

Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens

Anatomical and pathophysiological basics of postoperative nausea and vomiting

A. Mayr und H. Kerger

Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim (Direktor: Prof. Dr. K. van Ackern)

Zusammenfassung: Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind Begleiterscheinungen, die in den ersten 24 Stunden nach Operationen auftreten. Die Häufigkeit des Phänomens kann – bei großer Variabilität – bis zu 80% betragen und damit einen gewichtigen Faktor im Hinblick auf die Patientenbefindlichkeit darstellen. Ernsthafte Komplikationen treten weitaus seltener auf, können aber sowohl das Operationsergebnis als auch die Vitalfunktionen des Patienten nachhaltig beeinträchtigen.

Wenngleich die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge bisher nicht bekannt sind, soll im folgenden versucht werden, einige Grundlagen der Übelkeit und des Erbrechens darzustellen und mögliche prä-, peri- und postoperative Ursachen darzulegen.

Grundlagen der Übelkeit und des Erbrechens

Das Erbrechen ist ein physiologischer Schutzreflex, der den Körper vor der Aufnahme von toxischen Substanzen schützen soll. An dem Geschehen sind periphere wie auch zentral gelegene Detektoren, zentripetale Afferenzen, zentral gelegene Verarbeitungszentren sowie Efferenzen zu den Erfolgsorganen beteiligt.

Zu den peripheren Detektoren zählen die Sinnesorgane, wie Geruchssinn, Geschmack, Auge, Gehör und Gleichgewichtsorgan. Reize aus diesen Organen können im Sinne einer vorausgegangenen Konditionierung Nausea und Emesis erzeugen. Daß Übelkeit durch eine Reizung des Labyrinths im Mittelohr ausgelöst werden kann, läßt sich damit erklären, daß ein schwankender Gang vom Organismus als Vergiftungszeichen interpretiert wird und der Körper vor weiterer Giftresorption geschützt werden soll (26).

Weitere Afferenzen stellen Anteile des N. glossopharyngeus (Rachen, Zunge), sensible Teile des N. trigeminus (Mund, Auge) sowie sensible Teile des N. vagus (Kehlkopf, Schlund, äußerer Gehörgang) dar. Eine Reizung der jeweiligen Region, sei es durch ein

operatives Trauma oder manipulative Beeinträchtigung, wie z.B. im Rahmen der trachealen Intubation oder beim peroralen Absaugen, kann demnach Nausea und/oder Emesis auslösen.

Im Magen-Darm-Trakt sind vornehmlich Mechano- und Chemorezeptoren an der Entstehung von Nausea und Emesis beteiligt. Die Weiterleitung der Impulse zu den zentralen Verarbeitungszentren erfolgt über den N. vagus, wie im Tierversuch gezeigt werden konnte (15). Mechanorezeptoren in der Wand des Gastrointestinaltraktes kontrollieren dabei über Spindelensoren den Dehnungszustand der Hohlorgane. Kommt es durch eine gestörte Magen-Darm-Peristaltik (z.B. beim akuten Abdomen) oder durch Diffusion von Lachgas in das Lumen zu einem Dehnungsreiz über das gewohnte Maß hinaus, so entsteht Übelkeit.

Unter den Chemorezeptoren besitzen die Serotonin- und dabei hauptsächlich die Untergruppe der 5-HT₃-Rezeptoren für die Entstehung von Übelkeit eine besondere Bedeutung. 90% des im Organismus vorkommenden Serotonins ist in den enterochromaffinen Zellen des Intestinums gespeichert (27). Durch mechanische Manipulation und Irritation der Darmwand, wie z.B. im Rahmen eines chirurgischen Abdominal-eingriffes, durch Aufdehnung des Darmlumens infolge Lachgasdiffusion oder auch durch mechanische Passagehindernisse, wie beim Ileus, kann es zu einer Serotoninfreisetzung kommen. Die zugehörigen 5-HT₃-Rezeptoren befinden sich sowohl direkt im Darm als auch im Zentralnervensystem im Bereich der Area postrema und des Brechzentrums (dorsaler Vagus-kern, Ncl. tractus solitarii) (15). Eine direkte Injektion von 5-HT₃-Antagonisten in den Hirnstamm konnte im Tierversuch Erbrechen unterdrücken.

Als zentrale Schaltstellen sind die anatomisch faßbare Chemorezeptoretriggerzone (CTZ) und das funktionell faßbare Brechfunktionszentrum ausgemacht worden.

Die Chemorezeptoretriggerzone liegt in der Seitenwand des vierten Ventrikels. An ihrer Oberfläche finden sich Bindungsstellen für mehr als 40 Substan-

zen, wobei Dopamin (D_2)-, Serotonin ($5-HT_3$)-, Histamin- und Muskarinrezeptoren die für die Entstehung von Erbrechen wichtigsten Rezeptoren darstellen. Dabei weist die CTZ im Vergleich zum übrigen ZNS eine anatomische Besonderheit auf. Natürlicherweise wird sie von Liquor umspült, außerdem aber sind die die CTZ umgebenden Kapillaren fenestriert – d.h. die Porengröße ist um ein Vielfaches vergrößert und demnach können Moleküle bis zu einer Größe von 60.000 Dalton die Membran passieren. Dies ermöglicht funktionell eine Umgehung der Blut-Hirnschranke und somit ein rasches Screening von sowohl im Blut als auch im Liquor gelösten Stoffen (19).

Aber auch unspezifische Reize, wie hypotensive oder hypoxische Zustände, ein erhöhter intrakranieller Druck oder die hormonelle Zyklusphase der Frau können über direkte Stimulation der CTZ Erbrechen auslösen.

Das Brechfunktionszentrum, das topographisch in nächster Nähe zur CTZ liegt und auch funktionell eng mit ihm verbunden ist, besteht u.a. aus dem Ncl. tractus solitarii und dem Ncl. ambiguus. Es stellt die zentrale Koordinationsstelle des Brechreflexes dar. Hier enden die Afferenzen des N. vagus und des Vestibularsystems, es werden Reize aus höheren Zentren, wie dem Limbischen System und dem Cortex, verarbeitet und hier laufen die Impulse aus der CTZ ein. Die Informationen werden weiterverarbeitet, koordiniert und der komplexe Brechvorgang wird über die verschiedenen Efferenzen gesteuert, deren Hauptanteil der N. vagus ausmacht.

Der Ablauf des Brechvorgangs ist in drei Phasen gegliedert:

Der Nauseakomplex als Prodromalphase des Erbrechens ist gekennzeichnet von einem hohen Sympathiko- wie auch Parasympathikotonus. Klinische Zeichen sind ein ausgeprägtes Unwohlsein, Tachykardie, Blässe, Kaltschweißigkeit, vermehrte Salivation und eine Hypersekretion im Bereich der Luft- und Speisewege. Von Bedeutung ist dies vor allem für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da das Risiko von Arrhythmien, Myokardischämien, hyper- oder hypotensiven Entgleisungen deutlich zunimmt.

Dem Nauseakomplex folgt die vagal vermittelte duodenal – jejunale Retroperistaltik mit heftigen retrograden Kontraktionen des Jejunums (7). Ihre physiologische Bedeutung liegt in der Giftelimination aus dem Dünndarm, einer für die nachfolgende Würgephase optimalen Füllung des Magens sowie einer Absenkung des Magen-pH-Wertes, um die Ösophagusschleimhaut vor dem sauren Magensaft zu schützen.

In der Würgephase wird der Nahrungsbrei im Magen bei verschlossener Glottis unter hohem Druck hin- und hergeschaukelt, um einer optimale Durchmischung von flüssigen und festen Nahrungsbestandteilen zu gewährleisten.

Das normalerweise explosionsartig verlaufende Erbrechen selbst wird mit einer tiefen Inspiration bei verschlossener Glottis eingeleitet, der eine Ruhigstellung der Atmung in Mittelstellung folgt. Das

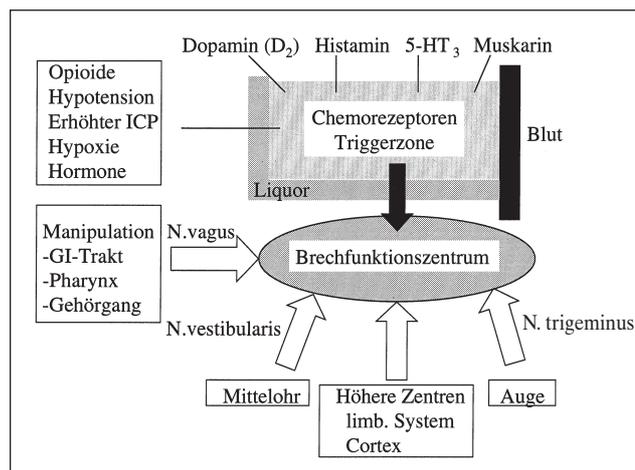


Abbildung 1: Anatomische Grundlagen von Nausea und Emesis (modif. nach Bardenheuer)

Zwerchfell ist durch die Inspiration tiefgestellt, was eine Öffnung des Hiswinkels zur Folge hat. Während sich die oberen Magenabschnitte und der Ösophagus relaxieren, kontrahiert sich das Antrum und durch eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes mittels der Bauchpresse kommt es zur Expulsion des Nahrungsbreies.

Im Verlauf des Brechvorgangs treten intraluminale Drücke bis zu 100 mm Hg auf. Bei starkem Erbrechen ist deshalb mit Blutungskomplikationen nach allgemein- oder plastisch-chirurgischen Eingriffen, Nahtdehiszenzen, Ösophaguseinrissen im Sinne von Mallory-Weiss-Läsionen oder eines Boerhaave-Syndroms sowie mit intraokulärer Hämatombildung zu rechnen.

Bei entsprechend vorerkrankten Patienten sollte man auch an die Risiken, die mit einer Erhöhung des intraokulären bzw. intrakraniellen Drucks einhergehen, denken.

Da die Patienten in der frühen postoperativen Phase durch Anästhetika noch sediert und die Schutzreflexe eventuell noch nicht voll ausgeprägt sind, kann es im Rahmen des postoperativen Erbrechens leicht zur Aspiration kommen.

Präoperative Ursachen

Die zu PONV prädisponierenden patientenabhängigen Faktoren sind vielfältig. Ausgehend von einer Gesamtinzidenz des PONV von 20 - 30%, sind große Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung zu finden. In der Altersgruppe von 0 - 1 Jahre ist lediglich mit einer Inzidenz von 5%, zwischen 1 - 5 Jahren von 20% (5), zwischen 6 - 16 Jahren von 34 - 51% (6,8) und bei allen Patienten älter als 17 Jahre von 20 - 30% (7) zu rechnen.

Frauen zeigen eine 2-3fach höhere Rate von PONV gegenüber Männern. Dabei scheint die Phase des Menstruationszyklus eine große Rolle zu spielen. Beattie et al. konnten zeigen, daß die Inzidenz innerhalb der ersten acht Tage des Zyklus am höchsten ist,

mit einem Peak am fünften Tag. Am 18. bis 20. Zyklus-tag traten in dieser Studie keine Übelkeit oder Erbrechen auf (4). *Fujii* et al. berichten, daß während der Menstruationsphase bei 72% der Frauen Übelkeit und Erbrechen auftraten, während diese Komplikation im Laufe des übrigen Zyklus lediglich bei 46% lag (5).

Auch zwischen Körpergewicht und PONV besteht eine positive Korrelation (9). Adipöse Patienten sequestrieren vermehrt lipophile Anästhetika im Fettgewebe, die sie nur langsam wieder abgeben, so daß auch postoperativ ein erhöhter Blutspiegel von Anästhetika vorliegt. Zudem neigen sie aufgrund der mechanischen Beeinträchtigung der intraabdominellen Statik häufiger zu gastrointestinalen Motilitätsstörungen und haben oft ein vergrößertes Magenvolumen. Es besteht eine Neigung zu gastroösophagealem Reflux, und oft sind schwierige anatomische Bedingungen im Bereich der Atemwege vorzufinden, so daß bei der Oxygenierung mittels Maske der Magen mit Luft insuffliert und zusätzlich gebläht wird (10).

Besteht eine individuelle Disposition zu PONV, bzw. sind Migräne oder Kinetosen in der Vorgeschichte bekannt, so zeigt sich ebenfalls ein 2-3fach erhöhtes Risiko des postoperativen Erbrechens.

Schlechte Erfahrungen mit Übelkeit nach einer Operation können bei vielen Patienten zu einer negativen Prägung im Sinne einer Pawlowschen Konditionierung führen. Die nachhaltigen Eindrücke, die diese Erlebnisse bei den Patienten hinterlassen, werden im Prämedikationsgespräch häufig als belastend geschildert.

Weitere Einflußfaktoren hinsichtlich des Risikos von PONV sind die Angst vor der Operation und der mit dem sehr ungewohnten Umfeld verbundene Stress (9). Dabei scheinen die freigesetzten Katecholamine durch alphaadrenerge Stimulation direkten Einfluß auf die Chemorezeptorentriggerzone zu nehmen. Die Folgen sind eine verstärkte Magensaftsekretion und eine gestörte Magen-Darm-Motilität. Besonders Kinder neigen dazu, angstbedingt Luft zu verschlucken mit entsprechender konsekutiver Überblähung des Magens und Reizung der Mechanorezeptoren.

Perioperative Ursachen

Es muß hier zwischen operations- und anästhesieabhängigen Faktoren unterschieden werden.

Für die Häufigkeit des Auftretens von PONV sind auf der operativen Seite primär die Art des Eingriffs, die Lokalisation und die Dauer der Operation zu nennen. Hierbei ist zunächst wichtig, ob der Patient laparoskopiert oder laparotomiert wird. Bei der laparoskopischen Technik wird das Peritoneum durch die Dehnung infolge der CO₂-Insufflation gereizt, bei „offenen“ Operationen am Abdomen ist die Freisetzung von Serotonin infolge der Manipulation am Darm bzw. die Reizung des N. vagus durch Zug am Mesenterium der Auslöser des Erbrechens. Die

Inzidenz bei gynäkologischen Laparoskopien liegt zwischen 30 und 77% und damit im Vergleich zu Laparotomien, die eine durchschnittliche Erbrechensrate von 70% aufweisen, geringfügig niedriger.

Widersprüchliche Aussagen gibt es über den Einfluß der Dauer des operativen Eingriffs. So konnten einige Autoren eine positive Korrelation zwischen Operationsdauer und Erbrechen zeigen (23), bei anderen Untersuchungen konnte hingegen kein Zusammenhang erkannt werden. (14).

Die Lokalität des Eingriffs hat jedoch großen Einfluß auf die Häufigkeit von PONV.

So sind Eingriffe im Rachenraum, wie z.B. Adenotonsillektomien, mit einer Erbrechensrate von bis zu 80% verbunden. Die Reizung des N. trigeminus bzw. des N. glossopharyngeus (12) als Ursache müssen dabei ebenso in Betracht gezogen werden wie eine Reizung von Chemorezeptoren in Ösophagus und Magen durch verschlucktes Blut (5, 12).

Eingriffe am Innenohr lassen über eine Reizung des Vestibularorgans, Operationen am äußeren Gehörgang infolge einer Irritation des N. vagus die Inzidenz von Erbrechen auf weit über 50% ansteigen.

Von anästhesiologischer Seite sind vornehmlich pharmakologische und mechanische Reize verantwortlich für die postoperative Übelkeit. Keinesfalls unterschätzen darf man jedoch die adäquate psychische Betreuung der Patienten in der Einleitungsphase. Im Vorbereitungsraum sollten eine ruhige Atmosphäre herrschen, dem Patienten genügend Aufmerksamkeit entgegengebracht werden, die notwendigen Überwachungsmaßnahmen erläutert werden und gegebenenfalls eine pharmakologische psychische Abschirmung erfolgen.

Auf möglichst geringe Manipulationen an der Rachenhinterwand bei der Intubation, beim peroralen Absaugen bzw. beim Einführen eines Güdel-Tubus ist zu achten, um Reizungen der entsprechenden sensiblen Nerven zu vermeiden. Auf die Probleme, die bei adipösen Patienten bzw. schwierigen Atemwegssituationen während der Maskenbeatmung auftreten können, wurde bereits hingewiesen. Sind Probleme im Sinne einer Luftinsufflation in den Magen aufgetreten, so sollte perioperativ zur Entlastung eine Magensonde gelegt werden.

Das genaue Ausmaß, in dem die Anästhetika selbst an der Entstehung des PONV beteiligt sind, läßt sich aufgrund der multifaktoriellen Genese des Geschehens nur sehr schwer abschätzen.

Für das Lachgas werden mehrere Faktoren diskutiert. Es diffundiert dreimal schneller in luftgefüllte Hohlräume, als die darin enthaltene Luft entweichen kann. Dies führt zu einer Distension der Hohlorgane und damit zur Reizung der Mechanorezeptoren im Gastrointestinaltrakt. Zum anderen kann das Lachgas auch in das Mittelohr diffundieren und dort durch entsprechende Reizung zu Übelkeit führen. Ein weiterer Grund, der diskutiert wird, ist die Katecholaminausschüttung durch Lachgas. Dies führt über eine Sympathikusaktivierung zu einer direkten Stimulation der CTZ (13, 14, 15, 16).

Tabelle 1: Möglichkeiten der PONV-Prävention

Präoperativ	Perioperativ	Postoperativ
Erfassung	Vermeidung von	Vermeidung von
– einer PONV-Anamnese	– Hyperkapnie	– Hyperkapnie
– der Zyklusphase bei Frauen	– Hypoxie	– Hypoxie
Pers. Betreuung des Pat.	– Hypertension	– Hypertension
Evtl. Gabe eines Antiemetikums	– Hypotension	– Hypotension
– D ₂ -Antagonisten	– Hypovolämie	– Hypovolämie
– 5-HT ₃ -Antagonisten	– SB-Entgleisungen	– SB-Entgleisungen
Ruhige Einleitungsphase	Kontinuierliche Blutspiegel von Opioiden	Suffiziente Schmerztherapie
Schonende Maskenbeatmung	– Keine „Berg- und Talfahrten“	Schonendes Patientenhandling
Geringe pharyngeale Stimulation	Legen einer Magensonde	Bei Bedarf Gabe von Antiemetika
Geeignete Auswahl des	Evtl. Gabe eines Antiemetikums	Vermeidung abrupter Bewegungen
Einleitungshypnotikums	Schonendes perorales Absaugen	Schonender Transport auf Station
– Propofol		

Sieht man von den „historischen“ Substanzen Äther oder Cyclopropan ab, so ist das emetogene Potential der gebräuchlichen Inhalationsanästhetika Isofluran, Enfluran, Halothan vergleichbar; die Inzidenz liegt bei diesen Präparaten etwa zwischen 10 und 20%. Für Desfluran bzw. Sevofluran liegen diesbezüglich nur wenig Untersuchungen vor, doch es ist davon auszugehen, daß die Erbrechenrate in einem vergleichbaren Rahmen liegt.

Opioide besitzen unter den Anästhetika den größten Einfluß auf Nausea und Emesis. Verantwortlich sind dafür hauptsächlich folgende Mechanismen: Im Zentralnervensystem entfalten Opioide dosisabhängig ihre Wirkung. In niedrigen Dosen reizen sie die Chemorezeptorentriggerzone und lösen Erbrechen aus, in hohen und konstanten Dosierungen hingegen wirken sie antiemetisch durch eine Dämpfung des Brechzentrums (17). Ein weiterer Pathomechanismus im ZNS ist die Sensibilisierung des Vestibularapparates (18). Auf peripherer Ebene wird die gastrointestinale Motilität gestört, mit den zuvor erwähnten Konsequenzen.

Unter den intravenösen Anästhetika besitzt einzig Propofol eine herausragende Stellung. Sowohl Etomidat wie auch Ketamin oder Thiopental weisen eine Inzidenz von Nausea und Emesis auf, die etwa bei 20% liegt. Beim Einsatz von Propofol als Anästhetikum hingegen konnte eine weitaus geringere Rate von PONV gezeigt werden. Inwieweit es in niedriger Dosierung per se als Antiemetikum einsetzbar ist, konnte noch nicht schlüssig geklärt werden. Ist aber PONV in der Anamnese bekannt, oder sprechen sonstige Gründe für ein eventuelles Auftreten von PONV, so ist es – wenn keine Kontraindikationen vorliegen – sicher das Narkosemittel der Wahl.

Postoperative Ursachen

In der postoperativen Betreuung sind vor allem das schonende Patientenhandling mit entsprechender psychischer Betreuung, eine suffiziente Schmerztherapie und stabile Kreislaufverhältnisse übelkeitsprotektive Faktoren.

Die bereits weiter oben erwähnte Sensibilisierung des Vestibularsystems durch Opioide ist auch für das postoperative Patientenhandling wichtig (18). So sollten abrupte Bewegungen, wie z.B. beim postoperativen Umlagern des Patienten, vermieden werden bzw. der Transport auf Station nach dem Aufenthalt im Aufwachraum möglichst schonend vonstatten gehen. Schmerzen im Aufwachraum erhöhen die Übelkeits- und Erbrechenrate (21). *Anderson et al.* konnten zeigen, daß die Übelkeit nach abdominalchirurgischen Eingriffen durch eine Schmerztherapie signifikant gesenkt wird (19). In diesem Zusammenhang darf auch die Rolle der Opioide nicht unterschätzt werden. Wie anhand der bereits dargelegten Pathomechanismen gezeigt wurde, sind sie zwar an der Entstehung von Übelkeit beteiligt, aber eine suffiziente Ausschaltung der Schmerzen durch Opioide, z.B. mittels PCA-Pumpe, reduziert deutlich die Erbrechenrate, wie *Robinson et al.* nachweisen konnten (20).

Hypotensive und hypoxische Zustände haben direkten Einfluß auf das CTZ. Um diese Situationen zu vermeiden, sollte auf einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt sowie eine ausreichende Anzahl von Sauerstoffträgern geachtet werden.

Aufgrund einer gestörten, postoperativen gastrointestinalen Motilität sollte in den ersten Stunden nach Operationen keine Nahrung oder Flüssigkeit aufgenommen werden. Einige Autoren (27) berichten jedoch, daß schluckweises Trinken von Tee auf die Entstehung von Übelkeit durchaus präventiven Einfluß besitzen kann.

In diesem Zusammenhang sollte noch auf zwei weitere Aspekte hingewiesen werden. Zum einen gewinnt das persönliche Wohlbefinden des Patienten im Rahmen von Dienstleistungszentren eine immer größere Bedeutung. Zum anderen besitzt das PONV auch eine große finanzielle Bedeutung im Zusammenhang mit dem ambulanten Operieren. Patienten, die wegen Übelkeit und Erbrechen stationär aufgenommen bzw. nach Verlassen der Klinik wieder aufgenommen werden müssen, werden zu einem zusätzlichen Kostenfaktor.

Resümee

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind ein multifaktorielles Geschehen, das zu erheblichem Patientendiskomfort und in seltenen Fällen zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann.

Als anatomische Grundlagen fungieren eine Vielzahl zentraler und peripherer Rezeptoren, deren neurophysiologische Verbindungen und die zugehörigen zentralen Schaltstellen.

Auslösende Faktoren für das Erbrechen sind von seiten der Patienten vor allem Alter, Geschlecht, Gewicht, die individuelle Disposition und die psychische Verfassung. Von der operativen Seite sind besonders Technik und Lokalisation des Eingriffs von Bedeutung. Die Anästhetika, mechanische Manipulationen, Herz-Kreislauf-Verhältnisse und das Umfeld im Einleitungsraum sind aus anästhesiologischer Sicht von Bedeutung. In der postoperativen Phase sind die Schmerzen, die Herz-Kreislauf-Verhältnisse und das Patientenhandling die Parameter, die großen Einfluß auf das Erbrechen besitzen.

Summary: Postoperative nausea and vomiting can cause patients considerable discomfort and in some cases can lead to serious complications. Numerous postphysiological factors may be involved. Vomiting can be linked to the patient's age, gender, weight, individual disposition and emotional state. The nature of the operation and techniques used are also relevant. From an anaesthesiological point of view, the anaesthetics, mechanical manipulations, cardiovascular situation, and the surroundings at induction are all important. During the postoperative phase, the main parameters influencing vomiting are pain, cardiovascular status patient handling.

Key words:
Surgery, operative;
Anaesthesia;
Nausea;
Vomiting;
Postoperative period.

Literatur

1. *Abramowitz*: The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children, *Anaesthesiology* 59 (1983) 579
2. *Andrews et al*: The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology and plasticity, *Can J Phys Pharm* 68 (1990) 325
3. *Anderson et al*: Pain as a major cause of postoperative nausea, *Can Anaesth Soc J* 23 (1976) 366
4. *Alexander et al*: The role of nitrous oxide in postoperative nausea and vomiting, *Anaesth Analg* 63 (1984) 175
5. *Beattie et al*: The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle, *Can J Anaesth* 38 (1991) 298
6. *Brown*: The applied anatomy of vomiting, *Br J Anaesth* 35 (1963) 136

7. *Code et al*: Pyloric and duodenal motor contributions to duodenogastric reflux, *Scand J Gastroenterol Suppl*, 92 (1984), 13
8. *Cohen et al*: Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period, *Anaesthesia and Analgesia* 70 (1990) 160
9. *Davies et al*: Nitrous oxide and the middle ear, *Anaesthesia* 34 (1979) 147
10. *Dent et al*: Postoperative vomiting: incidence, analysis and therapeutic measures in 3000 patients, *Anaesthesiology* 16 (1955) 564
11. *Dupeyron*: The effect of oral ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery performed under general anaesthesia, *Anaesthesia* 48 (1993) 214
12. *Fujii et al*: Granisetron reduces postoperative nausea and vomiting throughout menstrual cycle, *Can J Anaesth* 44 (1997) 489
13. *Forrest*: Multicenter study of general anaesthesia, *Anesthesiology* 72 (1990) 262
14. *Higgins et al*: 5-HT₃ receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret, *Br J Pharm* 97 (1989) 247
15. *Hovorka*: Nitrous oxide does not increase nausea and vomiting following gynecological laparoscopy, *Can J Anaesth* 36 (1989) 145
16. *Jakobssen*: Opioid supplementation to propofol anaesthesia for outpatient abortion: A comparison between alfentanil, fentanyl and placebo, *Acta Anaesth Scand* 35 (1991) 767
17. *Jenkins et al*: Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: Anaesthetic implication, *Can Anaesth Soc J* 18 (1971) 434
18. *Lonie et al*: Nitrous oxide and vomiting. The effect of nitrous oxide on the incidence of vomiting following gynaecological laparoscopy, *Anaesthesia* 141 (1986) 704
19. *Palazzo et al*: Anaesthesia and Emesis: I. Etiology, *Can Anaesth Soc J* 31 (1984) 178
20. *Parkhouse*: The cure for postoperative vomiting, *Br J Anaesth* 35 (1963) 189
21. *Perrault*: Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anaesthesia, *Can Anaesth Soc J* 29 (1982) 428
22. *Robinson et al*: Nausea and vomiting with use of a patient controlled analgesia system, *Anaesthesia* 46 (1991) 580
23. *Rowley et al*: Postoperative vomiting in children, *Anaesth Intensive Care* 10 (1982) 309
24. *Schirmer et al*: Lachgas – Entwicklung und heutiger Stellenwert, *Anaesthesist* 47 (1998) 245
25. *Scheining et al*: Perioperative nitrous oxide delays bowel function after colonic surgery, *Br J Anaesth* 64 (1990) 154
26. *Vance et al*: The incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting, in *Davis et al Nausea and vomiting: mechanisms and treatment*, Berlin, Springer Verlag 1986
27. *Waldvogel*: in: *Antiemetische Therapie – Nausea und Emesis*, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994
28. *White et al*: Nausea and vomiting: Causes and prophylaxis, *Semin Anaesth* 6 (1988) 300.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Andreas Mayr*
 Institut für Anästhesiologie
 und Operative Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 D-68135 Mannheim.