

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Marburg

**Anonymisierte, epidemiologische Datenerhebung zur
Erfassung von Häufigkeit und Ursachen postoperativer
Hypoxämien am Universitätsklinikum Marburg**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Caroline Bleimüller aus Bonn

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 25.02.2010
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Leo Eberhart

Korreferent: Prof. Dr. A. Bierbrauer

Inhalt

1. Einleitung

1.1	Allgemeine Einleitung	4
1.2	maschinelle Beatmung als Risikofaktor für Hypoxämien	5
1.3	Häufigkeit und Ursachen postoperativer Hypoxämien	6
1.4	Fragestellung	8

2. Material und Methoden

2.1	Aufbau der Studie	9
2.2	Rahmenbedingungen	9
2.3	Patienten und aufgenommene Variablen	10
	2.3.1 Einschlusskriterien	14
	2.3.2 Ausschlusskriterien	14
2.4	Durchführung der Messungen	15
	2.4.1 Pulsoxymetrie	16
2.5	Bearbeitung der Daten	16
2.6	Statistische Auswertung	19

3. Ergebnisse

3.1	Inzidenz postoperativer Hypoxämie	21
3.2	Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Hypoxämien	21
3.3	Betrachtung der 7 ermittelten, relevanten Risikofaktoren für postoperative Hypoxämie	25
	3.3.1 Alter	26
	3.3.2 Verwendung von Lachgas	27
	3.3.3 Applizierte Menge an Opioiden	28
	3.3.4 Präoperative Sauerstoffsättigung	29
	3.3.5 Beatmungsdruck	30

3.3.6	Body- Mass- Index	31
3.3.7	Verwendete Menge an NMBA-Äquivalent	32
3.4	aus dem Modell entfernte Einflussgrößen	33
3.5	Risikofaktoren einer hohen Sauerstoffsättigungsdifferenz prä-/postoperativ	34
4.	Diskussion	
4.1	Allgemeines	36
4.2	Kritik der Methode	
4.2.1	Fehlerquellen der Datenerfassung	36
4.2.2	Wahl des Messverfahrens	37
4.2.3	Grenzen der Pulsoxymetrie	38
4.3	Diskussion der Ergebnisse	40
4.3.1	Diskussion der 7 als relevant identifizierten Risikofaktoren für postoperative Hypoxämie	41
4.3.1.1	Alter	41
4.3.1.2	Verwendung von Lachgas	41
4.3.1.3	Applizierte Menge an Opioiden	42
4.3.1.4	Präoperative Sauerstoffsättigung	42
4.3.1.5	Beatmungsdruck	42
4.3.1.6	Body- Mass- Index	43
4.3.1.7	Verwendete Menge an NMBA-Äquivalent	44
4.3.2	Aus der Analyse entfernte Variablen	45
4.4	Diskussion der 7 als relevant ermittelten Risikofaktoren für das Auftreten von Abfällen der Sauerstoffsättigung (Sättigungsdifferenz)	47
4.4.1	Risikofaktor „abdominal-chirurgischer Eingriff“	48
4.5	Fazit	49
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	52

7. Anhang

7.1	Zusatzmaterial	57
	7.1.1 Aldrete Score modifiziert nach White	57
	7.1.2 Pulsoxymetrie	57
7.2	Theorie der angewandten graphischen und statistischen Verfahren	58
	7.2.1 Boxplots	58
	7.2.2 Whitney-Mann-U-Test	59
	7.2.3 Der χ^2 Test auf Unabhängigkeit von r Messreihen	60
	7.2.4 Fishers exakter Test	61
	7.2.5 Lineare Regression und Methode der kleinsten Quadrate	62
	7.2.5 Die logistische Regression	63
	7.2.5.1 Das logistische Modell	63
	7.2.5.2 Schätzen der Parameter	65
	7.2.5.3 Interpretation der Parameter	65
7.3	Lebenslauf	67
7.4	Verzeichnis der akademischen Lehrer	68
7.5	Danksagung	69

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Hypoxämie ist eine der häufigsten und gefürchtetsten Komplikationen während und nach einer Narkose, die zudem häufiger auftritt, als allgemein angenommen.¹ Bei postoperativ auftretenden Hypoxämien handelt es sich außerdem um einen entscheidenden Faktor für eine steigende Morbidität und Mortalität im Rahmen einer Narkose.^{2,3,4}

Hypoxämie im Allgemeinen ist definiert als ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut (SaO_2) auf unter 60mmHg bzw. 8,0 kPa.⁵ Bestimmt werden kann der Sauerstoffpartialdruck mittels arterieller Punktion, in der postoperativen Betreuung von Patienten ist diese jedoch kein Routineverfahren. In diesem Fall bedient man sich der transkutanen, nichtinvasiven Pulsoxymetrie und kann somit eine Aussage über die Sauerstoffsättigung im Blut treffen. Als Hypoxämien werden dann alle transkutan gemessenen Sättigungen (SpO_2) <90% bezeichnet.

In der Literatur werden eine niedrige Sauerstoffkonzentration in der Umgebungsluft, Hypoventilation, Ventilations-Perfusions-Mismatch und ein rechts-links- Shunt als die wichtigsten Mechanismen für das Auftreten von Hypoxämien aufgeführt.⁶

Peri- und postoperativ werden ebenfalls eine inhomogene pulmonale Ventilation und Perfusion, eine Abnahme der funktionellen Residualkapazität und ein postoperativer venoarterieller Shunt als die wichtigsten Pathomechanismen für Sauerstoffsättigungsabfälle genannt.^{2, 7, 8} Damit assoziiert sind auch eine Abnahme der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, ein Abfall der alveolaren Ventilation, ein verminderter Atemantrieb und abgeschwächte Atemreflexe, z.B. durch Medikamentenüberhang, sowie Obstruktionen im Bereich der oberen Atemwege.^{2,9,10}

Hypoxämien treten nach Operationen gehäuft während des Transportes aus dem OP-Saal in den Aufwachraum auf.¹¹ Dies ist bedingt durch Veränderungen der Lungenphysiologie, die während der Beatmung auftritt, wie z.B. Herabsetzung der Lungenkapazität u.a.^{12,13,14}

Hypoxämien führen zu einer Minderversorgung der peripheren Organe mit Sauerstoff und können somit zum zellulären Sauerstoffmangel führen, mit Organschäden einhergehen und lebensbedrohlich sein.¹

1.2 maschinelle Beatmung als Risikofaktor für Hypoxämie im Rahmen einer Operation

Seit der Einführung hochpotenter Opioiden und Muskelrelaxantien ist es möglich, Patienten tracheal zu intubieren und intraoperativ künstlich zu beatmen. Dies erfolgt entweder manuell oder maschinell. Die künstliche Beatmung eines Patienten steht physiologisch gesehen, im starken Widerspruch zur regulären Atemmechanik. Dies führt unweigerlich zur Veränderung in der Atemphysiologie mit zum Teil erheblichen Problemen für den Patienten.^{12 15 16}

Es ist lange bekannt, dass maschinelle Beatmung einen bestehenden Lungenschaden aggravieren und damit einen eigenständigen pathogenetischen Faktor u.a. beim akuten Lungenversagen darstellen kann. Tierexperimentell ist überzeugend dargelegt worden, dass maschinelle Beatmung darüber hinaus einen parenchymatösen Lungenschaden nicht nur verschlimmern, sondern dass bestimmte Beatmungsverfahren auch eine *de novo* Schädigung der Lunge induzieren können.¹⁷ In Untersuchungen an Ratten konnte gezeigt werden, dass durch beatmungsinduzierten „mechanischen Stress“ zunächst das Endothel der alveolokapillären Einheit, dann auch das Epithel geschädigt wird. Diese Schäden können die Ausbildung eines Lungenödems begünstigen und somit den Gasaustausch in der Lunge behindern.¹⁸

Es wurde außerdem festgestellt, dass Intubation und positive Druckbeatmung Risikofaktoren für einen Abfall der pulmonalen Kapazität darstellen.¹²

Unter diesem Hintergrund ist klar, dass schon durch die kurze Zeit einer intraoperativen Beatmung Verschlechterungen der respiratorischen Funktion der Lunge durch passagere Veränderungen zu erwarten sind. Hier steht vor allem die Atelektasenbildung im Vordergrund.^{12 13 19}

Das Zusammenspielen dieser Veränderungen bewirkt u.a. postoperativ eine reduzierte respiratorische Reserve mit erhöhtem Sauerstoffbedarf und der Gefahr der postoperativen Hypoxämie.^{6 20}

In Studien mit langzeitbeatmeten Patienten konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen von Beatmung zu Überblähung der Alveolen, mehr oder weniger stark ausgeprägtem Ödem in den Alveolen und zunehmender Verdickung von Alveolarsepten kommen kann. Die der künstlichen Beatmung zugeschriebenen Lungenveränderungen in diesen Studien sind unspezifisch. Sie entsprechen weitestgehend denen, die durch Bestrahlung der Lunge, im Rahmen einer Urämie oder einer interstitiellen Pneumonie zu beobachten sind.^{12 21}

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, innerhalb der untersuchten Risikogruppen das Auftreten von Hypoxämien zu vermeiden: u.a. durch die Verwendung von Larynxmasken, PEEP* oder modifizierter Druckbeatmung um die respiratorischen Gegebenheiten zu verbessern.¹²

*PEEP: positive endexpiratory pressure= positiver Atemwegsdruck am Ende der Expiration

(siehe auch Diskussion, Kapitel 4.3.1.5)

1.3 Häufigkeit und Ursachen postoperativer Hypoxämien

Das Auftreten postoperativer Hypoxämien und potentielle Risikofaktoren wurden schon seit vielen Jahren in verschiedenen Studien untersucht. Die Inzidenz postoperativer Hypoxämien ($SpO_2 \leq 90\%$) liegen in der Literatur jedoch weit auseinander. Die Daten variieren im Prozentbereich von 10-80%. Schwere Hypoxämien ($SpO_2 \leq 80\%$) finden sich davon bei ca. 2-20% der Patienten.^{20 22 23 24}

Auch die in diesen Studien als relevant identifizierten Risikofaktoren unterscheiden sich zum Teil erheblich. Als wichtige Einflußfaktoren für postoperative Hypoxämie wurden jeweils Parameter wie OP-Dauer, durchgeführter Eingriff, Body- Mass- Index (BMI)*, intraoperative FiO_2 ** , Schwangerschaft und Patientenalter herausgearbeitet.^{20 22}

*BMI=Gewicht in kg/(Körpergröße in cm)²

** FiO_2 : Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs in einem Gasgemisch

In einer Untersuchung der Universitätsklinik Leiden (NL) hatten 30% aller Patienten nach größeren chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie im Aufwachraum eine arterielle Sauerstoffsättigung von unter 90%. In dieser Studie wurde festgestellt, dass vor allem unmittelbar postoperativ aufgrund eines verminderten Atemantriebes sowie durch Obstruktion der oberen Luftwege Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose auftreten.^{25 26}

Die postoperative Atemdepression ist wie in verschiedenen Studien herausgestellt direkte Folge

- von pharmakologischen Effekten, wie z.B. residualer Wirkung von Anästhetika, Opioiden und Muskelrelaxantien
- des chirurgischen Eingriffs selbst, mit der Ausbildung schmerz-, druck- und anderweitig bedingter Atelektasen und
- von Charakteristika des Patienten, wie Geschlecht, Alter, Vorliegen von Adipositas, eines Schlafapnoe-Syndroms, eines kongenitalen Hypoventilationssyndroms oder einer ausgeprägten Empfindlichkeit gegenüber Opioiden.²⁵

Sowohl Hypoxämie als auch Hyperkapnie können das sympathische Nervensystem aktivieren und so durch Tachykardie, Hypertension, Koronarischämie und Wundheilungsstörungen zusätzlich zur Morbidität beitragen.²⁵

Um die zelluläre Kohlendioxid (CO₂)-, Sauerstoff (O₂)- und Wasserstoff (H⁺)-Hämostase aufrecht zu erhalten, bedient sich der menschliche Körper zweier ventilatorischer Kontrollsysteme: der chemischen und der willkürlichen Atemkontrolle. Die chemische Atemkontrolle ist auch unter Anästhesiebedingungen aktiv. Diese obliegt dabei zwei unterschiedlichen Chemosensoren: peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticum und zentralen Chemorezeptoren, die in der ventralen Medulla des Hirnstamms lokalisiert sind. Afferente Signale von diesen Sensoren sind wichtige Stimuli für Weckbarkeit, Beseitigung von Atemwegsobstruktionen und der hypoventilatorischen Kompensation von hypoxischen Zuständen. Verglichen mit Normalpatienten, bedürfen die Chemosensoren bei Patienten in der postoperativen Phase aber weitaus intensiverer Stimuli.²⁵

Während Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose eine ausgeprägte Hyperventilation auslösen, führen Hyperoxie, Hypokapnie und Alkalose zu Atemdepression.²⁵

Eine gute Sättigung scheint dabei auch senkend auf die Herzfrequenz zu wirken und zu einer Ökonomisierung der Herzaktion zu führen. In einer Studie an Patienten mit Myokardinfarkt konnte gezeigt werden, dass eine gesteigerte Herzfrequenz und Hypoxie eng miteinander verknüpft sind. So hatte Sauerstoffgabe bei diesen Patienten einen senkenden Einfluss auf die Herzfrequenz.²⁸

Die postoperative Sauerstoffsättigung stellt somit einen sensiblen Parameter für die postoperative Erholung und Verlegungsfähigkeit des Patienten dar.

1.4 Fragestellung

Bei Betrachtung der oben genannten Erkenntnisse stellten sich folgende Fragen:

Wie hoch ist die Inzidenz von postoperativen Hypoxämien am Universitätsklinikum Marburg im Rahmen von Narkosen mit intraoperativer maschineller oder manueller Beatmung?

Welche hausspezifischen Risikofaktoren für eine postoperative Hypoxämie lassen sich aus den erhobenen Daten ableiten?

Stimmen unsere ermittelten Risikofaktoren für postoperative Hypoxämie mit denen, die an anderen Häusern unter anderen Rahmenbedingungen identifizierten Faktoren überein?

Besteht die Möglichkeit, hypoxämiegefährdete Patienten bereits vor der Operation als solche zu erkennen, und die Hypoxämie, z.B. indem der Transport dieser Patienten in den Aufwachraum unter Sauerstoffgabe erfolgt, abzuwenden?

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau der Studie

In der vorliegenden Studie wurden an der Universitätsklinik Marburg von 960 Patienten monozentrisch Daten erhoben. Diese wurden im Zeitraum vom 16.01.2006 bis 08.01.2007 im Aufwachraum des Zentral-OP's der Unikliniken Lahnberge, nach Genehmigung durch die Ethikkommission, aufgenommen.

Es handelt sich um eine nicht randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie. Die Patienten wurden zum einen postoperativ evaluiert, jedoch wurden in der Studie auch präoperative und intraoperative Variablen bestimmt und in der späteren Auswertung berücksichtigt (s.u.).

Die Datenerhebung umfasste die postoperative Sättigung des Patienten beim Eintreffen im Aufwachraum zusammen mit möglichen Risikofaktoren für eine postoperative Hypoxämie. Dazu zählten Einflüsse der Operation, Narkosedikamente und -verfahren, sowie demographische und anamnestische Daten. Eine allgemeine, aus der Literatur gewonnene Zusammenstellung von möglichen Risikofaktoren (siehe Einleitung) lässt sich nur bedingt auf die Patienten der Uniklinik Marburg übertragen. Hausspezifische Einflussfaktoren- wie z.B. OP- Technik, OP-Dauer, Altersquerschnitt, Medikamenten- und Narkosestandards sind hierbei zu berücksichtigen.

2.2 Rahmenbedingungen

Die klinische Evaluation und eine gute Narkosesteuerung sind nicht nur für die Dauer der Operation, sondern auch für die postoperative Phase von großer Bedeutung. Nach einer durchgeführten Operation in den Universitätskliniken Lahnberge in Marburg werden die Patienten noch im Operationssaal, oder in einem separaten Raum für die Narkoseausleitung extubiert, bzw. die Larynxmaske entfernt. Anschließend wird bei stabilen Vitalparametern die technische Überwachung beendet und die Sauerstoffgabe eingestellt.

Anschließend wird der Patient auf dem OP-Tisch im Beisein eines Anästhesisten zur OP-Schleuse transportiert und dort aus dem OP- Bereich ausgeschleust. Danach wird er an das Pflegepersonal des Aufwachraumes übergeben. Von diesem Zeitpunkt an obliegt die Betreuung größtenteils den Pflegekräften, nur in Notfällen wird ein Arzt hinzugezogen. Der Patiententransport erfolgt dabei unter Atmung von Raumluft. Die Unterbrechung der Zufuhr von reinem Sauerstoff variiert dabei extrem, je nach Transport- und Wartezeiten an der Schleuse.

Aus diesem Grund haben wir die Zeit zwischen Extubation und Ankunft im Aufwachraum ebenfalls als Variable erfasst.

An anderen Kliniken kommt der moderne Trend des sogenannten „Fast-Trackings“ hinzu: Hierbei wird der Patient nur kurz postoperativ überwacht oder ggf. unter Umgehung des Aufwachraumes unmittelbar postoperativ zurück auf die jeweiligen Stationen verlegt. Dadurch verlängern sich die Transportwege, und die postoperative Sauerstoffgabe ist zumindest logistisch schwieriger und wird daher selten praktiziert.

Diese Methode des „Fast-Tracking“ wird in Marburg jedoch nicht praktiziert, somit können wir keine Aussage über derart versorgte Patienten machen. Die von uns beobachteten Patienten wurden alle im Aufwachraum überwacht. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden lediglich solche Patienten, die unter Umgehung des Aufwachraumes direkt auf eine Intensivstation verlegt wurden.

2.3 Patienten und aufgenommene Variablen

Es handelt sich um eine anonymisierte Datenerhebung. Die Daten konnten daher ohne eine vorherige Aufklärung der Patienten in einer Datenbank zusammengeführt werden. Diese dient in erster Linie der internen Qualitätssicherung für das Universitätsklinikum Marburg. Die Daten wurden analysiert um relevante und unabhängige Risikofaktoren für die postoperative Hypoxämie zu identifizieren und ggf. die internen Standard- OPs bezüglich Risikominimierung für das Auftreten postoperativer Hypoxämien zu verbessern.

Im Einzelnen erhoben wurden:

Ausgangsdaten vor der Operation

- Alter
- Geschlecht
- Größe und Gewicht (zur Berechnung des BMI)
- Vorerkrankungen des Herz-Kreislaufsystems
- Rauchgewohnheiten (Pack- Years)
- Herz- und Lungenmedikation
- ASA- Klassifikation*
- Ausgangssättigung (SpO₂) vor der Narkoseeinleitung in flacher Rückenlage ohne O₂ Gabe
- Ausgangs- Hämoglobin-Wert
- Art und Dosis der medikamentösen, anxiolytischen Prämedikation

*ASA- Status: Einteilung der American Society of Anesthesiologists bezüglich des körperlichen Zustandes (siehe Kapitel 2.5)

Daten zur Operation

- Erkrankung
- Durchgeführter Eingriff
- Narkoseart
- Narkosedauer
- Beatmungsverfahren
- FiO₂
- Narkosemedikamente
 - i.v. Narkotika
 - volatile Narkotika
 - Verwendung von Lachgas
- Medikamente zu
 - Respiration
 - Intraoperative Kortisongabe
 - Art und Menge des Muskelrelaxans
 - bzw. -antidots
 - Menge und Art des perioperativen Flüssigkeitsersatzes
 - Sedierung
 - Art und Menge des intraoperativen Opiats
- Geschätzter perioperativer Blutverlust

Postoperative Daten:

- Geschätzte Sättigung des Patienten bei Übergabe (subjektive Meinung des Anästhesisten zum Vergleich mit der im Aufwachraum gemessenen Sättigung)
- Dauer des Transfers vom OP-Saal in den Aufwachraum
- O₂- Sättigung bei Ankunft im AWR
- Postoperative Sättigung in der Aufwachraumphase
- Im Aufwachraum verabreichte Medikamente
- Erweiterter Aldrete- Score:
 - Vigilanz
 - Körperliche Aktivität
 - Hämodynamische Stabilität
 - Respiratorische Stabilität
 - Arterielle O₂- Sättigung
 - Postoperative Schmerzen
 - Übelkeit/Erbrechen (=PostOperative Nausea and Vomiting)

Es handelt sich beim *Aldrete Score* (modifiziert nach White²⁹) um einen Score zur Beurteilung der postoperativen Aktivität eines Patienten nach einer Vollnarkose mit Beatmung (siehe Anhang). Dabei wird ein Patient als verlegungsfähig eingestuft, wenn er mindestens 12 Punkte des Scores erreicht, wobei keine Kategorie mit nur 0 Punkten bewertet sein darf.

Das Hauptaugenmerk unserer Untersuchung galt dem Auftreten von Hypoxämie unmittelbar nach Ankunft des Patienten im Aufwachraum. Die Grenze für Hypoxämie wurde definiert als eine Sauerstoffsättigung (SpO₂) unter 90%.

Alle Daten wurden von einem Team aus zwei Beobachtern gesammelt, um Bias durch Beobachter zu minimieren. Alle erfassten Werte wurden anonym in einer Datenbank zusammengeführt.

Insgesamt wurden 960 Patienten im Alter von 18 bis 91 Jahren in die Studie eingeschlossen, die sich einem elektiven Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten.

Ausgewertet wurden alle Patienten mit vollständigem Datensatz.

2.3.1 Einschlusskriterien

In die Datenaufnahme eingeschlossen wurden alle Patienten, die zu den Kernzeiten im Zentral OP des Klinikums Lahnberge Marburg in Vollnarkose operiert und postoperativ im zentralen Aufwachraum überwacht wurden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren älter als 18 Jahre.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und solche, die außerhalb der regulären OP Zeiten operiert wurden. Desweiteren ausgeschlossen wurden alle in Regionalanästhesie operierten Patienten, bzw. solche, die unter Verwendung von Narkoseverfahren ohne künstliche Beatmung operiert wurden. Nicht erfasst wurden außerdem schwer kranke Patienten, die postoperativ direkt und unter Umgehung des Aufwachraumes auf eine Intensivstation verlegt wurden.

2.4 Durchführung der Messungen

Zur Überwachung und Erfassung der postoperativen Sauerstoffsättigung wählten wir die nichtinvasive, transkutane Messung (SpO_2) mittels eines Pulsoxymeters (Masimo®RAD7).

Unsere Datenerfassung erfolgte unmittelbar nach Übernahme der Patienten aus dem OP-Bereich. Der Messsensor wurde nach Ankunft des Patienten im Aufwachraum am Zeigefinger des Patienten angebracht. Den Sensor befestigten wir dabei immer an der Hand, an welcher der zugehörige Arm nicht zur Blutdruckmessung verwendet wurde. Eine Messung galt dann als valide, wenn das Signal für 10 Sekunden stabil blieb. Die Messung M1 erfolgte unmittelbar nach dem Transport aus dem OP unter Raumlufatmung.

Diese kann in Bezug gesetzt werden zur direkt präoperativ im Anästhesieeinleitungsraum bestimmten Sauerstoffsättigung M_0 des Patienten, die ebenfalls bei Spontanatmung unter Raumlufat im Liegen bestimmt wurde.

Eine weitere Bestimmung der Sauerstoffsättigung erfolgte nach 2 minütiger Spontanatmung unter standardisiert 6l O_2 - Gabe (M_2).

Eine Ausnahme bildete die Gruppe der COPD Patienten. Bei Ihnen musste die applizierte Sauerstoffmenge zum Schutz vor durch Sauerstoffgabe induzierter CO_2 - Narkose kleiner gewählt werden.

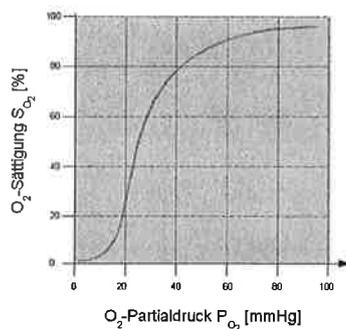


Abbildung 2:
Sauerstoff- Sättigungskurve

Wir wählten unseren cut- off Wert bei Hypoxämien mit Sauerstoffsättigungen $<90\%$. Bei Werten über 90% Sättigung flacht die Sauerstoffbindungskurve ab.

Wir legten fest, dass Patienten mit einer Sättigung von $<90\%$ dringend Sauerstoff benötigen um Hypoxieschäden bei einem weiteren Abfall der SO_2 zu vermeiden.

Begleitend erfassten wir demographische und medizinische Daten (s.o.) um mögliche Zusammenhänge

zwischen diesen und auftretenden Hypoxämien zu untersuchen.

2.4.1 Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie ist ein nichtinvasives Verfahren zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Blut. Die Messung erfolgt mit einem Clip oder Klebesensor an einem leicht zugänglichen Körperteil, vorzugsweise an einem Finger, Zeh oder am Ohrläppchen. Die so ermittelte Sauerstoffsättigung wird als SpO₂ (pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung) bezeichnet. Um den Messwert dieser nichtinvasiven, indirekten Bestimmung der Sauerstoffsättigung eindeutig von der an einer entnommenem Blutprobe mittels Blutgasanalyse ermittelten arteriellen Sauerstoffsättigung zu unterscheiden, deutet das *p* in dieser Bezeichnung auf das pulsoxymetrische Messverfahren hin.³⁰



Abbildung 3:
angeschlossenes Pulsoxymeter

(genauere Informationen zur Pulsoxymetrie siehe Anhang)

2.5 Bearbeitung der Daten

Um die Anzahl an Variablen für die endgültigen Analysen zu reduzieren fassten wir diese zusammen bzw. dichotomisierten einzelne Variablen.

Aus Größe und Gewicht berechneten wir den Body- Mass- Index eines Patienten und betrachteten diesen als möglichen Risikofaktor:

$$BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Körpergröße in cm})^2$$

Im Rahmen der im Klinikum Marburg durchgeführten Standard- Operationen werden je nach Operationsverfahren auch verschiedene Verfahren für die Narkose gewählt. So werden, je nach Operation, verschiedene Opiode, Narkotika und Muskelrelaxantien eingesetzt. Unter den Opioiden werden in Marburg vor allem Fentanyl und Sufentanil verwendet. Bei den Narkosemitteln unterscheiden wir zwischen intravenös applizierten Narkotika wie Propofol oder Etomidate und volatilen wie Desfluran, Isofluran und

Sevofluran. Bei den Muskelrelaxantien sind Succinylcholin, Rocuronium und Cis-Atracurium als verwendete Vertreter der Gruppe zu nennen.

Tabelle 1: Verteilung der Narkosemedikamente bei Standard Operationen

Opioide		
Fentanyl: 65%	Sufentanil: 35%	
Muskelrelaxantien		
Rocuronium: 62%	Cisatracurium: 8%	
Narkotika		
Desflurane: 25%	Sevoflurane: 42%	Isoflurane: 3%
i.v. Narkose (Propofol): 30%		

Um die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der gesammelten Daten zu erhöhen, berechneten wir für alle verwendeten Opioide das jeweilige Opioid-Äquivalent (Fentanyl:Sufentanil = 1:10) und für alle nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien einen NMBA-Faktor *(Cistracurium:Rocuronium = 6:1).

*NMBA: Neuromuscular blocking agent= Muskelrelaxans

Wir unterschieden weiterhin nur noch zwischen volatiler und i.v. gesteuerter Narkose, ohne die im Einzelnen verabreichten Medikamente zu beachten, zusätzlich festgehalten wurde lediglich die intraoperative Verwendung von Lachgas.

Beatmungsdruck wurde eingeteilt in PEEP (positive endexpiratory pressure) und iP (inflation pressure).

Normalerweise gleicht sich der Druck in der Lunge am Ende der Ausatmung dem Druck der Umgebung an. Zu therapeutischen Zwecken kann dies mittels PEEP verhindert werden. Dieser sorgt dafür, dass am Ende der Ausatmung ein bestimmter Druck in den Lungen zurückbleibt, der dazu dient z.B. Flüssigkeit aus dem Lungengewebe fernzuhalten oder bereits anwesende Flüssigkeit wieder zu verdrängen, außerdem um Atelektasenbildung zu verhindern. Durch den PEEP wird das Residualvolumen erhöht, was zu einem erhöhten O₂

Volumen in den Atemwegen führt und gleichzeitig ein Aufdehnen des Lungengewebes mit vergrößerter Gasaustauschfläche bewirkt.³⁰

Nachteilig wirkt sich ein PEEP auf die CO₂-Abatmung und den venösen Rückfluss zum Herzen aus. Dies ergibt auch gleichzeitig die Kontraindikationen einer Beatmung mit PEEP: Atemwegserkrankungen wie Asthma und kardiale Erkrankungen, die den venösen Rückstrom behindern. Durch die Erhöhung des Drucks im Brustraum verringert PEEP den Rückfluss des venösen Blutes zum Herzen, wodurch das Herzzeitvolumen sinken kann. Umgekehrt entsteht ein Rückstau in die Venae cavae mit entsprechenden Druckerhöhungen in vorgeschalteten Organen. Abhängig von der Höhe des PEEP kann es dadurch zu Schädigungen und Funktionseinschränkungen von Gehirn, Leber, Nieren u.a. Organen kommen.³⁰

Mit "Inflation pressure" bezeichnet man den applizierten Beatmungsdruck über PEEP.

Als pulmonal vorerkrankt wurden alle Patienten eingestuft, die auf die Respiration abzielende Medikation erhielten, oder innerhalb der letzten 6 Monate wegen Lungenproblemen Medikamente eingenommen oder einen Arzt konsultiert hatten.

Im Rahmen der Minimierung der Risikofaktoren wurde weiterhin nicht mehr zwischen allen verschiedenen Fachrichtungen, in welchen operiert wurde, sondern lediglich zwischen Thorax- und Bauchchirurgie unterschieden. Die Grenze wurde als die chirurgische Durchtrennung des Peritoneums definiert.

Um die Vergleichbarkeit zu vorangegangenen Studien mit speziellem Patientenkollektiv herzustellen, analysierten wir die Daten, indem wir Risikokollektive bildeten. Unter anderem wurden Risikogruppen definiert über ASA* III-IV und/oder Adipositas I-III, Patienten mit Adipositas I-III, Adipositas II-III oder Adipositas III.³⁰

*ASA-Klassifikation: Einteilung der American Society of Anesthesiologists

ASA I: Normaler, gesunder Patient

ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA IV: Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung

ASA V: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

Adipositas I: BMI 30-35

Adipositas II: BMI 35-40

Adipositas III: BMI ≥40

Tabellen der biometrischen prä- und postoperativen Patientendaten: siehe Ergebnisteil
Tabelle 2,3 und 4.

2.6 Statistische Auswertung

Es wurden 2 voneinander unabhängige statistische Auswertungen durchgeführt:

In einer ersten Analyse wurden die potentiellen Risikofaktoren für das generelle Auftreten einer postoperativen Hypoxämie in Marburg verifiziert und auf ihre Relevanz geprüft.

In einer zweiten Analyse wurde evaluiert, welche Risikofaktoren für das Auftreten einer hohen Sauerstoffsättigungsdifferenz, nämlich präoperativ gemessener SpO_2 minus postoperativ im Aufwachraum gemessener SpO_2 , von klinischer Bedeutung sind.

Zur Auswertung der erhobenen Daten wurden folgende statistische Verfahren angewendet:

1. Rein deskriptive Analyse der Häufigkeitsverteilung der postoperativen, arteriellen Sauerstoffsättigungswerte
2. Signifikanzanalyse der Daten bezogen auf das Auftreten versus Nichtauftreten einer postoperativen Hypoxämie
 - mittels χ^2 bzw. „Fisher’s exact test “ für nominale Daten
 - oder „Mann-Whitney U-test“ für dichotome Daten(Erklärung statistischer Verfahren: siehe Anhang)
3. a) schrittweise logistische Regressionsanalyse der signifikanten Faktoren für postoperative Hypoxämie, gewichtet nach der maximal vorherrschenden Wahrscheinlichkeit
b) schrittweise logistische Regressionsanalyse der signifikanten Faktoren für eine erhöhte Sauerstoffsättigungsdifferenz prä- vs. postoperativ
4. Erstellung eines Vorhersagemodells

Um die Anzahl der Variablen, die in das multifaktorielle Modell eingeschleust werden zu reduzieren, wurde zunächst jeweils eine univariate Statistik (χ^2 oder „Fishers exact test“ für nominale bzw. dichotome Variablen und der „Mann-Whitney-U-test“ für kontinuierliche Daten) für jede Variable des evaluierten Datensatzes berechnet.

Parameter mit einem p-Wert $\leq 0,10$ wurden hierbei als potentiell relevante Risikofaktoren eingestuft und einer stufenweisen rückwärts gerichteten logistischen Regressionsanalyse (maximum Likelihood-Funktion) unterzogen.

Die Validität wurde gesichert, indem das resultierende Modell mit dem einer vorwärts gerichteten und einer gemischt vorwärts- rückwärts gerichteten Analyse verglichen wurde.

Die Güte und Einsatzfähigkeit des Modells wurde mit Hilfe des Nagelkerkes's R^2 beurteilt. Potentielle Interaktionen zwischen unabhängigen Variablen wurden mittels graphischer Darstellung (JMP 5.1; SAS Institute Inc., Cary, NC) analysiert.

Dieses schrittweise Vorgehen wird den vielfältigen, potentiell relevanten Einflussfaktoren gerecht und reduziert die Daten nach ihrem Signifikanzniveau.

3. Ergebnisse

3.1 Inzidenz postoperativer Hypoxämie

Von insgesamt 976 aufgenommenen Patienten wurden 960 mit vollständigem Datensatz in unserer Auswertung berücksichtigt, davon waren 431 Patienten weiblichen und 529 Patienten männlichen Geschlechts.

Von diesen insgesamt 960 beobachteten Patienten entwickelten 163 postoperativ nach künstlicher Beatmung eine relevante Hypoxämie. Die Inzidenz nach Vollnarkose postoperativ auftretender Hypoxämien ($SpO_2 < 90\%$) betrug demnach in unserem Datensatz 17% (95% KI: 14,7%- 19,5%). Eine schwere Hypoxämie ($SpO_2 < 85\%$) wurde bei 63 der beobachteten Patienten festgestellt, dies entspricht einer Inzidenz von 6,6% (95% KI 5,3%-8,2%).

3.2 Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Hypoxämien

Basierend auf der univariaten statistischen Analyse für alle aufgenommenen Daten wurden 18 der registrierten Variablen als potentiell relevante Einflussfaktoren für das Auftreten postoperativer Hypoxämien ermittelt.

Diese, und einige der biometrischen Patientendaten sind in Tabelle 2, 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 2:
Biometrische Daten aller eingeschlossenen Patienten

	Alle Patienten (n = 960)	Patienten ohne Hypoxämie SpO ₂ >90% (n = 797)	Patienten mit Hypoxämie SpO ₂ <90% (n = 163)	p- Wert
Geschlecht:				
männlich <i>n(%)</i>	528 (55%)	448 (56,2%)	80 (49,1%)	0,0954
weiblich <i>n(%)</i>	432 (45%)	349 (43,7%)	83 (50,9%)	
Alter (Jahre) (Mittelwert ± SD)	55±19	53±20	63±15	<0,001
BMI (kg·m⁻²) (Mittelwert ± SD)	27,0±5,2	26,5±5	30±5	<0,001
ASA-Klassifikation:				
ASA I <i>n(%)</i>	192 (20%)	181 (22,7%)	11 (6,7%)	<0,001
ASA II <i>n(%)</i>	441 (46%)	373 (46,8%)	68 (41,7%)	
ASA III <i>n(%)</i>	300 (32%)	224 (28,1%)	76 (46,6%)	
ASA IV <i>n(%)</i>	15 (2%)	11 (1,4%)	4 (2,4%)	
ASA V <i>n(%)</i>	0	0	0	
SpO₂(%) – präoperativ (Mittelwert ± SD)	96,9±2,2	97,1±2	95,5±2,6	<0,001
SpO₂(%) – postoperativ (Mittelwert ± SD)	93,1±5,3	95±2,6	84,1±5,7	<0,001
Pulmonale Vorerkrankungen				
Ja <i>n(%)</i>	126 (13%)	93 (11,7%)	33 (20,2%)	0,0031
Nein <i>n(%)</i>	834 (87%)	704 (88,3%)	130 (79,8%)	

Alle Variablen, die das Auftreten von Hypoxämien möglicherweise beeinflussen (definiert als $P \leq 0,10$ in der univariaten Analyse) sind enthalten.

¹Propofol wurde nach BIS- Monitoring dosiert (Range 40-60)

Tabelle 3:
Daten der intraoperativen Phase

	Alle Patienten (n = 960)	Patienten ohne Hypoxämie: SpO ₂ >90% (n = 797)	Patienten mit Hypoxämie: SpO ₂ <90% (n = 163)	p- Wert
<u>Narkose :</u>				
i.v.- Narkose ¹ n(%)	253 (27%)	320 (35,7%)	32 (19,6%)	0.2571
Volatile Narkose n(%)	708 (74%)	577 (64,3%)	131 (80,3%)	0.3510
Verwendung von Lachgas n(%)	189 (20%)	146 (16,3%)	46 (28,2%)	0.0040
<u>Narkose:</u>				
Opioid- Äquivalent (mg) (Mittelwert ± SD)	0.41±0.2	0.41±0.18	0.47±0.25	0.0005
NMBA-Äquivalent (mg) (Mittelwert ± SD)	32±30	31±30	37±27	0,0559
Muskelrelaxansgabe n(%)	468 (49%)	488 (54,4%)	119 (73%)	0,0045
Zeit zwischen letzter Relaxansgabe und Narkoseende (min.) (Mittelwert ± SD)	131±60	130±60	138±60	0.1111
Letzte Relaxansgabe während der letzten 45 OP-Minuten n(%)	27 (2,8%)	22 (2,5%)	5 (3%)	0,8290
<u>Beatmungsform:</u>				
Larynxmaske n(%)	291 (30%)	262 (29,2%)	10 (6,1%)	0.0001
Trachealer Tubus n(%)	669 (70%)	535 (59,6%)	53 (32,5%)	
PEEP (cm H ₂ O) (Mittelwert ± SD)	4±2	4±2	5±2	0.0004
max. inspiratorischer PAW (cm H ₂ O) (Mittelwert ± SD)	18±4	17±4	20±4	<0.0001
Beatmungsdruck (iP) (Mittelwert ± SD)	13±4	12±5	15±4	<0.0001

NMBA- Äquivalent: Neuromuscular blocking agents= Muskelrelaxansäquivalent

PEEP: positive endexpiratory pressure

PAW: Pressure Airway= Druck in den Atemwegen

iP: inflating pressure= applizierter Druck über PEEP

Tabelle 4:
Daten der postoperativen Phase

	Alle Patienten (n = 960)	Patienten ohne Hypoxämie: SpO ₂ >90% (n = 797)	Patienten mit Hypoxämie: SpO ₂ <90% (n = 163)	p- Wert
OP-Dauer (min.) (Mittelwert ± SD)	86±54	85±55	91±53	0.0581
Narkosedauer (min.) (Mittelwert ± SD)	137±62	135±62	145±60	0.0898
SpO₂ im AWR ohne O₂ (%) (Mittelwert ±SD)	93.1±5.3	95±2.6	84.1±5.7	<0.001

Von ursprünglich 18 betrachteten Faktoren wurden 3 bereits im Vorfeld der Analyse aufgrund von Kolinearitäten entfernt, nämlich Geschlecht, ASA- Klassifikation und intraoperative Kortisongabe (Erläuterung: siehe Diskussionsteil).

Die übrigen 15 Parameter wurden in die stufenweise logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Von diesen Variablen wurden noch 8 entfernt, da sich diese mit einem p-Wert von >0,05 als nicht signifikante Einflussgrößen herausstellten. Alle Daten wurden außerdem mittels vorwärts und gemischt vorwärts- rückwärts logistischer Regressionsanalyse validiert, d.h. diese Verfahren führten zum gleichen Modell.

3.3 Betrachtung der 7 ermittelten, relevanten Risikofaktoren für postoperative Hypoxämie

Die 7 als signifikante Risikofaktoren herausgestellten Variablen sind in Tabelle 5, zusammen mit ihren Odds Ratio und den 95% Konfidenzintervallen, dargestellt.

Tabelle 5:

Odds Ratio und 95% Konfidenzintervalle der 7 Variablen, die als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Hypoxämien identifiziert wurden

	<i>p</i> -Wert	Odds-Ratio (95%KI)	Nagelkerkes's R ^{2*}
Präoperative SpO ₂	<0.0001	0.772 (0.706; 0.845)	0,0864
Beatmungsdruck (pro mbar)	0.0008	1.097 (1.039; 1.159)	0.1216
Lebensalter (pro Jahr)	<0,0001	1.032 (1.018; 1.047)	0,1425
BMI	0.0002	1.077 (1.036; 1.119)	0.1571
Verwendung von N ₂ O	0.00014	1.438 (1.151; 1.797)	0.1801
Opioid- Äquivalent	0.0021	4.467 (1.723; 11.579)	0.1801
NMBA- Äquivalent**	0.0650	0.994 (0.987; 1.000)	0.1845
Konstante	<0.0001		

*Nagelkerkes's R² ist ein stufenweises Meßinstrument für die Güte und Einsetzbarkeit des Regressionsmodells soweit zusätzliche Variablen im Modell enthalten sind

**NMBA- Äquivalent: Neuromuscular blocking agent= Muskelrelaxansäquivalent

Die Odds Ratio der präoperativen Sauerstoffsättigung von 0,773 zeigt, dass das Risiko für eine postoperative Hypoxämie umso geringer ist, je höher die präoperative Sauerstoffsättigung liegt. Alle anderen Einflussvariablen weisen eine Odds Ratio größer als 1 auf, d.h. dass eine Vergrößerung der Einflussvariablen bzw. das Vorliegen des Risikofaktors, der dann mit der Zahl „1“ kodiert wird, mit einem erhöhten Risiko einer Hypoxämie einhergeht.

3.3.1 Alter

Bei deskriptiver Betrachtung der Einflussgröße Alter (Abbildung 4) zeigt sich, dass sich Mittelwerte und Median der zwei Gruppen unterscheiden. Patienten mit Hypoxämie postoperativ sind im Median älter, als die Patienten ohne Hypoxämie.

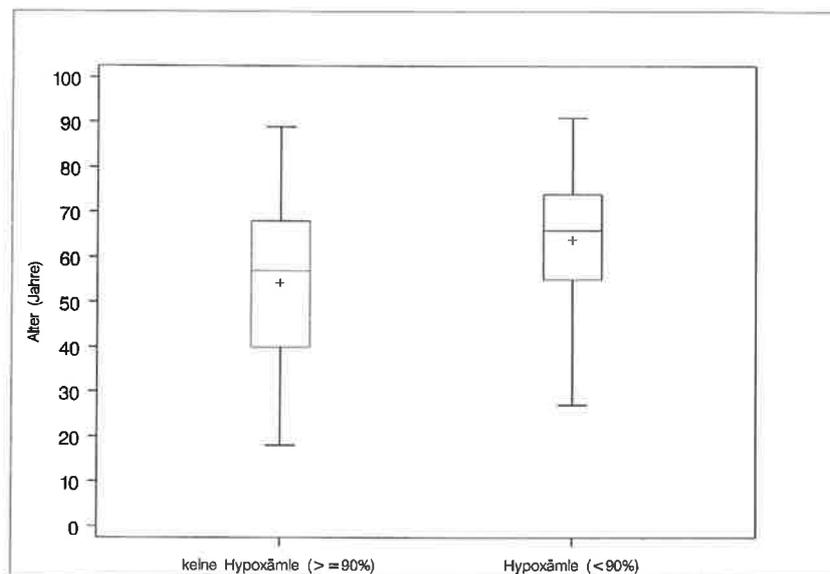


Abbildung 4: Boxplot für die Einflussgröße „Alter“

3.3.2 Verwendung von Lachgas (N₂O)

Abbildung 5 zeigt die Abhängigkeit einer postoperativ entwickelten Hypoxämie zur Verwendung von Lachgas. In der Gruppe der Patienten ohne Hypoxämie ist der Anteil der Patienten, bei denen kein N₂O eingesetzt wurde, deutlich größer als der Anteil der Patienten, bei denen N₂O zur Verwendung kam. In der Gruppe der Patienten mit Hypoxämie wurde zwar auch bei mehr Patienten kein N₂O eingesetzt, allerdings ist hier der Unterschied deutlich geringer. Die Breite der Säulen steht hier jeweils für die relative Anzahl der Patienten pro Gruppe, etwa $\frac{1}{5}$ der beobachteten Patienten erhielten zur Narkose Lachgas (siehe dazu auch Tabelle 3). Der graue Anteil der Säule steht für die relative Häufigkeit einer Hypoxämie in der jeweiligen Patientengruppe.

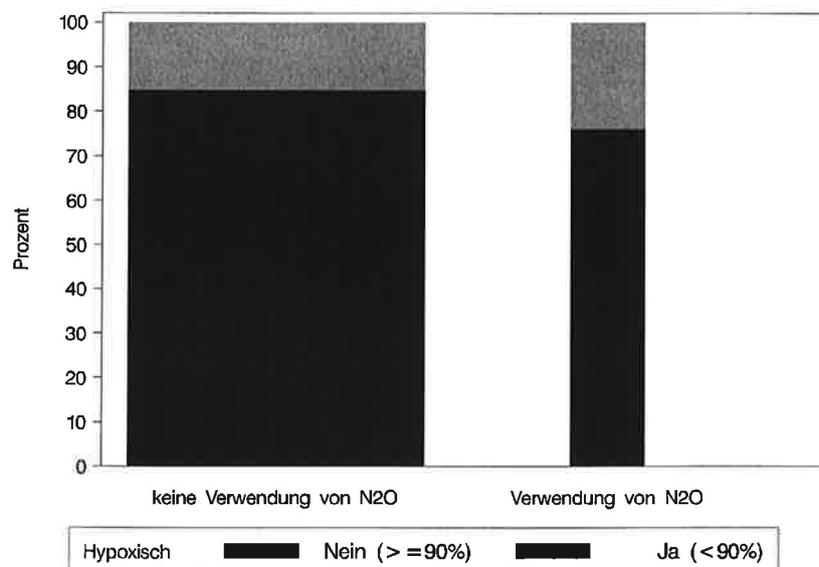


Abbildung 5: Säulendiagramm zur relativen Häufigkeit von postoperativen Hypoxämien mit und ohne N₂O-Gabe

3.3.3 applizierte Menge an Opioiden

Aus Abbildung 6 geht hervor, dass die Mediane der verwendeten Menge an Opioiden der beiden Gruppen sich kaum unterscheiden, der Mittelwert (markiert mit einem Kreuz) der Patienten mit Hypoxämie allerdings größer ist als der Mittelwert der Patienten ohne Hypoxämie. Außerdem streuen die Daten in der Hypoxämie-Gruppe stärker.

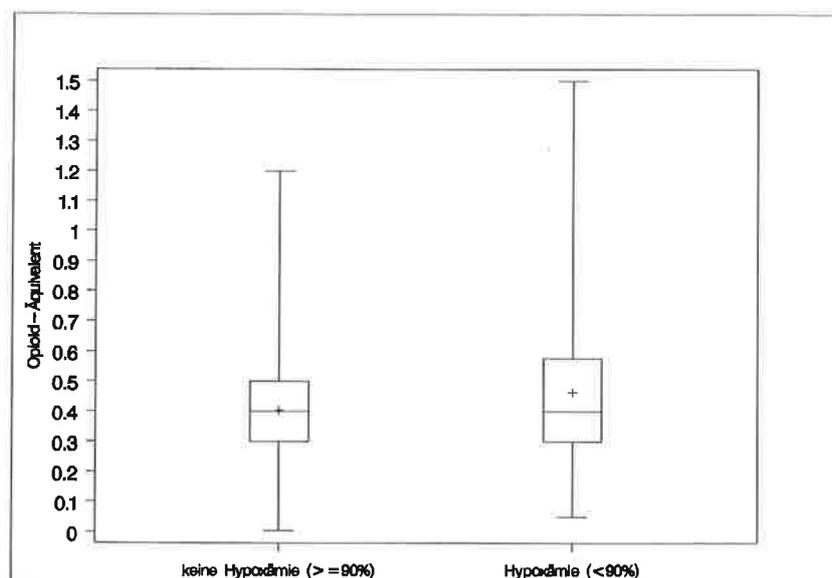


Abbildung 6: Boxplot für die Einflussgröße „verwendetes Opioidäquivalent“

3.3.4 präoperativ gemessene Sauerstoffsättigung

In Abbildung 7 ist die Abhängigkeit der postoperativen Sauerstoffsättigung von der präoperativ gemessenen Ausgangssättigung dargestellt. Hier lässt sich ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Hypoxämie ja/nein) erkennen. Sowohl der Mittelwert und Median als auch die mittleren 50% der Daten (d.h. die Box) in der Gruppe der Patienten mit Hypoxämie liegen unter den jeweiligen Werten/Bereichen der Gruppe ohne Hypoxämie.

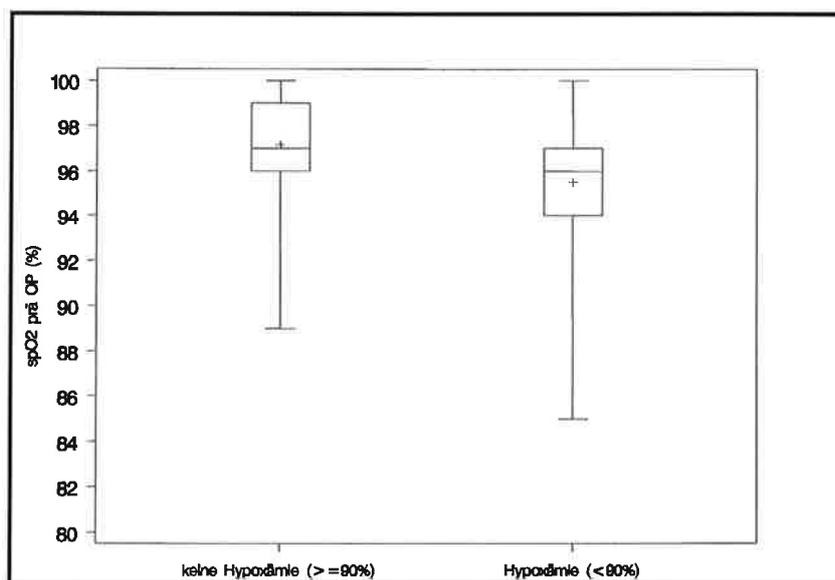


Abbildung 7: Boxplot für Einflussgröße „präoperative SpO₂“

3.3.5 Beatmungsdruck

Der Beatmungsdruck war im Mittel und ebenfalls im Median in der Hypoxämie-Gruppe größer als in der Gruppe der Patienten ohne Hypoxämie. Die Daten der Patienten ohne Hypoxämie weisen eine größere Streuung auf. Dargestellt ist dies in Abbildung 8.

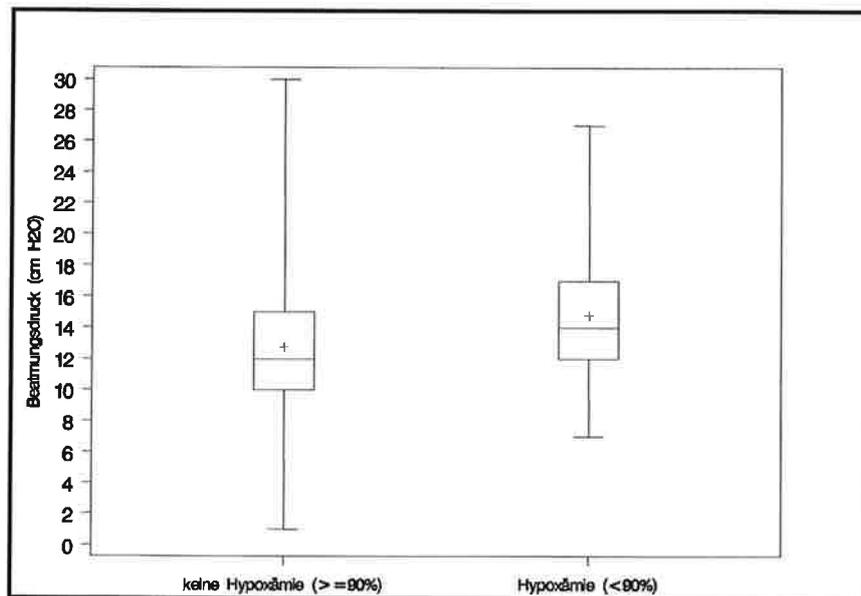


Abbildung 8: Boxplot für Einflussgröße Beatmungsdruck

3.3.6 Body- Mass- Index (BMI)

Bei der Einflussgröße BMI lässt sich erkennen, dass die Patienten mit Hypoxämie im Mittel und im Median einen größeren BMI haben. Obwohl die mittleren 50% der Daten in beiden Gruppen nicht stark streuen, ist die Streuung der gesamten Daten recht groß.

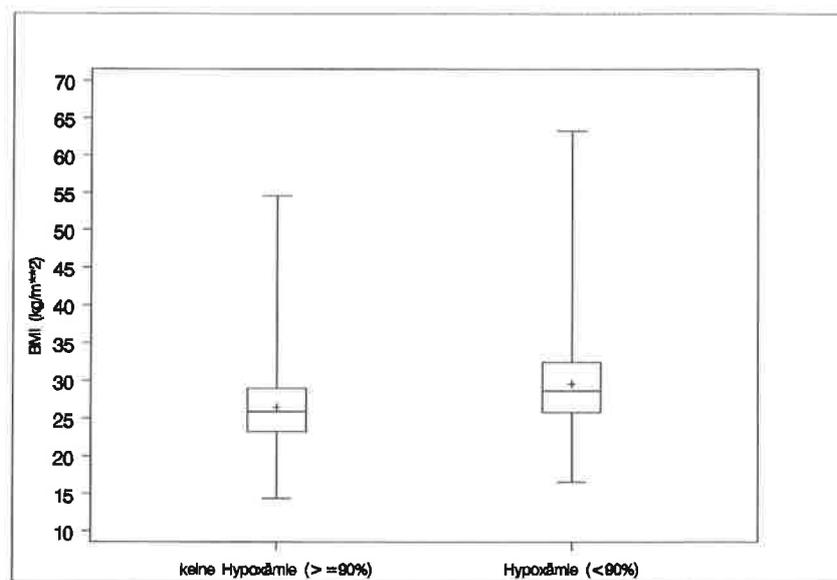


Abbildung 9: Boxplot für Einflussgröße „Body- Mass-Index“

3.3.7 verwendete Menge an NMBA- Äquivalent

Im NMBA-Äquivalent unterscheiden sich beide beobachteten Gruppen nicht wesentlich bezüglich der Lage der Daten. Nicht nur der Mittelwert und der Median liegen eng beieinander, sondern auch die mittleren 50% der Daten liegen im gleichen Bereich. Lediglich die Streuung ist in der Gruppe der Patienten ohne Hypoxämie größer. Dargestellt ist dies in Abbildung 10.

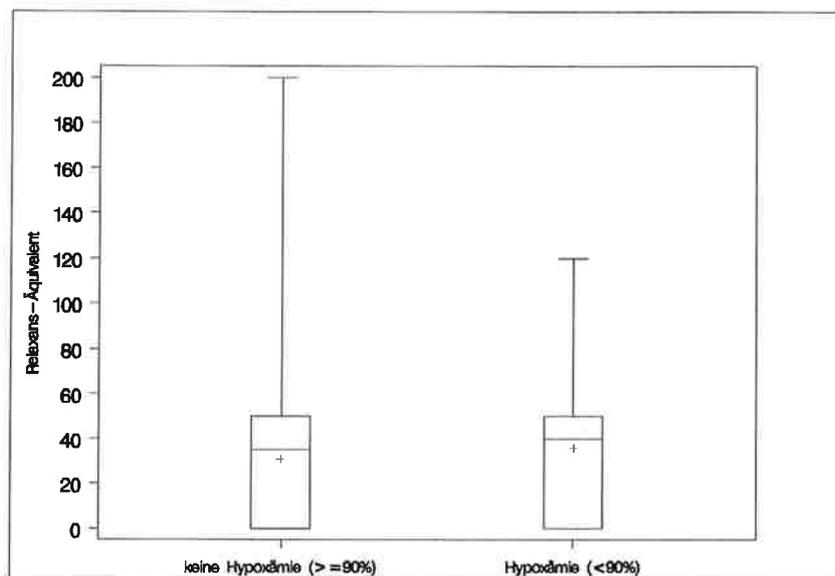


Abbildung 10: Boxplot für Einflussgröße „NMBA- Äquivalent“

3.4 aus dem Modell entfernte Einflussgrößen

In Tabelle 6 sind 9 Faktoren aufgeführt, die zusammen mit den übrig gebliebenen, statistisch signifikanten Faktoren, den größten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Hypoxämien hatten, aber während der logistischen Regressionsanalyse entfernt wurden. Für diese Variablen sind der p- Wert und die Stufe, auf welcher sie aus dem Modell entfernt wurden, aufgeführt.

Tabelle 6:

Variablen, die dem rückwärts gerichteten, logistischen Regressionsmodell zugeführt und in verschiedenen Stufen der Analyse entfernt wurden ($p > 0,1$) - Hypoxämie-

Variable	Entfernt auf Stufe	p- Wert bei Entfernung
Beatmungsmodus IPPV (vs. PCV)	1	0.635
PEEP*	2	0.784
Narkosedauer	3	0.746
Volatile Narkose	4	0.741
Verwendung von Sevo-/Isoflurane	5	0.849
Beatmungsmodus PCV (vs. IPPV) **	6	0.567
Pulmonale Vorerkrankungen	7	0.220
Beatmungsform (LAMA vs. ITN)***	8	0.190
Verwendung von Desflurane	9	0.131

Die p-Werte erscheinen nicht notwendigerweise in der Reihenfolge, in der sie aus der stufenweisen Regressionsanalyse entfernt wurden, da die Regression für jede Stufe neu berechnet wurde.

*PEEP: Positive endexpiratory pressure= positiver Atemwegsdruck am Ende der Expiration

**PCV: Pressure controlled ventilation= Druckkontrollierte Beatmung

IPPV: Intermittend positive pressure ventilation= volumenkontrollierte Beatmung

*** LAMA: Larynxmaske ITN: Intubationsnarkose

3.5 Risikofaktoren für das Auftreten einer hohen Sauerstoffsättigungsdifferenz prä- und postoperativ

Hypoxämie selbst ist allgemein definiert als ein Sauerstoffsättigungsabfall im Blut unter einen bestimmten Wert, in der Regel $<90\%$. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um ein dichotomes Geschehen und daher birgt die Einteilung in ein binäres Kriterium zwangsläufig Probleme. Eine alternative Herangehensweise besteht darin, den absoluten Abfall der Sauerstoffsättigung zu betrachten. Sie wird berechnet aus Differenz zwischen der präoperativ minus der postoperativ gemessenen Sauerstoffsättigung.

Um Faktoren, die mit einer relevanten Sauerstoffsättigungsdifferenz einhergehen, zu identifizieren wurde eine zweite Analyse durchgeführt. Hierzu wurden potentiell relevante Risikofaktoren noch einmal unter Verwendung der gleichen, univariaten statistischen Analyseverfahren (χ^2 -Test/ Fisher's exact test/ Mann-Whitney- U-Test) untersucht.

Auch diese Analyse zeigte univariat Risikofaktoren, welche erneut einer Regressionsanalyse unterzogen wurden. In dieser schrittweisen linearen Regressionsanalyse wurden im Wesentlichen die bereits bekannten Risikofaktoren einer Hypoxämie, nämlich Alter, Verwendung von Lachgas, applizierte Menge an Opioiden, präoperativ gemessene Sauerstoffsättigung, Beatmungsdruck und Body- Mass- Index bestätigt und zusätzlich die Durchführung eines abdominal-chirurgischen Eingriffs als signifikanter Risikofaktor identifiziert. Im Vergleich zur ersten Analyse zeigte sich die Verwendung von Muskelrelaxans hier allerdings nicht als relevanter Risikofaktor.

Überraschenderweise wurde in dieser Analyse eine hohe präoperativ gemessene Sauerstoffsättigung als Risikofaktor für eine große Sauerstoffsättigungsdifferenz herausgearbeitet.

Um zu klären, warum die präoperative Sauerstoffsättigung den Sauerstoffabfall beeinflusst, analysierten wir verschiedene Grenzen. Wir konnten zeigen, dass die präoperative Sauerstoffsättigung SpO_2 zwar einen generellen Einfluss auf eine potentielle postoperative Hypoxämie hat, aber dieser bei einem Sauerstoffabfall von $>7\%$ nicht mehr signifikant ist. Gleichzeitig zeigte sich bei graphischer Auswertung die hohe Ausgangssättigung als

Risikofaktor. Dies würde bedeuten, dass Patienten mit einer guten Ausgangslage besonders stark gefährdet wären, nach Operationen in Vollnarkose zu entsättigen.

Schließlich wurden 12 Faktoren ermittelt (aufgelistet in Tabelle 7 und 8), bei denen ein potentieller Zusammenhang zu einem überdurchschnittlich hohen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung während Vollnarkosen besteht (p-Wert von <0.1). Im Anschluss wurde wie bei der Zielgröße „Hypoxämie“ eine stufenweise, lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Variablen, die in der Analyse als relevante Risikofaktoren für das Auftreten einer großen Sauerstoffsättigungsdifferenz prä vs. postoperativ herausgestellt wurden, sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7:

p- Werte und Nagelkerke's R^2 der 7 als unabhängige Risikofaktoren identifizierten Variablen für schwere Sauerstoffsättigungsabfälle

	P- Wert	Nagelkerke's R^2 *
Beatmungsdruck	<0.0001	0.0448
Alter (in Jahren)	<0.0001	0.0743
Präoperative Sättigung: SpO ₂	<0.0001	0.1151
BMI	0.0022	0.1259
Verwendung von Lachgas	0.0341	0.1328
Opioid- Äquivalent	0.0125	0.1370
Abdominal Chirurgie	0.026	0.1416
Konstante	<0.0001	

Die im Laufe der Analyse aus dem Modell entfernten Risikofaktoren sind, zusammen mit der Stufe, auf welcher Sie ausschieden, in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8:

Variablen, die in das rückwärts gerichtete, lineare Regressionsmodell eingeschleust wurden und während der einzelnen Stufen entfernt wurden (P> 0.1) - Sättigungsabfall –

Variable	Entfernt auf Stufe	p- Wert bei Entfernung
Verwendung von Muskelrelaxans	1	0.4176
PEEP	2	0.3615
Volatile Narkose	3	0.1917
Verwendung von Iso-/Sevoflurane	4	0.3164
Beatmungsform (LAMA vs. ITN)	5	0.2203

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Hypoxämien treten schnell, gehäuft und schwerwiegend nach Operationen in Vollnarkose auf. Etwa 17% unserer Patienten waren bereits auf der OP- Schleuse von einer Hypoxämie bedroht ($SpO_2 < 90\%$). 6.6% der beobachteten Patienten erreichten sogar Sauerstoffsättigungen unter 85%.

Seit Einführung der Pulsoxymetrie vor 20 Jahren haben viele Studien gezeigt, dass einige Faktoren mit einer postoperativ gemessenen, erniedrigten Sauerstoffsättigung einhergehen. Faktoren wie Schwangerschaft, tracheale Intubation, $ASA \geq III$, Geschlecht, Operationsart und Rauchgewohnheiten wurden als mögliche Risikofaktoren diskutiert.³¹ Studien mit 200-300 Patienten ergaben untereinander differierende Ergebnisse für relevante Risikofaktoren. Dies schien unter anderem auch durch die unterschiedlichen technischen Gegebenheiten in den einzelnen Kliniken bedingt zu sein.

Die Ergebnisse dieser Studien wurden aber bislang nicht mittels größerer Patientenkollektive verifiziert. Außerdem geht aus diesen Studien nicht hervor, ob Versuche unternommen wurden, die Anzahl von potentiellen Risikofaktoren mit einem statistischen Risikomodell zu reduzieren.

4.2 Kritik der Methode

4.2.1 Fehlerquellen in der Datenerfassung

Die von uns in einer statistischen Regressionsanalyse ausgewerteten Daten wurden zu großen Teilen dem vom zuständigen Anästhesisten ausgefüllten Narkoseprotokoll entnommen. Diese waren je nach betreuendem Anästhesisten vollständiger oder unvollständiger dokumentiert. Die Vollständigkeit der im Protokoll erfassten Daten ist aber von großer Bedeutung für die spätere Auswertung. Als Beispiel ist die als Risikofaktor in die

Auswertung mit einbezogene Variable „Rauchgewohnheit“ nahezu ausnahmslos unvollständig festgehalten worden, wie sich bei stichprobenartiger Nachfrage im Aufwachraum herausstellte. Bei Befragung der Patienten entpuppten sich häufig als Nichtraucher deklarierte Patienten als Raucher mit über 20 PY. Da dieses leider erst gegen Ende der Datenaufnahme bemerkt wurde kann somit der Risikofaktor Rauchen aus dieser Studie nicht als valide angesehen werden.

Weiterhin sei hier angemerkt, dass nur sehr selten Informationen zu wichtigen Variablen, wie z.B. dem Hb- Wert vorlagen. Dieser hat bekanntlich einen wichtigen Einfluss auf die Sauerstoffsättigung. Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten sind für Sauerstoffabfälle besonders gefährdet. Dies ist auf eine geringere Transportkapazität des Blutes durch den erniedrigten Hämoglobingehalt zurückzuführen. Diese Tatsache ist vor allem bei Eingriffen mit hohem, nicht durch Erythrozytenkonzentrate ausgeglichenem Blutverlust von Bedeutung. Bei Patienten mit niedrigen Hb- Konzentrationen im Blut, z.B. im Rahmen einer Eisenmangelanämie, kann außerdem eine hohe Sauerstoffsättigung fälschlicherweise eine gute Sauerstoffversorgung des Organismus vortäuschen: Die vorhandenen Erythrozyten sind zwar gut mit Sauerstoff gesättigt, aufgrund der reduzierten Zahl ist jedoch trotzdem nicht zwangsläufig genug Sauerstoff für die periphere Versorgung vorhanden.

4.2.2 Wahl des Messverfahrens

Die Pulsoxymetrie bietet im Vergleich zur konventionellen, arteriellen Blutgasbestimmung mehrere Vorteile bei der Überwachung der Sauerstoffsättigung:

- Genaue Bestimmung der arteriellen O₂ Sättigung³²
- Bessere Erkennung hypoxämischer Episoden³³
- Nichtinvasives Verfahren mit einfacher Handhabung
- Geringere Morbidität bei größerer Patientenzufriedenheit
- Geringere Kosten

Die Pulsoxymetrie ist daher zur postoperativen Überwachung der Blutgasbestimmung in nahezu jeder Hinsicht überlegen. Außerdem ist es wichtig zu beachten, dass die SaO₂ eines

arteriellen Blutgases kein gemessener Wert ist, sondern aus einem Normogramm hergeleitet wird. Es hat sich gezeigt, dass dieser abgeleitete Parameter viel weniger genau ist, als die pulsoxymetrischen Meßwerte.³²

Von der American Society of Anesthesiologists wurde der Stellenwert der Pulsoxymetrie anerkannt und in einer formellen Erklärung die routinemäßige Anwendung der Pulsoxymetrie während und direkt nach Allgemeinanästhesien empfohlen.^{34 35}

Mindestens 15 klinische Studien belegen die Überlegenheit der Pulsoxymetrie gegenüber periodisch gewonnenen Blutgasanalysen zur Erfassung einer signifikanten Hypoxämie bei kritisch kranken Patienten.³³ Diese Studien machen jedoch auch deutlich, dass die verbesserte Erfassung hypoxämischer Phasen durch die Pulsoxymetrie weder auf die Morbidität noch auf die Mortalität Einfluss hat.^{30 33}

4.2.3 Grenzen der Pulsoxymetrie

Bei der Pulsoxymetrie handelt es sich um ein Verfahren zur nicht invasiven Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung, welches durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Allen voran ist hier die unter Stresssituationen, wie z.B. einer Operation, auftretende periphere Vasokonstriktion zu nennen. Sind die Gefäße enggestellt erscheint zwar eine Kurve des Pulsoxymeters, jedoch wird die Sauerstoffsättigung häufig zu niedrig gemessen.³⁰

Als relevante Einflussfaktoren seien die kapillare Perfusion, die Körpertemperatur und der Hydratationsstatus des Patienten genannt, ebenso wie technische Bias wie zum Beispiel falsche Anbringung des Messensors.

Weiterhin kann eine Sauerstoffsättigungsmessung mittels eines Pulsoxymeters von Faktoren wie Anämie und Hautpigmentierung gestört werden. Liegt eine Hypoxämie vor, ist die Pulsoxymetrie bis zu einem Hämoglobinwert von 2 bis 3 g/dl zuverlässig.³⁶ Bei einer geringgradigen Anämie (Hb zwischen 12,5 und 9 g/dl) wird die SaO₂ nur um 0,5% zu niedrig bestimmt.³⁶

Eine Pigmentierung der Haut (durch Bilirubin oder Melanin) beeinflusst die Genauigkeit der Pulsoxymetrie normalerweise nicht. Trotzdem kann die SpO₂ bei Patienten mit sehr dunkler

Haut falsch-niedrig sein.³⁷ Fingernagellack, der blaue oder schwarze Farben enthält, kann zu einer um 3 bis 5% niedrigeren SpO₂ führen.^{33 38} Auch bei einer Onchomykose (Pilzinfektion der Fingernägel) kann die SpO₂ um 3 bis 5% erniedrigt sein.³⁹

Eine Schwachstelle der Pulsoxymetrie, die erwähnt werden sollte, ist die fehlende Sensitivität der SpO₂, Störungen des pulmonalen Gasaustausches aufzudecken⁴⁰ - Dies wird durch die Form der Sauerstoffbindungskurve erklärt. Übersteigt die SpO₂ 90% (arterieller Sauerstoffdruck (PaO₂) über 60 mmHg), verläuft die Kurve flach, und große Veränderungen des PaO₂ ändern die SpO₂ nur geringfügig.³⁰ (s.a. Material & Methoden)

Aus diesem Grund ist die SaO₂ im physiologischen Messbereich kein sensitiver Parameter für Veränderungen der Lungenfunktion.

Trotz oben genannter Grenzen ist die Pulsoxymetrie die heute effektivste, nichtinvasive Messmethode zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung und aus diesem Grunde in ihrer Anwendung weit verbreitet.³⁰

Bei unseren in Marburg durchgeführten Messungen legten wir besonderen Wert auf die korrekte Anbringung des Sensors und warteten zehn Sekunden bzw. so lange, bis ein stabiles Signal abgeleitet werden konnte. Zusätzlich wurden die Dauer und Art der Operation festgehalten, es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zu niedrigeren Sauerstoffsättigungswerten gefunden werden. Aufgrund der großen Zahl an eingeschlossenen Patienten betrachteten wir diese Bias als nicht relevant.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Mittels stufenweiser, multivariater Analyse der 15 potentiell relevanten Risikofaktoren arbeiteten wir sieben unabhängige Wirkungsvariablen für postoperative Hypoxämie (poH) heraus:

- Alter
- Verwendung von Lachgas
- Opioid- Äquivalent
- Prä-operativ gemessene Sauerstoffsättigung SpO₂
- Beatmungsdruck
- Body- Mass- Index (BMI)
- NMBA- Äquivalent

Es gestaltet sich schwierig, einzelne unabhängige Risikofaktoren für postoperative Hypoxämien präoperativ zu identifizieren: dies liegt u.a. daran, dass eine große Vielzahl von Variablen den postoperativen Verlauf potentiell beeinflussen können.

Zu nennen sind hier beispielsweise volatile oder i.v.- Narkotika und Sedativa.²⁵

Außerdem ist eine Identifikation unabhängiger Risikofaktoren durch zahlreiche Co-Linearitäten zwischen den einzelnen Variablen erschwert: Häufig ist nicht unmittelbar klar, welche Variable die mit primärem Einfluss auf die postoperative Sauerstoffsättigung ist. Andere haben nur, weil mit einer anderen Variable unmittelbar verknüpft, einen scheinbar relevanten Einfluss. (s.u.)

4.3.1 Diskussion der 7 als relevant identifizierten Risikofaktoren für postoperative Hypoxämien

4.3.1.1 Alter

Das Alter zeigte sich in unserem Datensatz als relevanter Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Hypoxämien. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem anderer Untersuchungen, die das Alter eines Patienten als nicht relevante Einflussgröße beschreiben.²⁹

Der Zusammenhang ist dennoch nicht überraschend, da ein höheres Lebensalter mit einer höheren Komorbidität einhergeht.⁴¹ Es handelt sich beim Risikofaktor Alter also um eine Variable, die mit zahlreichen anderen Variablen Co-Linearitäten aufweist. Zu nennen seien hier verschiedene Vorerkrankungen, wie z. B. kardiovaskuläre, die gehäuft bei Patienten mit höherem Lebensalter zu finden sind.

4.3.1.2 Verwendung von Lachgas (N₂O)

Auch der Zusammenhang zwischen postoperativen Hypoxämien und der intraoperativen Applikation von Lachgas ist nicht überraschend. Eine mögliche Erklärung ist das Phänomen der Diffusionshypoxämie, für welches belegt ist, dass es ca. 3 min nach Beendigung von Lachgaszufuhr auftritt.⁵⁴ Sie ist durch eine Abnahme der Sauerstoffkonzentration und eine Zunahme der Lachgaskonzentration in den Alveolen gekennzeichnet, die durch Rückdiffusion von Lachgas aus dem Blut bei Beendigung einer Inhalationsnarkose zustande kommt. Dies kann durch Sauerstoffatmung zwar reduziert aber nicht gänzlich vermieden werden.

4.3.1.3 applizierte Opioidäquivalentmenge

Beim Menschen verursachen alle zurzeit gängigen Opioide, die eine Wirkkomponente am μ -Rezeptor haben, eine Atemdepression. Die in der Anästhesie häufig verwendeten Opioide Fentanyl und Sufentanil haben beide eine Wirkkomponente am μ -Rezeptor. Diese wird vermittelt über die Dämpfung der hyperkapnischen und hypoxischen Atemantwort.²⁵ Es ist daher nicht verwunderlich, dass mit steigender intraoperativ applizierter Opioidmenge auch die Atemdepression zunimmt, und dass somit das Auftreten von postoperativen Hypoxämien begünstigt wird.

4.3.1.4 präoperativ gemessene Sauerstoffsättigung

Die präoperativ gemessene Sauerstoffsättigung kann als grober Anhalt für die Lungenfunktion eines Patienten angesehen werden.¹ Es ist folglich nicht verwunderlich, dass Patienten, die bereits präoperativ einen eingeschränkten Gasaustausch oder eine Obstruktion aufweisen auch postoperativ nach der Beatmung eher zu Gasaustauschstörungen oder Verlegung der Atemwege neigen, somit ein erhöhtes Risiko für Hypoxämien aufweisen.

4.3.1.5 Beatmungsdruck

In unserem Datensatz konnte ein Zusammenhang zwischen höherem applizierten Beatmungsdruck und steigendem Risiko für Hypoxämie gefunden werden. Dies ist ebenfalls nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass eine Obstruktion in den Atemwegen zu höheren, benötigten Beatmungsdrücken führt. Obstruktionen sind, wie z.B. auch im Rahmen eines Schlafapnoe- Syndroms ein Risikofaktor für Hypoxämien.⁵⁵

4.3.1.6 Body- Mass- Index (BMI)

Für den Zusammenhang zwischen hohem BMI und steigendem Hypoxämierisiko nach Operationen kann man u.a. erneut die steigende Komorbidität heranziehen. Adipöse Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko, ein Schlafapnoe- Syndrom und eine chronische alveoläre Hypoventilation zu entwickeln: Beide Entitäten sind durch diaphragmale und abdominelle Fettdepots sowie die fettbedingte obere Luftwegsverengung bedingt.⁴¹

Die Störungen der Lungenfunktion adipöser Patienten betreffen dabei sowohl die Atemtechnik als auch den Gasaustausch. Das vergrößerte Abdomen verursacht eine thorakale Kyphose und eine lumbale Lordose, die die Rippenbewegungen einschränken. Dadurch entsteht eine relative Fixation des Thorax in Inspirationsstellung. Das Zwerchfell steht hoch und seine Beweglichkeit ist eingeschränkt. Insbesondere durch Erhöhung des intraabdominellen Drucks, aber auch durch eine Versteifung der Thoraxwand infolge Fetteinlagerung kommt es zur Abnahme aller Lungenvolumina, zu einem erhöhten Inspirationswiderstand und zu einer Verminderung der totalen Compliance.⁵⁷

Das expiratorische Reservevolumen (ERV) ist am auffälligsten vermindert, weil das schwere Gewicht des Rumpfes die normale Expansion des Brustkorbs einschränkt. Die Atemarbeit ist wegen der niedrigen Compliance immer erhöht. Diese Veränderungen werden im Liegen während der Operation und postoperativ noch verstärkt. Entsprechend der Verminderung der Compliance ist die mechanische Atemarbeit um ein Mehrfaches (3-5 fach) erhöht.⁵⁷

Durch Abnahme der Lungenvolumina und durch eine pathologisch erhöhte Kollapsibilität kann es zum Verschluss der kleinen Atemwege kommen und es resultieren intrapulmonale Shunts und Hypoxämie.

Da es ohnehin bei jeder Allgemeinanästhesie zu einer leichten Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRK) kommen kann sind adipöse Patienten aufgrund oben genannter Mechanismen im Rahmen einer Operation folglich besonders gefährdet eine Hypoxämie zu entwickeln.⁵⁷

4.3.1.7 Menge an appliziertem NMBA- Äquivalent

Muskelrelaxantien entfalten ihre Wirkung unter anderem auch an der Atemmuskulatur.⁵⁴ Während der Operation ist die Sauerstoffzufuhr durch die maschinelle Beatmung sichergestellt. Nach der Operation kann es jedoch zu einem relativen Überhang von Relaxans kommen, was mit einer abgeflachten Atmung und dadurch bedingt einem verminderten Gasaustausch einhergehen kann.

Ebenso ist die physiologische Atemantwort auf Hypoxie durch Beeinträchtigung der Chemorezeptoren am Glomus caroticum durch Muskelrelaxantien zu beobachten. Dies trägt ebenfalls zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten postoperativer Hypoxämien bei.⁵⁷

Inhalationsnarkotika können die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien noch verstärken und verlängern.⁴² Aus diesem Grund ist vor allem bei Patienten, die in Inhalationsnarkose operiert werden eine möglichst genaue Steuerung der Relaxierung wünschenswert.

4.3.2 Aus der Analyse entfernte Variablen

Die Auswertung wurde verkompliziert durch ko-lineare Abhängigkeiten zwischen verschiedenen Risikofaktoren.

Aus diesem Grunde wurden bereits vor der Analyse 3 der 18 Variablen entfernt: ASA Status, intraoperative Kortisongabe und Geschlecht.

Durch Anwendung einer univariaten Analyse konnte herausgestellt werden, dass der ASA Status eines Patienten ein positiver Prädiktor für postoperative Hypoxämie darstellt. Die Zuordnung eines Patienten in eine Gruppe mit hoher ASA Klassifikation korreliert positiv mit dem Patientenalter und kann bei eindimensionaler Betrachtung der Variablen als Risikofaktor gerechnet werden - in der multivariaten Analyse hat die ASA Klassifikation jedoch einen geringeren Einfluss. Dadurch konnten, bei adäquater Einschleusung des ASA Scores in das multivariate Modell, zahlreiche angeblich protektive Faktoren bereits frühzeitig in der stufenweisen Regressionsanalyse entfernt werden.

Ein weiteres Problem stellt die generell niedrige Reliabilität bei Verwendung des ASA-Scores dar.⁴³

Intraoperativ verabreichtes Kortison schien in unserer Analyse ein protektiver Faktor bezüglich des Auftretens postoperativer Sauerstoffsättigungsabfälle zu sein. Bei näherer Betrachtung des perioperativen Managements konnte jedoch gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit einem erhöhten Risiko für postoperativ auftretende Übelkeit perioperativ Kortison erhalten haben. Da vor allem junge Patienten, mit geringer pulmonaler Komorbidität gefährdet sind, eine postoperative Übelkeit zu entwickeln, handelt es sich hierbei somit um einen Bias.

Das Geschlecht ist ein allgemeiner biometrischer Faktor. Es gibt keine physiologischen Unterschiede in der respiratorischen Funktion zwischen Männern und Frauen. Da es außerdem keinen Unterschied in der Behandlung und keinen sinnvollen Zusammenhang zwischen Geschlecht und postoperativer Hypoxämie gibt, wurde diese Variable ebenfalls

aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Zu beachten ist jedoch, dass es Unterschiede in der Wirkungsstärke von Opioiden unter den Geschlechtern gibt: Bei Frauen wirken Opiate schon in niedrigerer Dosierung stärker analgesierend, somit aber auch stärker atemdepressiv.^{25 56}

Eine weitere Kolinearität konnte, wie auch schon in vorher durchgeführten Studien, zwischen BMI und Beatmungsdruck festgestellt werden.⁴⁴ Beide Faktoren haben großen Einfluss im Rahmen der multivariaten Analyse, sind aber linear assoziiert. Der PAW (Positive airway pressure) wird stark beeinflusst durch den BMI des Patienten und steigende Atemwegsrestriktion. Um dies zu zeigen mussten wir beweisen, dass die Beschaffenheit der Atemwege selbst, neben dem BMI, einen eigenständigen Einfluss auf die Entstehung postoperativer Hypoxämien hat. Dazu verrechneten wir den BMI mit dem miPAW und übernahmen diesen angepassten miPAW in eine explorative Analyse.

Hierdurch konnte gezeigt werden, dass neben dem BMI der Beatmungsdruck ebenfalls einen großen Einfluss auf das postoperative bzw. postnarkotische pulmonale Outcome hat. Aus diesem Grund schlossen wir beide Faktoren, BMI und Beatmungsdruck, in unsere multivariate Analyse mit ein.

Entsprechend der Validitätskriterien für die stufenweise logistische Regression⁴⁵ berechneten wir ein Zehnfaches mehr an Ereignisse als Kovariaten.

Als relevant erkannte Faktoren wie präoperative Sauerstoffsättigung, Alter und Body-Mass-Index sind im Allgemeinen bekannt und ihr Einfluss auf die Sauerstoffsättigung ist bereits in physiologischen Studien belegt.^{12 31 46 47} Aber auch anästhesiologische Parameter wie Opioid-Äquivalent, Verwendung von Lachgas, Verwendung von Muskelrelaxans und Beatmungsdruck sind nicht überraschend.^{48 49 50}

Auffallend ist vielmehr, dass die meisten unserer anästhesiologischen Betrachtungen bzw. Überlegungen, wie beispielsweise druck- versus volumenkontrollierte Beatmung, PEEP (*positive end expiratory pressure*), Beatmungsverfahren usw. keinen protektiven Einfluss bei der Entstehung von Hypoxämien in unserem stichprobenartigen Patientenkollektiv zeigen. Allerdings sollte hier beachtet werden, dass die Zahl an Patienten mit Hypoxämie bei einem cut-off Wert mit einer Sättigung (SpO_2) < 85% zu gering ist, um einen positiven Einfluss anderer Faktoren allgemein auszuschließen, so dass zu diesem Zwecke noch weitere Datenerhebungen angezeigt sind.

Der wichtigste Faktor für die Vorhersagbarkeit postoperativer Hypoxämien scheint die präoperative Sauerstoffsättigung zu sein. Sowohl bei der Betrachtung von Hypoxämien, als auch bei Fokussierung auf große Sauerstoffsättigungsdifferenzen zwischen prä- und postoperativ gemessenen Werten, stellten sich vor allem Patienten mit eingeschränkter respiratorischer Funktion als besonders gefährdet heraus.

4.4 Diskussion der 7 als relevant identifizierten Risikofaktoren für das Auftreten von Abfällen der Sauerstoffsättigung (Sättigungsdifferenz)

In einer zweiten Datenanalyse wurde versucht festzustellen, bei welchen Patienten ein besonders starker Abfall der Sauerstoffsättigung erfolgt. Auch diese Analyse zeigte univariat Risikofaktoren, welche erneut einer Regressionsanalyse unterzogen wurden. In dieser linearen Regressionsanalyse wurde, neben den schon bekannten Risikofaktoren einer Hypoxämie aus der ersten Analyse, ein abdominal chirurgischer Eingriff als signifikanter Risikofaktor festgestellt. Muskelrelaxantien waren in dieser Analyse allerdings nicht signifikant.

Überraschenderweise zeigte sich auch für diese Analyse die präoperative Ausgangssättigung als signifikanter Einflussfaktor. Um zu klären, warum die präoperative Sauerstoffsättigung den Sauerstoffabfall beeinflusst, analysierten wir verschiedene Grenzen. Wir konnten zeigen, dass die präoperative Sauerstoffsättigung SpO_2 zwar einen generellen Einfluss auf eine potentielle, postoperative Hypoxämie hat, aber dieser bei einem Sauerstoffsättigungsabfall von >7% nicht mehr signifikant ist.

Gleichzeitig zeigte sich bei graphischer Auswertung eine hohe Ausgangssättigung als Risikofaktor für einen großen Sauerstoffsättigungsabfall. Dies würde bedeuten, dass Patienten mit einer guten Ausgangslage besonders stark gefährdet wären, postoperativ stark zu entsättigen. Auf den ersten Blick verwundert dieses Ergebnis, bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass damit nicht gleichzeitig eine höhere Gefährdung dieser Patienten für eine Hypoxämie gegeben ist. Es handelt sich somit um einen Pseudorisikofaktor.

Je größer die Ausgangssättigung eines Patienten, desto wahrscheinlicher ist auch ein postoperativer Abfall derselben. Im Vergleich zur präoperativen Sättigung besteht bei diesen Patienten mit guter Ausgangssättigung aber auch eine größere Spanne, in der die Sättigung noch im akzeptablen, nicht hypoxämischen Bereich liegen kann, auch wenn die Differenz prä- postoperativ groß ist. Zum einen kann das Ergebnis damit erklärt werden, dass Patienten, die bereits eine niedrige Ausgangssättigung haben, besser an Zustände der Hypoxämie adaptiert sind und beispielsweise reaktiv die Sauerstofftransportkapazität durch Anstieg des Hämoglobins gesteigert ist. Somit zeigt bei diesen Patienten ein Sauerstoffmangel möglicherweise erst später Auswirkungen als bei solchen, die nicht an Hypoxämie gewöhnt sind. Weiterhin könnte hier eine fragliche Sorglosigkeit bei der Narkoseführung bei relativ gesunden Patienten gegenüber erhöhter Aufmerksamkeit bei Risikopatienten stehen.

4.4.1 Risikofaktor „abdominal- chirurgischer Eingriff“

In der zweiten Analyse wurde ein abdominal- chirurgischer Eingriff als relevanter Risikofaktor identifiziert. Dies könnte damit zusammenhängen, dass bei solchen Eingriffen z.B. mehr Muskelrelaxans und Opioide eingesetzt werden, als bei peripheren, z.B. orthopädischen Operationen. Diese begünstigen bei einem postoperativen Überhang eine Abflachung der Atmung und können so auch Hypoxämien begünstigen. Erstaunlich ist jedoch, dass Muskelrelaxansgabe in dieser Analyse als nicht relevant eingestuft wurde.

Weiterhin könnten laparoskopische Operationen eine schlechtere Sauerstoffsättigung nach einer Operation fördern. Die Luft, die zur besseren Sicht in den Bauchraum eingebracht wird, kann zu einer Kompression der Lungen von abdominal führen und damit die Belüftungssituation verschlechtern.

4.5 Fazit

Alles in allem sollte das Hauptaugenmerk präoperativ auf eine gute anamnestische Beurteilung jedes einzelnen Patienten gelegt werden.

Unseren Daten zufolge gibt es keine Veränderung in den OP- Standards, die bei genereller Beachtung bekannter Risikofaktoren eine Verbesserung der Sättigung im betreffenden wahllosen Patientenkollektiv bewirkt.

Die Gefahr einer postoperativ auftretenden Hypoxämie ist grundsätzlich groß. Dies impliziert, dass die Patienten nach Vollnarkosen beobachtet und so schnell wie möglich mit Sauerstoff versorgt werden sollten. Patienten mit niedriger präoperativer Sauerstoffsättigung SpO₂ sollten besonders umsichtig behandelt werden.

Wenn mehrere der genannten Risikofaktoren bei einem Patienten gleichzeitig vorkommen - wie zum Beispiel eine niedrige präoperative Sättigung, ein hoher BMI, ein abdominal-chirurgischer Eingriff und möglicherweise dazu großzügige Opioidgabe während der Operation- sollte der Anspruch sein, die technische Überwachung des Patienten und eine Sauerstoffapplikation bereits während des Transportes zum Aufwachraum zu gewährleisten.

Werden oben genannte Basisfaktoren vom Anästhesisten berücksichtigt, wird das Risiko für postoperativ auftretende Hypoxämien sinken und die Patientensicherheit steigen.

5. Zusammenfassung

Hypoxämien sind eine häufig auftretende Komplikation nach Operationen in Allgemeinanästhesie. Das Auftreten von Hypoxämien wurde bereits in zahlreichen Studien betrachtet und eine Reihe von Risikofaktoren herausgestellt. Diese wurden bislang nie in einem größeren Patientenkollektiv verifiziert und außerdem blieb unklar, ob diese Risikofaktoren auf die in Marburg operierten Patienten übertragbar sind. Weiterhin galt es zu untersuchen, wie häufig in Marburg postoperativ Hypoxämien auftreten, und ob es präoperativ möglich ist, gefährdete Patienten z.B. mit Hilfe eines Scores zu identifizieren.

Um dies zu untersuchen wurde eine nicht-randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt. Mittels eines Datensatzes von 960 Patienten konnten in statistischen, univariaten Analysen (χ^2 -Test/ Fisher's exact test/ Mann-Whitney- U-Test) 18 potentiell relevante Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Hypoxämien herausgestellt werden, von denen sich in einer darauf folgenden statistischen, stufenweisen Regressionsanalyse 7 Einflussgrößen als relevant herausstellten:

Präoperativ niedrige Sauerstoffsättigung SpO_2 , hoher intraoperativer Beatmungsdruck, hohes Lebensalter, hoher Body-Mass-Index, Verwendung von N_2O , Menge an verwendetem Opioid- und Relaxans-Äquivalent.

Die Inzidenz postoperativ nach Vollnarkose auftretender Hypoxämien ($SpO_2 < 90\%$) betrug im vorliegenden Datensatz 17% (95% KI: 14,7%- 19,5%).

In einer zweiten Analyse wurden Risikofaktoren für die überproportional starke Verschlechterung der Sauerstoffsättigung verglichen mit dem Ausgangswert identifiziert. Diese waren im Wesentlichen dieselben wie für das allgemeine Auftreten von postoperativen Hypoxämien. Die Verwendung von Muskelrelaxantien stellte in dieser Analyse jedoch keinen statistisch relevanten Risikofaktor dar, dafür zeigte sich aber ein abdominal-chirurgischer Eingriff als begünstigende Variable für große Sauerstoffsättigungsdifferenzen.

Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass der Anästhesist durch eine gute Anamnese und klinische Beurteilung bereits präoperativ gefährdete Patienten identifizieren und somit das Auftreten von Hypoxämien vermieden werden kann, indem z.B. gefährdete Patienten unter Sauerstoffgabe zum Aufwachraum transportiert werden.

6. Literaturverzeichnis

- Alexander JI, Spence AA, Parikh RK, Stuart B** [10]
The role of airway closure in postoperative hypoxemia
Br J Anesth 1973; 45: 34-9
- Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K** [43]
Variability in the American society of Anaesthesiologists Physical Status Classification Scale
AANA J 2003; Vol. 71(4): 265-274
- Bay J, Nunn JF, Prys- Roberts C** [9]
Factors influencing arterial PO₂ during recovery room anesthesia
Br J Anesth 1968; 40: 398-406
- Bletz C, Markstaller K, Karmrodt J, et al** [13]
Quantification of atelectases in artificial respiration: spiral-CT versus dynamic single-slice CT
Rofo. 2004;176:409-416.
- Brown L, Purcell G, Traugott F** [22]
Hypoxaemia during postoperative recovery using continuous pulse oximetry
Anaesth Intensive Care. 1990;18:509-516.
- Campbell R, Davis B** [19]
Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation: does it matter?
Respir Care. 2002;47:416-424; discussion 424-416.
- Capers TH** [21]
Pulmonary hyaline membrane formation in the adult: a clinico- pathological study
Amer J Med 1961; 31: 701-710
- Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW** [3]
Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia:
a closed claims analysis of predisposing factors
Anesthesiology 1988; 68:5-11
- Collett D** [55]
Modelling Binary Data
Chapman & Hall, London 1991
- Collet F, Mallart A, Bervar JF, Bautin N, Matran R, Pattou F, Romon M, Perez T** [44]
Physiologic correlates of dyspnea in patients with morbid obesity.
Int J Obes (Lond). 2007 Apr;31(4): 700-6.
- Dahan A, Teppema L** [26]
Influence of low-dose anesthetic agents on ventilatory control: where do we stand?
Br J Anesth 1999;83:199-201

- Daley M, Norman P, Colmenares M, Sandler A** [24]
Hypoxaemia in adults in the post-anaesthesia care unit
Can J Anaesth. 1991;38:740-746.
- Don HF, Wahba WM, Craig CB** [8]
Airway closure, gas trapping, and the functional residual capacity during anesthesia
Anesth 1972; 36:533-39
- Draper NR, Smith H** [53]
Applied regression analysis
1998 Wiley, New York, Third edition
- Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G** [18]
Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats
Am Rev Resir Dis 1985; 132:880-884
- Ezri T, Szmuk P** [39]
Pulse oxymeters and onchomycosis
Anesthesiology 1992; 76: 153-154
- Georg J, Hornum I, Mellempgaard K** [7]
The mechanism of hypoxemia after laparotomy
Thorax 1967; 22:382-86
- George J, Nair L, Dhara S** [20]
Postoperative hypoxaemia during transport and in the recovery area
Ann Acad Med Singapore. 1995;24:807-811.
- Hartung J, Elpelt B, Klösener KH** [51]
Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik
Oldenbourg Verlag, München 1995; 10. Auflage
- Henig N, Pierson D** [6]
Mechanisms of hypoxemia
Respir Care Clin N Am. 2000;6:501-521.
- Hodgev VA, Kostianev SS** [49]
Maximal inspiratory pressure predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a five-year follow-up.
Folia Med (Plovdiv). 2006; Vol. 48(3-4): 36-41.
- Hudes E, Marans H, Hirano G, Scott A, Ho K** [11]
Recovery room oxygenation: a comparison of nasal catheters and 40 per cent oxygen masks
Can J Anaesth. 1989;36:20-24.
- Hutton P, Clutton- Brock T** [40]
The benefits and pitfalls of pulse oximetry
Br Med J 1993; 307:457-453

- Janssens JP, Pache JC, Nicod LP** [47]
Physiological changes in respiratory function associated with aging
Eur. Respir. J. 1999; Vol. 13(1): 197-205
- Jay GD, Hughes L, Renzi FP** [36]
Pulse oxymetry is accurate in acute anemia from hemorrhage
Ann Emerg Med 1994; 24: 32-35
- Johnson PA, Bihari DJ, Raper RF, et al.** [32]
A comparisor between direct and calculated oxygen saturation in intensive care
Anesth Intensive Care 1993; 9: 237-240
- Johnson SM, Kinney ME, Wiegel LM** [50]
Inhibitory and excitatory effects of (micro)-, (delta)- and (kappa)- opioid receptor activation on breathing in awake
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008; Vol. 295(5): R1599-612.
- Karow T, Lang- Roth R** [42]
„Pharmakologie und Toxikologie“
Karow 2007; S. 510-520 und S. 553- 566
- Kest B, Sarton E, Dahan A** [56]
Gender differences in opioid- mediated analgesia: animal and human studies
Anesth 2000; 93: 539- 547
- Lehmann E** [52]
Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks
Holden-Day, Inc. San Francisco, 1975
- Mardirossian G, Schneider R** [31]
Limitations of pulse oximetry
Anesth Prog. 1992;39:194-196
- Marino PL, Taeger K** [30]
Das ICU- Buch: Praktische Intensivmedizin
Urban und Fischer Verlag 2002, 3. Auflage
- Mellmann J, Trentz O, Hempelmann G, Stender H, Oestern H, Trentz O** [16]
Roentgenographic pulmonary findings in long term ventilated multiple trauma patients (author's transl)
Unfallchirurgie. 1981;7:122-128.
- Mergoni M, Rossi A** [48]
Physiopathology of acute respiratory failure in COPD and asthma
Minerva Anesthesiol. 2001; Vol. 67(4):198-205.
- Moller J, Jensen P, Johannessen N, Espersen K** [1]
Hypoxaemia is reduced by pulse oximetry monitoring in the operating theatre and in the recovery room
Br J Anaesth. 1992;68:146-150.

- Moller JT et al** [23]
Hypoxemia in the postanesthesia care unit- an observer study
Anesthesiology 1991; 38:740-746
- Nahum A, Burke W, Ravenscraft S, et al** [15]
Lung mechanics and gas exchange during pressure-control ventilation in dogs.
Augmentation of CO2 elimination by an intratracheal catheter
Am Rev Respir Dis. 1992;146:965-973.
- Pace NL** [45]
Independent Predictors from Stepwise Logistic Regression May Be Nothing More than
Publishable P Values
Anaesthesia-Analgnesia 2008, Vol.107(6): 1775-1778
- Park Ridge, IL** [34]
Standards for intraoperative monitoring
American Society of Anesthesiologists, 1991;18
- Park Ridge, IL** [35]
Standards for post- anesthesia care.
American Society of Anesthesiologists, 1990
- Pierce EC, Cooper JB** [4]
Analysis of anesthetic mishaps.
Int Anesthesiol Clin 1984;22:1-16
- Renz- Polster H** [41]
Basislehrbuch Innere Medizin
Urban und Fischer Verlag 2004; S. 844- 848, 484-485
- Ries AL, Prewitt LM, Johnson JJ** [37]
Skin color and ear oxymetry
Chest 1989; 96:287-290
- Von Roewer N** [57]
Taschenatlas der Anästhesie
2008 Thieme
- Rosenberg-Adamsen S, Lie C, Bernhard A, Kehlet H, Rosenberg J** [28]
Effect of oxygen treatment on heart rate after abdominal surgery
Anesthesiology 1999;90:380-384.
- Rossaint R, Werner C, Zwissler B** [46]
„Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin“
Springer – Verlag; 2008, XXII, Chapter 32; S.579-592
- Rubin AS** [38]
Nail polish color can affect pulse oxymeter saturation
Anesthesiology 1988; 68: 825
- Russell GB, Graybeal JM** [2]

Hypoxemic Episodes of Patients in a Postanesthesia Care Unit
Chest 1993; 104; 899-903

- Sarton E, Romberg R, Nieuwenhuijs D, et al** [25]
The effect of anesthetics on control of respiration
Anaesthesist. 2002;51:285-291.
- Siegenthaler W** [5]
Siegenthalers Differentialdiagnose
-Innere Krankheiten vom Symptom zur Diagnose-
2005; S. 502-503
- Smith DC, Crul JF** [54]
Early postoperative Hypoxia during Transport
Br J Anesth 1988; 61: 625-627
- Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H** [14]
Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: Effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure.
Anesth 1987; Vol:66: 157-67
- Wahr IA, Tremper KK** [33]
Noninvasive oxygen monitoring techniques
Crit Care Clin 1995; 11: 199-217
- Weber Carstens S, Lohbrunner H, Kaisers U** [17]
Lungenprotektive Strategien zur Therapie des ARDS
Intensivmed 1999; 36: 677-693
- Weiskoff R, Gabel R** [27]
Depression of ventilation hypoxia in man
J Appl Physiol. 1975;39:911-915.
- White PF** [29]
Criteria for fast-tracking outpatients after ambulatory surgery
J Clin Anesth 1999; 11: 78-79
- Witschel H, Schulz E** [12]
Pulmonary lesions associated with artificial ventilation
Z Rechtsmed. 1970;67:329-341.

7. Anhang

7.1 Zusatzmaterial

7.1.1 Aldrete Score (modifiziert nach White)

Kriterium	Punkte	Befund
Vigilanz	2	Wach und orientiert
	1	Durch Ansprache erweckbar
	0	Keine Reaktion auf Ansprache
Körperliche Aktivität	2	Bewegt alle 4 Extremitäten auf Aufforderung
	1	Bewegt 2 Extremitäten auf Aufforderung
	0	Bewegt keine der Extremitäten
Hämodynamische Stabilität	2	RR +/- 15%
	1	RR +/- 15-30%
	0	RR > +/- 30%
Respiratorische Stabilität	2	Patient kann tief durchatmen
	1	Tachypnoe mit ausreichendem Hustenstoß
	0	Dyspnoe mit unzureichendem Hustenstoß
Arterielle O ₂ - Sättigung	2	>90% unter Atmung von reiner Raumluft
	1	Unter Sauerstoff für Sättigung >90% zyanotisch
	0	Sättigung <90% mit Sauerstoff
Postoperative Schmerzen	2	Schmerzfrei
	1	Leichte Schmerzen
	0	Starke Schmerzen
Übelkeit/Erbrechen	2	Keine Übelkeit
	1	Übelkeit ohne Erbrechen
	0	Starkes Erbrechen

7.1.2 Pulsoxymetrie

$$S_pO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb}$$

HbO₂: Konzentration des mit O₂ beladenen Hämoglobins

Hb: Konzentration des Hämoglobins, dessen Transportplätze für O₂ noch frei sind

Der Sensor hat auf der einen Seite zwei in einem definierten (Infra-)Rot-Bereich (s. u.) leuchtende Lichtquellen, auf der anderen einen Fotosensor. Durch die unterschiedliche Färbung des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins entsteht für das durchstrahlende

Rotlicht eine unterschiedliche Absorption, die der Fotosensor misst. Über den Clip oder Klebesensor wird neben der Sättigung auch der Puls in den Kapillaren erfasst.

Gemessen werden drei Werte, die Absorption des Lichts im 660 nm-Bereich, im 940 nm-Bereich und –„zum Tarieren“ - ohne die Strahlung der Messlichtquellen, nur mit Umgebungslicht. Die unterschiedliche Absorption des Lichtes ergibt eine Differenz.

Die Messung erfasst das pulsierend durchströmende Blut und nicht das Gewebe und die Gefäße. Anhand eines Vergleichs des Messergebnisses mit einer Referenztablelle ermittelt ein Überwachungsmonitor, welcher prozentuale Anteil der roten Blutkörperchen gesättigt ist. Übliche Werte liegen beim Gesunden zwischen 96% und 100%.

7.2 Theorie der angewandten graphischen und statistischen Verfahren

7.2.1 Boxplots

Boxplots dienen der graphischen Darstellung von Verteilungen einer bestimmten Variablen. Die unteren und oberen Grenzen der Boxen repräsentieren die unteren und oberen Quartile. Als unteres Quartil oder auch 25%-Quantil bezeichnet man denjenigen Wert für den gilt, dass $0.25 \cdot n$ Beobachtungswerte kleiner oder gleich und $n \cdot (1 - 0.25)$ Beobachtungswerte größer sind. Analog sind $0.75 \cdot n$ Beobachtungswerte kleiner oder gleich und $n \cdot (1 - 0.75)$ größer als das obere Quartil bzw. das 75%-Quantil, wobei n die Anzahl der Beobachtungen ist.⁵¹ Die Länge der Box, d.h. die Differenz aus oberem und unterem Quartil, entspricht dem Interquartilsbereich. Damit enthält eine Box die mittleren 50% der Werte. Die Länge der Box lässt somit Aussagen über die Streuung der Beobachtungswerte zu. Die Linie in der Box gibt die Lage des Medians wieder, der dem 50%-Quantil entspricht. Zusätzlich ist mit einem Plus der Mittelwert gekennzeichnet. Die von den Boxen ausgehenden Linien (sog. Whiskers) reichen jeweils bis zum letzten Wert, der noch im Bereich vom 1.5-fachen des Interquartilsabstandes (Abstand zwischen unterem und oberem Quartil) außerhalb der Box liegt. Die Länge der Linien ist ebenfalls ein Maß für die Streuung der Beobachtungswerte. Ausreißerwerte außerhalb der Linien werden einzeln markiert.⁵¹

7.2.2 Mann-Whitney U-Test

(WILCOXON-Rangsummentest)

Der WILCOXON-Rangsummentest eignet sich zum Vergleich der Verteilungsfunktionen zweier Stichprobenvariablen mit mindestens ordinalem Messniveau hinsichtlich von Lageunterschieden. Annahmen bei der Durchführung dieses Test sind die Unabhängigkeit der Stichprobenvariablen X_1, \dots, X_m , Y_1, \dots, Y_n und dass X_1, \dots, X_m und Y_1, \dots, Y_n stetige Verteilungsfunktionen F bzw. G besitzen. Zur Berechnung der Teststatistik vereinigt man zuerst die beiden Stichproben und sortiert sie der Größe nach. Diesen Werten werden danach ihre Ränge zugeordnet, d.h. jedem Wert wird die Anzahl der Werte, die kleiner oder gleich ihm selbst sind, zugeordnet. Treten Bindungen auf, d.h. gibt es n_i Beobachtungen mit der gleichen Ausprägung z_i , so werden Durchschnittsränge vergeben.

Für die Teststatistik W werden nun die Ränge einer der Stichproben zusammengezählt. Ist der Wert hinreichend klein bzw. hinreichend groß unter Berücksichtigung der jeweiligen Fallzahlen m und n , so bedeutet das, dass die Ränge dieser Stichprobe tendenziell kleiner bzw. tendenziell größer als die der anderen sind, was auf einen systematischen Unterschied zwischen den beiden Beobachtungsreihen schließen lässt.

Formal ergibt sich somit folgendes Testproblem:

$$H_0: F(z) = G(z) \text{ vs. } H_1: F(z) \neq G(z)$$

Die Teststatistik W ist wie folgt definiert:

$$W = \sum_{i=1}^N R(X_i),$$

wobei $R(X_i)$ die Ränge der X_i in der zusammengefassten und geordneten Stichprobe sind.

Die Nullhypothese H_0 wird verworfen, falls W groß genug ist, d.h. falls $W \geq c$, mit dem kritischen Wert c . Für c gilt bei Vorliegen der Nullhypothese H_0 und dem Testniveau α :

$$P_{H_0}(W \geq c) = \alpha. \text{ }^{52}$$

7.2.3 Der χ^2 -Test auf Unabhängigkeit von r Messreihen

Liegen in r Messreihen nominal skalierte Größen vor, so kann man die Daten mit Hilfe der Kontingenztafelanalyse bearbeiten. Der χ^2 -Test ist ein Testverfahren, bei dem geschätzte erwartete Häufigkeiten mit tatsächlich beobachteten Häufigkeiten verglichen werden. Die zugrunde liegende Kontingenztafel hat dabei folgende Gestalt:

	Ausprägung 1	Ausprägung 2	...	Ausprägung s	Summe
Messreihe 1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1s}	$n_{1.}$
Messreihe 2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2s}	$n_{2.}$
...
Messreihe r	n_{r1}	n_{r2}	...	n_{rs}	$n_{r.}$
Summe	$n_{.1}$	$n_{.2}$...	$n_{.s}$	n

In den Zellen der Kontingenztafel stehen die beobachteten Häufigkeiten. Diesen absoluten Häufigkeiten n_{ij} entsprechen die unbekannt erwarteten Häufigkeiten m_{ij} , die sich durch Multiplikation der Gesamtsumme n und der Wahrscheinlichkeit p_{ij} , dass man die i-te Meßreihe und die j-te Ausprägung beobachtet, berechnen. Die m_{ij} lassen sich schätzen durch

$$m_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n} ,$$

Unter der Unabhängigkeitshypothese, oder auch Homogenitätshypothese, $H_0: p_{ij}=p_{i.}p_{.j}$ ist die Teststatistik

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(n_{ij} - m_{ij})^2}{m_{ij}}$$

$\chi^2_{(r-1)(s-1)}$ -verteilt. Ist der Wert der Teststatistik größer als das entsprechende $(1-\alpha)$ -Quantil der χ^2 -Verteilung, so wird die Nullhypothese abgelehnt.⁵¹

7.2.4 Fishers exakter Test

Fishers exakter Test ist eine exakte Methode zur Überprüfung der Unabhängigkeit in einer Vierfelder-Tafel.⁵¹ Er bietet vor allem für kleine Stichprobenumfänge eine Alternative zu den asymptotischen Tests, wie z.B. dem χ^2 -Test, kann aber auch bei großen Stichprobenumfängen angewendet werden.

Gegeben sei folgende Vierfelder-Tafel mit den empirischen Häufigkeiten n_{ij} :

	Merkmal A = nein	Merkmal A = ja	Σ
Merkmal B = nein	n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
Merkmal B = ja	n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
Σ	$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

bzw. die entsprechende Vierfelder-Tafel mit den theoretischen Wahrscheinlichkeiten p_{ij} :

	Merkmal A = peip	Merkmal A = ja	Σ
Merkmal B = peip	p_{11}	p_{12}	$p_{1.}$
Merkmal B = ja	p_{21}	p_{22}	$p_{2.}$
Σ	$p_{.1}$	$p_{.2}$	p

Das Testproblem zur Überprüfung der Unabhängigkeit der beiden Merkmale A und B lautet:

$$H_0: p_{11} = p_{1.} \cdot p_{.1} \text{ gegen } H_1: p_{11} \neq p_{1.} \cdot p_{.1}$$

Unter Annahme der Unabhängigkeit, d.h. der Nullhypothese H_0 folgt die Teststatistik $T = n_{11}$ einer hypergeometrischen Verteilung $H(n, n_{1.}, n_{.1})$, so dass die Quantile der hypergeometrischen Verteilung zur Testentscheidung herangezogen werden können.⁵¹

7.2.5 Lineare Regression und Methode der kleinsten Quadrate

Mit dem linearen Regressionsmodell lässt sich ein linearer Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen y und ein oder mehreren unabhängigen Variablen beschreiben. Ein einfaches lineares Regressionsmodell ist wie folgt definiert:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$$

Hängt die abhängige Variable y von mehreren unabhängigen Variablen X ab, dann spricht man von einer multiplen linearen Regression. Das lineare Regressionsmodell für $k=1, \dots, m$ unabhängige Variablen ist definiert durch:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m + \varepsilon$$

oder in Matrixschreibweise:

$$y = X\beta + e$$

Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate lassen sich die Regressionskoeffizienten schätzen. Bei der Anpassung einer Funktion an Beobachtungswerte sollen die Parameter so gewählt werden, dass sich eine bestmögliche Approximation der Funktion an die Daten ergibt. Bei der Methode der kleinsten Quadrate werden daher die Fehlerquadrate minimiert, d.h. allgemein:

$$S(\beta) = \sum_{i=1}^n \{y_i - f(\beta, x_i)\}^2 .$$

Wird ein lineares Modell angepasst, also $y = X\beta + e$, dann werden die Fehlerquadrate

$$e'e = (y - X\beta)'(y - X\beta) = y'y - 2\beta'X'y + \beta'X'X\beta$$

zunächst partiell nach x_i differenziert. Setzt man das daraus resultierende Ergebnis gleich Null ergibt sich ein System von Normalgleichungen

$$(X'X)b = X'y .$$

Falls X vollen Rang hat, dann ist die Lösung eindeutig und lautet wie folgt:

$$b = (X'X)^{-1} X'y .^{53}$$

7.2.6 Die logistische Regression

7.2.6.1 Das logistische Modell

Nimmt die Zielvariable in einer Regression Werte zwischen $-\infty$ und $+\infty$ an, so ist es möglich, über die multiple lineare Regression zu Aussagen über den Erwartungswert der Zielvariablen Y in Abhängigkeit der Regressoren X_1, \dots, X_m zu gelangen. Hat man jedoch eine binäre Zielvariable vorliegen (zum Beispiel $Y=1$ bedeutet 'krank' und $Y=0$ 'gesund'), so ist dieses Modell nicht geeignet, da sich für die Schätzung von

$$p := P(Y=1 | X_1, \dots, X_m) = P(Y=1 | X_1=x_1, \dots, X_m=x_m)$$

auch Werte außerhalb von $[0,1]$ einstellen können. Hierbei sind die x_i die Realisationen der X_i .

Nimmt man an diesem p die Logit-Transformation

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p},$$

vor (Collett, S. 56ff), so nimmt diese Funktion von p sämtliche reellen Werte an, und man kann nun wieder einen multiplen Regressionsansatz rechtfertigen:

$$\text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_m X_m.$$

Durch Auflösung dieser Gleichung nach p gelangt man zu dem Ausdruck

$$p = P(Y=1 | X_1 = x_1, \dots, X_m = x_m) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_m x_m}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_m x_m}}.$$

Die rechte Seite der Gleichung ist die Verteilungsfunktion der logistischen Verteilung. Modelliert wird also die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses $Y=1$ in Abhängigkeit der gegebenen Regressoren unter der Annahme, dass $\text{logit}(p)$ durch einen linearen Ansatz beschreibbar ist.

Sind einige Variablen bzw. Regressoren nominal oder ordinal skaliert, so ist es nicht sinnvoll, sie wie numerische Variablen im Modell zu behandeln. Um sie in das Modell aufzunehmen, müssen vorher sogenannte Dummy-Variablen definiert werden. Besitzt eine Variable k Kategorien, so werden zu ihrer Kodierung $k-1$ Dummy-Variablen benötigt. Die Dummy-Variablen nehmen im Fall der Kodierung zu einer Bezugsgruppe nur die Werte 0 und 1 an. In Tabelle 1 ist dies an einem Beispiel dargestellt. Dabei ist X eine kategoriale Zufallsvariable, die die Werte 1 bis 4 annehmen kann.

Tabelle 1: Kodierung der Dummy-Variablen D_1, D_2, D_3 zur Bezugsgruppe $X=1$

	D_1	D_2	D_3
$X=1$	0	0	0
$X=2$	1	0	0
$X=3$	0	1	0
$X=4$	0	0	1

Der lineare Regressionsansatz des $\text{logit}(p)$ sieht dann bei dieser einzelnen kategorialen Einflussvariablen folgendermaßen aus:

$$\text{logit}(p) = \beta_0 + \sum_{j=1}^3 \beta_j D_j$$

und entsprechend komplexer bei weiteren kategorialen und stetigen Einflussvariablen.

7.2.6.2 Schätzen der Parameter

Die Parameter im logistischen Modell werden mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode bestimmt. Die Likelihoodfunktion gibt für die Parameter β_0, \dots, β_m die bedingte Wahrscheinlichkeit an, dass sich in der Stichprobe die beobachtete Kombination von $Y=1$ und $Y=0$ ergibt. Unter der Annahme, dass die Beobachtungen stochastisch unabhängig sind, ergibt sich für die Likelihoodfunktion der folgende Ausdruck:

$$L_X(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_m) = \prod_{i=1}^n P(Y = y_i | X_{1i} = x_{1i}, \dots, X_{mi} = x_{mi})$$

$$= \prod_{y_i=1} \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}} \cdot \prod_{y_i=0} \left(1 - \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}} \right).$$

Zur Vereinfachung kann man diesen Ausdruck noch logarithmieren. Zu Schätzern für die Parameter gelangt man, indem man die Likelihoodfunktion maximiert. Dies ist allerdings nur numerisch durchzuführen.

7.2.6.3 Interpretation der Parameter

Aus dem linearen Regressionsansatz des $\text{logit}(p)$ erhält man durch Exponenzieren:

$$\frac{p}{1-p} = \exp(\beta_0) \cdot \exp(\beta_1 X_1) \cdot \dots \cdot \exp(\beta_m X_m),$$

woraus die Einflüsse der Parameter deutlich werden. Die linke Seite der Gleichung wird Odds genannt. Der Odds ist das Verhältnis von Erfolgswahrscheinlichkeit ($Y=1$) zur Misserfolgswahrscheinlichkeit ($Y=0$). Da die Dummy-Variablen im Falle der Kodierung zu einer Bezugsgruppe nur die Werte 0 und 1 annehmen können, ist die Interpretation ihrer Parameter recht einfach. $\exp(\beta_i)$ ergibt den Faktor, um den sich der Odds bei Vorliegen der Kategorie i im Vergleich zur Bezugskategorie verändert, also dem Verhältnis des Odds der Kategorie i und des Odds der Bezugskategorie. Dieses Verhältnis wird Odds-Ratio genannt.

Eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, zu einer der beiden Gruppen zu gehören, erhält man aus dem Zusammenhang:

$$p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_m x_{mi}}}, i = 1, \dots, n$$

Lebenslauf

(für die Online-Ausg. entfernt)

7.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Aumüller, Basler, Baum, Behr, Berger, Bien, Boudriot, Cetin, Czubayko, Daubt, Donner-Banzhoff, Eilers, El-Sheik Feuge, Gerdes, Görg, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hasilik, Herrmann-Lingen, Hilt, Höffken, Hoyer, Jungclas, Kalinowski, Kill, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Krones, Kuhlmann, Lang, Lenz, Leonardt, Lill, Löffler, Lohoff, Lorenz, Löw, Maier, Maisch, Mandrek, Mittag, Moll, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Plant, Rausch, Remschmidt, Renz, del Rey, Richter, Röhm, Rothmund, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schrader, Seitz, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Weiler, Wennemuth, Werner, Westermann, Wulf

7.5 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Eberhart möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und prompte Korrektur dieser Arbeit.

Herrn Dr. Aust danke ich für die Betreuung und die Unterstützung bei allen Fragen rund um die Arbeit.

Herrn Arndt möchte ich danken für die Mithilfe beim Erstellen der Datenbank.

Ich danke Frau Gudrun Eisenhardt und allen Schwestern und Pflegern im Aufwachraum, die mich während der Datenaufnahme unterstützt haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonders danken möchte ich außerdem Frau Corinna Miede, die mir bei allen Fragen rund um Statistik, Grafiken und Berechnungen zur Seite stand.

Meiner Familie danke ich für ihre Geduld, die moralische, seelische und finanzielle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotionszeit.