

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Einfluss des endogenen perioperativen Cortisolspiegels
auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen in der
postoperativen Phase**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Patrick Leisten
2016

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. med. P. Lipfert

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. K. Grabitz

Ich bedanke mich herzlich bei
Herrn Prof. Dr. med. P. Lipfert für die Überlassung des Themas und seiner
tatkräftigen, freundlichen und geduldigen Unterstützung;
bei Frau Dr. med. Elisabeth Golla für ihre Unterstützung in der heißen Phase
der Datenerhebung;
sowie bei meiner Mutter und meinem Bruder, Frau Brigitte Leisten und Herrn
Erwin Menne - Danke dass ihr an mich geglaubt und mich unterstützt habt.

gewidmet
meiner Freundin und Liebe meines Lebens Stefanie Röllges
sowie allen die mich auf meinem bisherigen Lebensweg begleitet haben

„Ich bin aus den gleichen vier Gründen Arzt geworden wie jeder andere auch... Frauen, Geld, Macht und Frauen...“

(Dr. Perry Cox aus der Serie „Scrubs – die Anfänger“)

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AWR	Aufwachraum
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
dl	Deziliter
DRG	<i>Diagnosis Related Group</i>
evtl.	eventuell
g	Gramm
Gr.	Gruppe
Inc.	<i>Incorporated</i>
intraOP	intraoperativ
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	männlich
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min.	Minuten
NAS	Numerische Analogskala
Nr.	Nummer
OP	Operation
Pat.	Patient
PONV	<i>postoperative nausea and/ or vomiting,</i> postoperative Übelkeit und/ oder Erbrechen
Tab.	Tabelle
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent
=	gleich
>	größer
<	kleiner
+	plus
-	minus

1. Einleitung, wissenschaftliche Beschreibung und Fragestellung	1
2. Methodik	3
2.1 Studiendesign	3
2.2 Patientenkollektiv	4
2.3 Studiendurchführung	4
2.4 Auswertung der Ergebnisse	6
3. Ergebnisse	7
3.1 Demographische Daten	7
3.2 Gesamtinzidenz von <i>PONV</i>	7
3.3 Vergleich der Tagesprofile der Gruppen	7
3.4 Vergleich der präoperativen Ausgangswerte	10
3.5 Cortisolwerte zu den Zeitpunkten der <i>PONV</i> -Ereignisse	10
3.6 Vergleich der Werte zwischen den Geschlechtern	13
4. Diskussion	15
5. Zusammenfassung	17
6. Literaturverzeichnis	18

1. Einleitung, wissenschaftliche Beschreibung und Fragestellung

In der postoperativen Versorgung von Patienten spielt *PONV* (*postoperative nausea and vomiting* = Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase) nach wie vor eine sehr große Rolle. Als Inzidenz wird ein Prozentsatz von 20 – 30 % in einem gemischten stationären Patientenkollektiv angegeben. *PONV* gilt damit als häufigste Nebenwirkung einer Narkose (8). Das als „*big little problem*“ (15) bezeichnete Ereignis schränkt nicht nur das subjektive Wohlempfinden des Patienten ein, es kann auch zu diversen Komplikationen wie Aspiration, Wundnahtdehiszenz, Elektrolytentgleisungen und vermehrten Schmerzen kommen. Diese Komplikationen sind zwar mit 0,1 - 0,2 % sehr selten (6;13;16), jedoch können dadurch ursprünglich ambulant geplante Operationen zu einem stationären Aufenthalt führen oder den stationären Aufenthalt ungeplant verlängern (12;18), was sich zudem auch unvorteilhaft im Rahmen der Vergütung durch DRG's (*Diagnosis Related Groups*) auswirken kann. Zusätzlich führt die Einschränkung des subjektiven Wohlempfindens zu einer späteren Unzufriedenheit des Patienten bezüglich der postoperativen Versorgung (20), da das Auftreten von *PONV* für den Patienten ein ausgesprochen unangenehmes und belastendes Ereignis darstellt. Patienten äußern bei positiver Anamnese das Wiederauftreten von *PONV* als zweithäufigste Sorge nach dem postoperativen Wundschmerz (21).

Die Ursache von *PONV* sowie die genaue Pathophysiologie sind noch nicht eindeutig geklärt. Bisher wurde von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, wobei sich einige Risikogruppierungen heraus stellten. Als gefährdet gelten Frauen, Nichtraucher, Patienten, bei denen *PONV* anamnestisch bekannt ist bzw. die unter Reisekrankheit leiden, sowie Patienten, denen in der perioperativen Phase Opioide zur Schmerzbehandlung appliziert werden (2;3). Zudem gelten als weitere patientenbezogene Faktoren das Alter (bei Kindern älter als 3 Jahren ist die Inzidenz von *PONV* am größten) (19), eine Dauer der Narkose von mehr als 60 Minuten, die perioperative Verwendung bestimmter Medikamente (speziell Inhalationsanästhetika, Lachgas sowie hohe Dosen von Neostigmin zur Antagonisierung von Muskelrelaxanzien), eine Einstufung in Grad 1 und 2 gemäß der ASA-Klassifikation sowie Adipositas (1;5;7).

Ein Teil der Risikofaktoren wird heute im Rahmen der Prämedikationsvisite mithilfe von Risiko-Scores (wie z.B. dem *Apfel-Score*) erfasst, um ein Auftreten von *PONV* so weit wie möglich vorhersagen und effektive prophylaktische Gegenmaßnahmen treffen zu können. Diese Scores sind von hohem prädiktiven Wert (2;3).

Ein bisher ungeklärter Faktor ist der Einfluss des endogenen perioperativen Cortisolspiegels auf die Inzidenz von *PONV*. In Studien zu Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapien erwies sich eine niedrige basale Cortisolausschüttung der Patienten als Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (10;14). Darüber hinaus wirken prophylaktische Gaben von Dexamethason in niedrigen Dosierungen von 4 mg bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit sowie bei *PONV* erfolgreich (4).

Unsere Studie galt daher der Frage, ob und inwieweit ein niedriger endogener Cortisolspiegel mit einer erhöhten *PONV*-Inzidenz einhergeht. Über welchen Mechanismus Glukokortikoide eine antiemetische Wirkung erzielen können, ist bisher ungeklärt.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Das Studiendesign war prospektiv, offen und nicht randomisiert. Im Rahmen einer Pilotstudie sollten zunächst die Daten von 30 Patienten ausgewertet werden.

Am Operationstag wurden den Patienten zu fünf definierten Zeitpunkten venöse Blutproben entnommen, Cortisoltagesprofile erstellt und parallel Übelkeit und Erbrechen dokumentiert. Die Blutproben wurden durch das Zentrallabor anonym analysiert, d. h. ohne Kenntnis des Auftretens von Übelkeit und/oder Erbrechen.

Die Patienten wurden mündlich und schriftlich im Rahmen des Narkoseaufklärungsgespräches spätestens einen Tag präoperativ über Sinn und Zweck der Studie informiert. Sie erteilten schriftlich auf einem separaten Aufklärungsbogen ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf lag vor (Aktenverzeichnissnr. 2749).

Im Rahmen des Aufklärungsgespräches zur Studie wurden Daten zu Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Voroperationen sowie die von Apfel beschriebenen weiteren Risikofaktoren für *PONV* wie Nikotinkonsum, Opiatapplikation, vorbekannte *PONV*-Ereignisse und bekannte Reisekrankheit auf einem standardisierten Fragebogen dokumentiert.

Nach der Narkose wurden zusätzlich Dauer der Operation bzw. Narkose (Mindestdauer 60 Minuten), Lagerung bzw. Lagerungswechsel des Patienten während der Operation erfasst.

Postoperativ wurden die Patienten im Aufwachraum überwacht und anschließend auf Normalstation verlegt, Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Schmerzen und verabreichte Medikamente wurden dokumentiert.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Narkose wurde zu definierten Zeitpunkten die Inzidenz von *PONV* unter Berücksichtigung von Patientenangaben, den Angaben des Pflegepersonals sowie den Aufzeichnungen in den Patientenakten dokumentiert.

Nicht für die Studie berücksichtigt wurden Fertigkeiten und Ausbildungsstand des jeweiligen Anästhesisten.

Die Auswertung der gewonnenen Blutproben führte das an die Klinik angeschlossene Zentrallabor durch.

2.2 Patientenkollektiv

Die Untersuchung umfasste 31 Patientinnen und Patienten. Als Zulassungskriterien galten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung Volljährigkeit der Patienten mit einem ASA-Status von 1 – 3, eine elektive Operation im Bereich der Allgemein/Viszeralchirurgie und eine Mindestdauer der Operation von 60 Minuten.

Als Kontraindikationen für die Teilnahme an der Studie galten Minderjährigkeit des Patienten, Schwangerschaft und Stillzeit, Kontraindikationen der verwendeten Pharmaka, Eingriffe mit geplanter totaler intravenöser Anästhesie, Patienten mit einem ASA-Status > 3, akute dekompensierte Herzinsuffizienz, nichtelektive Operationen im Sinne von Notfalleingriffen, Operationen mit weniger als 60 Minuten Dauer, Patienten mit einer Cortisontherapie in den letzten 4 Wochen vor Operation sowie große operative Eingriffe, die eine Nachbeatmung in Narkose auf der Intensivstation bedingen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die nach Aufklärung nicht ihr Einverständnis zur Studie gaben, nicht einwilligungsfähig waren oder die Blutentnahme komplett ablehnten.

2.3 Studiendurchführung

Am Operationstag wurde allen Patienten altersabhängig eine Prämedikation von 3,75 – 7,5 mg Midazolam per os verabreicht. Als Narkose erhielten die Patienten

eine Allgemeinanästhesie in Form einer standardisierten Intubationsnarkose: eine Narkoseeinleitung mit Thiopental und Sufentanil und Relaxierung mit Rocuronium. Nach Intubation erfolgte die Fortführung der Anästhesie mit Sufentanil und Sevofluran in Luft.

Zum Ende der Narkose erhielten die Patienten 15 mg/kg KG Novaminsulfon i.v. zur Prophylaxe von postoperativen Schmerzen; bei weiteren Schmerzen im Aufwachraum und postoperativ auf den Normalstationen wurde eine Bedarfsmedikation von 1 g Metamizol als Kurzinfusion bzw. Piritramid in 3 mg-Boli angeordnet. Bei Auftreten von Übelkeit und Erbrechen kamen Granisetron 1 mg i.v. und/oder Dimenhydrinat 62 mg i.v. zum Einsatz.

Zur Erstellung des Tagesprofils der Cortisolspiegel im venösen peripheren Blut wurden Blutabnahmen mittels Serummonovetten vom Typ Vacutainer SST II Advance zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: um 8 Uhr morgens vor der Operation (dieser Wert gilt als maximaler physiologischer Wert (= Spitzenspiegel)), während der Narkose eine Stunde nach Einleitung, bei Ankunft im Aufwachraum sowie um 20 und um 23 Uhr abends nach der Narkose bzw. Operation auf Station (wobei der Wert um 23 Uhr als minimaler physiologischer Wert (= Talspiegel) gilt).

Bei jeder Blutabnahme wurde die Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens zu Schmerzen (per NAS), Übelkeit, Würgen, Erbrechen (jeweils leichten, mittleren und schweren Grades) und erhaltenen Medikamenten (speziell Antiemetika und Schmerzmedikationen) befragt. Sonstige Auffälligkeiten wurden in einem gesonderten Protokoll erfasst. Der Beobachtungszeitraum endete um 24 Uhr des OP-Tages.

Die peripher venös gewonnenen Blutproben wurden gemäß den Laborvorgaben schnellstmöglich (innerhalb von 10-30 Minuten) ungekühlt an das zuständige Zentrallabor übermittelt, dort innerhalb von 3 Stunden zentrifugiert und anschließend ausgewertet. Zur Anwendung kam der Elecsys Cortisol-Test der Firma Cobas, ein immunologischer in vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von Cortisol in Humanserum, -plasma, Urin und Speichel. Die Bearbeitung der Proben erfolgte in einem Cobas e 411 Analyse-System.

Die Gesamtdauer zur Bestimmung des Cortisols betrug 18 Minuten, der Referenzbereich für Cortisol im peripheren venösen Blut wurde durch das Zentrallabor als Standard auf 6 – 19 µg/dl festgelegt.

2.4 Auswertung der Ergebnisse

Die Datenauswertung erfolgte mit den Programmen „*Statistical Package for the Social Sciences*“ (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) Version 15.0 und „*StatView*“ Version 5.0 (SAS Institute Inc., USA).

Basierend auf dem vom Labor angegebenen Referenzbereich für Cortisolwerte im Blut wurden die Labordaten zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit in 5 Gruppen (unterhalb Normbereich (< 6µg/dl), unterer Normbereich (6-9 µg/dl), mittlerer Normbereich (10-15 µg/dl), oberer Normbereich (16-19 µg/dl), oberhalb Normbereich (>19 µg/dl)) eingeteilt.

Verglichen wurden die präoperativen Cortisolwerte mit dem Auftreten von *PONV* im Verlauf des Tages (primärer Endpunkt). Im Rahmen der Erstellung von individuellen Cortisoltagesprofilen fand ein Abgleich der Werte mit den jeweiligen *PONV*-Ereignissen statt (sekundärer Endpunkt).

Nullhypothese war, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit niedrigem endogenen Cortisolspiegel und normalen bzw. erhöhten endogenen Cortisolspiegel hinsichtlich der Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen in der postoperativen Phase besteht.

Alle Werte werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Um einen Vergleich der Gruppen mit und ohne *PONV*-Ereignis zu erstellen, fand zur Auswertung der kontinuierlichen Variablen bei mit *Shapiro-Wilk* errechneter fehlender Normalverteilung der *Mann-Whitney-U-Test* Anwendung, kategoriale Variablen wurden mithilfe von Kontingenztafeln und dem *Fisher's Exact-Test* überprüft. Eine Signifikanz wurde bei einem p-Wert von kleiner bzw. gleich 0,05 angenommen.

3. Ergebnisse

Ein niedriger endogener Cortisolspiegel steht in keinem Zusammenhang mit der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

3.1 Demographische Daten

Geschlechterverteilung, Alter, Körpergröße und -gewicht waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1). Ein Unterschied zeigte sich bezüglich der Anästhesiedauer der beiden Gruppen. Die Patienten mit *PONV* wiesen im Schnitt eine geringfügig längere OP-Zeit auf als die nicht Betroffenen. Ebenfalls konnte bei den Patienten mit *PONV* ein signifikant höherer *Apfel-Score* ermittelt werden (Mittelwert *PONV*-Gruppe: 2,89 +/- 1,1; Nicht-*PONV*-Gruppe: 1,55 +/- 0,80; p-Wert durch *Mann-Whitney-U-Test* = 0,02).

3.2 Gesamtinzidenz von *PONV*

Insgesamt konnten die Cortisolwerte von 31 Patienten erfasst werden. Die prozentuale Häufigkeit von *PONV* betrug als Gesamtinzidenz 29,0 %. Gemäß den Apfel-Kriterien wiesen innerhalb der *PONV*-Gruppe 44,4 % der Männer und 55,6 % der Frauen sowie 11,1 % der Raucher und 88,9 % der Nichtraucher postoperative Übelkeit und Erbrechen aus. Ein Einfluss von postoperativen Opiaten konnte nicht herausgearbeitet werden, da alle Patienten nach den Eingriffen Opiate erhielten. Die Zeitpunkte der *PONV*-Ereignisse verteilten sich über den kompletten postoperativen Beobachtungszeitraum.

3.3 Vergleich der Tagesprofile der Gruppen

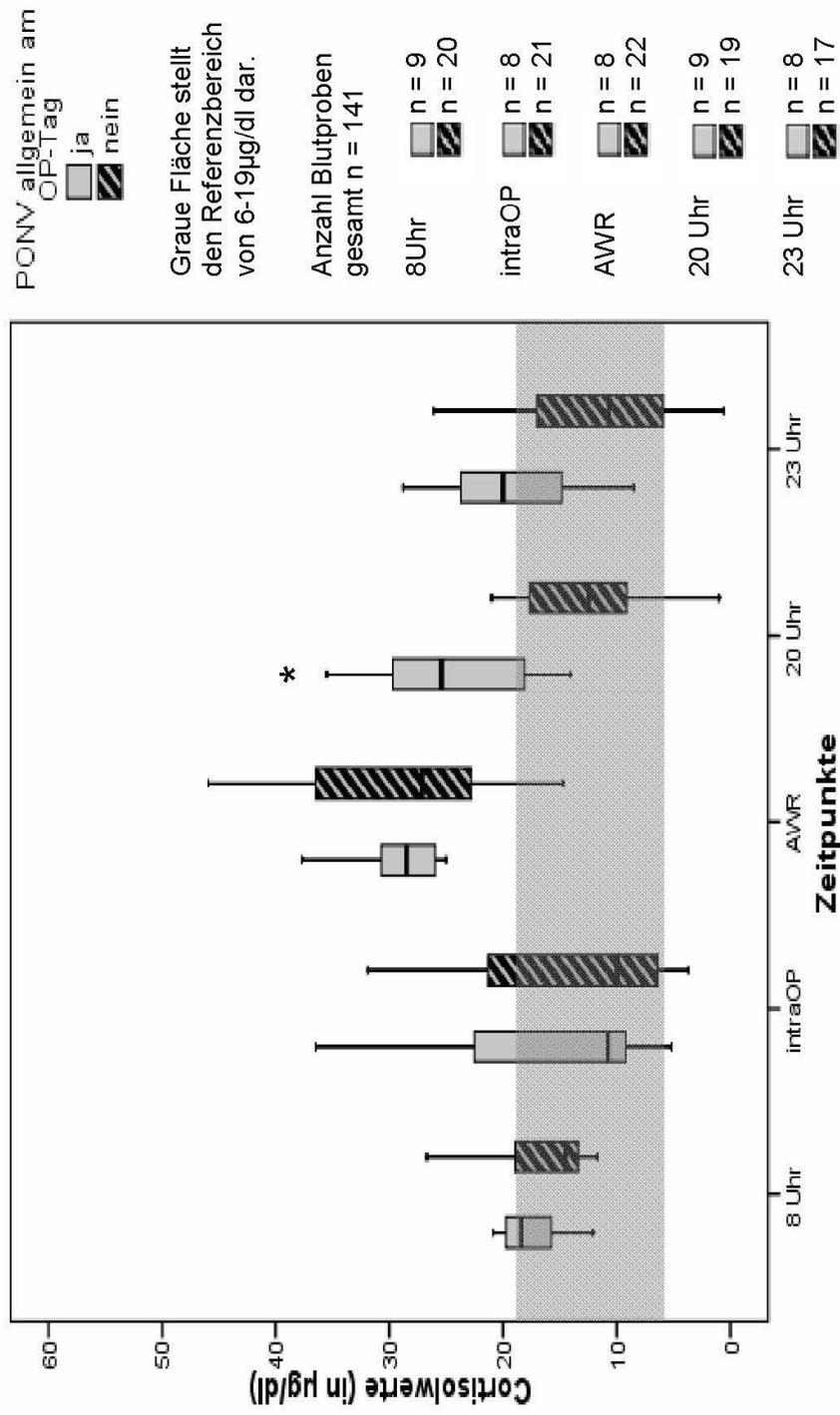
Abbildung 1 stellt die Cortisol-Tagesprofile der beiden Patientengruppen gegenüber.

Tab. 1: Demographische Daten der untersuchten Patienten (n=31)

	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Anästhesiedauer (min)
mit PONV	4 / 5	55 +/- 15	174 +/- 10	80 +/- 12	220 +/- 78
ohne PONV	11 / 11	51 +/- 15	174 +/- 10	81 +/- 18	173 +/- 64
p-Wert	0,546	0,306	0,844	0,931	0,084

Absolutwerte (Geschlecht) bzw. Mittelwert und Standardabweichung (jeweils gerundet);
 p-Wert: Fisher's Exact-Test (Geschlecht) bzw. Mann-Whitney-U-Test

Abb. 1: Cortisolgesprofile der beiden Gruppen



Insgesamt zeigte sich zu allen Zeitpunkten innerhalb beider Gruppen eine weite Streuung der gemessenen Cortisolwerte, nur sehr wenige lagen unterhalb des vom Zentrallabor angegebenen Normbereichs. Kein Patient der *PONV*-Gruppe wies erniedrigte Cortisolwerte zu irgendeinem Zeitpunkt auf. Die Berechnung des *Mann-Whitney-U*-Tests und die Kontrasttests zur Darstellung von Unterschieden zwischen den Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten ergab für 4 Zeitpunkte keine Signifikanz (08:00 $p = 0,572$; intraOP $p = 0,393$; AWR $p = 0,590$; 23:00 $p = 0,103$). Ein signifikanter Unterschied konnte für den 20 Uhr-Zeitpunkt ermittelt werden ($p = 0,006$, siehe * in Abb.1); hier zeigte die *PONV*-Gruppe signifikant erhöhte Cortisolwerte im Vergleich zur Nicht-*PONV*-Gruppe.

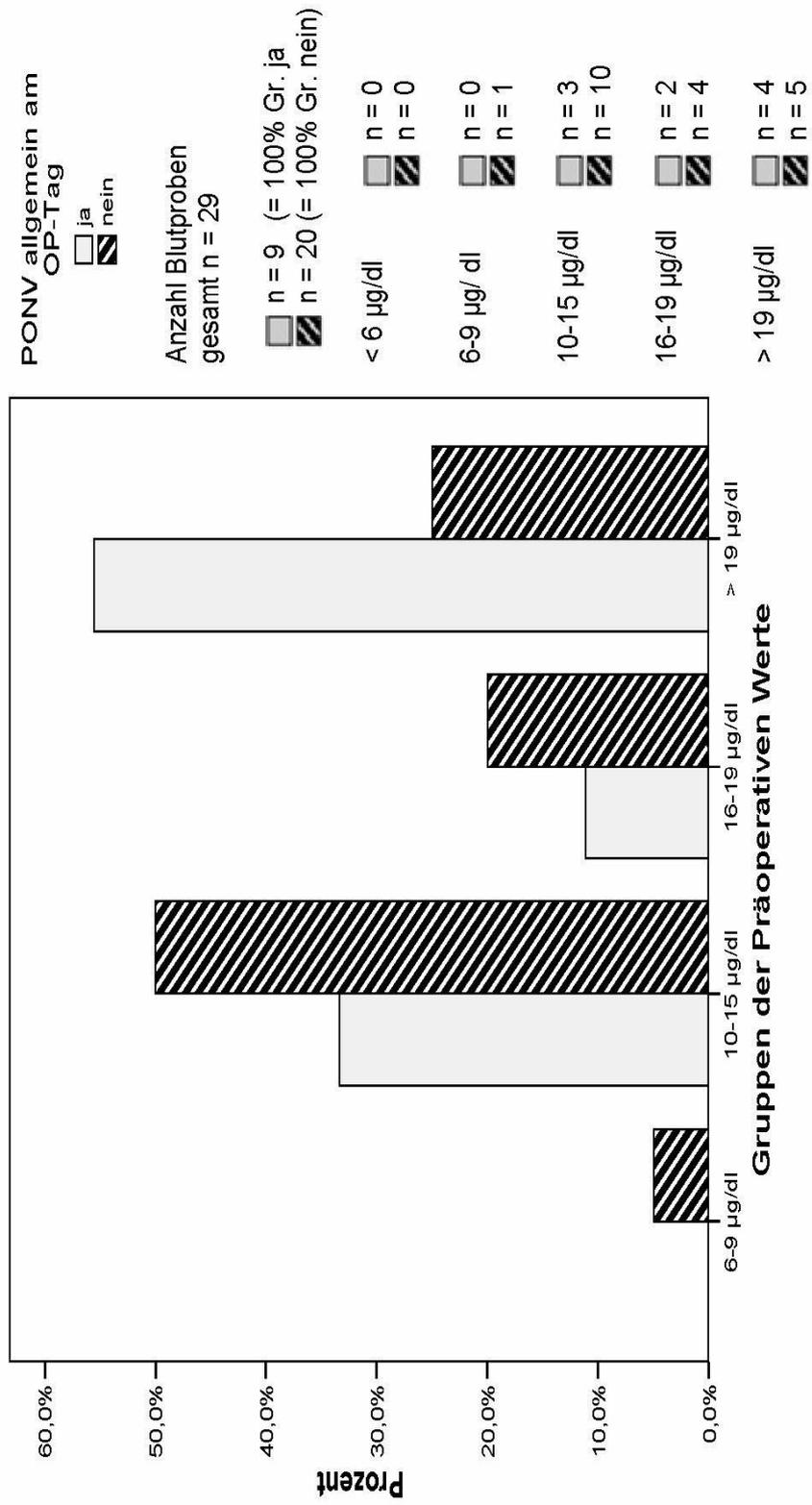
3.4 Vergleich der präoperativen Ausgangswerte

Abbildung 2 zeigt vergleichend zwischen der *PONV*- und der Nicht-*PONV*-Gruppe die präoperative Verteilung der Cortisolwerte. Zur besseren Übersicht wurden die Werte in Gruppen zusammengefasst. Weder die *PONV*- noch die Nicht-*PONV*-Gruppe wiesen als Ausgangswert des Tagesprofils einen Wert unterhalb des Referenzbereichs auf, die *PONV*-Patienten waren selbst im unteren Normbereich von 6-9 $\mu\text{g/dl}$ nicht vertreten, Probanden ohne *PONV* mit 3,4 % von allen erfassten Patienten. Die meisten präoperativen Werte konnten im Bereich von 10-15 $\mu\text{g/dl}$ verzeichnet werden (44,8 %), in der die Patienten ohne *PONV* dominierten. 34,5 % fielen auf Werte oberhalb des Normbereichs ($> 19 \mu\text{g/dl}$); hier fanden sich *PONV*-Probanden als führend in der Kategorie. Im Gesamtbild konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen bzgl. der präoperativen Cortisolwerte ermittelt werden ($p = 0,361$).

3.5 Cortisolwerte zu den Zeitpunkten der *PONV*-Ereignisse

29% der Probanden litten mindestens einmal an *PONV*. Insgesamt konnten 12 *PONV*-Ereignisse dokumentiert werden, von denen 11 mit einem Cortisolwert in

Abb. 2: Präoperative Ausgangswerte



Tab. 2: Cortisolwerte zu den PONV-Ereignissen

Werte in µg/dl (Absolutwerte in Klammern)

	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7	Pat. 8	Pat. 9
AWR					10-15 (14,0)	> 19 (26,9)	> 19 (37,7)		16-19 (17,5)
20 Uhr		10-15 (14,1)		> 19 (27,0)	16-19 (18,6)			> 19 (25,4)	
23 Uhr	> 19 (22,6)		*	> 19 (24,8)				10-15 (12,5)	

* Pat. 3 Blutentnahme 23 Uhr aufgrund PONV abgelehnt

Zusammenhang gebracht werden konnten. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Werte zu den jeweiligen Ereignis-Zeitpunkten. Ein Drittel der Probanden hatte mehrere *PONV*-Ereignisse, die Zeitpunkte verteilten sich gleichmäßig über alle Erhebungspunkte. 54,5 % der Cortisolwerte lagen oberhalb des Normbereiches (> 19 µg/dl), 27,3 % im mittleren Normbereich (10-15 µg/dl) und 18,2 % im oberen Normbereich (16-19 µg/dl). Kein Ereignis konnte mit Cortisolwerten im unteren oder unterhalb des Normbereiches in Zusammenhang gebracht werden.

3.6 Vergleich der Werte zwischen den Geschlechtern

Ein Vergleich zwischen Männern und Frauen innerhalb der *PONV*- bzw. Nicht-*PONV*-Gruppen ist in Abbildung 3a bzw. 3b zu sehen. Im Gegensatz zu den Männern weisen Frauen zu allen Zeitpunkten in beiden Gruppen eine sehr heterogene Verteilung der Cortisolwerte auf. Zwischen den beiden Geschlechtern konnte im Gesamtüberblick in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied verzeichnet werden, Männer schienen jedoch im Vergleich zu Frauen in beiden Gruppen während der chirurgischen Eingriffe mit einer geringeren Cortisolausscheidung unter dem operativen Stress zu reagieren. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch für den intra-operativen Zeitpunkt nicht ermittelt werden (*PONV* ja $p = 0,149$ bzw. *PONV* nein $p = 0,205$).

Ein signifikanter Unterschied innerhalb der Männergruppe bzgl. Abhängigkeit des Cortisolwertes für das Auftreten von *PONV* konnte für den 20 Uhr-Zeitpunkt mit einem Wert $p = 0,031$ ermittelt werden (* in Abb. 3a/3b); die Cortisolwerte waren in der *PONV*-Gruppe heterogen verteilt und primär oberhalb des Normwertes. Der p -Wert für Frauen lag zu diesem Zeitpunkt bei 0,086. Weitere Signifikanzen konnten nicht festgestellt werden.

Abbildung 3a: Cortisolwerte geschlechtsabhängig (mit PONV)

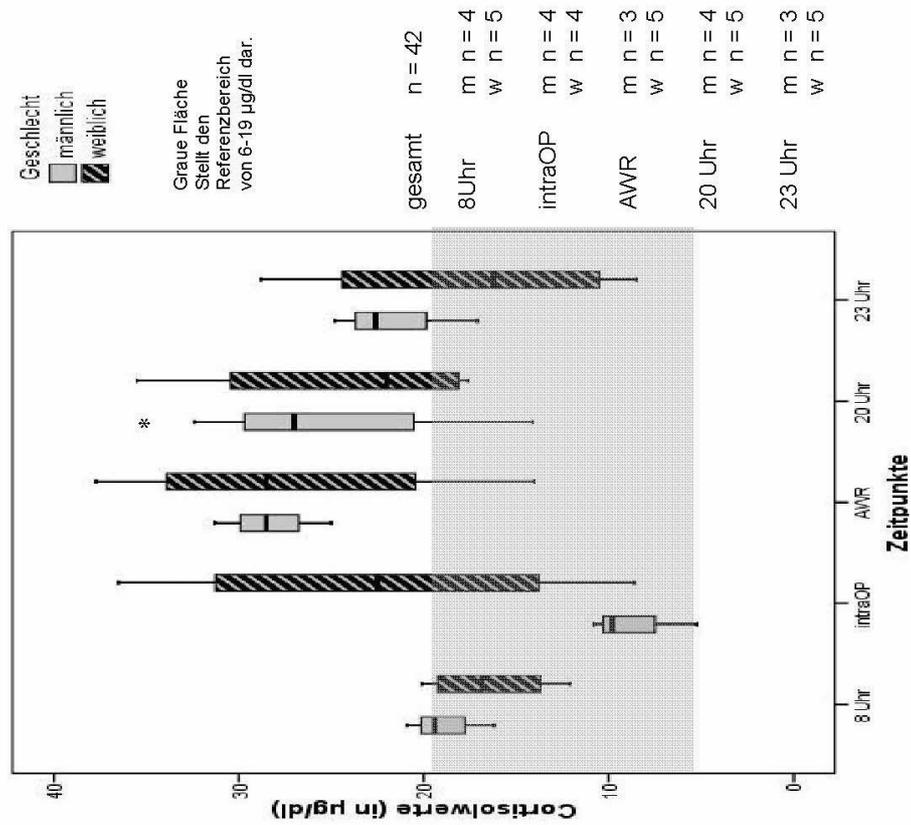
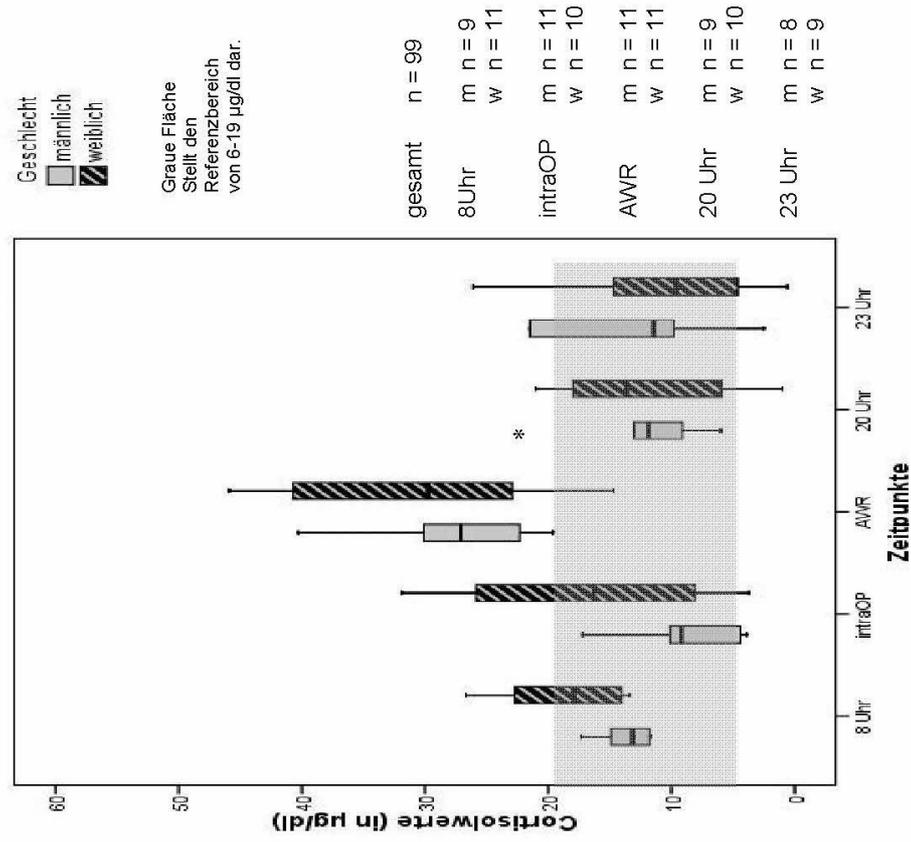


Abbildung 3b: Cortisolwerte geschlechtsabhängig (ohne PONV)



4. Diskussion

Die vorgelegte Studie zeigt, dass ein niedriger endogener Cortisolspiegel in keinem Zusammenhang mit der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen steht.

Die Untersuchungsbedingungen waren gut kontrolliert: alle Patienten erhielten eine nach klinischen Kriterien gesteuerte, balancierte Allgemeinanästhesie; weitere Variablen wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und –größe waren ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar. Die *PONV*-Inzidenz von 30 % in unserer Studie stimmte mit den Daten der Literatur überein (8); der präoperativ ermittelte *Apfel-Score* anhand der Kriterien „Geschlecht“, „Nikotinkonsum“, „*PONV*-Vorerfahrungen“ und „Neigung zu Reisekrankheit“ sowie „Postoperative Verabreichung von Opiaten“ (2;3) war in der *PONV*-Gruppe signifikant erhöht zur Nicht-*PONV*-Gruppe. Ebenfalls konnte gemäß der Literatur eine erhöhte *PONV*-Inzidenz bei längerer Anästhesiedauer festgestellt werden (1). Die Blutproben wurden alle gemäß den Vorgaben und dem Standard des Zentrallabors gleich gewonnen bzw. bearbeitet.

Da bisher keine Studie eine Erstellung von endogenen Cortisoltagprofilen ohne prophylaktische Medikamentengaben bei *PONV*-Patienten beschrieb (22) wurde für eine Pilotstudie eine Patientenzahl von 30 angestrebt. Wegen der geringen Patientenzahl sind Schlüsse nur mit Vorsicht zu ziehen.

Auch ermöglicht die vorliegende Studie nur eine Aussage für Patienten mit allgemein- bzw. viszeralchirurgischen Operationen. Andererseits wäre eine Studie mit nur einer durchgeführten Operation (beispielsweise der laparoskopischen Cholecystektomie, die eine hohe *PONV*-Inzidenz aufweist (17)) besser geeignet, eine noch genauere Vergleichbarkeit der Cortisoltagprofile zu ermöglichen. Weiterhin variierten Beginn bzw. Dauer der Narkose bzw. Operation, sodass Beeinflussungen durch den tageszeitabhängigen Cortisolspiegel und das Ausmaß des Stresses (9) möglich wären. Eine Vergleichbarkeit war jedoch bei allen Blutproben für den 8 Uhr-Zeitpunkt gegeben; diese Proben wurden präoperativ zum selben Zeitpunkt unter den gleichen Bedingungen frei von Störeinflüssen gewonnen und haben in dieser Studie die höchste Rate an Vergleichbarkeit.

Anhand der gewonnenen Daten konnte gezeigt werden, dass kein Patient präoperativ oder bei *PONV* erniedrigte Cortisolspiegel aufwies.

Bisherige Arbeitshypothese war, dass ein niedriger endogener Cortisolspiegel zu einer vermehrten Inzidenz von *PONV* führt. Diese Annahme basierte auf Studien zur Inzidenz von Übelkeit bei Chemotherapien, bei denen die Patienten erniedrigte Cortisolspiegel aufwiesen (10;14). Gestützt wurde unsere Arbeitshypothese durch die klinische Beobachtung, dass vor Narkose verabreichtes Dexamethason das Auftreten von *PONV* verringerte (4).

Die Cortisolwerte zeigten innerhalb beider Gruppen zu allen Zeitpunkten eine sehr heterogene Verteilung im oder oberhalb des vom Labor vorgegebenen Normbereiches. Interessanterweise wies die *PONV*-Gruppe speziell bei den männlichen Probanden für den 20 Uhr-Zeitpunkt sogar signifikante Unterschiede zur Gruppe ohne *PONV* mit erhöhten Cortisolwerten auf die a) entweder durch Stress im Rahmen von Übelkeit und Erbrechen entstanden (9) oder b) aus unbekannter Ursache Auslöser für *PONV* sein könnten. Geschlechtsabhängig konnten ansonsten keine weiteren signifikanten Unterschiede in den Cortisoltagesprofilen erarbeitet werden.

Unsere Studie widerlegt bei aller Zurückhaltung wegen der niedrigen Patientenzahl die These, dass ein erniedrigter Cortisolspiegel im Serum mit einer erhöhten Rate an *PONV* einhergeht. Das Phänomen „*PONV*“ bleibt nach wie vor eine „*Black Box*“ sowie ein „big little problem“ (15).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des endogenen perioperativen Cortisolspiegels auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen (kurz *PONV*) in der postoperativen Phase bei 31 Patienten untersucht.

Den Patienten wurde prospektiv, offen und nicht randomisiert am OP-Tag zu fünf definierten Zeitpunkten prä-, intra- und postoperativ venöses Blut zur Cortisolbestimmung entnommen und das Vorhandensein von *PONV* während der postoperativen Phase bis zum Ende des OP-Tages beobachtet, bei Bedarf gemäß Standard therapiert und dokumentiert. Geschlechterverteilung, Alter, Körpergröße und – gewicht waren in beiden Gruppen vergleichbar, die Patienten mit *PONV* wiesen im Schnitt eine geringfügig längere Anästhesiezeit auf als die Patienten ohne *PONV*. Eingriffe beschränkten sich auf das Fach der Allgemein- und Viszeralchirurgie.

Beobachtet wurde eine *PONV*-Inzidenz bei 29,0 % der Probanden; *PONV*-Ereignisse verteilten sich über den kompletten postoperativen Beobachtungszeitraum. Die ermittelten Cortisolwerte lagen bei der *PONV*-Gruppe weder präoperativ noch während der *PONV*-Ereignisse oder zu einem anderen Zeitpunkt unterhalb des vom Labor vordefinierten Normbereiches von 6-19 µg/dl. Ein signifikanter Unterschied der Cortisoltagesprofile stellte sich einzig während der 20 Uhr-Zeitmarke bei *PONV*-Patienten (speziell signifikant bei den männlichen Probanden, $p = 0,031$) in Form von erhöhten Cortisolwerten heraus ($p = 0,006$), die übrigen Werte verteilten sich zu allen Zeitpunkten bei beiden Gruppen mit einer hohen Varianz. Ein Geschlechtervergleich zeigte ansonsten bis auf eine bei Frauen größere Streuung der Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten keine weiteren signifikanten Unterschiede der Cortisoltagesprofile bei beiden Gruppen. Die vorliegende Arbeit zeigt zusammengefasst, dass ein niedriger endogener perioperativer Cortisolspiegel keinen Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen in der postoperativen Phase hat.

6. Literaturverzeichnis

1. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C et al. (1998). „Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanästhesien.“ *Anaesthesist* 1998; 47: 732–740.
2. Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2001). "What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting?" *Br J Anaesth* 86(6): 822-7.
3. Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2002). "Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting." *Br J Anaesth* 88(2): 234-40.
4. Apfel, C. C., K. Korttila, et al. (2004). "A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting." *N Engl J Med* 350(24): 2441-51.
5. Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2007). "Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy." *Anaesthesist* 56(11): 1170-80.
6. Borgeat A, Stirnemann HR (1998). "Antiemetische Wirkung von Propofol". *Anaesthesist* 1998 Nov;47(11):918-24.
7. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC (2005). "Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting?" *Anesth Analg*. 2005 Nov;101(5):1349-55.
8. Cohen, M. M., P. G. Duncan, et al. (1994). "The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting." *Anesth Analg* 78(1): 7-16.
9. Cook, N.J., Read, G.F., Walker, R.F., Harris, B. & Riad-Fahmy, D. (1992). "Salivary cortisol and testosterone as markers of stress in normal subjects in abnormal situations". In: C. Kirschbaum, G.F. Read & D.H. Hellhammer (Eds.), "Assessment of hormones and drugs in saliva in biobehavioral research", Göttingen: Hogrefe & Huber, pp. 147-162
10. du Bois, A., W. Vach, et al. (1996). "5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and cortisol excretion as predictors of chemotherapy-induced emesis." *Br J Cancer* 74(7): 1137-40.
11. Hechler A, Naujoks F, Ataman K, Hopf HB (1999) „Die Inzidenz an postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist unabhängig von der routinemäßigen Maskenvorbeatmung während der Narkoseeinleitung“. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1999 Nov;34(11):684-8.
12. Hedayati, B. and S. Fear (1999). "Hospital admission after day-case gynaecological laparoscopy." *Br J Anaesth* 83(5): 776-9.

13. Hennes HJ (1997). „ Prophylaxe und Behandlung der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechen mit Tropisetron“. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1997 Oct;32(10):628-31
14. Hursti, T. J., M. Fredrikson, et al. (1993). "Endogenous cortisol exerts antiemetic effect similar to that of exogenous corticosteroids." *Br J Cancer* 68(1): 112-4.
15. Kapur, P. A. (1991). "The big "little problem"." *Anesth Analg* 73(3): 243-5.
16. Koller C, Jakob W, Hörauf K (1994). „Postoperatives Erbrechen“. *Anaesthesiol Intensivmed* 35: 137-143
17. Laha B, Hazra A, Mallick S. (2013) "Evaluation of antiemetic effect of intravenous palonosetron versus intravenous ondansetron in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial." *Indian J Pharmacol.* 2013 Jan-Feb;45(1):24-9. doi: 10.4103/0253-7613.106430.
18. Lau, H. and D. C. Brooks (2002). "Contemporary outcomes of ambulatory laparoscopic cholecystectomy in a major teaching hospital." *World J Surg* 26(9): 1117-21.
19. Rüsç D, Eberhart L, Wallenborn J, Kranke P (2010). „Übelkeit und Erbrechen nach Operationen in Allgemeinanästhesie: Eine evidenzbasierte Übersicht über Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie.“ *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(42): 733-41; DOI: 10.3238/arztebl.2010.0733
20. Triem JG, Piper SN, Maleck WH, Schenck A, Schmidt CC, Boldt J. (1999) „Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Hysterektomien mit oralem Dolasetron, intravenösem Hehydrobenzperidol oder einer Kombination beider Substanzen“. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1999 Jun;34(6):340-4.
21. van Wijk, M. G. and B. Smalhout (1990). "A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital." *Anaesthesia* 45(8): 679-82.
22. Yu Q, Gao L, Gu MH, Ma MM, Liu YK, Zu WQ, Zhang J, Liang WM. (2013). "Antiemetic effects of combined methylprednisolone and tropisetron in mastectomy." *Minerva Anesthesiol.* 2013 Feb;79(2):130-6. Epub 2012 Nov 8.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

06.05.2015, Patrick Leisten

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, connected strokes that form a stylized representation of the name 'Patrick Leisten'.

Einfluss des endogenen perioperativen Cortisolspiegels auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen in der postoperativen Phase

vorgelegt von: Patrick Leisten

Der Einfluss des endogenen perioperativen Cortisolspiegels auf die Inzidenz von Übelkeit bzw. Erbrechen in der postoperativen Phase – abgekürzt *PONV* – wurde an 31 Patienten/ innen mittels venöser Blutabnahmen und Anamnesen bzgl. Übelkeit und Erbrechen am OP-Tag untersucht. Das Patientenkollektiv war mindestens volljährig, entsprach einer ASA-Klassifikation von 1-3 und unterzog sich einer elektiven Operation im Bereich der Allgemein/ Viszeralchirurgie. Die Operationsdauer betrug mindestens 60 Minuten in inhalativer Allgemeinanästhesie mit postoperativer Überwachung im Aufwachraum und anschließender Verlegung auf Normalstation. Das Studiendesign war prospektiv, offen und nicht randomisiert. Zu fünf definierten Zeitpunkten (prä-, intra- sowie dreimalig postoperativ innerhalb von 24 Stunden) wurden den Patienten venöse Blutproben entnommen, Cortisoltagesprofile erstellt und parallel Übelkeit und Erbrechen dokumentiert. Die Cortisolwerte wurden standardisiert durch das Zentrallabor aus den gewonnenen Blutproben bestimmt. Geschlechterverteilung, Alter, Körpergröße und -gewicht waren in beiden Gruppen vergleichbar, Unterschiede zeigten sich nachträglich bezüglich der Anästhesiedauer der beiden Gruppen. Ebenfalls konnte bei den Patienten mit *PONV* präoperativ ein signifikant höherer *Apfel-Score* als bei der Vergleichsgruppe ermittelt werden. Ein niedriger endogener Cortisolspiegel stand während des Untersuchungszeitraums zu keinem Zeitpunkt signifikant in Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Lediglich ein signifikant erhöhter Cortisolspiegel in der *PONV*-Gruppe zur 20 Uhr-Datenerhebung speziell der männlichen Probanden konnte verzeichnet werden. Die vorliegende Studie zeigt unter Einschränkungen, dass ein niedriger endogener Cortisolspiegel in keinem Zusammenhang mit der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen steht.