Geschlechtsreife deutlich wird, wurden naheliegenderweise v. a. hormonelle Unterschiede dafür verantwortlich gemacht [20, 25, 104, 122]. Entsprechend wird dem Menstruationszyklus auch heute noch ein wesentlicher Stellenwert beigemessen [15, 25, 110], obgleich aufgrund des kontroversen Datenmaterials [17, 25, 59, 60, 62, 70, 129] ein möglicher Einfluss als höchst fraglich, wenn nicht gar als widerlegt angesehen werden muss. Gegen die Bedeutung des Menstruationszyklus spricht auch die Zunahme des relativen Risikos für Ü&E nach Narkosen mit zunehmendem Lebensalter der Frauen [12]. Mädchen erbrechen in der ersten Lebensdekade ca. 1,2 mal häufiger als Jungen. In der dritten und vierten Dekade geht die Inzidenz des Erbrechens bei Frauen nur leicht zurück, während sie bei Männern, wie schon Bellville et al. beschrieben [21], auf ca. die Hälfte abnimmt und so ein relatives Risiko von ca. 2 resultiert. Auch ab der 6. Lebensdekade, also nach der Menopause, nimmt die Erbrecheninzidenz beim weiblichen Geschlecht weniger ab als beim männlichen; hier-

durch steigt das relative Risiko auf über drei an. Das altersabhängige relative Risiko könnte somit auf eine genetische Disposition hinweisen [133], die durch Lebensgewohnheiten, wie z. B. das Rauchen (s.unten) moduliert wird.

Ü&E in der Anamnese

Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese, sei es im Sinne einer Reisekrankheit oder bei vorangegangenen Narkosen, wurde schon um 1960 als Risikofaktor beschrieben [34, 127]. Die Ergebnisse der damaligen Untersuchungen sind zwar aus methodischen Gründen nicht beweisend, werden aber durch neuere Ergebnisse gestützt.

Insbesondere multivariate Analysen sprechen dafür [83, 117], dass Patienten mit einer positiven Anamnese von Ü&E ein zwei- bis dreifaches Risiko für Ü&E nach Narkosen aufweisen [6, 91, 121]. Dieser Zusammenhang wurde von einigen deutschsprachigen Autoren als Beleg für psychische Einflüsse im Sinne einer Konditionierung interpretiert [15, 110]. Naheliegender ist jedoch die Auffassung, dass es sich hier eher um eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Empfindlichkeit des Brechreflexes [122] oder eine Disposition zu Ü&E generell [4] handelt, was sich durch eine aktuelle Zwillingsstudie zu bestätigen scheint [133].

Nichtraucherstatus

In einer großen epidemiologischen Multicenterstudie haben Cohen et al. an ca. 16.000 Patienten mittels logistischer Regressionsanalyse erstmals zeigen können, dass Nichtraucher ca. zweimal häufiger unter Ü&E nach Narkosen leiden als Raucher [43]. Dieses Ergebnis konnte sowohl von einer finnischen [91] als auch von einer deutschen Studie bestätigt werden [7]. Eine anschließende randomisierte kontrollierte Studie zeigte den gleichen Effekt [130], wobei dieser Unterschied v. a. bei langen Narkosen zum Tragen kommt [132]. Allerdings hat der Nichtraucherstatus bisher keinen Eingang in neuere Übersichtsarbeiten gefunden [15, 25, 110] und nach einer Umfrage unter Anästhesisten gehen 40% irrtümlicherweise davon aus, dass Raucher häufiger Ü&E nach Narkosen aufweisen als Nichtraucher [51].



Abb. 1 ▲ Vereinfachtes Modell von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Inhalationsanästhetika und Opiode können bei prädisponierten Patienten, z.B. Frauen, Nichtraucher und Patienten mit einer positiven Anamnese, Ü&E auslösen. Alle anderen Einflüsse sind nicht hinreichend gesichert (siehe Text). Ü&E = Übelkeit und Erbrechen

Als pathophysiologischer Mechanismus könnte die Beeinflussung des dopaminergen Systems eine Rolle spielen. Nikotin kann über eine Hemmung des GABA-ergen Systems, das wiederum die Dopaminfreisetzung hemmt, die synaptische Dopaminkonzentration erhöhen und so zu einer Downregulation der Dopaminrezeptordichte am synaptischen Spalt führen [146].

Junges Lebensalter

Um den Einfluss des Alters auf Ü&E nach Narkosen zu beschreiben, ist die Unterscheidung zwischen Kindern und Erwachsenen sinnvoll. So tritt Erbrechen bei Säuglingen mit ca. 5% relativ selten auf [42] und auch bei Kleinkindern unter 3 Jahren noch deutlich seltener als bei älteren Kindern [100], bei denen die Erbrechensinzidenz etwa 50% beträgt [42, 136]. Hinzu kommt, dass Kinder, im Vergleich zu Erwachsenen, eher in der späten postoperativen Phase erbrechen [131].

Volatile Anästhetika

In einer vierarmigen Studie an 17.201 Patienten von Forrest et al. konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Übelkeit bei Halothan, Enfluran und Isofluran mit 18,3%, 18,5% und 19,1% praktisch identisch ist [55]. Die Ergebnisse von Studien mit kleineren Gruppengrößen [73, 159] fallen demgegenüber nicht ins Gewicht. Auch eigene vorläufige Ergebnisse eines Vergleichs von Sevofluran mit Isofluran oder Enfluran zeigen trotz schnellerer Kinetik der neuen Substanz keine geringere Erbrechensinzidenz [99]. Somit muss man davon ausgehen, dass die emetogene Wirkung der heute gebräuchlichen volatilen Anästhetika vergleichbar ist und Ü&E nach entsprechenden Narkosen bei 20% bis 30% der Patienten auftritt [13, 104].

Zur Quantifizierung des emetogenen Effekts kann der Vergleich mit einer Propofolanästhesie mit oder ohne N₂O herangezogen werden. Die Untersuchung von Jost et al. konnte zeigen, dass v. a. in den ersten vier Stunden nach einer Isofluran/N₂O/Fentanyl-Anästhesie Übelkeit und Erbrechen deutlich häufiger als nach einer Propofol/Luft/Fentanyl-Anästhesie auftraten, während der Unterschied im späteren Zeitintervall vernachlässigbar ist [82]. In einer Metaanalyse von Sneyd et al. traten Übelkeit bzw. Erbrechen nach Inhalationsanästhesien bei 23,5% bzw. 13,5% auf, während die Inzidenzen nach Propofolanästhesien 8,2% bzw. 4,2% betragen [150]. Das relative Risiko im Vergleich zu Propofolanästhesien lag somit zwischen 2,9 und 3,2. Nach Metaanalysen von Tramèr et al. waren die geringeren Inzidenzen mit klinisch bedeutsamer Erbrechensreduktion (entsprechend einer "Number-needed-to-treat" von weniger als 5) lediglich innerhalb der frühen postoperativen Phase (0–6 h) mit einem relativen Risiko von ca. 2 nachweisbar [162, 163]. Eine eigene, mehrfach randomisierte und stratifizierte Studie an 1.180 Patienten zeigte für Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Propofol Erbrechensinzidenzen von 34,1%, 32,8%, 32,7% und 17,5% innerhalb von 24 h, was im multivariaten Regressionsmodell ein 3,4-, 3,1- und 2,8-faches Risiko der volatilen Anästhetika im Vergleich zu Propofol ergab [11]. Dieser Unterschied entstand vor allem in den ersten beiden Stunden, in denen die Odds ratio für die drei Inhalationsanästhetika sogar 19,8, 16,1 und 14,5 betrug, während im späteren 2–24 Stundenintervall kein signifikanter Einfluss mehr nachweisbar war. Bei der Analyse des 2-Stundenintervalls betragen die Erbrechensinzidenzen nach Propofolanästhesien 2,1% und nach volatilen Anästhetika insgesamt 21,1%. Nach Unterteilung in kurze und lange Narkosen

(Grenzwert 90 min) waren die Erbrecheninzidenzen nach Propofolanästhesien mit 1,3% und 3,1% praktisch gleich, insbesondere führte die längere und somit höhere Propofolgabe nicht zu weniger Erbrechen, während nach Inhalationsanästhesien mit 16,8% und 29,3% die längeren Narkosen eine fast zweifache Inzidenz aufwiesen. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass für das Erbrechen in den ersten beiden Stunden v. a. die Dosis der volatilen Anästhetika von Bedeutung ist und für den Unterschied zu Propofol dessen postulierte antiemetische Wirkung kaum eine Rolle spielt.

Die Emetogenität der volatilen Inhalationsanästhetika "an sich" muss somit als gesichert angesehen werden. Dieser Effekt tritt v. a. in der frühen postoperative Phase auf [134] und ist abhängig von der Expositionsdauer [11]. Über 24 h betrachtet führen volatile Anästhetika, im Vergleich mit Propofol, zu einer doppelt bis dreimal so hohen Inzidenz von Ü&E.

Lachgas

Der mögliche Einfluss von Lachgas auf Ü&E ist kontrovers diskutiert worden [52, 64, 74, 117, 153, 156]. Pathophysiologisch könnten Reizungen des dopaminergen Systems [118], des sympathoadrenergen und opioidergen Systems [58], Beeinflussung des Mittelohrdrucks [26, 125] oder auch intestinale Distensionen [53] von Bedeutung sein. Ältere tierexperimentelle Untersuchungen hatten gezeigt, dass Distensionen in den Gallenwegen und am isolierten "Pyloric pouch" [61] regelmäßig Erbrechen auslösen können. Ob dieses jedoch bei darmgesunden Patienten relevant ist, bleibt unklar, zumal neuere klinische Untersuchungen bei Laparoskopien keine lachgasinduzierten Distensionen nachweisen konnten [1, 156]. Auch wenn der pathophysiologische Mechanismus nicht geklärt ist, konnte nachgewiesen werden, dass Lachgas als Monosubstanz unter hyperbaren Bedingungen regelmäßig Ü&E bei Probanden auslöst [72, 139]. Die Bedeutung von Lachgas in Kombination mit anderen Anästhetika in der postnarkotischen Phase unter isobaren Bedingungen lässt sich jedoch nur durch kontrollierte Studien belegen. Vergleicht man die Anzahl der Studien, die unter Verwendung von Lachgas eine höhere Erbrecheninzidenz aufwiesen als ohne Lachgas mit der Anzahl der Studi-

en, die diesen Effekt nicht fanden, so spricht diese Datenlage eindeutig für eine emetogene Wirkung von Lachgas [65]. Allerdings ist diese Schlussfolgerung mangels Stichprobengleichheit methodisch fraglich [50]. Korrekt sind hingegen Metaanalysen, die ausschließlich kontrollierte, randomisierte Studien unter Berücksichtigung der Patientenzahlen verglichen [49, 161]. Dabei konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko von Lachgas gegenüber Luft bei ca. 1,3 liegt [49], so dass dieser Effekt bei einer Patientengruppe mit geringer Erbrecheninzidenz statistisch nicht nachweisbar ist, wohl aber bei "Risikopatienten" (mit einer Inzidenz von über 50%) signifikant nachweisbar wird [161]. Wenngleich somit Lachgas als nachgewiesener Risikofaktor gewertet werden muss, ist das relative Risiko mit ca. 1,3 eher gering im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren, die um 2,0 liegen, d. h. der klinische Stellenwert kann als weniger relevant eingestuft werden.

Opioide

Schon vor ca. 40 Jahren wurde beschrieben, dass eine Prämedikation mit 10 mg Morphin zu vermehrtem Erbrechen nach Narkosen führe [135]. Aussagen über die Emetogenität der Opiode werden jedoch durch eine möglicherweise glockenförmige Dosis-Wirkungsbeziehung erschwert. So konnte am Frettchen gezeigt werden, dass morphininduziertes Erbrechen ab 0,1 mg/kg ausgelöst werden kann; 0,2 mg/kg führen in jedem Fall zu Erbrechen, während weitere Steigerungen der Dosis das Erbrechen reduzieren, und ab 5 mg/kg praktisch kein Erbrechen mehr auftritt [157]. An der Katze konnte gezeigt werden, dass apomorphin-induziertes Erbrechen, das durch dopaminerge Stimulation in der Area postrema entsteht, dosisabhängig durch Morphin, Fentanyl und Methadon blockiert werden kann, wobei diese opioidinduzierte Brechhemmung durch Naloxon wiederum antagonisierbar ist [45]. Diese antiemetische Wirkung hochdosierter Opiode konnte auch unter klinischen Bedingungen bei Zufuhr von Zytostatika nachgewiesen werden [16], wobei μ -Rezeptoren in der Formatio reticularis vermutet werden [4]. Inwieweit jedoch diese mögliche antiemetische Wirkung bei Ü&E nach Narkosen klinisch relevant ist, bleibt noch zu klä-

ren. In einer großen klinischen Studie lag die Inzidenz von Ü&E nach einer Fentanyl/O₂/N₂O Anästhesie mit ca. 25% höher als nach volatilen Anästhetika/O₂/N₂O mit ca. 18% [55], so dass in dieser Kombination dem Opioid Fentanyl eine noch stärkere Emetogenität als den volatilen Anästhetika zugesprochen werden muss.

Beim Vergleich der Opiode untereinander wurde von einigen Autoren berichtet, dass Pethidin mit weniger Erbrechen assoziiert sei als Morphin [34, 40, 50]; von anderen Autoren konnte dies nicht bestätigt werden [21]. Die bisherigen Untersuchungen zu Unterschieden zwischen Fentanyl und Alfentanil [175], Fentanyl und Sufentanil [126], Morphin, Pethidin, Fentanyl und Sufentanil [54] sind kontrovers, so dass es bezüglich der Emetogenität wahrscheinlich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Opioiden gibt [80]. Nach einer aktuellen Untersuchung soll Alfentanil zu weniger Ü&E als Fentanyl oder Sufentanil führen [102]. Ob es sich hierbei wirklich um äquipotente Dosen handelte, ist allerdings fraglich, so dass weitere Arbeiten dazu notwendig sind.

Niedrig dosierte Opiode zur Narkoseeinleitung (1,5 μ g/kg Fentanyl, 15 μ g/kg Alfentanil oder 0,15 μ g/kg Sufentanil) führen nach eigenen Untersuchungen, im Vergleich zum völligen Verzicht auf intraoperative Opiode, zwar zu einer geringen, aber nicht signifikanten Vermehrung von Ü&E [97]. Diese Ergebnisse stimmen mit einer weiteren Studie überein [80]. Postoperativ applizierte Opiode dagegen können zum Risiko für Ü&E beitragen. So betrug die Odds ratio in einer aktuellen Studie 2,1 [13].

Möglicherweise ist für die emetogene Wirkung der Opiode weniger die Reizung der Chemorezeptortriggerzone verantwortlich als vielmehr die Reizung des Vestibularisapparats, die intestinale Motilitätshemmung und/oder auch die Serotoninfreisetzung. Letztere scheint tierexperimentell nicht von Bedeutung zu sein, da Loperamid-induziertes Erbrechen durch Serotoninantagonisten nicht gehemmt werden kann [23]. Dagegen sprechen jedoch klinische Studien, die opioid-induzierte Ü&E mit Ondansetron vermindern konnten [138].

Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass niedrig dosierte Opiode zur Narkoseeinleitung einen eher geringen Einfluss auf Ü&E nach Narkosen

haben, höher dosierte Opioide in Kombination mit volatilen Anästhetika aber evtl. zu vermehrtem Erbrechen führen. Im Gegensatz dazu scheint gesichert zu sein, dass postoperativ zugeführte Opioide das Risiko für Ü&E nach Narkosen verdoppeln, so dass dieser Effekt in einer Risikoabschätzung berücksichtigt werden sollte, falls ein postoperativer Opioidbedarf absehbar ist.

Risikofaktoren mit kontroverser Datenlage

Menstruationszyklus

Da Ü&E nach Narkosen mit dem Eintritt der Geschlechtsreife ca. 2- bis 3mal häufiger beim weiblichen Geschlecht auftreten, war es naheliegend, v. a. hormonelle Unterschiede dafür verantwortlich zu machen [20, 25, 104, 122]. Aus dieser Sicht scheint auch der postulierte Einfluss des Menstruationszyklus auf Ü&E nach Narkosen naheliegend. Bellville et al. Mitarbeiter hatten schon 1960 einen nicht-signifikanten Trend beschrieben, dass bei Frauen während der 3. und 4. Zykluswoche häufiger Ü&E nach Narkosen auftraten [21]. Da im Tiermodell Östrogene die Dopaminrezeptordichte im Corpus striatum erhöhen können [77] und Dopamin eine Schlüsselrolle beim Erbrechen spielt [4], konnten diese Befunde als eine biologische Basis für eine mögliche Beziehung zwischen dem Menstruationszyklus und Ü&E nach Narkosen angesehen werden. Die erste retrospektive Analyse von Beattie et al. zeigte dann eine erhöhte Inzidenz von Ü&E während der Menstruationsphase [17], die in einer folgenden prospektiven Studie von der gleichen Gruppe [18], in Übereinstimmung mit anderen Autoren, prinzipiell bestätigt wurde [82, 88, 116]. Demgegenüber bestätigen die Untersuchungen von Honkavaara et al. [70] eher die Ergebnisse von Bellville et al. [20], dass die Inzidenz von Ü&E in der Lutealphase (Tag 20 bis 24) erhöht sei. Um die Verwirrung zu komplettieren, haben Honkavaara et al. einige Jahre später die perioovulatorische Phase mit der höchsten Inzidenz von Ü&E beschrieben [71]. Auch von Ramsay et al. wurde die höchste Inzidenz in der perioovulatorischen Phase (Tag 9 to 15) berichtet, allerdings nur bei Patientinnen, die orale Antikonzeptiva einnahmen [129].

Somit ist mittlerweile jede Zyklusphase mit einem "statistisch signifikant" erhöhten Risiko für Ü&E nach Narkosen beschrieben worden. Eigene Daten einer prospektiven Untersuchung [60] und einer randomisierten, kontrollierten Studie [59] konnten in keiner Zyklusphase eine signifikante Erhöhung der Erbrecheninzidenz nachweisen. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen von Gratz et al. überein, die bei 873 Patientinnen ebenfalls keinen Zusammenhang nachweisen konnten [62]. Unter Berücksichtigung der Datenlage ist der postulierte Einfluss des Menstruationszyklus auf Ü&E nach Narkosen somit nicht nur kontrovers, sondern fraglich. Dennoch wird die Menstruationsphase in einigen Übersichtsarbeiten weiterhin als Erklärungsmodell für das erhöhte Risiko beim weiblichen Geschlecht verwendet [15, 25, 110] was möglicherweise dazu beiträgt, dass auch heute noch über 50% der Anästhesisten der Menstruationsphase ein erhöhtes emetogenes Risiko zuordnen [51].

Maskenbeatmung, Erfahrung des Anästhesisten und Magensonde

Es entspricht allgemeiner klinischer Erfahrung, dass durch die Maskenbeatmung, insbesondere bei hohem Druck im Kreislautsystem, Atemgas in den Magen-Darmtrakt gepreßt werden kann [103, 122]. Entsprechend fand sich bei einigen älteren Untersuchungen Ü&E häufiger nach Maskennarkosen als nach Intubationsnarkosen [21, 149]. Allerdings muß berücksichtigt werden, dass diese Arbeiten mangels Stichprobengleichheit nur hinweisenden, aber keinen beweisenden Charakter haben, wie im Abschnitt Adipositas näher beschrieben wird. Andererseits fand Dent keinen Unterschied zwischen Masken- und Intubationsnarkose [46]. Außerdem sollte klar unterschieden werden, ob es sich um eine reine Maskennarkose handelte, oder um eine ca. 3-minütige Maskenbeatmung vor Intubation. In einer finnischen Studie traten Ü&E in den ersten 6 h deutlich häufiger auf, wenn eine Maskenbeatmung vor der Intubation durch weniger erfahrenes Pflegepersonal durchgeführt wurde [76]. Dieses Ergebnis wird jedoch nach Analyse eigener Daten, bei der die Erfahrung des Anästhesisten in Berufsjahren kategorisiert wurde, nicht bestätigt [107]. Zu dem

gleichen Resultat kommt die Arbeitsgruppe von Hopf und Mitarbeiter. In einer prospektiven Untersuchung von 669 Patienten erfolgte die Intubation entweder mit oder ohne einer vorhergehenden drei-minütigen Maskenbeatmung. Übelkeit und Erbrechen trat bei beiden Gruppen gleich häufig auf, 31% und 20% ohne Maskenvorbeatmung und 28% und 17% mit Maskenvorbeatmung [67].

Außerdem wird der diskutierte Mechanismus der Magenblähung als emetogener Faktor auch dadurch entkräftet, dass nach den Untersuchungen der finnischen Arbeitsgruppe im gleichen die Anlage einer Magensonde nach Intubation (also nach Maskenbeatmung) und deren Entfernung unter Sog vor Ende der Narkose Ü&E nicht signifikant reduzieren konnte [75]. Diese Ergebnisse wurden durch eine kanadische Untersuchung an 265 ambulanten Patienten bestätigt, die sogar eine erhöhte Inzidenz von Ü&E bei Patienten mit einer Magensonde beschrieben [166]. Entgegen der allgemeinen Annahme [51], dass die Entleerung des Magens mittels Magensonde Ü&E vermindern könne, halten wir daher die Schlussfolgerung von Unkel und Peters, dass eine Magensonde postoperative Emesis nicht verhindern kann, für angemessener [168]. Man könnte natürlich argumentieren, dass evtl. in den Magen insuffliertes Atemgas auch in das Duodenum gelangt sein könnte und außerdem intraintrales Volumen durch Lachgasbeatmung zunehmen kann, die klinische Relevanz bleibt aber spekulativ [122]. Bei abdominalchirurgischen Eingriffen soll die selektive im Gegensatz zur routinemäßigen Anlage einer Magensonde zwar keinen Einfluss auf die Übelkeit haben, jedoch 1,45mal häufiger mit Erbrechen assoziiert sein [37].

Muskelrelaxanzien und deren Antagonisierung

Muskelrelaxanzien wurden bisher in Übersichtsarbeiten kein besonderer Stellenwert für das Auftreten von Ü&E zugeschrieben [128]. Lediglich in einer Originalarbeit wurde Succinylcholin mit einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans und dem Einfluss der Antagonisierung verglichen [48]. Die Inzidenzen unterschieden sich vor allem im Aufwachraum für Succinylcholin, Mivacurium und Mivacurium/Neostigmin/

Glycopyrrolat mit 42%, 25% und 65% für Übelkeit sowie 37%, 18% und 45% für Erbrechen. Demnach könnte nicht nur die Antagonisierung, sondern auch schon Succinylcholin alleine zu einer höheren Erbrechensinzidenz führen. Eine erhöhte Inzidenz nach Antagonisierung wurde auch von King et al. beschrieben [87], so dass Rabey und Smith folgerten, Neostigmin sei emetogen [128]. Dem steht jedoch eine neuere Arbeit entgegen, bei der Neostigmin/Atropin keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Ü&E hatte [28]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten durch Verwendung unterschiedlicher Dosen von Atropin bzw. Glycopyrrolat bedingt sein, da sich die Anticholinergika in ihrer antiemetischen Potenz möglicherweise unterscheiden. So soll 0,4 mg Scopolamin in dieser Hinsicht effektiver sein als 0,6 mg Atropin [41]. Der Vergleich mit Scopolamin gab auch Anlass zu der Vermutung, Glycopyrrolat habe gar keine antiemetische Wirksamkeit [115]. Dieses wird durch Salmenperä et al. bestätigt, die nach Atropin Ü&E signifikant seltener beobachteten als nach Glycopyrrolat [142]. Pathophysiologisch könnte dieses mit der unterschiedlichen Passagefähigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke erklärt werden [128]; weitere Studien konnten diese Unterschiede jedoch nicht bestätigen [38, 154].

Zusammenfassend kann daher festgestellt werden, dass bezüglich des möglichen Einflusses von Muskelrelaxanzien kein ausreichendes Datenmaterial vorliegt. Die Studien bezüglich der Antagonisierung sind kontrovers und in Hinblick auf das Anticholinergikum nicht vergleichbar. Der mögliche Einfluss des Anticholinergikums wird ebenfalls kontrovers diskutiert.

Laparoskopische Eingriffe

Während für die meisten operativen Eingriffe keine ausreichenden Daten existieren, die eine Aussage über einen möglichen Einfluss der Operation per se zulassen, gibt es mittlerweile für laparoskopische Eingriffe zumindest kontroverse Daten. Damit ist jedoch nicht gemeint, dass es Untersuchungen gibt mit relativ hohen Inzidenzen von Ü&E [74, 90, 113] sowie solche mit geringeren Inzidenzen [82, 101]. Aufgrund des besonderen Patientenkollektivs bei Laparoskopien mit einem meist hohen Frauen-

anteil ist nämlich keine kausale Interpretation möglich, zumal diese Untersuchungen keine Kontrollgruppe mit vergleichbaren Erbrechensrisiken aufweisen. Lediglich Rüschi et al. haben individuelle Risikofaktoren anhand eines Risikoscores zur Voraussage von Erbrechen nach Narkosen berücksichtigt [140]. In ihrer Untersuchung trat bei 18 von 32 Patientinnen (56%) Erbrechen nach der Narkose auf, wobei nach dem Score eine Häufigkeit von 14 von 32 Patientinnen (44%) errechnet wurde. Aufgrund eines Rechenfehlers wurde dieser Unterschied als statistisch signifikant eingeschätzt und somit irrtümlich gefolgert, dass die Art dieser Operation für diesen (tatsächlich nicht signifikanten) Unterschied verantwortlich sei.

Zwei Studien, die multivariate Analysen durchführten und somit auch individuelle Faktoren berücksichtigt haben, deuten darauf hin, dass laparoskopische Operationen per se tatsächlich mit einem höheren Risiko einhergehen könnten [43, 69]. Dem stehen jedoch zwei Studien entgegen, die mit der gleichen Methodik keinen Einfluss nachweisen konnten [8, 91].

Pathophysiologisch besonders bedeutsam sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe Lindgren et al. aus Helsinki. Diese Autoren berichten, dass nach Anwendung der Abdominal-Wall-Lift Methode – bei der nur sehr wenig CO₂ insuffliert wird – weniger Ü&E aufträte als nach Anlage eines konventionellen Pneumoperitoneums [92, 93, 106]. Aufgrund des jeweils sehr kleinen Stichprobenumfangs wäre jedoch eine Bestätigung durch eine andere Arbeitsgruppe sinnvoll, so dass die Datenlage zur Zeit noch als kontrovers betrachtet werden muss.

Durch Daten nicht ausreichend belegte Risikofaktoren

Die Tatsache, dass keine oder nur unzureichende Daten zu vermuteten Faktoren existieren, sollte nicht zu dem Fehlschluss verleiten, dass diese vermuteten Faktoren unbedeutend seien. Vielmehr ist es sinnvoll, diese Faktoren als mögliche, aber nicht gesicherte Risikofaktoren zu betrachten. Zur Einschätzung des Erbrechenrisikos sind sie allerdings nicht geeignet und sollten daher nicht mit den gesicherten Risikofaktoren auf eine Stufe gestellt werden.

Operationsort bzw. -art

Narkosen werden heutzutage fast ausschließlich für operative Eingriffe durchgeführt, so dass die kausale Klärung, ob Übelkeit und Erbrechen (Ü&E) durch die Narkose, durch die Operation oder durch die Kombination beider Einflüsse auftritt, nicht ganz trivial ist. Wie eingangs erwähnt, suggeriert der Begriff "postoperative Übelkeit und Erbrechen", dass die Operation per se wesentlich dazu beiträgt, obgleich die wenigen Daten, die diesbezüglich eine Schlussfolgerung zulassen könnten, eher dagegen sprechen. Wenn in zahlreichen Übersichten dennoch davon ausgegangen wird, dass der Operation ein wesentlicher Stellenwert zuzuordnen ist [15, 25, 85, 104, 110, 168, 172], so muss man sich fragen, wie und warum es zu dieser Ansicht gekommen ist. Bei kritischer Durchsicht der Arbeiten aus den späten 50er und frühen 60er Jahren fällt auf [20, 21, 29, 34, 46, 149], dass der vermutete Einfluss der Operation damals durchaus kontrovers diskutiert wurde [122]. Zum einen sind je nach Studie andere Operationen mit einer hohen Inzidenz von Ü&E beschrieben worden [122], zum anderen ermöglichen Assoziationen zwischen Operationen und Erbrechensinzidenzen primär keine kausalen Rückschlüsse, da sich Patientenkollektive und angewandte Narkoseverfahren meist unterscheiden. Während bei laparoskopischen Operationen mittlerweile Daten vorliegen, die eine Aussage über den denkbaren Einfluss per se nahelegen (s. oben), so liegen für die meisten anderen Eingriffe keine ausreichenden Daten vor, was exemplarisch an zwei Beispielen näher erläutert werden soll:

Abdominalchirurgie. Intraabdominelle Eingriffe wurden in zwei Studien mit einer höheren Erbrechensinzidenz assoziiert beschrieben als extraabdominelle Eingriffe [21, 29]. Berücksichtigt man jedoch, dass beispielsweise fünf verschiedene Medikamente für Allgemeinanästhesien zum Einsatz kamen [29], bei der die Erbrechensinzidenzen zwischen 8,3% (Thiopentalnarkosen) und 64,2% (Ethernarkosen) variierten, wird verständlich, dass beschrieben wird: "Our data suggest that inhalation anesthesia is very important, if not the most important factor", und dass diese Ergebnisse mangels Stichprobengleich-

heit zwischen den Gruppen sehr zurückhaltend interpretiert wurden: *“It is difficult to assign the proper role played by each of these factors in influencing the rate of these unpleasant complications”* [29]. Hinzu kommt, dass in anderen Arbeiten intra- und extraabdominelle Eingriffe durchaus mit sehr ähnlichen Inzidenzen von 25% und 28% beschrieben wurden, sodass die Schlussfolgerung *“the site of operation is not so important as its duration”* nachvollziehbar ist [34]. Aber auch bei Smessaert et al. waren die Erbrecheninzidenzen mit 20,5% nach intraabdominellen Eingriffen und 23,3% nach peripheren Eingriffen vergleichbar [149], sodass die damaligen Studien eher dagegen sprachen, dass intraabdominelle Operationen ein wesentlicher Risikofaktor für Ü&E nach Narkosen sind. Vielleicht hat deshalb Bellville, im Gegensatz zu einer vorherigen Publikation [21], später wieder von *“postanesthetic nausea and vomiting”* gesprochen [20]. Ca. 30 Jahre später wurden jedoch die pathophysiologische und die pharmakologische Bedeutung der viszeralen Innervation des Abdomens für den Brechreflex beschrieben [3], sodass ein abdominalchirurgischer Eingriff als kausaler Risikofaktor bezeichnet wurde [4].

Um einen kausalen Zusammenhang z. B. zwischen abdominalchirurgischen Eingriffen und Ü&E aufdecken zu können, müsste idealerweise eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zwischen intraabdominellen Eingriffen und keinem chirurgischen Eingriff mit vergleichbaren Patientenkollektiven und vergleichbarer Narkose durchgeführt werden, was aus leicht verständlichen Gründen nicht möglich ist. Eine andere Möglichkeit ergibt sich, mit bestimmten Einschränkungen, durch multivariate Analysen, mit denen der relative Stellenwert der einzelnen Faktoren quantifiziert werden kann. Unter Verwendung einer derartigen Statistik haben Cohen et al. zeigen können, dass Eingriffe am Verdauungstrakt insgesamt keinen signifikanten Einfluss auf Übelkeit nach Narkosen aufwiesen (Odds ratio = 0,89 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,74 bis 1,06) [43].

Aufschlussreich ist eine aktuelle Studie bei Leistenhernienoperationen aus der Arbeitsgruppe von White, welche drei anästhesiologische Verfahren verglich [152]. Gruppe I erhielt einen 3-

in-1-Block mit Propofol-Sedierung, Gruppe II eine mit Propofol eingeleitete Desfluran/Lachgasnarkose und Gruppe III eine Spinalanästhesie ohne Sedierung. Die Inzidenzen von Ü&E lagen bei der Lokalanästhesie mit Sedierung bei 8%, bei der Inhalationsanästhesie bei 61% und bei der Spinalanästhesie ohne Sedierung bei 13%, so dass die hohe Inzidenz nach einer Inhalationsanästhesie v. a. auf die Narkose und nicht auf eine denkbare peritoneale Reizung zurückzuführen ist. Auch der Einwand, dass sowohl beim lokalen als auch beim regionalen Verfahren postulierte *“emetogene Afferenzen”* blockiert waren ist unerheblich, da eine derartige Blockade offenbar auch bei klinisch üblichen Konzentrationen von volatilen Anästhetika zu existieren scheint [176].

Bezüglich der Abdominalchirurgie muss daher, unter Berücksichtigung der älteren aber auch der neueren Arbeiten, die Vorstellung einer erhöhten Emetogenität per se als nicht hinreichend belegt beurteilt werden.

Strabismusoperationen. Ein weiteres Beispiel für die unzureichende Datenlage bei einzelnen Operationen sind Strabismusoperationen, für die eine Inzidenz von Ü&E zwischen 40% und 88% angegeben wird [104]. Dies ist nicht verwunderlich, da die meisten Operationen bei Kindern durchgeführt werden, die ab dem Schulalter sowieso eine deutlich höhere Erbrecheninzidenz als Erwachsene aufweisen. In Analogie zum okulovagalen Reflex haben van den Berg et al. das pathophysiologische Modell des *“oculo-emetive reflex”* postuliert [169]. In der retrospektiven Analyse von 607 Augenpatienten befanden sich ca. 70 Strabismuspatienten, von denen 23 Patienten über 12 Jahre alt waren und somit als *“Erwachsene”* klassifiziert wurden. Von diesen 23 *“Erwachsenen”* haben 14 (61%) erbrochen, von den verbleibenden 47 Kindern 26 (55%). Da normalerweise Erwachsene seltener als Kinder erbrechen, wurde gefolgert, dass hier ein derartiger Reflex vorhanden sein müsse, und dieser durch den Zug an äußeren Augenmuskeln hervorgerufen werde. Der Titel *“The oculo-emetive reflex. A rationalisation of postophthalmic anaesthesia vomiting”* ist durch das Datenmaterial nicht ausreichend belegt und somit irreführend. Hinzu kommt, dass Tramèr et al. bei erwachsenen Strabismuspatienten

im Rahmen einer Antiemetikastudie wider Erwarten eine relativ niedrige Inzidenz von Ü&E feststellten [160]. Diese Ergebnisse stimmen mit eigenen einer multivariaten Analyse überein, nach der ein Einfluss der Strabismusoperation auf das Erbrechen vernachlässigbar ist [8]. Bislang konnte auch keine Korrelation zwischen der Anzahl der operierten Augenmuskeln oder dem Ausmaß der Muskelverkürzung und Erbrechen gefunden werden [105, 123]. Interessant ist in diesem Zusammenhang eine aktuelle Arbeit von Rüscher und Wulf, die nach Fadenoperationen, nicht aber nach den üblichen Resektions- oder Rückverlagerungsoperationen, eine deutlich höhere Inzidenz von Ü&E fanden [141]. Nach Ansicht der Autoren könnte dieses eine Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse bisheriger Studien sein, die nicht zwischen den verschiedenen Operationsverfahren differenzierten. Da pathophysiologisch jedoch unklar ist, warum Operationsverfahren, die beide – entweder durch Schnitt und Naht oder durch Schlinge – den vagal innervierten Augenmuskel beeinflussen, sich in ihrer Emetogenität unterscheiden sollen, wäre eine Reproduktion der Ergebnisse sinnvoll. Doch selbst wenn diese Ergebnisse bestätigt würden, ist zu bedenken, dass die als emetogen vermuteten Fadenoperationen heutzutage eher selten durchgeführt werden, so dass den *“normalen”* Strabismusoperationen im Sinne von Resektions- oder Rückverlagerungsoperationen keine zusätzliche emetogene Komponente zuzuschreiben wäre. Der mögliche Einfluss der Strabismusoperation im allgemeinen ist daher aufgrund der kontroversen und v. a. unzureichenden Datenlage fraglich.

Weitere Eingriffe. Die am Beispiel der Abdominal- und der Strabismuschirurgie aufgeführten Probleme und Kontroversen lassen sich für die meisten Operationen ebenso zeigen. Dennoch wird gegenwärtig noch davon ausgegangen, dass Ort und Art der Operation eine große Bedeutung habe. Diese Vorstellung kommt auch in einer aktuellen Studie zum Ausdruck, die nach den Einflussfaktoren Ondansetron, Geschlecht, Anamnese von Ü&E und *“Emetogenic Procedures”* stratifizierte und zu letzteren Laparoskopien, Strabismusoperationen, Mittelohrchirurgie, Herniotomien,

Einleitungshypnotika

Tonsillektomien, Adenotomien und Uvulopalatopharyngoplastiken zählte [145]. Bei zusätzlicher Analyse der Daten der 575 Patienten in Hinblick auf die Stratifizierung (Tabelle 7 von [145]) fällt auf, dass die bivariaten Analysen der Risikofaktoren zu folgenden Inzidenzen (Chi2-Test) führen: Ondansetron 28,4% vs. kein Ondansetron 38,3% ($p=0,012$), Frauen 40,6% vs. Männer 21,1% ($p<0,001$), positive 43,8% vs. negative 18,8% Anamnese ($p<0,001$) und "Emetogenic Procedures" 37,2% vs. nicht "Emetogenic Procedures" 31,1% ($p=0,134$). Die Operationseinteilung hatte somit schon bivariat gerechnet keinen signifikanten Einfluss. Bei einer multivariaten Betrachtung mittels logistischer Regressionsanalyse ist der Einfluss mit einer Odds ratio von 1,08 (95% Konfidenzintervall von 0,74 bis 1,58) praktisch nicht vorhanden ($p=0,70$), so dass die um 6,1% höhere Inzidenz (37,2%-31,1%=6,1%) im Wesentlichen auf die anderen drei Einflussfaktoren zurückgeführt werden muss.

Man muss daher folgern, dass eine zweifellos bestehende Korrelation von bestimmten Operationen mit einer relativ hohen Erbrecheninzidenz irrtümlicherweise mit Kausalität gleichgesetzt wird. Offenbar wird insbesondere dann ein kausaler Zusammenhang vermutet, wenn ein möglicher Pathomechanismus beschrieben ist oder zumindest plausibel erscheint, auch wenn dieses durch eine genauere Überprüfung der klinischen Daten nicht gestützt wird. Verallgemeinerungen wie "Der operative Eingriff ist der wichtigste Risikofaktor für PONV" [25] sind daher nicht mehr haltbar, da für die meisten Operationen die Daten gegen einen möglichen Einfluss sprechen. Dennoch könnten spezielle operative Techniken einen Einfluss auf das Erbrechen haben, dies wäre jedoch noch nachzuweisen. In eigenen Untersuchungen führten Strumaoperationen auch unter Berücksichtigung relevanter Risikofaktoren im multivariaten Modell zu vermehrtem Erbrechen [8]. Ob diese Ergebnisse reproduziert werden können und klinisch relevant sind, muss noch gezeigt werden.

Gegenwärtig scheint jedenfalls die Operation zur Risikoeinschätzung und individuellen Voraussage von Ü&E wenig sinnvoll, insbesondere im Vergleich zu anderen Prädiktoren.

Propofol. Metaanalysen haben gezeigt, dass total intravenöse Anästhesien (TIVA) mit Propofol zu deutlich weniger Ü&E führen als Inhalationsanästhesien [150, 163]. Wie oben bereits ausgeführt, ist dieser Unterschied wohl eher auf den Verzicht der emetogenen volatilen Anästhetika zurückzuführen. Die Beobachtung, dass Propofol im Vergleich zu Methohexital mit einer geringeren Inzidenz von Ü&E assoziiert war, belegt nicht hinreichend den Titel "The antiemetic effect of propofol" [111]. Eine solche Verwechslung von Korrelation und Kausalität wurde bereits vor 25 Jahren mit dem Titel "The anti-emetic effect of halothane" geboten [66]; sie ist jedoch offenbar auch heute noch in Übersichten populär [30, 31]. Allerdings werden in den genannten Übersichten auch Originalarbeiten angeführt, die tatsächlich für eine antiemetische Wirkung sprechen. So konnte bei Chemotherapiepatienten, bei denen eine Ondansetron/Dexamethasonprophylaxe nicht erfolgreich war, eine adjuvante kontinuierliche Infusion von 1 mg/kg/h Propofol zu einer deutlichen Senkung von Ü&E beitragen [32]. Ferner konnte die gleiche Arbeitsgruppe zeigen, dass 10 mg Propofol im Aufwachraum zu weniger Erbrechen führte als Intralipid [33]. Dies konnte jedoch von Scuderi et al. nicht bestätigt werden, die in der postoperativen Phase eine Bolusgabe von 0,1 mg/kg Propofol mit einer kontinuierlichen Infusion von 1 mg/kg/h kombinierten [144]. Ergebnisse von Gan et al. legen nahe, dass die antiemetische Wirkung von Propofol dosisabhängig sei und 343 ng/ml Plasmakonzentration in ca. 50% der Fälle zu einer Reduktion von Übelkeit führen [56]. Diese Dosierung entspricht einem Bolus von ca. 10 mg plus einer kontinuierlichen Infusion von 0,6 mg/kg/h und unterscheidet sich somit nicht wesentlich von dem Schema von Scuderi et al. Hvarfner et al. haben an zehn Probanden den antiemetischen Effekt von Propofol und Midazolam bei apomorphin-induziertem Erbrechen untersucht [78]. Während sich Propofol in einfacher, nichtsedierender Dosis von 0,4 mg/kg nicht von Placebo unterschied, führten Infusionen, die eine Sedierung von 2–3 auf einer 5 Punkteskala erzeugten, mit Steady-state Infusionsraten von 2,4 mg/kg/h Propofol zu einer Erhöhung der Apomorphintoleranz. Da

der gleiche Effekt auch mit 0,13 mg/kg/h Midazolam erzielt werden konnte, folgerten die Autoren, dass die postulierte antiemetische Wirkung von Propofol lediglich auf einem unspezifischen Sedierungseffekt beruhe. Dieses könnte ferner erklären, warum in der Mehrheit der klinischen Studien Propofol nicht zu weniger Ü&E führt, wenn es lediglich zur Einleitung gegeben und die Narkose anschließend mit volatilen Anästhetika aufrechterhalten wird [56, 162, 163], da in der postoperativen Phase die Konzentrationen wirklich subhypnotisch sind.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass Propofol in höheren Dosierungen möglicherweise über die unspezifische sedierende Wirkung antiemetische Eigenschaften besitzt, wobei die Wirkung in subhypnotischen Dosen zur Zeit kontrovers erscheint. Gesichert scheint, dass lediglich zur Einleitung appliziertes Propofol keinen wesentlichen Einfluss auf Ü&E nach Narkosen hat.

Thiopental. Die Schlussfolgerungen des vorherigen Absatzes beinhalten gleichzeitig, dass gemäß der Metaanalysen von Tramèr et al. der Einfluss der anderen Induktionshypnotika inklusive Thiopental eher untergeordnet ist [163]; und selbst die nicht kontrollierten alten Studien aus den 50er und 60er Jahren berichteten in Kombination mit Lachgas Inzidenzen von lediglich 10% [21, 149] bis 20% [34, 46]. Falls es Unterschiede zu Propofol gibt, sind sie daher eher gering und, wenn überhaupt, nur bei sehr kurzen Eingriffen nachzuweisen.

Etomidat. Übersichtsarbeiten schreiben dem Etomidat eine besonders hohe Emetogenität zu [39, 85, 168, 172]. Bei genauer Betrachtung der Quellen erscheint der behauptete Sachverhalt jedoch fraglich. Kenny stellt in seiner Übersichtsarbeit fest, Thiopental, Methohexital und Etomidat führten bekanntlich zu postoperativer Ü&E und zitiert dabei Smessaert et al. [149]. Abgesehen davon, dass 1959 über Etomidat noch gar nicht berichtet werden konnte, schrieb Smessaert et al. genau das Gegenteil: Die Inzidenz nach kombinierter Thiopental/Lachgas-Anästhesie sei mit 11% wesentlich niedriger als mit jeder anderen Substanz. Watcha et al. [172] sowie Unkel und Peters [168] zitieren Kestin und Dorje [86], deren Vergleich von Alfentanil-Etomidat mit Fentanyl-Thio-

pental eine höhere Erbrecheninzidenz bei der Etomidatkombination beschreibt. Die kleine Fallzahl von 22 Patienten pro Gruppe und das andere Opioid stellen eine Verallgemeinerung jedoch in Frage. Interessanterweise hat keine der Übersichtsarbeiten die Arbeit von Giese et al. erwähnt, die keinen Unterschied zwischen Etomidat und Thiopental nachweisen konnten [57]. Beim Vergleich von Etomidat und Propofol als Einleitungshypnotikum ist einerseits für Etomidat eine erhöhte [167], andererseits in einer neueren Untersuchung eine vergleichbare Inzidenz von Ü&E beschrieben worden [109]. Aufgrund dieser kontroversen Datenlage erscheint die behauptete Emetogenität des Etomidats höchst fraglich.

Psychologische Faktoren und präoperative Angst

Wie erwähnt, leiden Patienten mit einer positiven Anamnese von Ü&E nach Narkosen ca. 2 bis 3mal häufiger unter Ü&E als Patienten, die bisher keine Probleme mit Narkosen hatten [7, 43, 91, 121]. Dieser Sachverhalt wird als Argument dafür angeführt, dass psychische Faktoren oder die negativen Erfahrungen des Patienten im Sinne einer Konditionierung eine Hauptrolle spielen [15], wobei als Beleg eine Übersichtsarbeit angeführt wird [122], die diese These zwar darstellt, aber nicht vollständig damit übereinstimmt, sondern eher der Ansicht zugehört, dass der Brechreflex variabel entwickelt. Dennoch wird in einer weiteren Übersichtsarbeit die psychologische Interpretation "als negative Prägung im Sinne einer Pawlowschen Konditionierung" noch weitergeführt [110], obwohl es bis jetzt keine Originalarbeit dazu gibt. Lediglich in Hinblick auf die Persönlichkeit liegt eine Untersuchung vor, deren vorläufige Ergebnisse bisher keinen signifikanten Einfluss nachweisen konnten [5]. Eine kürzlich vorgestellte britische Untersuchung hat zudem gezeigt, dass Ü&E nach Narkosen bei einjährigen, nicht aber bei zweijährigen Zwillingen korrelieren, woraus eine genetische Komponente abgeleitet wird [133]. Es ist daher wahrscheinlicher, dass die 2-3fach erhöhte Inzidenz von Ü&E bei Patienten mit einer positiven Anamnese eher durch eine individuelle Anlage als durch eine Konditionierung bedingt ist.

Ähnlich verhält es sich mit der prä-

operativen Angst. Es wird angenommen, dass Angst durch erhöhte Stresshormonspiegel die Magenmobilität und -entleerung hemmen kann [104, 110]. Ferner konnten durch verschiedene Stresshormone bei zerebraler oder auch intraventrikulärer Applikation emetogene Wirkungen ausgelöst werden [35], die laut Andrews allerdings nur bei unphysiologisch hohen Konzentrationen auftreten [4]. Ein weiterer postulierter Mechanismus basiert auf der Vorstellung, dass Angst und Aufregung zu vermehrter Aerophagie führen könnten und es darüber vermehrt zu Ü&E nach Narkosen komme [110]. Es gibt also einige pathophysiologische Modelle, dennoch ist Angst als möglicher Risikofaktor zur Zeit klinisch nicht belegt [104]. Hinzu kommen vorläufige Ergebnisse einer Untersuchung, bei der Spielbergers "State-Trait-Anxiety-Inventory" am Abend vor der Operation eingesetzt wurde, die keinen Zusammenhang zwischen Angst und Ü&E nach Narkosen nachweisen konnte [103].

Wenngleich die zur Zeit vorliegenden Daten u. E. noch kein sicherer Beweis dafür sind, dass psychische Faktoren keinen Einfluss haben, so kann zumindest festgehalten werden, dass es keine Daten gibt, die einen möglichen Einfluss belegen.

Schmerz

Schmerzen oder inadäquate Schmerztherapie werden häufig als Risikofaktoren für Ü&E nach Narkosen angeführt [25, 68, 110, 122, 128, 168, 172]. Tatsächlich jedoch wird dieses weder durch die publizierten Daten gestützt [124] noch ist ein pathophysiologischer Mechanismus geklärt [4]. Zwar ist bekannt, dass die Aktivierung viszeraler Nozizeptoren die Aktivität im Nucleus tractus solitarius [14] und in der Formatio reticularis [27] beeinflussen kann, die topographische Nähe zu den Brechzentren berechtigt jedoch nicht zu der Behauptung, dass auf diese Weise Erbrechen ausgelöst werde.

Die Annahme, dass Schmerzen oder inadäquate Schmerztherapie Ü&E nach Narkosen auslösen, geht im Wesentlichen auf Andersen u. Krogh zurück. Sie beschrieben, dass Morphingaben bei einer mit Schmerz assoziierten Übelkeit entweder keines oder beide Symptome zusammen reduzierten [2]. Ungeachtet

dessen, dass ihre Beobachtung nie reproduziert werden konnte, weist diese nicht-kontrollierte Studie erhebliche methodische Mängel auf. Der recht einprägsame Titel "Pain as a major cause of postoperative nausea", muss als irreführend bezeichnet werden, da er aufgrund von Mängeln sowohl im Studienaufbau als auch beim publizierten Datenmaterial in keiner Weise hinreichend belegt ist [104]. Allerdings wurde auch anderweitig eine Assoziation zwischen Schmerz- und Übelkeitangaben beschrieben [80], wobei unklar bleibt, ob dieses durch eine schmerzbedingte Aufwachreaktion bedingt war, die zu einer deutlicheren Wahrnehmung des subjektiven Befindens und dessen Äußerung in der frühen postoperativen Phase führte [4]. Dieses würde sich mit eigenen Untersuchungen decken, bei denen hohe Schmerzangaben zwar mit mehr Übelkeit, aber nicht mit mehr Erbrechen assoziiert waren [108]. Sofern es diesen Zusammenhang gibt, ist seine Auswirkung wohl eher gering, zumal eine andere Untersuchung dagegen spricht [124]. Insgesamt bleibt somit fraglich, ob Schmerz wirklich eine Hauptursache für Ü&E nach Narkosen ist [104].

Durch Daten nicht belegte, vermutete Risikofaktoren

Postoperative Bewegungsreize

Nicht-kontrollierte Studien, die Ü&E bei ambulanten bzw. stationären Patienten verglichen, legten nahe, dass insbesondere eine Opioidgabe zu vermehrter Empfindlichkeit des vestibulären Systems führe [44, 137]. Wahrscheinlich handelt es sich dabei nicht um eine direkte Reizung des Vestibularisorgans, sondern um eine Modulation der Triggerschwelle in der Chemorezeptortriggerzone für emetogene Afferenzen in das Brechzentrum [4]. Dafür spricht, dass apomorphininduziertes Erbrechen im Liegen weniger gut auslösbar ist als in aufrechter Position [79]. Da ferner Medikamente gegen Reisekrankheit wie z. B. Dimenhydrinat auch Ü&E nach Narkosen vermindern können [98, 170], wurde schon in den 60er Jahren vermutet, dass Ü&E nach Narkosen auch durch eine vestibuläre Komponente vermittelt sei [20]. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch Beobachtungen, nach denen 66% der Patienten, die im Aufwach-

Tabelle 1
Mögliche Strategien zur Prophylaxe von Ü&E. Eine Quantifizierung des relativen Benefits dieser Strategien steht noch aus

Strategie I: Reduzierung emetogener Einflüsse

- a) Vermeidung volatiler Anästhetika:
 Regionalanästhesien bevorzugen oder
 TIVA mit Propofol
- b) Vermeidung oder Reduzierung von Opioiden:
 Kombination mit Regionalanästhesien
 Einsatz von hoch dosierten Nichtopioidanalgetika

Strategie II: Prophylaktische Antiemetika, z.B.

- a) Serotoninantagonisten (z.B. 4 mg Ondansetron oder 2 mg Tropisetron)
- b) Dexamethason (z.B. 4 mg alleine oder in Kombination mit Serotoninantagonisten)
- c) Dimenhydrinat (z.B. 62,5 mg, typische Nebenwirkung ist die Sedierung)
- d) Droperidol (z.B. 0,625 mg, nicht unumstritten, da psychische und extrapyramidale Nebenwirkungen auch bei niedrigen Dosierungen immer wieder beschrieben werden)

raum asymptotisch waren und auf der Station erstmalig Ü&E entwickelten, den Transport als Auslöser angaben [117]. Auch in einer britischen Studie gaben 2/3 der Patientinnen nach Curettage Bewegungsreize als Auslöser von Übelkeit an, wobei diese Patientinnen häufiger unter einer Reisekrankheit litten und häufiger Ü&E nach vorherigen Narkosen hatten als diejenigen, für die postoperative Bewegungsreize keinen Auslöser darstellten [83]. Es ist daher gut nachvollziehbar, dass postoperative Bewegungsreize häufig als auslösende Faktoren für Ü&E nach Narkosen erwähnt werden [4, 122, 168, 171], jedoch fehlen zur Zeit kontrollierte Studien, die diesen Zusammenhang belegen.

Hämodynamische Stabilität, Hyperkapnie und Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts

Mayr und Kerger sehen eine gute Anästhesieführung durch Vermeidung von Hyperkapnie, Hypertension, Hypotension und Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts als Möglichkeit der Prävention von Ü&E an [110]. Zwar können bei rückenmarknahen Anästhesien Bradykardien mit Hypotensionen, insbesondere bei Blockhöhen über Th₅ zu Ü&E führen [36], inwieweit diese Faktoren für Ü&E nach Allgemeinnarkosen klinisch relevant sind, ist durch Studien bisher nicht untersucht worden.

Durch Daten widerlegte Risikofaktoren

Adipositas

In einer prospektiven, nicht-kontrollierten Untersuchung wurde von Bellville et al. im Jahre 1960 ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Ü&E beschrieben [21]. Sie formulierten die These, dies könne durch eine vermehrte Anästhetikaspeicherung im Fettgewebe bedingt sein, was in Übereinstimmung mit den Daten von Smessaert et al. aus dem Jahre 1959 stünde [149]. Tatsächlich zeigten jedoch die Ergebnisse von Smessaert et al. nur einen Trend. Dennoch wird diese Quelle gerne als Beleg für einen vermeintlichen Zusammenhang zitiert [104, 122, 168]. Hinzu kommt, dass die Interpretation der Studien von Bellville et al. und Smessaert et al. problematisch ist, da keine Stichprobengleichheit vorlag. Um den relativen Einfluss der ineinandergreifenden Risikofaktoren zu objektivieren, hätten multivariate Verfahren angewendet werden müssen. Es wurden somit lediglich Inzidenzen zwischen Gruppen beschrieben, die auf einen möglichen Zusammenhang hindeuteten, ihn aber keinesfalls kausal belegten. Als weiterer Beleg wird eine Studie an Patientinnen mit Ersttrimesteraborten angeführt. Bei einem retrospektiven Vergleich von Hydroxyzin i. m. mit Droperidol i. v. fand sich in der Kontrollgruppe die höchste Erbrechensinzidenz bei Patientinnen der höchsten Körpergewichtsgruppe (mehr als 60 kg!), in der

Droperidolgruppe bei solchen der mittleren Gewichtsgruppe (50–59 kg!) und in der Hydroxyzingruppe gab es aufgrund der geringen Anzahl keine Unterschiede. Aus dieser Untersuchung kann daher nicht gefolgert werden, dass Adipositas vermehrt mit Ü&E einhergeht. Da es sich hier ferner um sehr kurze Eingriffe handelte, haben Palazzo u. Strunin in Frage gestellt, ob eine vermehrte Anästhetikaspeicherung im Fettgewebe zum Tragen kam [122]. Zwar gibt es noch andere Erklärungsmodelle, wie z. B. eine erhöhte Mageninsufflation aufgrund erschwerter Maskenbeatmung [110] oder die verzögerte Magenentleerung bei Adipositas [168], dennoch ist die Beweiskraft der retrospektiven Analyse schon aufgrund der geringen Patientenzahl begrenzt.

Im Gegensatz dazu konnte eine größere kontrollierte Studie keinen Einfluss des Habitus auf Ü&E nachweisen [117], so dass Lerman 1992 zu dem Schluss kommt, dass ein Zusammenhang zwischen dem body mass index und Ü&E nach Narkosen nicht hinreichend belegt sei. Die eigentliche Widerlegung erfolgte dann zwei Jahre später mit einer großen, epidemiologischen Untersuchung von insgesamt ca. 16.000 Patienten, bei der mittels multivariater Analysen der relative Stellenwert von Risikofaktoren für Ü&E nach Narkosen quantifiziert wurde, und in der der body mass index trotz der großen Patientenzahl eindeutig keinen Einfluss auf Ü&E nach Narkosen hatte [43]. Dieses Negative Ergebnis wurde im Folgenden von kleineren, aber besser kontrollierten epidemiologischen Untersuchungen mit jeweils über 1.000 Patienten bestätigt [7, 8, 91]. Aussagen wie "Zweifellos ist der adipöse Patient vermehrt gefährdet" [15], sind heutzutage daher nicht mehr haltbar, wenngleich sie wahrscheinlich dazu beitragen, dass gemäß einer aktuellen Umfrage noch über 80% der Anästhesisten irrtümlicherweise glauben, dass Adipositas ein Risikofaktor für Ü&E nach Narkosen sei [51].

Nur wenige Risikofaktoren für Ü&E nach Narkosen sind zweifelsfrei belegt. Die Vorstellungen über die anderen sog. "Risikofaktoren" sind aufgrund der Datenlage kontrovers, fraglich oder sogar widerlegt. Ursächlich kommen für derartige Irrtümer verschiedene Mechanismen in Betracht: Unkritische Übernahme von Lehrmeinungen aus Übersichts-

arbeiten (z. B. bei der Adipositas, Abdominalchirurgie), mangelnde Überprüfung der Quellen (z. B. bei Schmerz, Strabismuschirurgie), Verwechslung von Korrelation und Kausalität (z. B. bei Operationen im allgemeinen), Übernahme pathophysiologischer Vorstellungen aufgrund der Plausibilität trotz kontroverser, gegenteiliger oder unzureichender Datenlage (z. B. Menstruationszyklus, Operationen, Rauchen, Angst, hämodynamische Stabilität), einseitige Publikation und einseitiges Zitieren positiver Ergebnisse (z. B. Menstruationszyklus, Strabismuschirurgie) etc. Derartige Probleme sind in der Medizin nicht neu [147], sollten derartige Unzulänglichkeiten auch uns unterlaufen sein, wären wir für eine Richtigstellung dankbar.

Fazit für die Praxis

Bei kritischer Durchsicht der Literatur fällt auf, daß nur wenige der diskutierten Risikofaktoren zweifelsfrei belegt sind. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der belegten Risikofaktoren ergibt sich ein vereinfachtes Modell: Inhalationsanästhetika und Opioide scheinen die wesentlichsten anästhesiologischen Risikofaktoren zu sein. Die wesentlichsten individuellen Risikofaktoren sind weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus und eine positive Anamnese. Dieses erklärt auch, warum das Risiko für Ü&E nach einer Inhalationsanästhesie anhand der 4 anderen Risikofaktoren (postoperative Opioide, weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus und positive Anamnese von Ü&E bei Reisen oder Vornarkosen) sehr gut eingeschätzt werden kann. So konnte in einer Kreuzvalidierung gezeigt werden, daß beim Vorliegen von 0, 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für Ü&E ca. 10%, 20%, 40%, 60% oder 80% beträgt [13]. Für die anästhesiologische Praxis gibt es grundsätzlich zwei Strategien: Erstens die Reduzierung durch Daten belegter, emetogener Einflüsse und zweitens die prophylaktische Gabe von Antiemetika (Tabelle 1). Bei einem mittleren Risiko (25%-50%) bietet sich eine der beiden Strategien an. Bei einem noch höheren Risiko (>50%) erscheint die Kombination beider Strategien sinnvoll.

Literatur

1. Abballe C, Camaioni D, Mascaro A, Boccardi M, Evangelista M (1993) Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: the use of nitrous oxide in the anesthetic mixture. *Chirurgie* 14:493–495
2. Andersen R, Krogh K (1976) Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can J Anaesth* 23:366–369
3. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L (1990) The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 68:325–345
4. Andrews PLR (1992) Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69:25–195
5. Apfel CC, Goepfert C, Rauch S, Schömig P, Sefrin P, Roewer N (1997) Persönlichkeit und postoperatives Erbrechen – vorläufige Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:5128
6. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998) Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenwahrscheinlichkeit nach Inhalationsanästhesien. *Anaesthesist* 47:732–740
7. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998) A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:495–501
8. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1998) The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:502–509
9. Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N (1999) Non-systematic serial publishing is not appropriate and ethically questionable. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:486–487
10. Apfel CC, Kranke P, Roewer N (1999) Patient selection and presentation of antiemetic outcome variables. *Anesthesiology* 90:1789–1790
11. Apfel CC, Kranke P, Goepfert C, Rauch S, Lengler R, Papenfuß T, Greim CA, Sefrin P, Roewer N (2001) Volatile anaesthetics are the main cause for early postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, submitted
12. Apfel CC, Kranke P, Löbmann U, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1999) Das relative Risiko des weiblichen Geschlechts für postoperatives Erbrechen ist altersabhängig. *Anesthesiol Intensivmed* 40:104–104
13. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N (1999) A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91:693–700
14. Barber WD, Yuan C (1999) Gastric-vagal splanchnic interactions in the brainstem of the cat. *Brain Res* 487:1–8
15. Bardenheuer HJ, Traut F (1997) Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:617–619
16. Barnes JM, Bunce KT, Naylor RJ, et al. (1991) The action of fentanyl to inhibit drug induced emesis. *Neuropharmacology* 30:1073–1083
17. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB (1991) The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. *Can J Anaesth* 38:298–302
18. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB (1993) Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy. A prospective randomized study. *Anesthesiology* 78:272–276
19. Beleslin DB, Strbac M (1987) Noradrenaline induced emesis: Alpha adrenoreceptor mediation in the area postrema. *Neuropharmacology* 26:1157–1165
20. Bellville JW (1961) Postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesiology* 22:773–780
21. Bellville JW, Bross IDJ, Howland S (1960) Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 21:186–193
22. Bellville JW, Bross IDJ, Howland WS (1959) A method of the clinical evaluation of antiemetic agents. *Anesthesiology* 20:753–760
23. Bhandari P, Bingham S, Andrews PL (1992) The neuropharmacology of loperamide-induced emesis in the ferret: the role of the area postrema, vagus, opiate and 5-HT₃ receptors. *Neuropharmacology* 31:735–742
24. Bhargava KP, Dixit KS, Gupta YK (1981) Enkephalin receptors in the emetic chemoreceptor trigger zone of the dog. *Br J Pharmacol* 72:471–475
25. Biedler A, Wilhelm W (1998) Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 47:145–158
26. Blackstock D, Gettes MA (1986) Negative pressure in the middle ear in children after nitrous oxide anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 33:32–35
27. Blair RW (1985) Noxious cardiac input onto neurons in medullary reticular formation. *Brain Res* 326:335–346
28. Boeke AJ, de Lange JJ, van Druenen B, Lange-meijer JJ (1994) Effect of antagonizing residual neuromuscular block by neostigmine and atropine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 72:654–656
29. Bonica JJ, Crepps W, Monk B (1958) Postoperative nausea, retching and vomiting. *Anesthesiology* 19:532–540
30. Borgeat A (11–1996) Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesia* 51:1073–1074
31. Borgeat A, Hasler P, Fahti M (11–1998) Gynecologic laparoscopic surgery is not associated with an increase of serotonin metabolites excretion. *Anesth Analg* 87:1104–1108
32. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Wilder-Smith CH, Forni M, Suter PM (1993) Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study. *Oncology* 50:456–459
33. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K (1992) Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 74:539–541
34. Burtles R, Peckett BW (1957) Postoperative vomiting: some factors affecting its incidence. *Br J Anaesth* 29:114–123
35. Carpenter DO (1990) Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 68:230–236

36. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R (1992) Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 76:906–916
37. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL (1995) A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg* 221:469–478
38. Chisakuta AM, Mirakhor RK (1995) Anticholinergic prophylaxis does not prevent emesis following strabismus surgery in children. *Pediatric Anaesth* 5:97–100
39. Clarke RSJ (1984) Nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 56:19–27
40. Clarke RSJ, Dundee JW (1965) Clinical studies of induction agents XII: The influence of some premedicants on the course and sequelae of propanidid anaesthesia. *Br J Anaesth* 37:51–56
41. Clarke RSJ, Dundee JW, Love WJ (1962) Studies of drugs given before anaesthesia VIII: Morphine 10 mg alone and with atropine or hyoscine. *Br J Anaesth* 34:523–526
42. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG (1990) Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 70:160–167
43. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA (1994) The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78:7–16
44. Comroe J, Dripps R (1948) Reactions to morphine in ambulatory and bed patients. *Surg Gynecol Obstet* 87:221–224
45. Costello DJ, Borison HL (1977) Naloxone antagonizes narcotic self blockade of emesis in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 203:222–230
46. Dent SJ, Ramachandra V, Stephen CR (1955) Postoperative vomiting: incidence, analysis and therapeutic measures in 3,000 patients. *Anesthesiology* 16:564–572
47. Dick W, Schulte am Esch J (1997) Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens – The little big problem – in der Anästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:616–616
48. Ding Y, Fredman B, White PF (1994) Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 78:450–454
49. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW (1996) Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 85:1055–1062
50. Dundee JW, Kirwan MJ, Clarke RS (1965) Anaesthesia and premedication as factors in postoperative vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 9:223–231
51. Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W (1998) Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:545–551
52. Eger EI, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH (1990) Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg* 71:575–585
53. Eger EI, Saidman LJ (1965) Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology* 26:61–66
54. Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ, Flacke WE, Warneck CM, van Etten AP, Wong DH, Katz RL (1985) Comparison of morphine, pethidine, fentanyl und sufentanil during in balanced anesthesia: a double blind study. *Anesth Analg* 64:897–910
55. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Dudman AJ, Hamilton WK, Kampine J, Kotlyr KJ, Maltby R, Mazloomdoost M, MacKenzie RA, Melnick BM, Motoyama E, Muir JJ, Munshi C (1990) Multi-center study of general anesthesia. I. Design and Patient Demography II. Results. *Anesthesiology* 72:252–268
56. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B (10–1997) Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology* 87:779–784
57. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nellissen RH (1985) Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 64:871–876
58. Gillman MA (1982) Nitrous oxide at analgesic concentrations – An opiate agonist: Further evidence (letter). *Anesth Analg* 61:394–395
59. Goepfert C, Apfel CC, Kranke P, Rauch S, Papenfuß T, Seifrin P, Roewer N (1998) Hat der Menstruationszyklus wirklich einen Einfluß auf das postoperative Erbrechen? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:5166
60. Goepfert C, Apfel CC, Usadel J, Seifrin P, Roewer N (1997) Einfluss des Menstruationszyklus auf das postoperative Erbrechen in einer Evaluationsstudie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:5128
61. Goldberg SL (1931) Afferent paths of nerves involved in vomiting reflex induced by distension of isolated pyloric pouch. *Am J Physiol* 99:156–159
62. Gratz I, Allen E, Afshar M, Joslyn AF, Buxbaum J, Prilliman B (9–1996) The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. *Anesth Analg* 83:565–569
63. Greif R, Lacyni S, Rapf B, Hickel RS, Sessler DI (1999) Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 91:1246–1252
64. Hartung J (1993) Nitrous oxide – it's enough to make you vomit [letter]. *Anesthesiology* 78:403–406
65. Hartung J (7–1996) Twenty-four of twenty-seven studies show a greater incidence of emesis associated with nitrous oxide than with alternative anesthetics. *Anesth Analg* 83:114–116
66. Haumann J, Foster PA (1963) The anti-emetic effect of halothane. *Br J Anaesth* 35:114–117
67. Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf H-B (1999) Die Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist unabhängig von der routinemäßigen Maskenvorbeatmung während der Narkoseeinleitung. *Anesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34:684–688
68. Hempelmann G, Heesen M (1998) Nausea und Erbrechen – eine Belastung für Patient und Anästhesist. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:531–532
69. Hennes HJ, Scholz J, Kassabian T, Stritzky B, Färber L (1999) Incidence of nausea and vomiting after general anesthesia – a prospective study in 6705 patients. *Anesthesiology* 91:A-394
70. Honkavaara P, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K (1991) Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth* 38:876–879
71. Honkavaara P, Pyykko I, Rutanen EM (11–1996) Increased incidence of retching and vomiting during periovulatory phase after middle ear surgery. *Can J Anaesth* 43:1108–1114
72. Hornbein TF, Eger EI, Winter EM, Smith G, Wetstone D, Smith KH (1982) The minimum alveolar concentration of nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 61:553–556
73. Hovorka J, Korttila K, Erkola O (5–1988) Nausea and vomiting after general anaesthesia with isoflurane, enflurane or fentanyl in combination with nitrous oxide and oxygen. *Eur J Anaesthesiol* 5:177–182
74. Hovorka J, Korttila K, Erkola O (1989) Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy. *Can J Anaesth* 36:145–148
75. Hovorka J, Korttila K, Erkola O (1990) Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 18:58–61
76. Hovorka J, Korttila K, Erkola O (1990) The experience of the person ventilating the lungs does influence postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:203–205
77. Hruska RE, Silbergeld EK (1980) Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using rat rotation model. *Science* 208:1466–1468
78. Hvarfner A, Hammas B, Thorn SE, Wattwil M (1995) The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. *Anesth Analg* 80:967–969
79. Isaacs B (1957) The influence of head and body position on the emetic action of apomorphine in man. *Clin Sci* 16:215–221
80. Jakobsson J, Davidson S, Andreen M, Westgreen M (1991) Opioid supplementation to propofol anaesthesia for outpatient abortion: a comparison between alfentanil, fentanyl and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 35:767–770
81. Jenkins LC, Lahay D (1971) Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: Anaesthetic implication. *Can Anaesth Soc J* 18:434
82. Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M (1997) Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Anaesthesist* 46:776–782
83. Kamath B, Curran J, Hawkey C, Beattie A, Gorbett N, Guiblin H, Kong A (1990) Anaesthesia, movement and emesis. *Br J Anaesth* 64:728–730
84. Kapur PA (1991) The big “little problem”. *Anesth Analg* 73:243–245
85. Kenny GN (1994) Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia (Suppl)* 49:6–10

86. Kestin IG, Dorje P (1987) Anaesthesia for evacuation of retained products of conception. Comparison between alfentanil plus etomidate and fentanyl plus thiopentone. *Br J Anaesth* 59:364–368
87. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR (1988) Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 61:403–406
88. Kitamura A, Kon T, Kamiyama M, Ogawa R (1996) Menstrual stage influences postoperative nausea and vomiting following epidural buprenorphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:368–371
89. Knapp MR, Beecher HK (1956) Postanesthetic nausea, vomiting and retching. *JAMA* 160:376–385
90. Koivuranta M, Laara E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta S (11–1997) Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in women. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1273–1279
91. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S (1997) A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52:443–449
92. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Lindgren L (11–1996) Gasless laparoscopic cholecystectomy: comparison of postoperative recovery with conventional technique. *Br J Anaesth* 77:576–580
93. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Lindgren L (1–1997) Postoperative drowsiness and emetic sequelae correlate to total amount of carbon dioxide used during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endoscopy* 11:42–44
94. Korttila K (1992) The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69:205–235
95. Korttila K, Hovorka J, Erkola O (1987) Nitrous oxide does not increase the incidence of nausea and vomiting after isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 66:761–765
96. Kranke P, Apfel C, Greim CA, Roewer N (1999) Methodological problems arising from “serial publishing” on the effectiveness of granisetron in PONV (letter). *Br J Anaesth* 82:481–482
97. Kranke P, Apfel CC, Papenfuß T, Lengler R, Rauch S, Löbmann U, Schömig P, Sefrin P, Roewer N (1998) Niedrig dosierte Opioide zur Narkoseeinleitung haben keinen signifikanten Einfluß auf Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:268–268
98. Kranke P, Apfel CC, Papenfuß T, Rauch S, Sefrin P, Roewer N (1998) Effects of the timing of dimenhydrinate on postoperative nausea and vomiting after ENT-surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:028–028
99. Kranke P, Apfel CC, Papenfuß T, Schäfers B, Sefrin P, Roewer N (1998) Sevoflurane does not reduce postoperative nausea and vomiting compared with enflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 80:A456–A456
100. Kretz FJ (1997) Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:620–622
101. Krüper S, Patzke M, Mohr OE, Jantzen J-P (1997) Übelkeit und Erbrechen nach gynäkologischen Laparoskopien: Propofol/Sufentanil versus Thiopental/Isofluran/Sufentanil. *Anaesthesiol Intensivmed* 38:292–295
102. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP (1999) Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology* 91:1666–1673
103. Lengler R, Apfel CC, Schäfers B, Sefrin P, Roewer N (1998) Hat präoperative Angst einen Einfluß auf postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:268
104. Lerman J (1992) Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69:245–325
105. Lerman J, Eustis S, Smith DR (1986) Effect of droperidol pretreatment on postanesthetic vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Anesthesiology* 65:322–325
106. Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I (11–1995) Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 75:567–572
107. Löbmann U, Apfel CC, Kranke P, Sefrin P, Roewer N (1999) Postoperatives Erbrechen und Erfahrung des Anästhesisten. *Anaesthesiol Intensivmed* 40:168–168
108. Löbmann U, Apfel CC, Lengler R, Kranke P, Roewer N (1999) Pain increases postoperative nausea but not postoperative vomiting. *Anesth Analg* 88:21–21
109. Mayer M, Doenicke A, Nebauer AE, Hepting L (1999) Propofol und Etomidat-Lipuro zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie. *Anaesthesiol Intensivmed* 45:1082–1084
110. Mayr A, Kerger H (1999) Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens. *Anaesthesiol Intensivmed* 40:202–206
111. McCollum JSC, Milligan KR (1988) Forum – The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia* 43:239–240
112. McKenzie R, Wadhwa RK, Lim Uy NT, Phitayakorn P, Tantisira B, Sinchioco C, Taylor FH (1981) Antiemetic effectiveness of intramuscular hydroxyzine compared with intramuscular droperidol. *Anesth Analg* 60:783–788
113. Metter SE, Kitz DS, Young ML, Baldeck AM, Apfelbaum JL, Lecky JH (1987) Nausea and vomiting after outpatient laparoscopy: incidence, impact on recovery room stay and cost. *Anesth Analg* 66:5116
114. Minton NA, 5-HT₃-receptor antagonists, Emesis, Ipecacuanha, Flare. (1994) Volunteer models for predicting antiemetic activity of 5-HT₃-receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 37:525–530
115. Mirakhor RK, Dundee JW (1981) Lack of antiemetic action of glycopyrrolate. *Anaesthesia* 36:819–820
116. Möllhoff T, Burgard G, Prien T (1995) Übelkeit und Erbrechen nach Laparoskopien bei gynäkologischen Eingriffen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30:23–27
117. Muir JJ, Warner MA, Offord KP, Buck CF, Harper JV, Kunkel SE (1987) Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomized and blinded prospective study. *Anesthesiology* 66:513–518
118. Murakawa M, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K (1994) Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats – A possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78:376–381
119. Naylor RJ, Inall FC (1994) The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia [Suppl]* 49:2–5
120. Novoa RR (1960) The anti-emetic action of fluothane: a comparative study in obstetrical anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 7:109–109
121. Palazzo M, Evans R (1993) Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 70:135–140
122. Palazzo MG, Strunin L (1984) Anaesthesia and emesis. I. Etiology. *Can Anaesth Soc J* 31:178–187
123. Papenfuß T, Apfel CC, Schaefer WD, Kranke P, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1998) Is there a correlation between postoperative vomiting and increased extraocular muscle tone in strabismus surgery? *Br J Anaesth [Suppl]* 80:A119
124. Parnass SM, McCarthy RJ, Ivankovich AD (1992) The role of pain as a cause of postoperative nausea/vomiting after outpatient anaesthesia. *Anesth Analg* 74:S233
125. Perreault L, Normandin N, Plamondon L (1982) Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 29:428–434
126. Phitayakorn P, Melnick BM, Vicinie AF (5–1987) Comparison of continuous sufentanil and fentanyl infusions for outpatient anaesthesia. *Can J Anaesth* 34:242–245
127. Purkis IE (1964) Factors that influence postoperative vomiting. *Can Anaesth Soc J* 11:335–353
128. Rabey PG, Smith G (1992) Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69:405–455
129. Ramsay TM, McDonald PF, Faragher EB (1994) The menstrual cycle and nausea or vomiting after wisdom teeth extraction. *Can J Anaesth* 41:798–801
130. Rauch S, Apfel CC, Goepfert C, Syamken M, Sefrin P, Roewer N (1997) Rauchen als protektiver Faktor postoperativen Erbrechens in einer kontrollierten Studie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32:5129
131. Rauch S, Apfel CC, Löbmann U, Sefrin P, Roewer N (1998) Zeitliche Verteilung postoperativen Erbrechens bei Kindern und Erwachsenen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:S165–S165
132. Rauch S, Apfel CC, Schäfers B, Sefrin P, Roewer N (1999) The interaction of smoking and the duration of anesthesia on postoperative vomiting. *Anesth Analg* 88:525

133. Reavley CM, Cherkas L, Spector TD, MacGregor AJ (1999) Genetic factors contribute to the risk of postoperative nausea and vomiting: results of a twin study. *Br J Anaesth [Suppl]* 82:1–2
134. Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, Merrick PM, Blackstock D, Popovic V (1993) Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery. *Can J Anaesth* 40:927–933
135. Riding JE (1960) Post-operative vomiting. *Proc Royal Soc Med* 53:671–677
136. Rowley MP, Brown TC (1982) Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care* 10:309–313
137. Rubin A, Winston J (1950) The role of the vestibular apparatus in the production of nausea and vomiting following the administration of morphine in man. *J Clin Investigation* 29:1261–1266
138. Rung GW, Claybon L, Hord A, Patel C, Kallgren M, Koppel J, Benedetti C, Creed M, Asgharian A, Bryson J (4–1997) Intravenous ondansetron for postsurgical opioid-induced nausea and vomiting. *Anesth Analg* 84:832–838
139. Russell GB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL (1990) Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg* 70:289–295
140. Rüschi D, Bernoulli L, Wulf H (1999) Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Pelviskopien. Dolasetron oder Metoclopramid im Vergleich zu Placebo. *Anaesthesist* 48:705–712
141. Rüschi D, Happe W, Wulf H (1999) Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen nach Strabismuschirurgie bei Kindern. *Anaesthesist* 48:80–88
142. Salmenpera M, Kuoppamäki R, Salmenpera A (1992) Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanesthetic nausea? *Acta Anaesthesiol Scand* 36:445–448
143. Scragger VL, Ivy AC (1928) Symptoms produced by distension of the gallbladder and biliary ducts. *Surg Gynecol Obstet* 47:1–13
144. Scuderi PE, D'Angelo R, Harris L, Mims GR, Weeks DB, James RL (1–1997) Small-dose propofol by continuous infusion does not prevent postoperative vomiting in females undergoing outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 84:71–75
145. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR (1999) Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology* 90:360–371
146. Sershen H, Toth E, Lajtha A, Vizi ES (1995) Nicotine effects on presynaptic receptor interactions. *Ann New York Acad Sci* 757:238–244
147. Shields KG, Ballinger CM, Hathaway BN (1971) Antiemetic effectiveness of haloperidol in human volunteers challenged with apomorphine. *Anesth Analg* 50:1017–1024
148. Skrabanek P, McCormick J (1995) Torheiten und Trugschlüsse in der Medizin. Kirchheim, Mainz
149. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF (1959) Nausea and vomiting in the immediate postanesthetic period. *JAMA* 170:2072–2076
150. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ (7–1998) A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 15:433–445
151. Snow J (1848) On narcotism by the inhalation of vapours. Facsimile (1991)
152. Song D, Greiflich N, Tongier K, Dully KJ, Forestner JD, White PF (1999) Recovery profiles of outpatients undergoing unilateral inguinal herniorrhaphy: a comparison of three anesthetic techniques. *Anesth Analg* 88:530
153. Splinter WM, Roberts DJ, Rhine EJ, MacNeill HB, Komocar L (1995) Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. *Can J Anaesth* 42:274–276
154. Takkunen O, Salmenpera M, Heinonen J (1984) Atropine vs glycopyrrolate during reversal of pancuronium block in patients anaesthetized with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 28:377–380
155. Tarkkila P, Isola J (8–1992) A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 36:554–558
156. Taylor E, Feinstein R, White PF, Soper N (1992) Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology* 76:541–543
157. Thompson PI, Bingham S, Andrews PLR, Patel N, Joel SP, Slevin ML (1992) Morphine-6-glucuronide: A metabolite of morphine with greater emetic potency than morphine in the ferret. *Br J Pharmacol* 106:3–8
158. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MGA, Evans SJW, Strunin L (1996) Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 76:347–351
159. Tracey JA, Holland AJ, Unger L (1982) Morbidity in minor gynaecological surgery: a comparison of halothane, enflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 54:1213–1215
160. Tramèr MR, Fuchs BT, Sansonetti A, Rifat K (1997) Low incidence of the oculocardiac reflex and postoperative nausea and vomiting in adults undergoing strabismus surgery. *Eur J Anaesthesiol*
161. Tramèr MR, Moore A, McQuay H (1996) Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 76:186–193
162. Tramèr MR, Moore A, McQuay H (1997) Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 78:256–259
163. Tramèr MR, Moore A, McQuay H (1997) Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 78:247–255
164. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ (1997) A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *Br Med J* 314:1088–1092
165. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ (1997) Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 87:1277–1289
166. Trepanier CA, Isabel L (1993) Perioperative gastric aspiration increases postoperative nausea and vomiting in outpatients. *Can J Anaesth* 40:325–328
167. Ulsamer B, Doenicke A, Laschat M (1986) Propofol im Vergleich zu Etomidat zur Narkoseeinführung. *Anaesthesist* 35:535–542
168. Unkel W, Peters J (1998) Postoperative Nausea und Erbrechen: Mechanismen und Behandlung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33:533–544
169. Van den Berg AA, Lambourne A, Clyburn PA (1989) The oculo-emetic reflex. A rationalisation of postophthalmic anaesthesia vomiting. *Anaesthesia* 44:110–117
170. Vener DF, Carr AS, Sikich N, Bissonnette B, Lerman J (1996) Dimenhydrinate decreases vomiting after strabismus surgery in children. *Anesth Analg* 82:728–731
171. Waldvogel HH (1995) Antiemetische Therapie. Thieme, Stuttgart
172. Watcha MF, White PF (1992) Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 77:162–184
173. Waters RM (1936) The present status of cyclopropane. *Br Med J* 2:1013–1017
174. Watzlawick P (1998) Wie wirklich ist die Wirklichkeit. Wahn, Täuschung, Verstehen. Piper, München
175. White PF, Coe V (1986) Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 64:99–106
176. Zunini GS, Roth SH, Lucier GE (1990) The inhibitory effect of halothane on the emetic response in the ferret. *Can J Physiol Pharmacol* 68:374–378