

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg.

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

**Evaluation von Vorhersage-Scores für Übelkeit und Erbrechen in der  
postoperativen Phase bei Kindern.**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Daniel Theodor Guber  
aus  
Geislingen an der Steige

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
26.01.2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: PD Dr. med. Leopold Eberhart

Korreferent: Prof. Dr. Dr. H.D. Basler

## Inhaltsverzeichnis:

Titel der Arbeit: „Evaluation von Vorhersage-Scores für Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Kindern.“

<b>1. Einleitung</b>	
1.1 Allgemein	3
1.2 PONV bei Kindern	4
1.3 Fragestellung	5
<b>2. Patienten, Material und Methoden</b>	
2.1 Aufbau der Studie	6
2.2 Patienten	7
2.2.1 Einschlusskriterien	7
2.2.2 Ausschlusskriterien	7
2.3 Statistik	8
2.3.1 Die Receiver Operating Characteristic (ROC)	8
2.3.2 Das Logit-Modell	8
2.4 Die Risikomodelle	9
2.4.1 Das Risikomodell von Palazzo und Evans (1993)	9
2.4.2 Das Risikomodell von Koivuranta (1997)	10
2.4.3 Das Risikomodell von Apfel (1998)	11
2.4.4 Das vereinfachte Risikomodell von Apfel und Koivuranta (1999)	11
2.4.5 Das Risikomodell von Sinclair (1999)	12
2.4.6 Übersichtstabelle und Rechenbeispiele	13
<b>3. Ergebnisse</b>	
3.1 Allgemein	15
3.1.1 Demographische Daten	15
3.1.2 Daten zur Patientenanamnese	16
3.1.3 Daten zur Narkose	16
3.1.4 Daten zur Operation	17
3.2 Ergebnisse zur Score-Validierung	18
3.2.1 Ergebnisse der ROC - Analyse	18
3.2.2 Ergebnisse der Kalibration	19
3.3 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse	20
<b>4. Diskussion</b>	
4.1 Kritik der Methode	21
4.1.1 Studiendesign	21
4.1.2 Fehlerquellen	21
4.2 Diskussion der Ergebnisse	22
4.2.1 Ergebnisse der ROC - Analyse und der linearen Regressionsanalyse	22
4.2.2 Diskussion der Risikofaktoren aus der logistischen Regressionsanalyse	24
<b>5. Zusammenfassung</b>	
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	
<b>7. Anhang</b>	
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Analyse im Vergleich	33
Abbildung 1a – f: Kalibrationskurven	34

<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	<b>35</b>
--	-----------

<b>Danksagung</b>	36
-------------------	----

## **8. Seitenangaben zu Abbildungen, Gleichungen und Tabellen**

Abbildung 1a – f: Kalibrationskurven	34
Gleichung 1 .....	10
Gleichung 2 .....	11
Gleichung 3 .....	12
Gleichung 4: .....	19
Gleichung 5: .....	19
Gleichung 6: .....	19
Gleichung 7: .....	19
Gleichung 8: .....	19
Gleichung 9: .....	19
Tabelle 1: Risikomodelle Koivuranta 1997 .....	10
Tabelle 2: Risikomodelle Apfel und Koivuranta 1999 .....	12
Tabelle 3: Übersichtstabelle Risikomodelle .....	13
Tabelle 4: Rechenbeispiele .....	15
Tabelle 5: Patienteneigenschaften .....	16
Tabelle 6: Patientenanamnese .....	16
Tabelle 7: Narkosdaten .....	17
Tabelle 8: Operative Fachgebiete .....	17
Tabelle 9: Ergebnisse der Kurvenanalyse .....	18
Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Analyse .....	20
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Analyse im Vergleich .....	33

## **9. Abkürzungsverzeichnis:**

ASA: Klassifizierung nach Empfehlung der American Society of Anaesthesiology zur  
Einschätzung des Narkoserisikos

CTZ: Chemorezeptor Triggerzone

PONV: postoperative Übelkeit und Erbrechen

PV: postoperatives Erbrechen

PN: postoperative Übelkeit

ROC: Receiver Operating Characteristic

TIVA: total intravenöse Anästhesie

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemein

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (kurz: PONV) ist definitionsgemäß ein Ereignis, das in den ersten 24 Stunden nach einer Narkose auftreten kann. Neben verlängerten Aufwachraumzeiten, ungeplanter stationärer Aufnahme bei ambulanten Eingriffen und Diskomfort für den Patienten, können auch selten schwerwiegende Komplikationen wie Wund- und Nahtdehiszenz, Elektrolytstörungen, Dehydratation sowie Aspiration die Folgen sein <sup>(2,31,42)</sup>. In den letzten Jahrzehnten entwickelten sich die Inzidenzen stark zurück. So lagen sie zur Zeit der „Äther-Narkosen“ noch bei 75% - 80% <sup>(2)</sup>, wobei man heute von einer durchschnittlichen Inzidenz zwischen 20% - 30% ausgehen kann. Allerdings schwanken die Häufigkeiten stark. Sie können bei manchen Eingriffen (z.B. Strabismuschirurgie bei Kindern) bei bis zu 97% liegen <sup>(30)</sup>. So zählt PONV nach wie vor zu den häufigsten postoperativen Komplikationen. Das Problem kann allerdings durch verschiedene Anästhesietechniken (z.B. total intravenöse Anästhesie mit Propofol oder regionalanästhesiologische Verfahren) und den prophylaktischen Einsatz antiemetischer Substanzen stark reduziert werden <sup>(2,7,20,22,42)</sup>. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Kostenfaktoren und fehlende Verbesserung der Patientenzufriedenheit sprechen lediglich bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für PONV für diese Maßnahmen <sup>(32,44)</sup>. Die multifaktorielle Genese von PONV und die Vielzahl diskutierter Risikofaktoren erschweren es allerdings, das individuelle Risiko eines Patienten abschätzen zu können <sup>(9)</sup>. Somit bleibt die Wahl der richtigen Strategie schwierig. Aus diesem Grund entwickelten in den letzten Jahren einige Autoren Risikomodelle, die es erlauben, das individuelle Risiko eines Patienten objektiv vorherzusagen zu können <sup>(4,8,21,26,32)</sup>. Durch multivariate Analysen wurde versucht, unabhängige Faktoren zu bestimmen, die mit einem erhöhten Risiko für PONV einhergehen. Diese Risikomodelle wurden an verschiedener Stelle bereits evaluiert <sup>(5,13,37)</sup> und gehen heute mit in die Empfehlung antiemetischer Strategien ein <sup>(16,44)</sup>. Hierbei erscheinen vor allem die vereinfachten Modelle von Apfel<sup>(8)</sup> und Koivurnata<sup>(21)</sup> klinisch praktikabel zu sein (Tabelle 1, Tabelle 2), da im Gegensatz zu den anderen Scores kein aufwendiges Rechnen mit bis zu 13 Risikofaktoren notwendig ist (vergleiche Gleichung 3, Risikomodell von Sinclair<sup>(32)</sup>). Der Score von Sinclair<sup>(32)</sup> unterscheidet sich weiter von den anderen Risikomodellen, da hier operative

Risikofaktoren mit in die Berechnung des Risikos eingehen. Eine Übersicht der Risikofaktoren ist in Tabelle 3 dargestellt.

## **1.2 PONV bei Kindern**

In einer von Baines 1996<sup>(10)</sup> veröffentlichten Übersichtsarbeit zu diesem Thema wurde bereits kritisiert, dass nur ein geringer Teil der Arbeiten (10% in den letzten fünf Jahren), die sich mit dem Problem von PONV beschäftigen, sich auf Kinder bezieht. Dies obwohl bereits beschrieben wurde, dass Kinder bis zu zweimal häufiger erbrechen als erwachsene Patienten<sup>(23)</sup>, und dass anzunehmen ist, dass Kinder auf Komplikationen wie Flüssigkeitsverlust (Dehydratation) schneller und empfindlicher reagieren als erwachsene Patienten. Bezüglich der Regelmäßigkeit zeigt sich eine klare Altersabhängigkeit. Das Maximum liegt bei Kindern im Schulalter mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 34% - 50%. Kinder im Vorschulalter zeigen eine Inzidenz von durchschnittlich 20% und Kleinkinder erbrechen mit einer Regelmäßigkeit von 5% am seltensten<sup>(28)</sup>. Allerdings sollte man beachten, dass Übelkeit ein subjektives Empfinden ist, wobei es einem kleineren Kind schwer fallen dürfte, sich seiner Umwelt mitzuteilen. Einige Autoren haben deshalb bei Kindern nur die objektiven Endpunkte wie Würgen oder Erbrechen herangezogen. Dennoch gilt auch bei Kindern PONV nach dem postoperativen Schmerz als die häufigste Komplikation nach operativen Eingriffen und als Hauptursache für ungeplante stationäre Aufnahme bei ambulanten Eingriffen<sup>(27)</sup>. Die hohen Inzidenzen und die möglichen Konsequenzen lassen es sinnvoll erscheinen, auch bei Kindern eine risikoadaptierte Prophylaxe zu betreiben. Rose und Whatcha veröffentlichten bereits 1999<sup>(28)</sup> in einer Übersichtsarbeit einen Vorschlag für mögliche klinische Strategien, orientiert am Risikoprofil des Patienten. Da bei Kindern wie bei Erwachsenen eine Reihe möglicher Risikofaktoren diskutiert werden, würde sich ein valides Risikomodell anbieten, um eine Entscheidung bezüglich einer Prophylaxe treffen zu können. In einer Übersichtsarbeit von Gang<sup>(16)</sup> et al. wurde darauf verwiesen, dass bei Kindern die gleichen Risikofaktoren wie bei Erwachsenen mit folgenden Unterschieden zu tragen kommen:

1. Die Gesamtinzidenz liegt bei Kindern doppelt so hoch wie bei erwachsenen Patienten.
2. Studien mit Kindern beziehen sich in der Regel nur auf postoperatives Erbrechen.
3. Das Risiko steigt mit zunehmendem Lebensalter bis zur Pubertät.

4. Geschlechtsspezifische Unterschiede finden sich nicht vor der Pubertät.
5. Ein erhöhtes Risiko steht deutlich im Einklang mit spezifischen Operationen.

Allerdings wurden die bestehenden Prognosesysteme noch nicht an Kindern evaluiert. Es stellt sich somit die Frage, ob es eine Möglichkeit gibt, die bestehenden Prognosesysteme in die Strategien zur Vermeidung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen mit einzubeziehen.

### **1.3 Fragestellung**

1. Im Rahmen der Studie soll mittels einer ROC – Kurvenanalyse (Receiver operating characteristic) geklärt werden, inwieweit sich die zu untersuchenden Prognosesysteme von Palazzo <sup>(26)</sup>, Apfel <sup>(4)</sup>, Koivuranta <sup>(21)</sup>, Apfel <sup>(8)</sup> und Sinclair <sup>(32)</sup> auch für Kinder eignen.

Allen Scores ist gemeinsam, dass sie Risikofaktoren wie

- a) Nichtraucherstatus,
- b) weibliches Geschlecht und
- c) eine positive PONV-Anamnese beinhalten:

Der Nichtraucherstatus gehört zu den entscheidenden Risikofaktoren, und ist mit einem bis zu zweifach erhöhtem Risiko vergesellschaftet <sup>(9)</sup>. Allerdings muss man davon ausgehen, dass bei Kindern und Heranwachsenden insgesamt sehr selten ein Nikotinabusus vorliegt. Das weibliche Geschlecht kommt nach Ansicht einiger Autoren erst als Risikofaktor in der Pubertät zu tragen <sup>(9,23,31)</sup>.

Bei Kindern und Heranwachsenden ist anzunehmen, dass aufgrund des geringen Lebensalters weniger Voroperationen stattgefunden haben und somit eine (positive) PONV-Anamnese nicht erhoben werden kann

Die aufgeführten Gründe lassen vermuten, dass die bestehenden Risikomodelle für Kinder nicht geeignet sind.

In einem zweiten Schritt sollen die perioperativen Daten einer logistischen Regressionsanalyse zugeführt werden, um unabhängige Risikofaktoren zu ermitteln, die mit einer erhöhten Inzidenz für PONV bei Kindern einhergehen.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Aufbau der Studie**

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden die Daten von 425 Kindern einem multizentrisch erhobenen Datensatz von insgesamt 1250 Kindern beige-steuert. Die Datenerhebung wurde über eine Dauer von 22 Monaten an einem Universitätsklinikum, einer Tagesklinik für ambulante Operationen und einer Kinderklinik durchgeführt, nachdem die Genehmigung der Ethikkommission erteilt wurde. Alle Kinder erhielten eine orale Prämedikation mit Midazolam. Die Nüchternzeiten beliefen sich auf 2 – 4 Stunden für klare Flüssigkeiten und mindestens 6 Stunden für Milch und feste Nahrung. Das anästhesiologische Verfahren wurde nicht standardisiert. Postoperativ wurde das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen im Aufwachraum dokumentiert. Um keine PONV-Episode zu versäumen, wurde das Aufwachraumpersonal ebenfalls instruiert diese zu dokumentieren. Je nach Häufigkeit der Episoden wurde das Auftreten von PONV in eine 3-Punkte-Skala (leicht/mittel/schwer) eingeteilt. Nach 24 Stunden wurden die Kinder und/oder die Eltern erneut bezüglich des Auftretens von Übelkeit und/oder Erbrechen befragt. Bei ambulanten Patienten wurde diese Befragung telefonisch durchgeführt. Mit einem Fragebogen, der perioperativ an die Eltern ausgeteilt wurde, wurden Daten der Patienten- und Familienanamnese erfasst. Hierbei wurden folgende Punkte berücksichtigt:

1. Angaben zu bereits durchgeführten Operationen und Narkosen beim Patienten.
2. PONV-Anamnese bei früher durchgeführten Operationen bzw. Narkosen.
3. Anamnese bezüglich von Kinetosen.
4. Anamnese bezüglich des Auftretens von PONV bei Eltern und Geschwistern des Patienten.
5. Eine Einstufung der präoperativen Angst des Patienten auf einer 4-Punkte-Skala von 0 – 3.
6. Nikotinabusus

Unvollständig ausgefüllte Fragebögen wurden bei der 24-Stunden-Visite vervollständigt.

Auf einem vom Untersucher auszufüllendem Teil des Fragebogens wurden Daten bezüglich der Anästhesie- bzw. der Operationszeiten dokumentiert. Des weiteren wurde dokumentiert:



1. Prämedikation.
2. Körpergewicht, Größe und Alter des Patienten.
3. Geschlecht.
4. Applikationsweg und Dosierung von Medikamenten zur Prophylaxe von PONV.
5. Anästhesieverfahren/Medikamente/Lokalanästhesie.
6. Art der Operation.
7. Magensonde.
8. Applikationsweg und Dosierung von Medikamenten zur postoperativen Analgesie.
9. Applikationsweg und Dosierung von Medikamente zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Aufwachraum bzw. auf Station.
10. Zufriedenheit bezüglich des postoperativen Verlaufs auf einer Schulnotenskala von 1 – 6.

## **2.2 Patienten**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die erteilte Einverständniserklärung der Eltern. Es wurden insgesamt 1250 Jungen und Mädchen im Alter von 0 bis 16 Jahren mit in die Studie aufgenommen, die sich einem elektiven Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Ausgewertet wurden alle Patienten mit vollständigem Datensatz, soweit keine Ausschlusskriterien vorlagen.

### **2.2.1 Einschlusskriterien**

Die Kinder oder Jugendlichen durften nicht älter als 17 Jahre sein. Sie mussten in einer ASA-Klassifikation zwischen I-II liegen. Es durften nur Patienten teilnehmen, bei denen eine Einverständniserklärung der Eltern vorlag und keine Ausschlusskriterien bestanden.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen:

- Patienten mit einer ASA-Klassifikation III oder höher.
- Nicht nüchterne Patienten.
- Notfallpatienten.
- Patienten, die eine antiemetische Prophylaxe erhalten hatten.
- Patienten die eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol erhielten.

- Patienten mit ausschließlich regionalanästhesiologischem Verfahren.
- Patienten bei denen keine Einverständniserklärung (der Eltern) vorlag.

## **2.3 Statistik**

### **2.3.1 Die Receiver Operating Characteristic (ROC)**

Die gewonnenen Daten wurden einer Receiver Operating Characteristic – Analyse (ROC) zugeführt.

Anhand der gewonnenen Daten konnte nun für jeden Patienten mittels der Risikomodelle das zu erwartende Risiko für PONV bzw. PV berechnet werden. Der errechnete Wert wird dann jeweils als cut-off-Punkt herangezogen, und es wird für jeden Patienten eine 4-Felder-Tafel mit der errechneten und der tatsächlich eingetretenen Häufigkeit für PONV bzw. PV erstellt. Aus den so gewonnenen 4-Felder-Tafeln des gesamten Datensatzes werden dann für jedes Risikomodelle die ROC-Kurven erstellt, indem man jeweils die Sensitivität gegenüber (1 – Spezifität) aufträgt. Die Fläche (AUC = Area under curve) unter einer solchen ROC-Kurve gilt als Maß für die Vorhersagekraft eines Prognosesystems. Der Wert liegt dabei zwischen 0 und 1. Bei einem Wert von 0,5 liegt die Vorhersagekraft des Prognosesystems im Zufallsbereich. Die Ergebnisse der ROC wurden miteinander verglichen (MedCalc Software, B-9030 Mariakerke), und wurden als signifikant bezeichnet, wenn  $p < 0,05$  ist.

Des Weiteren wurden in einer linearen Regressionsanalyse Kalibrationskurven erstellt, indem die zu erwartende Häufigkeit gegenüber der tatsächlichen Häufigkeit aufgetragen wurden. Hierzu wurden die Patienten in 5 Risikogruppen unterteilt: 0% -20%, 20% - 40%, 40%-60%, 60%-80% und 80%-100%.

Die resultierende Regressionsgerade gibt eine Vorstellung über die Tauglichkeit eines Prognosesystems für eine Gruppe von Patienten. Die Kurve ist dabei durch ihren Ursprung und ihre Steigung charakterisiert. Bei genauer Vorhersage hat die Gerade die Steigung 1, stellt sich also als Winkelhalbierende dar, die einen möglichst geringen Versatz an der y-Achse aufweisen sollte.

Diese Berechnungen wurden mit SPSS 11.0 für Windows durchgeführt.

### **2.3.2 Das Logit-Modell**

Die logistische Regressionsanalyse ist ein Verfahren, mit dem sich ein Zusammenhang zwischen einer dichotomen abhängigen Variablen (in unserem Fall PONV oder kein

PONV) und einer oder mehrerer unabhängigen Variablen darstellen lässt. Genauer gesagt wird aber nicht der Zustand PONV oder nicht PONV beschrieben, sondern vielmehr die Chance (engl.: Odds), dass dieser Zustand eintritt. Odds sind definiert als Eintrittswahrscheinlichkeit/Gegenwahrscheinlichkeit:  $O_i = P_i / (1 - P_i)$ . Im Logit-Modell wird basierend auf bestimmten mathematischen Gesetzen mit logarithmierten Odds gearbeitet, so dass sich der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die Odds analog zur linearen Regression in einer Geraden mit folgender Gleichung darstellen lässt:

$\ln P_i / (1 - P_i) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$ . Wie bei der linearen Regression muss auch hier der  $\beta$ -Koeffizient geschätzt werden. Hierzu wird die Maximum-Likelihood-Methode angewandt.

In den oben aufgeführten Beispielen würde also  $P_i / (1 - P_i)$  dem z-Wert entsprechen,  $\beta_0$  der Konstanten und  $\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$  den verschiedenen Einflussfaktoren. Löst man den natürlichen Logarithmus auf, entsteht so die Gleichung: Wahrscheinlichkeit für PONV/PV =  $e^z / (1 + e^z)$ . Die sich daraus ergebenden Risikofaktoren der Regressionsanalyse werden in Form der Odds-Ratio (OR) dargestellt.

## **2.4 Die Risikomodelle**

Im folgenden werden die fünf zu untersuchenden Risikomodelle vorgestellt. Allen ist gemein, dass der Einfluss von nicht kontrollierbaren Faktoren, wie Alter und Geschlecht des Patienten, auf die Inzidenz von Übelkeit und/oder Erbrechen untersucht wurde.

### **2.4.1 Das Risikomodell von Palazzo und Evans (1993)**

Hier wurden die Daten von insgesamt 147 Patienten ab einem Alter von 14 Jahren untersucht. Um Einflüsse von kontrollierbaren Faktoren, wie z.B. der Anästhesietechnik, zu verhindern, wurde das Anästhesieverfahren standardisiert. Das Auftreten von PONV wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden dokumentiert. PONV wurde als „postoperative sickness“ zusammengefasst und beinhaltete die postoperative Übelkeit und/oder postoperatives Erbrechen und/oder postoperatives Würgen. Zunächst wurden die nicht kontrollierbaren Faktoren in einer univariaten Analyse auf einen Zusammenhang mit PONV untersucht. Dabei erwiesen sich 4 Faktoren als mögliche Risikofaktoren: Geschlecht des Patienten, postoperative Gabe von Opioiden, PONV-Anamnese und Reisekrankheit. In einem nächsten Schritt wurden diese Faktoren einer logistischen Regressionsanalyse zugeführt. Als Ergebnis lässt sich der relative Effekt der Faktoren in folgender logistischer Regressionsgleichung darstellen.

### Gleichung 1

Voraussagbares Risiko (PONV) =  $e^z / (1 + e^z)$  mit  $z = -5.03 + 2,24$  (postoperative Opiode) + 3,97 (PONV-Anamnese) + 2,4 (weibliches Geschlecht) + 0,78 (Reisekrankheit) – 3,2 (weibliches Geschlecht und Reisekrankheit).

Besteht ein Risikofaktor, wird er = 1 gesetzt, fehlt der Risikofaktor = 0.

### 2.4.2 Das Risikomodell von Koivuranta (1997)

Auch in dieser prospektiven Arbeit wurden schrittweise die fünf stärksten Faktoren isoliert. Bei einer Patientenzahl von  $n = 1107$  in einem Alter zwischen 4 und 86 Jahren, wurde das Auftreten von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen getrennt untersucht.

Das Anästhesieverfahren war nicht standardisiert. Die fünf Risikofaktoren wurden jeweils getrennt für postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Leider war die Veröffentlichung nicht komplett, da für den Score I: Voraussagbares Risiko (PONV/PV) =  $e^z / (1 + e^z)$  mit  $z = 0,93$  (weibliches Geschlecht) + 0,82 (PONV-Anamnese) + 0,75(OP-Dauer > 60 min.) + 0.59 (Reisekrankheit) + 0,61 (Nichtraucher) die Konstante fehlte. Dennoch lässt sich nach dem vereinfachten Score II das zu erwartende Risiko wie folgt darstellen:

**Tabelle 1: Risikomodell Koivuranta 1997**

Anzahl der Risikofaktoren*	Übelkeit %	Erbrechen %
0	17	7
1	18	7
2	42	17
3	54	25
4	74	38
5	87	61

\* bezogen auf die 5 stärksten Faktoren (weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, OP-Dauer > 60 min., Reisekrankheit und Nichtraucherstatus).

### 2.4.3 Das Risikomodell von Apfel (1998)

In dieser prospektiven Studie wurde bei 1137 Patienten das Auftreten von PONV untersucht. Es wurden ausschließlich Patienten aus dem Fachbereich der HNO in die Studie aufgenommen, und das Anästhesieregime war standardisiert. Das Alter der Patienten lag zwischen 35 und 60 Jahren. Nur das Auftreten von postoperativem Erbrechen wurde in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Dazu wurde der Datensatz in einen Evaluationsatz (n = 553) und Validationssatz (n = 584) unterteilt. Das Ergebnis der logistischen Regressionsanalyse lässt sich in folgender Gleichung darstellen.

#### Gleichung 2

Voraussagbares Risiko (PV) =  $e^z / (1 + e^z)$  mit  $z = 1,28$  (weibliches Geschlecht) – 0,029 (Alter in Jahren) – 0,74 (Raucher) + 0,63 (Reisekrankheit oder PONV-Anamnese) + 0,26 (OP-Dauer in h) – 0,92.

Risikofaktor vorhanden = 1, Risikofaktor fehlt = 0.

Mit dem Validationssatz wurde eine Receiver Operating Characteristic - Analyse (ROC) durchgeführt. Die Fläche unter einer ROC Kurve ist ein Maß für die Vorhersagekraft eines Prognosesystems und liegt zwischen 0 und 1. Ein Wert von 0,5 zeigt, dass die Vorhersage dem Zufall entspricht. Je näher der Wert an 1 rückt, desto besser ist die Vorhersagequalität. Bei dieser Validierung lag der AUC-Wert (Area under curve) bei 0,77.

### 2.4.4 Das vereinfachte Risikomodell von Apfel und Koivuranta (1999)

Hier wurde mit zwei unabhängig voneinander erhobenen Datensätzen ( $n_1 = 520$  und  $n_2 = 2202$ ) eine Kreuzvalidierung der beiden Risikomodelle durchgeführt. Aus einem kombinierten, randomisierten Datensatz ( $n_3 = 1040$ ) wurde dann ein vereinfachtes Risikomodell entwickelt. PONV wurde definiert als postoperative Übelkeit und/oder postoperatives Erbrechen. Die Patienten waren alle älter als 18 Jahre. Hierbei wurden 4 gleichgewichtige Risikofaktoren isoliert:

1. PONV-Anamnese oder Reisekrankheit
2. weibliches Geschlecht
3. Nichtraucherstatus

#### 4. Postoperative Opioide.

Das zu erwartende Risiko lässt sich dann wie folgt darstellen:

**Tabelle 2: Risikomodellel Apfel und Koivuranta 1999**

Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren	Erwartetes Risiko in (%)
0	10
1	21
2	39
3	61
4	79

#### 2.4.5 Das Risikomodellel von Sinclair (1999)

In dieser prospektiven Arbeit wurde das Auftreten von PONV im Aufwachraum und in einem telefonischen Interview nach 24 Stunden bei insgesamt 17638 Patienten erfasst. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 47 Jahren. Das Anästhesieverfahren war nicht standardisiert, für die logistische Regressionsanalyse wurde der Datensatz in einen Evaluations- und einen Validationsdatensatz zu je gleicher Patientenzahl  $n = 8819$  unterteilt. Das Ergebnis der Analyse lässt sich in folgender Gleichung darstellen.

##### Gleichung 3

Voraussagbares Risiko (PONV) =  $e^z / (1 + e^z)$  mit  $z = - 5,97 - 0,14 (\text{Alter}) - 1,03 (\text{Geschlecht}) - 0,42 (\text{Raucher}) + 1,14 (\text{PONV-Anamnese}) + 0,46 (\text{OP-Dauer}) + 2,36 (\text{Allgemeinanästhesie}) + 1,48 (\text{HNO}) + 1,77 (\text{Augen}) + 1,90 (\text{plastisch}) + 1,20 (\text{Gyn.}) + 1,04 (\text{Knie}) + 1,78 (\text{Schulter}) + 0,94 (\text{andere})$

- Alter = Alter in Jahren/10.
- Geschlecht = 1 wenn männlich und 0 wenn weiblich.
- Raucher = 1 wenn Raucher und 0 wenn Nichtraucher.
- OP-Dauer = OP-Dauer in 30 min. Intervallen.
- Allgemeinanästhesie = 1 bei Allgemeinanästhesie und 0 bei anderen Anästhesieverfahren.
- HNO = 1 bei Eingriffen im Bereich der HNO und 0 in anderen Bereichen.

- Augen = 1 bei Eingriffen im Bereich der Augenheilkunde und 0 in anderen Bereichen.
- Knie = 1 bei orthopädischen Eingriffen am Knie und 0 bei anderen Eingriffen.
- Schulter = 1 bei orthopädischen Eingriffen an der Schulter und 0 bei anderen Eingriffen.
- Andere = 1 bei orthopädischen Eingriffen ausgeschlossen Eingriffe an Schulter und Knie und 0 bei anderen Eingriffen.
- Gyn. = 1 bei gynäkologischen Eingriffen ausgenommen Kürettagen und 0 bei anderen Eingriffen

Die mit dem Validationsdatensatz durchgeführte ROC – Analyse ergab eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,785 +/- 0,011.

## 2.4.6 Übersichtstabelle und Rechenbeispiele

Tabelle 3: Übersichtstabelle Risikomodelle

Autor	Abhängige Variable(n)	Anzahl der Faktoren zur Berechnung des Risikos	Risikofaktoren
Palazzo 1993	„postoperative sickness“/PONV	5	Postoperative Opiode, Reisekrankheit, weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, weibliches Geschlecht <u>und</u> Reisekrankheit
Koivuranta 1997	PONV/PV	5	weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, OP-Dauer, Nichtraucherstatus
Apfel 1998	PV	5	weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, OP-Dauer, Alter, PONV-Anamnese <u>oder</u> Reisekrankheit
Apfel 1999	PONV	4	weibliches Geschlecht, postoperative Opiode, Nichtraucherstatus, PONV-Anamnese <u>oder</u> Reisekrankheit
Sinclair 1999	PONV	13	Weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, Nichtraucherstatus, Alter, OP-Dauer, Allgemeinanästhesie, HNO-Chirurgie, Augen-Chirurgie, orth. Eingriffe am Knie, orth. Eingriffe an der Schulter, andere orth. Eingriffe ausgenommen am Knie und an der Schulter, plastische Chirurgie, gynäkologische Eingriffe ausgenommen Kürettage

Im folgenden sollen die Risikomodelle anhand zweier Patientenbeispiele vorgestellt werden:

1. Eine 25 Jährige Patientin mit einer positiven PONV-Anamnese, die nicht raucht und keine Reisekrankheit in der Vorgeschichte hat, muss sich einer

diagnostischen Laparoskopie in Allgemeinanästhesie unterziehen. Die Operation dauert 90 min., postoperativ erfolgt eine Schmerztherapie mit Opioiden.

Berechnung des zu erwartenden Risikos bei Patient 1:

1. **Palazzo 1993:**  $z = 2,24 + 3,97 + 2,4 - 5,03 = 3,58$  nach  $e^z / (1 - e^z)$  ergibt sich daraus ein Risiko für PONV von 0,97 oder **97%**.
  2. **Koivuranta (Score II) 1997:** bei 4 vorliegenden Risikofaktoren ergibt sich ein Risiko von **74%** für postoperative Übelkeit und **38%** für postoperatives Erbrechen.
  3. **Apfel 1998:**  $z = 1,28 - 0,029(25) + 0,63 + 0,26(1,5) - 0,92 = 0,655$  nach  $e^z / (1 - e^z)$  ergibt sich daraus ein Risiko für PV von 0,658 oder **66%**
  4. **Apfel 1999:** bei vorliegenden Risikofaktoren ergibt sich ein Risiko von **79%** für PONV.
  5. **Sinclair 1999:**  $z = -5,97 - 0,14(2,5) + 1,14 + 0,46(3) + 2,36 + 1,2 + 0,94 = 0,25$  nach  $e^z / (1 - e^z)$  ergibt sich daraus ein Risiko von 0,56 oder **56%** für PONV.
2. Ein 60 Jähriger Mann, der 20 Zigaretten pro Tag raucht und keine Vorgeschichte für PONV oder Reisekrankheit hat, lässt sich unter Allgemeinanästhesie in einer 30 min. dauernder Sitzung ein Lipom entfernen. Zur postoperativen Analgesie kommen NSAID zum Einsatz.

Berechnung des zu erwartenden Risikos für Patient 2:

1. **Palazzo 1993:**  $z = -5,03$  was nach  $e^z / (1 - e^z)$  ein Risiko von 0,006 oder **0,6%** ergibt.
2. **Koivuranta (Score II) 1997:** liegt kein Risikofaktor vor, so ist das zu erwartende Risiko **17%** für Nausea und **7%** für Vomiting.



3. **Apfel 1998:**  $z = -0,029(60) - 0,74 + 0,26(0,5) - 0,92 = -3,27$  nach  $e^z / (1 - e^z)$  ergibt sich daraus ein Risiko von 0,036 oder **4%**.
4. **Apfel 1999:** liegt kein Risikofaktor vor, ergibt sich daraus ein zu erwartendes Risiko von **10%**
5. **Sinclair 1999:**  $z = -5,97 - 0,14(6) - 1,03 - 0,42 + 0,46 + 2,36 = -5,44$  nach  $e^z / (1 - e^z)$  errechnet sich daraus ein zu erwartendes Risiko von 0,0043 oder **0,4%**.

**Tabelle 4: Rechenbeispiele**

Risikomodell	Patient 1	Patient 2
Palazzo 1993	97%	0,6%
Koivuranta 1997 Nausea/Vomiting	74% / 38%	17% / 7%
Apfel 1998	66%	4%
Apfel 1999	79%	10%
Sinclair 1999	56%	0,4%

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemein

Aufgrund des beobachtenden Charakters der Studie wurde das anästhesiologische Verfahren nicht beeinflusst. Deshalb wurden 137 Kinder, die eine totalintravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol oder eine antiemetische Prophylaxe (Dexamethason mit eingeschlossen) erhielten, nicht mit in die Auswertung mit einbezogen. Weitere 50 Kinder wurden ausgeschlossen, weil kein vollständiger Datensatz vorlag. Die verbleibenden 1069 Kinder wurden der Auswertung zugeführt, woraus folgende Ergebnisse resultierten.

#### 3.1.1 Demographische Daten

Dichotome Daten sind in absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt, normalverteilte Daten als Median mit 25ster und 75ster Perzentile.

**Tabelle 5: Patienteneigenschaften**

Jungen	676 (63,6%)
Mädchen	387 (36,4%)
Alter	6 (4; 9)
Größe [cm]	118 (104; 135)
(n = 434)	
Gewicht [kg]	21 (16; 31)
BMI	15,9 (14,6; 17,9)
(n = 434)	

### 3.1.2 Daten zur Patientenanamnese

In der folgenden Tabelle 6 sind absolute und relative Häufigkeiten bezüglich der Patientenanamnese wiedergegeben.

**Tabelle 6: Patientenanamnese**

Kinder mit früheren Operationen	351 (33,0%)
Kinder mit früheren Operationen und positiver PONV-Anamnese	60 (17,1% von 351)
Kinder mit Reisekrankheit	112 (10,5%)

### 3.1.3 Daten zur Narkose

Alle Kinder erhielten eine orale Prämedikation mit Midazolam. Nach Narkoseeinleitung (26% inhalativ, 74% intravenös) wurde bei allen Kindern die Narkose mit einem volatilen Anästhetikum und einem Trägergasgemisch aus N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> (Lachgas/Sauerstoff) aufrecht erhalten. Die Beatmung wurde entweder mit einer Gesichtsmaske (15%), Kehlkopfmaske (28%) oder einem endotrachealen Tubus (57%) durchgeführt. Für die endotracheale Intubation wurden die Kinder mit einem nicht depolarisierenden Muskelrelaxanz (Vecuronium oder Atracurium) relaxiert. In 7% der Fälle wurde hierzu Succinylcholin verwendet. In den meisten Fällen (70%) wurde die Narkose im Sinne einer „balanced anaesthesia“ durch ein Opioid unterstützt. 97,5% der Kinder erhielten intraoperativ oder direkt nach der Operation zusätzlich ein Nicht-Opioid-Analgetikum (Paracetamol, Metamizol und/oder Diclofenac). Die Zeit bis zur ersten oralen Flüssigkeitsaufnahme war abhängig von der Dauer der Operation. In 90% der Fälle war dies in den ersten 4 Stunden. Weitere Details zu den Anästhesieverfahren und den Operationen sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt (dichotome Daten sind in

absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt, normalverteilte Daten als Median mit 25ster und 75ster Perzentile).

**Tabelle 7: Narkosedaten**

Narkosedauer (min.)	60 (45; 90)
Operationsdauer (min.)	40 (20; 45)
Inhalative Narkoseeinleitung:	276 (26,0%)
mit Sevofluran	156 (14,7%)
mit Halothan	120 (11,3%)
Intravenöse Narkoseeinleitung:	796 (74,9%)
mit Thiopental	435 (40,9%)
mit Propofol	375 (33,6%)
mit Methohexital	2 ( 0,2%)
mit Ketanest	2 ( 0,2%)
Narkoseaufrechterhaltung:	
mit Halothan	387 (36,4%)
mit Enfluran	193 (18,2%)
mit Isofluran	144 (13,6%)
mit Sevofluran	86 ( 8,1%)
mit Desfluran	253 ( 23,8%)
Intraoperative Opioide:	
mit Alfentanyl	497 (46,8%)
mit Fentanyl	247 (23,2%)
Postoperative Opioide:	81 ( 7,6%)
Neuromuskuläre Blockade:	
mit Vecuronium	292 (27,5%)
mit Atracurium	268 (25,2%)
mit Succinylcholin	42 ( 4,0%)
Atemwegsmanagement:	
Intubation (oral/nasal)	602 (56,6%)
Kehlkopfmaske	300 (28,2%)
Gesichtsmaske	161 (15,1%)
Zusätzliche Regionalanästhesie:	
keine	874 (82,2%)
Infiltration/Leitungsanästhesie	150 (14,1%)
Kaudalanästhesie	39 ( 3,7%)

### 3.1.4 Daten zur Operation

In der folgenden Übersichtstabelle 8 wird dargestellt (absolute Häufigkeiten), in welchen operativen Fachgebieten die 1063 Patienten des multizentrisch erhobenen Datensatzes behandelt wurden.

**Tabelle 8: Operative Fachgebiete**

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde:	
Adenotonsillektomie	91
Adenektomie	61
Adenektomie mit Paracentese	199
Mittelohreingriffe/Tympanoplastik	85
Fisteln	40
Andere	20
Augenheilkunde:	

	Strabismus-Chirurgie	155
	Andere	12
Urologie:		
	Circumcisionen	68
	Orchidopexien	102
	Hypospadien	25
	Phimosen	52
	Andere	16
Allgemeinchirurgie:		
	Leistenhernien	99
	Andere	16
Traumatologie:		30
Zahnsanierungen/Zahnextraktionen:		65
Diagnostische Eingriffe und Untersuchungen:		42
Plastische Chirurgie:		57
Katheterimplantationen (Onkologie):		20
Verschiedene Eingriffe:		14
Summe:		1269
Kinder mit 2 Operationstypen:		63
Kinder mit 3 Operationstypen:		20
Kinder mit 4 oder mehr Operationstypen:		5

### 3.2 Ergebnisse zur Score-Validierung

Von den 1063 Kindern, die in die Analyse einbezogen wurden, litten 365 Kinder an postoperativem Erbrechen (34,4%; 95% CI: 31,5 – 37,2). Bei der Datenerfassung wurde das Auftreten von postoperativem Erbrechen und postoperativer Übelkeit auf einer 3-Punkte-Skala (leicht/mittel/schwer) eingeteilt. Für die Auswertung wurde nur das postoperative Erbrechen gewertet. Da postoperative Übelkeit ein subjektives Empfinden ist und deshalb nicht bei allen Kindern zu erfassen war, wurde dieser Endpunkt nicht mit in die Auswertung einbezogen.

#### 3.2.1 Ergebnisse der ROC - Analyse

Ungeachtet des vorgeschlagenen Endpunktes, ob postoperative Übelkeit oder postoperatives Erbrechen, war die Vorhersagekraft aller Prognosesysteme besser als der Zufall. Die AUC-Werte der fünf untersuchten Risikomodelle sind in folgender Tabelle dargestellt (der 95% CI steht jeweils in Klammern).

**Tabelle 9: Ergebnisse der Kurvenanalyse**

<b>Autor</b>	<b>Vorhergesagter Endpunkt</b>	<b>Anzahl der Risikofaktoren</b>	<b>AUC-Wert</b>
Palazzo 1993	PONV	5	0,56 (0,53 – 0,59)
Koivuranta 1997	PON/POV	5	0,62 (0,59 – 0,65)

Apfel 1998	POV	5	0,59 (0,56 – 0,62)
Sinclair 1999	PONV	13	0,65 (0,62- 0,68)
Apfel 1999	PONV	4	0,58 (0,55 –0,61)

Untereinander verglichen, zeigten die Risikomodelle von Koivuranta<sup>(21)</sup> und Sinclair<sup>(32)</sup> die besten Ergebnisse. Beide hatten einen signifikant höheren AUC-Wert als das Risikomodell von Palazzo<sup>(26)</sup> mit  $p < 0,001$  und die beiden Risikomodelle von Apfel<sup>(4,8)</sup> mit  $p < 0,003$ .

### 3.2.2 Ergebnisse der Kalibration

Die Kalibrationskurven wurden erstellt, indem man die tatsächliche Häufigkeit (y-Achse) gegenüber der errechneten Wahrscheinlichkeit (x-Achse) aufträgt (lineare Regression). Hierzu wurden die errechneten Risiken der Patienten in fünf Gruppen unterteilt: 0 – 20%, 20 – 40%, 40 – 60%, 60 – 80% und 80 – 100%. Stellt diese Regressionsgerade eine Winkelhalbierende (mit der Steigung = 1) ohne Versatz auf der y-Achse dar, so zeigt dies eine präzise Vorhersagegenauigkeit. Die Kurven können nach folgenden Gleichungen berechnet werden und sind in Abbildung 1a - f dargestellt.

**Gleichung 4:**

$$\text{Apfel 1998: } y = 0,46x + 19$$

**Gleichung 5:**

$$\text{Apfel 1999: } y = 0,70x + 14$$

**Gleichung 6:**

$$\text{Koivuranta1997: } y = 0,94x - 3 \text{ (für postoperative Übelkeit)}$$

**Gleichung 7:**

$$\text{Koivuranta 1997: } y = 1,41x + 14 \text{ (für postoperatives Erbrechen)}$$

**Gleichung 8:**

$$\text{Palazzo 1992: } y = 0,47x + 31$$

**Gleichung 9:**

$$\text{Sinclair 1999: } y = 0,50x + 26$$

### 3.3 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Alle aus den Risikomodellen bekannten Risikofaktoren, inklusive der Art der Operation, wurden einer logistischen Regressionsanalyse zugeführt. Hierbei wurde das Alter und die Operations- bzw. Anästhesiedauer einer dichotomen Teilung unterzogen, indem man den optimalen Wert (ab welchem Alter, bzw. ab welcher Operationsdauer erbricht ein Kind) aus einer univariaten Analyse als cut-off-Wert herangezogen hat. Die aus dem Regressionsverfahren verbleibenden Risikofaktoren werden durch ihre Odds Ratio ausgedrückt (Eintrittswahrscheinlichkeit/Gegenwahrscheinlichkeit). Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der multivariaten Analyse

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Odds-Ratio (OR) (multivariate Analyse)</b>	<b>Inzidenz von PV, wenn der Risikofaktor vorhanden/nicht vorhanden ist (univariate Analyse)</b>
Positive PONV-Anamnese oder Reisekrankheit	3,5	Vorhanden: 52,4% Nicht vorhanden: 31,5%
Postoperative Opioide	2,6	Vorhanden: 43,2% Nicht vorhanden: 33,6%
Mittelohreingriffe oder Strabismus-Chirurgie	2,4	Vorhanden: 61,1% Nicht vorhanden: 29,2%
Anästhesiedauer > 45 min.	1,9	Vorhanden: 41,8% Nicht vorhanden: 18,8%
Alter 6 Jahre oder älter	1,7	Vorhanden: 42,6% Nicht vorhanden: 23,4%

## 4 Diskussion

### 4.1 Kritik der Methode

#### 4.1.1 Studiendesign

Das Studiendesign einer rein prospektiven, nicht randomisierten und nicht kontrollierten multizentrischen Studie wurde zur Evaluation der Risikomodelle <sup>(4,8,21,26,32)</sup> herangezogen, da unabhängig von der Wahl des Narkoseverfahrens, der Art der Operation und der jeweiligen Institution untersucht werden sollte, ob sich diese auch für Kinder eignen. Dennoch wurden Kinder, die eine TIVA mit Propofol oder eine antiemetische Prophylaxe erhielten, aus der Auswertung ausgeschlossen, da diese Maßnahmen die Inzidenz von PONV sowohl bei Erwachsenen, wie auch bei Kindern deutlich senken können <sup>(7,22,24,26,35,38,43)</sup>. Der gleiche Datensatz wurde auch zur Ermittlung unabhängiger Risikofaktoren bei Kindern herangezogen. In einer Übersichtsarbeit von Rose und Watcha <sup>(28)</sup> wurde zur Untersuchung von möglichen Risikofaktoren ein streng randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign gefordert, um mögliche andere Risikofaktoren weitgehend auszuschließen. Dies mag zutreffen, wenn man den Einfluss eines einzelnen Faktors genauer untersuchen möchte. Dazu würden allerdings sehr hohe Patientenzahlen notwendig sein. Würde man in einem solchen Studiendesign z.B. den Einfluss von sechs Faktoren auf zwei Ausprägungsgrade (PONV ja/nein) untersuchen, so würde dies  $2^6 = 64$  Gruppen und somit eine sehr hohe Patientenzahl erforderlich machen. Der Vorteil des multizentrisch erhobenen Datensatzes unter nicht kontrollierten Bedingungen (z.B. des anästhesiologischen Verfahrens) kann darin liegen, dass sich die Ergebnisse besser auf andere Patientenpopulationen übertragen lassen. Dies macht es allerdings erforderlich, dass die Ergebnisse mit einem von der Studie unabhängig erhobenen Datensätzen validiert werden.

#### 4.1.2 Fehlerquellen

Eine große Schwierigkeit bei der Durchführung der Studie lag sicherlich darin, eine Beurteilung der postoperativen Übelkeit durchzuführen. Nausea (griech. = Schiff; Nausia = Schiffkrankheit) kann als unangenehmes Gefühl des drohenden Erbrechens beschrieben werden. Verbunden mit autonomen Funktionen wie Salivation, Kaltschweißigkeit, Tachykardie und Hypersekretion in Luft – und Speiseweg, spricht man vom Nausea-Symptomen-Komplex <sup>(41)</sup>. Eine Selbstbeurteilung setzt ein gewisses

Lebensalter voraus, und war somit nicht von allen Kindern zu erfragen. Einen validen Score zur Fremdbeurteilung von Übelkeit (z.B. anhand des o.a. Symptomenkomplexes) gibt es derzeit nicht. So bleibt es möglich, dass einige Kinder als falsch negativ beurteilt wurden, d.h. Kinder die unter Übelkeit litten, dies aber nicht adäquat äußern konnten, wurden als symptomfrei gewertet.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Ergebnisse der ROC - Analyse und der linearen Regressionsanalyse**

Die Ergebnisse (Tabelle 9) zeigen, dass alle sechs untersuchten Risikomodelle das individuelle Risiko eines Patienten besser vorhersagen können als der Zufall. Schließt der 95% CI der AUC (area under the curve) 0,5 nicht mit ein, kann ein solcher Score signifikant besser diskriminieren als der Zufall. Beachtet man, dass eine perfekte Diskriminationsfähigkeit eines Risikomodells eine AUC von 1,0 voraussetzt, liegen die Ergebnisse in einem Bereich, der klinisch kaum relevant sein dürfte. Das beste Ergebnis zeigte der Score von Sinclair<sup>(32)</sup> mit einer AUC von 0,65 (0,62 – 0,68) gefolgt von Koivurantas Score<sup>(21)</sup> mit einer AUC von 0,62 (0,59 – 0,65). In anderen Arbeiten<sup>(5,13,14)</sup>, in denen die Risikomodelle an erwachsenen Patienten mit der gleichen Methode untersucht wurden, lagen die AUC mit > 0,7 deutlich besser. Warum allerdings auch bei erwachsenen Patienten keine besseren Ergebnisse erzielt wurden (Tabelle 11), wurde bereits an anderer Stelle diskutiert<sup>(6)</sup>. In dieser Arbeit untersuchten Apfel et al. anhand im Computer generierter Patientenkollektive, den Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Vorhersagekraft der Prognosesysteme. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Vorhersagekraft nicht zu erwarten ist, wenn die OR der einzelnen Risikofaktoren in einem Bereich von 2 – 3 liegen. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die eher komplizierten Risikomodelle, die viele Risikofaktoren beinhalten, den vereinfachten Modellen mit lediglich 4 bis 5 gleichgewichteten Risikofaktoren nicht überlegen sind. Da die Odds der Risikofaktoren in den untersuchten Prognosesystemen in einem Bereich von 2 – 3 liegen, kann das auch als Erklärung für die eher schlechten Ergebnisse der ROC - Analyse für diese Arbeit herangezogen werden. Trotz alledem zeigte der Score von Koivuranta<sup>(21)</sup> in der durchgeführten linearen Regressionsanalyse ein erstaunlich gutes Ergebnis. Die Steigung der Regressionsgeraden liegt mit 0,94 nahe an 1, und der Ursprung der Geraden liegt mit 3% nahe an 0, was bedeutet, dass die vorhergesagten Risiken eines Patientenkollektivs von Kindern nahe an der aktuellen



Inzidenz liegt. Alle anderen Scores hatten eine vergleichsweise flache Steigung mit Werten zwischen 0,46 – 0,50 und die Ursprünge der Geraden liegen in einem Bereich von 14% - 31% (siehe Gleichungen 4 bis 9). Dies bedeutet zum einen, dass bei einer relativ hohen Inzidenz, die Scores dennoch ein geringes Risiko prognostizierten (Ursprung der Regressionsgeraden) und zum anderen, dass die Zunahme des Risikos überbewertet wurde, wenn mehrere Risikofaktoren vorhanden waren (Steigung der Regressionsgeraden, flacher Kurvenverlauf). Zusammenfassend kann man sagen, dass keines der Risikomodelle eine befriedigende Vorhersagekraft hat, wenn man das Risiko eines individuellen Patienten (in diesem Fall eines Kindes) prognostizieren möchte. Der Score von Koivuranta <sup>(21)</sup> für postoperative Übelkeit kann aufgrund der Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse z.B. dazu verwendet werden, ein Patientenkollektiv von Kindern in Gruppen mit hohem oder niedrigem Risiko einzuteilen. Dies kann man sich zum Beispiel zu Nutze machen, um Empfehlungen für eine antiemetische Prophylaxe zu entwickeln oder in randomisierten Studien nachzuweisen, dass die jeweiligen Gruppen ein vergleichbar hohes Ausgangsrisiko für postoperatives aufwiesen. Weitere Gründe für die gewonnenen Ergebnisse können in den in der Arbeitshypothese bereits formulierten Unterschieden liegen. Bereits von anderen Autoren wurde beschrieben, dass es bei Kindern im vorpubertären Alter keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen gibt. So konnten z.B. Heyland und Mitarbeiter <sup>(17)</sup> einen geschlechtsspezifischen Unterschied der Inzidenz für PV erst in einer Altersgruppe von 13 – 18 Jahren (Jungen: 26,4% vs. Mädchen: 40,5%) finden. In den jüngeren Altersgruppen von 9 – 12 Jahren (Jungen: 53,3% vs. Mädchen 51,5%) und < 9 Jahre (Jungen: 30,4% vs. Mädchen: 36,2%) waren die Unterschiede deutlich kleiner. Karlsson und Mitarbeiter <sup>(19)</sup> fanden in ihrer Arbeit ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (Jungen: 23% vs. Mädchen: 28%) der Inzidenz für PV. Das Alter dieses Patientenkollektivs lag zwischen 0 – 16 Jahren. Als pathophysiologische Ursache werden hier hormonelle Unterschiede, sowie unterschiedliche Lebensgewohnheiten diskutiert <sup>(9)</sup>. Weibliches Geschlecht als Risikofaktor geht in jedes der untersuchten Risikomodelle mit ein. Ähnlich verhält es sich mit dem Nichtraucherstatus. Mit Ausnahme des Palazzo-Scores <sup>(26)</sup> geht der Nichtraucherstatus in alle Risikomodelle als Risikofaktor mit ein. Als pathophysiologische Grundlage wird eine Downregulation von Dopaminrezeptoren über die Hemmung des GABAergen Systems diskutiert <sup>(9)</sup>. Da man annehmen muss, dass bei Kindern eine insgesamt geringe Inzidenz an Rauchern besteht, eignet sich dieser

Risikofaktor ebenfalls nicht, um zwischen Patienten mit einem hohen oder geringem Risiko zu diskriminieren. In zwei der untersuchten Risikomodelle (Apfel 1998 und Sinclair 1999) <sup>(4,32)</sup> geht auch das Lebensalter als Risikofaktor mit ein. Nach Gleichung 2 und Gleichung 3 zeigt sich, dass ein jüngeres Lebensalter ein größeres Risiko bedeutet. Bei Kindern scheint sich dieser Zusammenhang umzukehren. So steigt das Risiko für PV in dieser Arbeit ab einem Alter von 6 Jahren oder mehr. Der Zusammenhang einer erhöhten Inzidenz für postoperatives Erbrechen und zunehmendem Lebensalter bei Kinder konnte u.a. in der Arbeit von Karlsson <sup>(19)</sup> und Mitarbeitern sowie in der Arbeit von Heyland <sup>(17)</sup> und Mitarbeitern gezeigt werden. Beide Autoren fanden die höchste Häufigkeit bei Kindern im Alter zwischen 6 – 11 Jahren, die niedrigsten Regelmäßigkeit bei Kindern zwischen 0 – 2 Jahren und eine Abnahme der Inzidenzen mit zunehmendem Lebensalter bei Jugendlichen ab dem Pubertätsalter. Dass die Anamnese für früher stattgefundene Anästhesien bei Kindern fehlt, und somit die Ergebnisse in der Evaluation verfälschen könnte, bestätigte sich in dieser Arbeit nicht. Immerhin hatten 351 (33%) der untersuchten Kinder bereits einen operativen Eingriff hinter sich, wobei 60 (17,1% von 351) eine positive PONV-Anamnese aufwiesen. In der im zweiten Schritt durchgeführten multivariaten Analyse, erwies sich eine positive PONV-Anamnese zusammen mit einer positiven Anamnese für Kinetosen sogar als unabhängiger Risikofaktor (OR = 3,5).

#### **4.2.2 Diskussion der Risikofaktoren aus der logistischen Regressionsanalyse**

Nachdem alle in den untersuchten Risikomodelle vorkommenden Risikofaktoren, einschließlich des operativen Procedere, in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht wurden, blieben fünf signifikante Risikofaktoren übrig (Tabelle 10). Im Gegensatz zu den meisten Risikomodelle (mit der Ausnahme des Score von Sinclair <sup>(32)</sup>), erwiesen sich zwei Operationstypen als unabhängige Risikofaktoren. Dieses Ergebnis erscheint nicht weiter überraschend zu sein, betrachtet man die in der Literatur bisher sehr hoch beschriebenen Inzidenzen bei Strabismus-Chirurgie <sup>(19,29)</sup> und Eingriffen im Hals-Nasen- und Ohren-Bereich <sup>(34)</sup>. In einer Arbeit von van den Berg <sup>(39)</sup> wurde 1989 sogar in Anlehnung an den okulokardialen Reflex, der auf Grund einer Reizung des N.vagus zu extremen Bradykardien führen kann, der okulo-emetischer-Reflex postuliert. Ebenso gibt es für eine erhöhte Inzidenz bei Mittelohreingriffen die Erklärung, dass dieser Reflex über eine Reizung des Gleichgewichtorgans Übelkeit und

Erbrechen provozieren kann. Hingegen erwiesen sich andere operative Eingriffe, wie z.B. Tonsillektomien nicht als unabhängige Risikofaktoren, obwohl auch hier zum Teil sehr hohe Inzidenzen beschrieben sind <sup>(3,15,18)</sup>. Man darf dabei nicht die multifaktorielle Genese von PONV außer Acht lassen. So differieren die beschriebenen Inzidenzen z.B. dadurch, welches anästhesiologische Verfahren gewählt wurde. In einer Arbeit von Suresh et al. <sup>(36)</sup> wurde z.B. ein regionalanästhesiologisches Verfahren mit dem Einsatz von Opioiden bei Kindern, die sich einer Tympanoplastik unterziehen mussten, miteinander verglichen. Die Kinder, die eine Nervenblockade erhielten, erbrachen dabei deutlich seltener. In einer Studie, in der zwei verschiedene Anästhesieverfahren bei Strabismus-Operationen an Kindern untersucht wurden (TIVA versus volatile Anästhetika), zeigte sich eine geringere Inzidenz bei den Kindern, bei denen auf ein volatiles Anästhetikum verzichtet wurde <sup>(30)</sup>. Analog zu den untersuchten Risikomodellen von Koivuranta <sup>(21)</sup>, Apfel <sup>(4)</sup> und Sinclair <sup>(32)</sup>, konnte auch in dieser Arbeit die Operations- bzw. Narkosedauer als unabhängiger Risikofaktor isoliert werden. Apfel et al. <sup>(7)</sup> beschrieben in einer Arbeit über den Einfluss von volatilen Anästhetika auf die Inzidenz von PONV, dass sich bei einer Narkosedauer > 90 Minuten die Inzidenzen in der frühen postoperativen Phase nahezu verdoppelten. Es bleibt anzumerken, dass in dieser Arbeit ebenfalls bei der Patientengruppe, die eine TIVA mit Propofol erhielt, die Inzidenzen von 1,3% auf 3,1% stiegen. Sie blieben somit insgesamt auf einem niedrigen Niveau, wobei sich dennoch die Zeit als möglicher Risikofaktor erwies. Die postoperative Applikation von Opioiden ist in den Risikomodellen von Palazzo <sup>(26)</sup> und Apfel <sup>(4)</sup> als Risikofaktor zu finden. Als pathophysiologisches Modell wird eine Sensibilisierung des Gleichgewichtsorgans und ein direkter Einfluss auf Rezeptoren der CTZ diskutiert <sup>(9)</sup>. Anderson et al. <sup>(1)</sup> untersuchten in einer Arbeit den Einfluss des Airway-Management (Larynxmaske versus trachealer Intubation) auf die Inzidenz von PONV bei Kinder, die sich einer Tonsillektomie unterziehen mussten. Hierzu wurde zunächst in einer logistischen Regressionsanalyse der Zusammenhang der Morphin-Dosis und der Erbrechenswahrscheinlichkeit dargestellt, nachdem sich zeigte, dass 47,6% der Kinder erbrachen, denen Morphin appliziert wurde, im Gegensatz zu 13,6% Kinder, bei denen auf Morphin verzichtet wurde. Danach wurde untersucht, welchen Einfluss der Einsatz einer Larynxmaske auf diese Dosis-Antwort-Kurve hat, wobei sich zeigte, dass die Larynxmaske keine Verbesserung erbrachte. Propofol als Einleitungshypnotikum hingegen konnte die Inzidenz senken. Der Gedanke, dass eine verstärkte Manipulation

des Hypopharynx und somit ein Reiz verschiedener Afferenzen (N. Glossopharyngeus), die im Bezug zum Brechzentrum stehen, Erbrechen auslösen können, konnte hier nicht als Risikofaktor gezeigt werden, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt. Insgesamt liegen nur sehr wenige Studien vor, in denen multivariate Analysen durchgeführt wurden, um den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Inzidenz von PONV bei Kindern zu untersuchen. Villert et al. <sup>(40)</sup> untersuchten in einer Studie an 483 Kindern im Alter von 15 Tagen bis 16 Jahren, die sich einer ambulanten Operation unterziehen mussten, sowohl in einer univariaten, wie auch einer multivariaten Analyse Faktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz einhergehen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass PONV mit dem Alter (Maximum bei 8 Jahren), einer Anamnese für PONV oder Kinetosen, trachealer Intubation oder Larynxmaske, kontrollierter oder assistierter Beatmung, dem Einsatz von Opioiden und der Abstinenz von Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zusammenhängt. Der Operationstyp und die Anästhesiedauer waren nicht signifikant mit PONV assoziiert. Allerdings war die Gesamtinzidenz mit 9,6% sehr niedrig (gegenüber 34,4% in dieser Arbeit) und das operative Spektrum beschränkte sich hauptsächlich auf kleinere allgemeinchirurgische Eingriffe. Des Weiteren war der Beatmungsmodus stark mit der Anästhesiedauer assoziiert, so dass diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass die Abstinenz von Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wohl eher eine Folge als die Ursache von PONV waren. Nach der multivariaten Analyse blieben das Alter, das Airway-Management und die Flüssigkeits- bzw. Nahrungsaufnahme als Risikofaktoren übrig. Als Gemeinsamkeit bleibt somit das gesteigerte Risiko mit zunehmendem Lebensalter, wobei sich in der beschriebenen Arbeit das größte Risiko ab einem Alter von 8 Jahren zeigte (4 – 8 Jahre:  $p = 0.017$  und 8 Jahre:  $p = 0,002$ ). In einer Arbeit von Moore et al. <sup>(25)</sup> erwiesen sich weder das Alter, noch der Operationstyp oder das Geschlecht des Patienten als Einflussfaktoren, nachdem sie in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht wurden. Ein Vergleich der Ergebnisse fällt schwer, da hier primär verschiedenen Anästhesietechniken miteinander verglichen wurden und das operative Spektrum deutlich kleiner war. Weiter ist zu vermerken, dass wichtige mögliche Risikofaktoren wie PONV-Anamnese und Kinetosen nicht mit in die Auswertung einbezogen wurden. Was den Einfluss von Kinetosen auf die Inzidenz von PONV angeht, lässt sich eine Arbeit von Busoni et al. <sup>(12)</sup> zitieren. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene volatile Anästhetika (Halothan vs. Sevofluran) an Kindern verglichen. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kinder mit

einer Anamnese für Kinetose deutlich häufiger erbrachen (39% u. 27% vs. 19% u. 8%), als Kinder ohne eine Anamnese für Kinetosen. Dies unabhängig davon, welches der beiden volatilen Anästhetika benutzt wurde. Leider wurden weitere mögliche Risikofaktoren auch in dieser Arbeit nicht in die Auswertung mit einbezogen. In einer Arbeit von Biallas et al. <sup>(11)</sup> wurde der Einfluss zweier unterschiedlicher anaesthesiologischen Regimes auf die Inzidenz von PONV an Kindern in der Strabismuschirurgie untersucht. In derselben Arbeit wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, um unabhängige Risikofaktoren zu isolieren. Sowohl volatile Anaesthetika (OR = 2,92), positive PONV-Anamnese (OR = 8,19) , Operationsdauer > 30 min (OR = 5,89) und die Strabismus –Operation selbst (OR = 5,48) konnten als unabhängige Risikofaktoren isoliert werden. Die Ergebnisse lassen sich allerdings durch den unterschiedlichen Aufbau der Studien nur bedingt miteinander vergleichen.

## 5 Zusammenfassung

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase gilt bei Kindern als eine der häufigsten postoperative Komplikationen und als häufigster Grund für eine stationäre Aufnahme bei primär ambulant geplanten Eingriffen<sup>(28,33,34)</sup>. In die heutigen Empfehlungen für antiemetische Strategien geht vor allem eine risikoadaptierte Prophylaxe mit ein<sup>(16,28,44)</sup>. So werden unnötige Nebenwirkungen vermieden, es kann kosteneffizient gearbeitet werden und es zeigt eine verbesserte Zufriedenheit vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko. Für erwachsene Patienten wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren Prognosesysteme (Palazzo 1993, Koivuranta 1997, Apfel 1998, Apfel 1999, Sinclair 1999) entwickelt, um das individuelle Risiko eines Patienten vorhersagen zu können. In dieser prospektiv durchgeführten Studie wurden die perioperativen Daten von 425 Kinder einem multizentrisch erhobenen Datensatz von insgesamt 1250 Jungen und Mädchen im Alter von 0 - 17 Jahren beigesteuert, mit dem anhand einer ROC die Vorhersagekraft der einzelnen Prognosesysteme für Kinder zu untersuchen. Das Auftreten von Übelkeit und/oder Erbrechen wurde dazu über einen Zeitraum von 24 Stunden dokumentiert. Neben einer Patientenbefragung bezüglich einer positiven PONV-Anamnese und einer positiven Anamnese für Kinetosen, wurden die perioperativen Daten bezüglich der Anästhesie und der Operation festgehalten. Das Anästhesie-Regime war dabei nicht standardisiert, Kinder die eine TIVA mit Propofol oder eine antiemetische Prophylaxe erhielten wurden ebenso ausgeschlossen, wie Patienten mit einem unvollständigen Datensatz. Die verbleibenden 1069 Kinder wurden in die Auswertung einbezogen. Als Ergebnis der ROC zeigte sich, dass alle Risikomodelle besser vorhersagen als der Zufall, und die AUC lagen zwischen 0,56 (Palazzo 1993) und 0,65 (Sinclair 1999). Im Vergleich zu Evaluationsstudien an erwachsenen Patienten ( $AUC > 0,7$ ) zeigte sich allerdings, dass diese Prognosesysteme für Kinder weniger geeignet sind. Des Weiteren wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um zu untersuchen inwieweit sich die Prognosesysteme für ein Patientenkollektiv eignen. Hierbei zeigte der Risiko-Score von Koivuranta ( $y = 0,94x - 3$ ) ein erstaunlich gutes Ergebnis. In einem weiteren Schritt wurden die Daten einer explorativen multivariaten Analyse zugeführt. Als Ergebnis blieben die positive Anamnese für PONV oder Kinetosen ( $OR = 3,5$ ), der postoperative Einsatz von Opioiden ( $OR = 2,6$ ), Mittelohreingriffe oder Strabismuschirurgie ( $OR = 2,4$ ), eine Anästhesiedauer  $> 45$  min. ( $OR = 1,9$ ) und das Alter von 6 Jahren oder älter ( $OR = 1,7$ ) als unabhängige Risikofaktoren übrig. Diese Risikofaktoren lassen sich in

ein Prognosesystem überführen, um das individuelle Risiko eines Patienten zu berechnen. Allerdings sollte dazu vorher eine Evaluation an einem unabhängig erhobenen Datensatz durchgeführt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anderson BJ, Pearce S, McGann JE, Newson AJ, Holford NH. Investigations using logistic regression models on the effect of the LMA on morphine induced vomiting after tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2000;10:633-8.
2. Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69:2S-9S.
3. Ang C, Habre W, Sims C. Tropisetron reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 1998;80:761-3.
4. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:495-501.
5. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002;88:234-40.
6. Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N. What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting? *Br J Anaesth* 2001;86:822-7.
7. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, 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;88:659-68.
8. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
9. Apfel CC, Roewer N. [Risk factors for nausea and vomiting after general anesthesia: fictions and facts]. *Anaesthesist* 2000;49:629-42.
10. Baines D. Postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Anaesth* 1996;6:7-4.
11. Biallas R, Rusch D, de Decker W, et al. [Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting (PONV) in children undergoing strabismus surgery. Sevoflurane/N<sub>2</sub>O plus dimenhydrinate vs. propofol/remifentanyl plus dimenhydrinate]. *Anaesthesist* 2003;52:586-95.
12. Busoni P, Sarti A, Crescioli M, et al. Motion sickness and postoperative vomiting in children. *Paediatr Anaesth* 2002;12:65-8.
13. Eberhart LH, Hogel J, Seeling W, et al. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:480-8.
14. Eberhart LH, Seeling W, Staack AM, Georgieff M. [Validation of a risk score for prediction of vomiting in the postoperative period]. *Anaesthesist* 1999;48:607-12.



15. Furst SR, Rodarte A. Prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994;81:799-803.
16. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-ts.
17. Heyland K, Dangel P, Gerber AC. Postoperative nausea and vomiting (PONV) in children. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7:230-3.
18. Jensen AB, Christiansen DB, Coulthard K, et al. Tropisetron reduces postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2000;10:69-75.
19. Karlsson E, Larsson LE, Nilsson K. Postanaesthetic nausea in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:515-8.
20. Kenny GN. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994;49 Suppl:6-0.
21. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-9.
22. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
23. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69:24S-32S.
24. Moore EW, Pollard BJ, Elliott RE. Anaesthetic agents in paediatric day case surgery: do they affect outcome? *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:9-7.
25. Moore JK, Moore EW, Elliott RA, et al. Propofol and halothane versus sevoflurane in paediatric day-case surgery: induction and recovery characteristics. *Br J Anaesth* 2003;90:461-6.
26. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993;70:135-40.
27. Patel RI, Davis PJ, Orr RJ, et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. *Anesth Analg* 1997;85:538-45.
28. Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1999;83:104-17.
29. Rowley MP, Brown TC. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:309-13.
30. Rusch D, Happe W, Wulf H. [Postoperative nausea and vomiting following strabismus surgery in children. Inhalation anesthesia with sevoflurane-nitrous oxide in comparison with intravenous anesthesia with propofol-remifentanyl]. *Anaesthesist* 1999;48:80-8.

31. Simanski C, Waldvogel HH, Neugebauer E. [Postoperative nausea and vomiting (PONV). Clinical significance, basic principles, prevention and therapy]. *Chirurg* 2001;72:1417-26.
32. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;91:109-18.
33. Sossai R, Johr M, Kistler W, Gerber H, Scharli AF. Postoperative vomiting in children. A persisting unsolved problem. *Eur J Pediatr Surg* 1993;3:206-8.
34. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, et al. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 1995;42:201-3.
35. Splinter WM, Roberts DJ. Dexamethasone decreases vomiting by children after tonsillectomy. *Anesth Analg* 1996;83:913-6.
36. Suresh S, Barcelona SL, Young NM, et al. Postoperative pain relief in children undergoing tympanomastoid surgery: is a regional block better than opioids? *Anesth Analg* 2002;94:859-nts.
37. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, et al. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 1996;76:347-51.
38. Tramer M, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997;78:247-55.
39. van den Berg AA, Lambourne A, Clyburn PA. The oculo-emetic reflex. A rationalisation of postophthalmic anaesthesia vomiting. *Anaesthesia* 1989;44:110-7.
40. Villeret I, Laffon M, Duchalais A, et al. Incidence of postoperative nausea and vomiting in paediatric ambulatory surgery. *Paediatr Anaesth* 2002;12:712-7.
41. Waldvogel HH. *Antiemetische Therapie. Nausea und Emesis*. Thieme 1995.
42. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-84.
43. Weir PM, Munro HM, Reynolds PI, Lewis IH, Wilton NC. Propofol infusion and the incidence of emesis in pediatric outpatient strabismus surgery. *Anesth Analg* 1993;76:760-4.
44. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999;89:1337-9.

## 7 Anhang

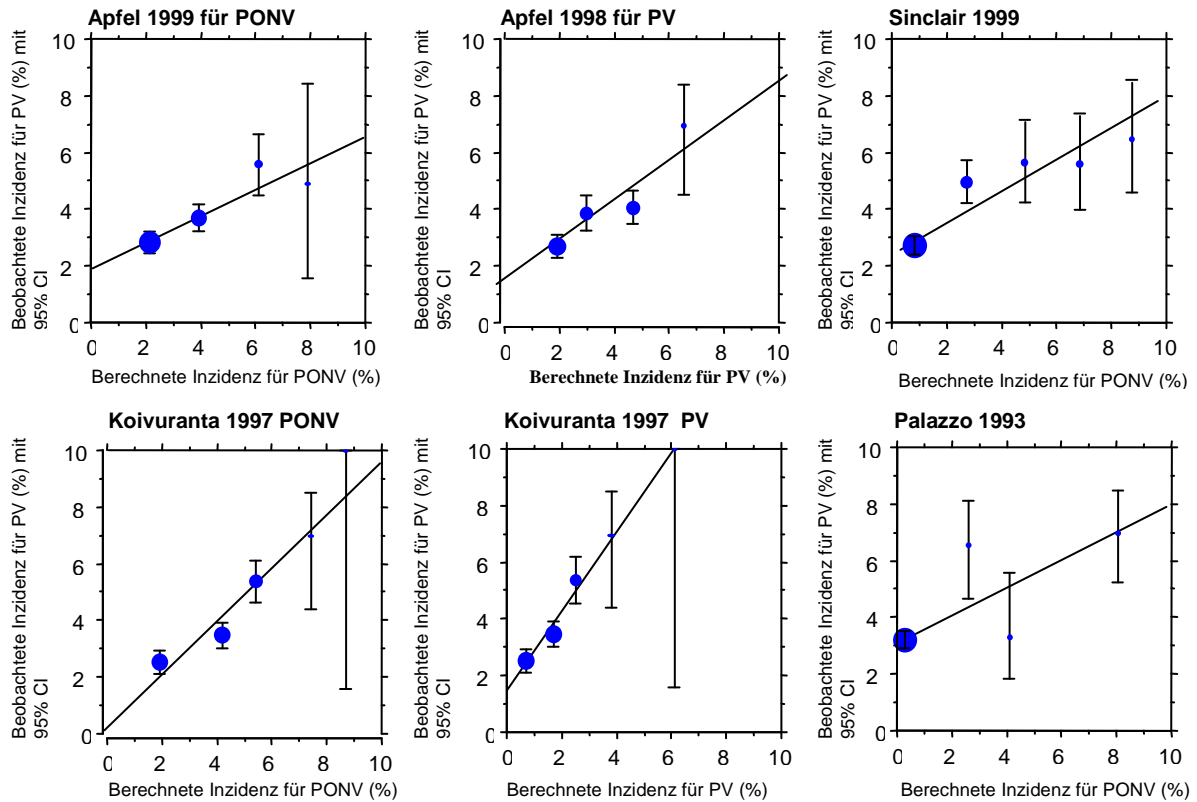
Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Analyse im Vergleich

Untersuchtes Risikomodell	AUC im Kontrolldatensatz	Autor der Evaluationsstudie	AUC (95% CI) der Evaluationsstudie	Eigene Ergebnisse (95% CI)
Palazzo 1993	Kein Kontrolldatensatz	Eberhart* 2000 (..)	0,68 (0,65 – 0,70)	0,56 (0,53 – 0,59)
		Apfel 2002 (..)	0,64 (0,62 – 0,67)	
Koivuranta 1997	0,719 für Nausea	Eberhart* 2000 (..)	0,73 (0,70 – 0,75)	0,62 (0,59 – 0,65)
	0,710 für Vomiting	Apfel 2002 (..)	0,70 (0,67 – 0,72)	
Apfel 1998	0,77	Eberhart* 2000 (..)	0,73 (0,71 – 0,75)	0,59 (0,56 – 0,62)
		Eberhart* 1999 (...)	0,73 (0,67 – 0,79)	
Sinclair 1999	0,785	Apfel 2002 (..)	0,68 (0,66 – 0,71)	0,65 (0,62 – 0,68)
Apfel 1999	0,69	Apfel 2002 (..)	0,68 (0,66 – 0,71)	0,58 (0,55 – 0,61)

\* in diesen beiden Arbeiten wurde jeweils getrennt für PONV und PV eine ROC-Kurve erstellt. Die in der Tabelle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Endpunkt „postoperatives Erbrechen“ (PV)

### Abbildung 1a – f: Kalibrationskurven

Die Kalibrationskurven der untersuchten Risikomodelle, erstellt mittels einer linearen Regressionsanalyse. Die relative Häufigkeit der Patienten aus einer Risikogruppe ist durch den jeweiligen Plot dargestellt.



## Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Ulm

Beger  
Boehm  
Brunner  
Dirks  
Gaus  
Gierschik  
Grünert  
Hannekum  
Hautmann  
Herrmann  
Kächele  
Kaschka  
Keller  
Kinzl  
Knoechel  
Koch  
Kreienberg  
Lang  
Lehmann-Horn  
Leichsenring  
Ludolph  
Marre  
Mattfeld  
Mohr  
Möller  
Möllmann  
Novak  
Peter  
Pilgrim  
Puhl  
Rettinger  
Roettinger  
Rosenthal  
Ruedel  
Ruoff  
Schüttler  
Seidel  
Siech  
Simmet  
Spitzer  
Sunder-Plassmann  
Teutsch  
Thomas  
v. Hombach  
Zeitler  
Zenz

## Danksagung

Herrn PD Dr. med. L. Eberhart möchte ich herzlichst Dank sagen für die Überlassung dieses Themas, für die Geduld, das Vertrauen und die vielen Ratschläge, mit denen er diese Arbeit begleitete.

Ich danke Herrn Dr. med. Schüffelen und Herrn Dr. med. Treiber, sowie allen Mitarbeitern der Tagesklinik Söflingen für Ihr Vertrauen und Ihre Unterstützung bei der Erhebung des Datensatzes.

Ich danke herzlichst meiner Schwester Katharina für die Korrektur dieser Arbeit.

Letztendlich gilt mein Dank meiner Freundin Renate, meinen Freunden und meinen Eltern, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht gelungen wäre.