

**Institut für Anästhesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum Rechts der Isar
(Direktor: Prof.Dr.med.E.Kochs)**

**Studie zum postoperativen Shivering
nach Remifentanilgabe
Eine prospektive klinische Studie**

vorgelegt von
Christine Wagner
2002

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung
des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Privatdozent Dr. M. Blobner
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 31.01.2002 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 08.05.2002 angenommen.

meiner lieben Mama gewidmet

Abkürzungen

1.	ASA	American Society of Anesthesiologist
2.	BMI	Body Mass Index
3.	°C	Grad Celsius
4.	cm	Zentimeter
5.	DAP	Diastolischer Arterieller Druck
6.	EKG	Elektrokardiogramm
7.	EMG	Elektromyogramm
8.	g	Gramm
9.	Hf	Herzfrequenz
10.	i.v.	intravenös
11.	J	Joule
12.	K	Kelvin
13.	kg	Kilogramm
14.	KG	Körpergewicht
15.	l.	Liter
16.	MAC	Minimale alveoläre Konzentration
17.	MAP	Mittlerer Arterieller Druck
18.	mg	Milligramm
19.	m²	Quadratmeter
20.	ng	Nanogramm
21.	µg	Mikrogramm
22.	µV	Mikrovolt
23.	min	Minuten
24.	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
25.	NaCl	Natriumchlorid
26.	N₂O	Lachgas
27.	n.s.	nicht signifikant
28.	O₂	Sauerstoff

29. RR	Blutdruck nach Riva-Rocchi
30. SAP	Systolischer Arterieller Druck
31. s	Sekunden
32. SD	Standardabweichung
33. t	Zeit
34. Vol%	Volumenprozent
35. χ^2	Chi-Quadrat

Abbildungen und Tabellen

	Seite
Abbildung 1: Shivering in Abhängigkeit von dem intraoperativen Wärmeverlust	12
Abbildung 2: EMG bei spontanem Muskelklonus (Shivering)	13
Abbildung 3: EMG bei bei Kältezittern	13
Abbildung 4: EMG bei pathologischen Klone nach Spinalstrangtransektion	14
Abbildung 5: Aktivierende und inhibitorische Bahnen im Zentralnervensystem	15
Abbildung 6: Aufbau des menschlichen MBP-Promotors	16
Abbildung 7: Zeitabfolge der muskulären Hyperaktivität nach Erwachen des Patienten	18
Abbildung 8: Auftreten des postoperatives Shivering in Abhängigkeit von der Isoflurankonzentration	19
Abbildung 9: Strukturformel von Remifentanyl	24
Abbildung 10: Abbau von Remifentanyl	25
Abbildung 11: Strukturformel von Lachgas	27
Abbildung 12: Physiochemische Eigenschaften von Lachgas	28
Abbildung 13: Pharmakokinetik von Lachgas	28
Abbildung 14: Strukturformel von Propofol	30
Abbildung 15: Studienverlauf	38
Abbildung 16: Verlauf des postoperativ gemessenen systolischen Blutdrucks	44
Abbildung 17: Verlauf des postoperativ gemessenen mittleren arteriellen Blutdrucks	45
Abbildung 18: Verlauf des postoperativ gemessenen diastolischen Blutdrucks	46
Abbildung 19: Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz	48
Abbildung 20: Verteilung der Schmerzempfindung während der ersten halben Stunde postoperativ	49
Abbildung 21: Verteilung der postoperativ empfundenen Übelkeit	51
Abbildung 22: Postoperatives Shivering der beiden Untersuchungsgruppen	52

Tabelle 1:	Epidemiologische Daten der 40 auf Shivering hin untersuchten Patienten	40
Tabelle 2:	Haut-und Nasaltemperatur am Operationsende	42
Tabelle 3:	Postoperativer Blutdruck innerhalb der ersten 30 min nach Operationsende	43
Tabelle 4:	Verlauf der Herzfrequenz innerhalb der ersten 30 min nach Operationsende	47
Tabelle 5:	Postoperativ empfundene Schmerzintensität	49
Tabelle 6:	Postoperative Dipidologabe beider Untersuchungsgruppen	50
Tabelle 7:	Postoperativer Übelkeitsscore beider Untersuchungsgruppen	51
Tabelle 8:	Logistische Regression für postoperatives Shivering bezogen auf die erhobenen Untersuchungsparameter	53

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
Abbildungen und Tabellen	5
Inhaltsverzeichnis	7

1. Einleitung

1.1. Postoperatives Shivering	11
1.1.1. Definition	11
1.1.2. Ätiologie	12
1.1.2.1. Thermoregulationstheorie	12
1.1.2.2. Zentral ausgelöste Störung	13
1.1.2.3. Gentheorie	16
1.1.3. Häufigkeitsverteilung	17
1.1.4. Symptome	17
1.1.5. Diagnostik	20
1.1.6. Folgen für den Patienten	20
1.2. Therapie des postoperativen Shivering	21
1.2.1. Physikalische Therapie	21
1.2.2. Medikamentöse Therapie	22
1.2.2.1. Opioide	22
1.2.2.2. α_2 - Sympathomimetika	23
1.2.2.3. seltene medikamentöse Therapien	23

1.3. Untersuchte Anästhetika	24
1.3.1. <i>Remifentanyl</i>	24
1.3.1.1. Stoffgruppe	24
1.3.1.2. Strukturformel	24
1.3.1.3. Pharmakokinetik	25
1.3.1.4. Pharmakodynamik	26
1.3.1.5. Nebenwirkungen	27
1.3.2. <i>Lachgas</i>	27
1.3.2.1. Stoffgruppe	27
1.3.2.2. Strukturformel	27
1.3.2.3. Physikochemische Eigenschaften	28
1.3.2.4. Pharmakokinetik	28
1.3.2.5. Pharmakodynamik	29
1.3.2.6. Nebenwirkungen	29
1.3.3. <i>Propofol</i>	30
1.3.3.1. Stoffgruppe	30
1.3.3.2. Strukturformel	30
1.3.3.3. Pharmakokinetik	31
1.3.3.4. Pharmakodynamik	31
1.3.3.5. Nebenwirkungen	31
2. Fragestellung	32
3. Patienten und Methode	33
3.1. Patientenkollektiv	33
3.2. Studiendesign	33

3.3. Narkose	34
3.4. Messverfahren	35
3.4.1. Operationszeit	35
3.4.2. Narkosezeit	35
3.4.3. Remifentanil-Dosis	35
3.4.4. Propofol-Dosis	35
3.4.5. Lachgas/O ₂	35
3.4.6. Nasale Temperatur	36
3.4.7. Hauttemperatur	36
3.4.8. Blutdruck und Herzfrequenz	36
3.4.9. Vigilanztest	36
3.4.10. Schmerzskala	37
3.4.11. Übelkeitsskala	
37	
3.4.12. Postoperatives Shivering	37
3.5. Studienprotokoll	38
3.6. Statistik	39
4. Ergebnisse	40
4.1. Epidemiologische Daten	40
4.2. Postoperativ erhobene Daten	41
4.2.1. Haut- und Nasaltemperatur	41
4.2.2. Blutdruckverlauf	42
4.2.3. Herzfrequenz	47
4.2.4. Schmerzverteilung	49
4.2.5. Übelkeitsverteilung	50
4.2.6. Postoperatives Shivering	52

5. Diskussion	54
5.1. Diskussion der Ergebnisse	54
5.1.1. Entzug	54
5.1.2. Thermoregulationstheorie	54
5.1.3. Theorie der neurologischen Störung	56
5.2. Diskussion der Methoden	58
5.2.1. Beurteilung des postoperativen Shivering	58
5.2.2. Schmerzskala	58
6. Zusammenfassung	60
Anhang	61
Literaturverzeichnis	63
Lebenslauf	71
Danksagung	72

1. Einleitung

1.1. Postoperatives Shivering

1.1.1. Definition

Postoperatives Shivering wird während der frühen Erholungsphase einer Narkose nach einem operativen Eingriff beobachtet (21, 33). In der medizinischen Literatur wird Shivering durch verschiedene Synonyme beschrieben.

Folgende Beispiele lassen sich hierfür anführen (33, 44):

- ◆ „ether convulsions“ (Ätherzuckungen)
- ◆ „halothane shakes“ (Halothanschütteln)
- ◆ „postoperative spasms“ (Postoperative Krämpfe)
- ◆ „rigidity“ (Steifigkeit)
- ◆ „postanesthetic shivering“ (Postanästhetisches Shivering)
- ◆ „spontaneous postanesthetic tremor“ (Spontaner postanästhetischer Tremor)

Nachdem Bastien Shivering 1950 erstmals definierte (2), kam es in der Folgezeit zu weiteren detaillierten Beobachtungen. Es kann rhythmische oder tonische Muskelkontraktionen (52) zeigen, es kann Kopf, Nacken, Schultern und Extremitäten miteinbeziehen (8), oder über den ganzen Körper verteilt ein generell sichtbares Schütteln ähnlich dem Kältezittern (8) hervorrufen.

1.1.2 Äthiologie

Die Ursachen und der genaue Mechanismus des postoperativen Shivering sind bis heute nicht vollkommen geklärt. Es gibt in der Literatur drei Theorien, die für die Erklärung dieses Phänomens herangezogen werden.

1.1.2.1. Thermoregulationstheorie

Sie stützt sich auf die Tatsache, daß ein Abfall der Körpertemperatur unter den im Hypothalamus festgelegten thermostatischen Sollwert das thermogenetische Shivering auslöst. Arokina (1) konnte durch lokale artifizielle Erwärmung des Hypothalamus bei Ratten eine verstärkte Abkühlung bis hin zu Shivering auslösen. Es wird angenommen, daß die Patienten während der Operation durch kalte Infusionen, kaltes Inhalationsgas, subkutane Vasodilatation und eine niedrige Umgebungstemperatur Wärmeverluste erleiden (16). Die Absenkung der Kerntemperatur (Istwert \neq Sollwert) stellt den auslösenden Reiz für ein gegenregulatorisch wirkendes Kältezittern mit Vasokonstriktion und Piloerektion dar (3). Ab einem intraoperativem Temperaturverlust von mehr als 0,5 °C steigt nach Soliman (50) die Inzidenz des postoperativen Shivering deutlich an.

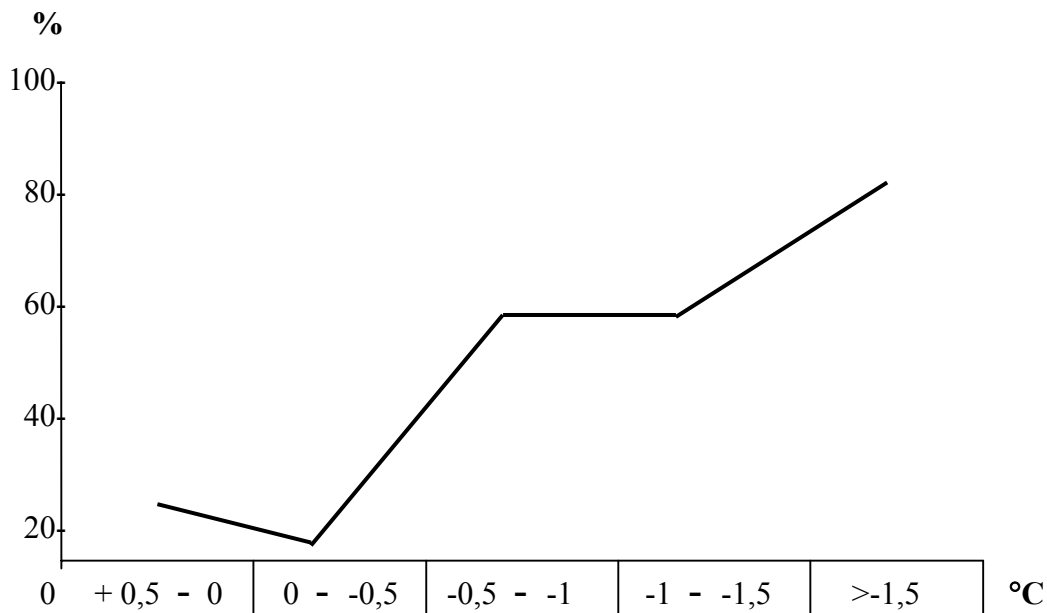


Abbildung 1: Shivering in Abhängigkeit von dem intraoperativen Wärmeverlust
(50)

Bis zu einer bestimmten Temperaturschwelle wird dieses Kältezittern nach Sessler (43, 48) durch Anästetika unterdrückt. So beobachtete er eine aktive Thermoregulation mit Vasokonstriktion bei zwölf Patienten nach Halothan-Anästhesie erst nachdem die Körpertemperatur um 2,5 °C gefallen war.

Andere Autoren können diesen Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und postoperativem Shivering nicht bestätigen (8, 16, 52).

1.1.2.2. Zentral ausgelöste Störung

In einem zweiten Ansatz wird postoperatives Shivering als eine zentral ausgelöste neurologische Störung beschrieben. Hierfür spricht das von Sessler (45) untersuchte Muster eines Elektromyogramms (EMG) bei Shivering-Patienten (Abbildung 2):

10 μ V



Abbildung 2: EMG bei spontanem Muskelklonus (Shivering)(45)

Es unterscheidet sich stark von dem synchronen auf- und abschwelenden EMG-Muster bei Kältezittern (Abbildung 3):

5 μ V



Abbildung 3: EMG bei Kältezittern (45)

und ähnelt dem EMG-Muster bei pathologischen Kloni von Patienten mit Spinalstrangtransektion (Abbildung 4):

20 μ V

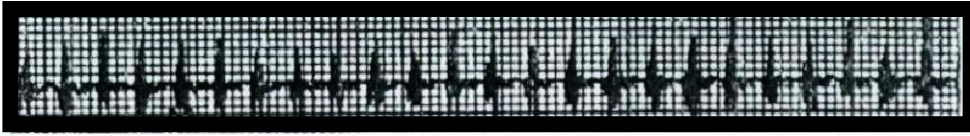


Abbildung 4: **EMG bei pathologischen Kloni nach Spinalstrangtransektion (45).**

Postoperatives Shivering ist demzufolge eine Kombination aus pathologisch-spontanen Kloni und tonischer Aktivität, die sich vom thermogenetischen Kältezittern unterscheidet.

Sessler sieht dies als Beweis für eine anästhesiebedingte Unterdrückung supraspinaler inhibitorischer Bahnen, die zu erhöhter spinaler Reflexaktivität führt.

Auch McCulloch fand bei Patienten, die nach Inhalationsanästhesie postoperatives Shivering zeigten, ein pathologisch verändertes neurologisches Profil (28). Der neuronale Status seiner Shivering-Patienten ähnelte dem Zustand nach Pyramidenbahnläsion, mit:

1. erhöhtem Muskeltonus
2. Muskelhyperreflexie
3. positivem Babinskireflex
4. unerschöpflichem Klonus
5. starke Muskelspastik

Soliman (50) erklärt sich Shivering dadurch, daß Zellen im Vorderhorn während der Aufwachphase eine spontane Eigenaktivität entwickeln und so zu Muskelspasmen führen. Übergeordnete inhibitorische Motoneurone scheinen zu diesem Zeitpunkt noch blockiert zu sein (Abbildung 5).

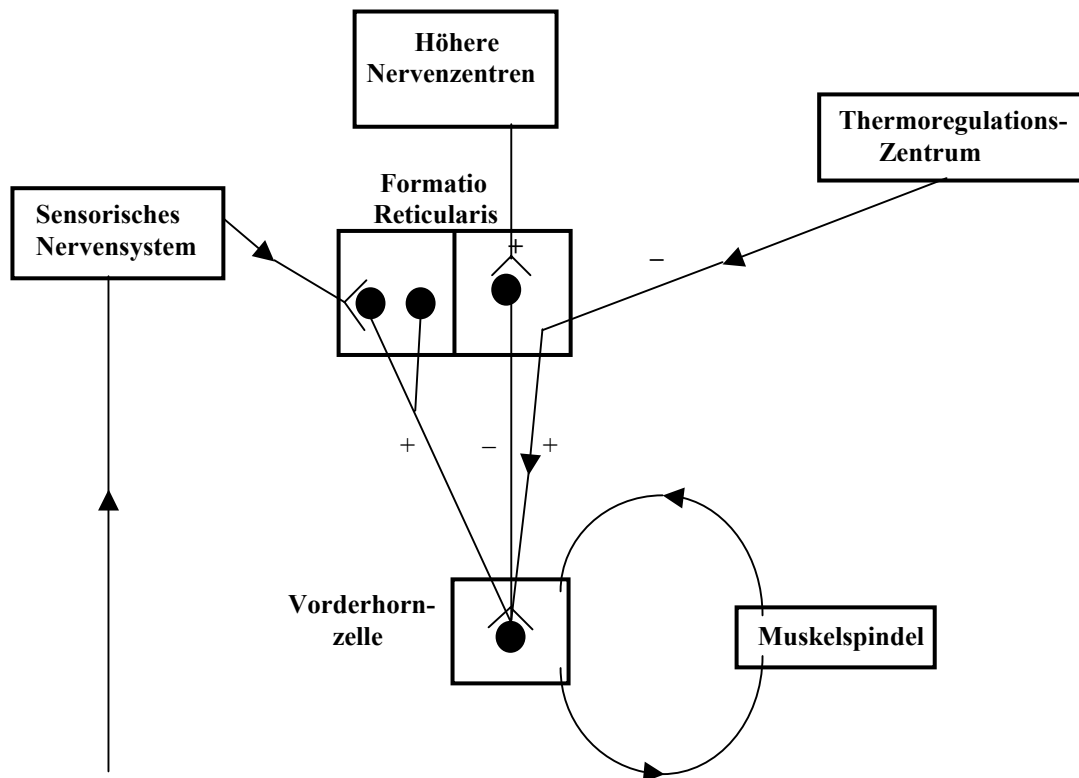


Abbildung 5: **Aktivierende und inhibitorische Bahnen im Zentralnervensystem** (50)

Die Vermutung, daß es sich bei postoperativem Shivering um eine zentral ausgelöste neurologische Störung handelt, unterstützt eine 1987 durchgeführte Studie von Flacke (11). In dieser senkte er intra- und postoperativ den Noradrenalin Spiegel mit Hilfe von Clonidin. Postoperatives Shivering trat dadurch seltener auf. Verantwortlich hierfür ist, so Flacke, der zentrale α_2 -adrenerge Effekt von Clonidin, welcher der Wirkungsweise von Neurotransmittern ähnelt. Der Sympatikotonus wird dadurch erhöht und die Temperaturregulation beeinflusst.

1.1.2.3. Gentheorie

In jüngster Zeit wird vermehrt nach genetischen Ursachen für postoperatives Shivering gesucht. So konnte Guo (14) 1996 erstmals bei Mäusen vom IVCE-Typ das *hus*-Gen C57BL/6JJcl-*hus* nachweisen. Dieses wird durch das autosomal rezessiv vererbte Gen *Mbphus* exprimiert und ruft Shivering bei Mäusen hervor. C57BL/6JJcl-*hus* ist ein Allel des *Mbpshi*-Gens auf Chromosom 18.

1998 demonstrierte Wrabetz (54), dass das Myelin-Basis-Protein (MBP), welches für die Bildung von Oligodendrozyten verantwortlich ist, durch die proximalen 750 Nukleotide als Promotor aktiviert wird (Abbildung 6).



Abbildung 6: **Aufbau des menschlichen MBP-Promotors** (54)

Dieser Promotor exprimiert ein *lacZ*-Gen während der Myelinogenese, welches Proteine für Oligodendrozyten, nicht aber für periphere Schwannzellen, herstellt. So kann dieses nicht im Erwachsenehirn oder in Shiveringhirnen junger Mäuse, bei denen die MBP-Transkription zwar abnormal gesteigert ist, jedoch das *lacZ*-Gen vermindert vorhanden ist, hergestellt werden. Kleine Portionen des MBP-Promotors genügen, um die Expression von MBP zu aktivieren. Nach Ausstülpung der Augenbecher ist das *lacZ*-Transgen um 75% reduziert.

Shiver-Mäuse leiden an einer extremen Dysmyelinisierung des Zentralnervensystems. Diese wird durch die autosomal rezessiv vererbte Oligodendrozytenstörung bei homozygoten Tieren verursacht. Eine Deletion von fünf von sieben Subregionen, die das Myelin-Basis-Protein (MBP) kodieren, macht eine kompakte Myelinisation des Nervensystems unmöglich. Der Shiveringtremor beginnt im Alter von zwei bis drei Wochen. Es kommt zu einer starken Astrogliosis (4).

Diese Dysmyelinisierung führt bei Shiverer-Mäusen zu einem dreifachen Anstieg des Neurosteroides Progesteron. Die Progesteron-Metabolite hingegen bleiben unverändert. Die Anreicherung von Progesteron findet vorallem in der vorderen Komissur, dem Corpus callosum, dem Kleinhirn, corticospinalem Trakt, dem Hippocampus, der Capsula interna und dem lateralen olfactorischen Trakt statt (27). Diese Progesteron-anreicherung könnte für eine Remyelinisierung verantwortlich sein, nicht jedoch bei Shiverer-Mäusen (27). Eine Demyelinisierung konnte bei Mäusen durch eine Nervenzelltransplantation am Tag der Geburt durch bilaterale intrazerebroventrikuläre Injektionen weitgehend verhindert werden. Nach Transplantation entwickelten diese Mäuse Shivering, das um 50% schwächer ausgeprägt war als bei nicht behandelten Shiver-Mäusen. Ebenso zeigten sie zu 60% ein normales neurologisches Benehmen (4).

1.1.3. Häufigkeitsverteilung

Die Inzidenz des postoperativen Shivering beträgt bei Inhalationsanästhesien mit Halothan, Enfluran oder Isofluran etwa 21-66% (20, 48). Crossly (8), beobachtete Shivering-Patienten, die eine Inhalationsanästhesie mit anticholinergischer Prämedikation erhielten. Er stellte dabei fest, daß postoperatives Shivering bevorzugt bei gesunden Männern im Alter von 20-39 Jahren auftrat. 64% dieser Männer im ASA-Status I zeigten postoperatives Shivering. 32% erhielten intraoperativ das Opioid Fentanyl. Goold (13) stellte fest, daß bei kurzen Narkosen (0 - 10 min) die Inzidenz von postoperativem Shivering niedriger war, als bei länger als 30 min andauernden Narkosen.

1.1.4. Symptome

Bei der Beschreibung von postoperativem Shivering muß zwischen verschiedenen Symptomen unterschieden werden. Insbesondere ist der „Muskuläre Spasmus“ vom eigentlichen „Shivering“ abzugrenzen.

In einem Versuch an 215 Patienten versuchte Soliman (50) Unterscheidungsmerkmale herauszukristallisieren. Er kam zu folgendem Ergebnis:

1. Spastizität

Sie entspricht einer anhaltenden Muskelhypertonie, die sich sehr leicht am Unterkiefer, Nacken, Pectoralmuskel, der Oberlippe und der Unterlippe erkennen läßt. In der frühen Aufwachphase, sobald der Patient für Schmerz empfindlich wird, tritt bei fast allen Patienten diese Muskelspastizität auf und hält etwa 6 - 7 min an (Abbildung 7).

2. Shivering

Es entspricht rhythmischen Kontraktionen von Muskelgruppen, die von irregulär intermittierenden Relaxationsperioden unterbrochen werden. Es zeigt sich circa 5 min nach Erwachen, wenn der Patient bereits einfache Fragen beantworten kann und hält etwa 8 - 10 min an (Abbildung 7). Meist ist es dem Patienten etwas kalt, und es können periphere Vasokonstriktionen und Piloerektionen auftreten.

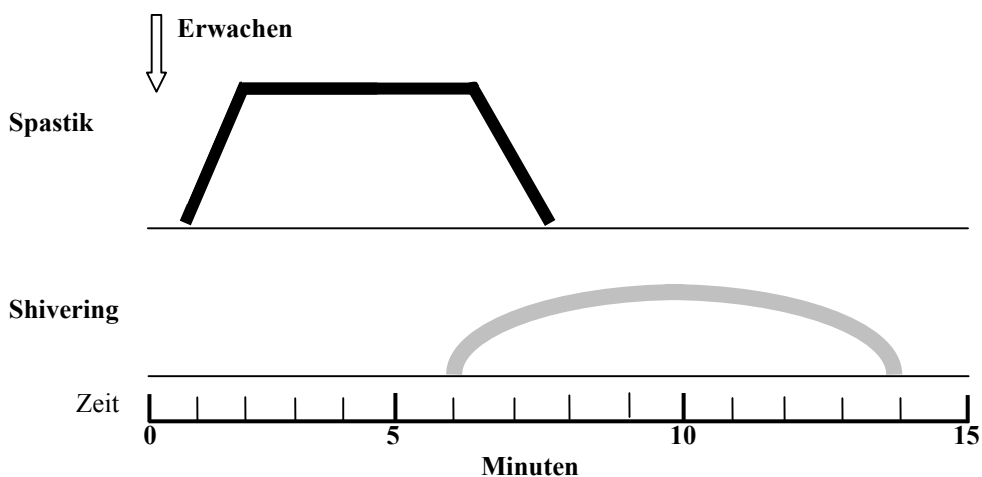


Abbildung 7: **Zeitabfolge der muskulären Hyperaktivität nach Erwachen des Patienten (50)**

Sessler (44) andererseits versuchte Shivering zu differenzieren, indem er die Aufwachphase in drei Phasen untergliederte. Zu Beginn zeigten sich nur geringe Muskelaktivitäten (Isoflurankonzentration $\geq 0,2\%$). In der durch inhibierte Thermoregulation gekennzeichneten mittleren Phase (Isoflurankonzentration $\leq 0,19\%$), lösten spinale Reflexe einen spontanen Tremor aus. In der späten Phase (Isoflurankonzentration $< 0,1\%$), wurde die Thermoregulation nicht mehr inhibiert und spinale Reflexe nicht länger festgestellt. Bleiben diese Patienten hypotherm, so Sessler, können sie postoperatives Shivering zeigen (Abbildung 8).

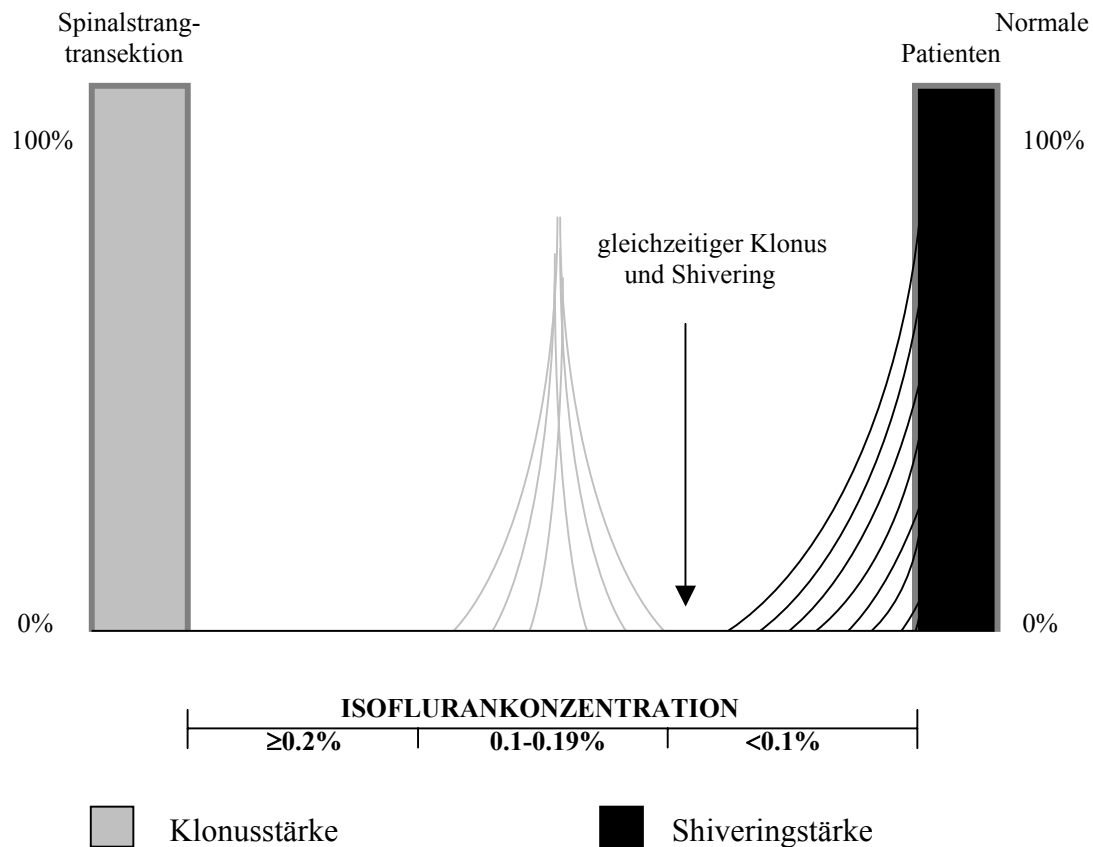


Abbildung 8: Auftreten des postoperativen Shivering in Abhängigkeit von der Isoflurankonzentration (43)

Um die Ausprägung des Shivering erfassen zu können, werden in der Literatur folgende Steigerungsformen verwendet (8, 20):

**schwach - mäßig – stark,
fibrillierend - mild – stark**

und eine Einteilung in vier Schweregrade vorgenommen (25):

Grad 1	Vasokonstriktion, Zyanose, Piloerektion
Grad 2	Sichtbarer Tremor in einer Muskelgruppe
Grad 3	Sichtbarer Tremor in mehreren Muskelgruppen
Grad 4	intensives Shivering, Tremor des Kopfes, der Arme und Piloerektion

1.1.5. Diagnostik

Postoperatives Shivering kann am einfachsten und sehr zuverlässig durch visuelle Beobachtung des Patienten unmittelbar nach Narkoseausleitung festgestellt werden. Aber auch im EMG und EKG lassen sich Veränderungen der Muskelaktivität nachweisen.

1.1.6. Folgen für den Patienten

Als mögliche Folgen von postoperativem Shivering sind Zahnschäden, Ruptur der Operationsnähte und Aufklaffen von Wunden anzuführen (44). Darüberhinaus wird das Phänomen für den Patienten meist als unangenehm und beängstigend empfunden (6, 8, 33), obwohl keiner der Patienten über Schmerzen klagt (6).

Postoperatives Shivering steigert den Grundumsatz des Körpers, wodurch der Sauerstoffverbrauch bis zu 400% (8, 16) und die CO₂ –Abatmung bis 280% ansteigen (6). Die hieraus resultierende Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose gefährden den Patienten.

Vor allem Patienten mit reduzierter kardiovaskulärer und respiratorischer Funktion können den erhöhten Grundumsatz nicht durch Hyperventilation und gesteigertes Herzminutenvolumen ausgleichen. Es kommt zu einer unzureichenden Sauerstoffsättigung (33). Je größer der Abfall der Sauerstoffsättigung ist, desto stärker ausgeprägt treten die Shiveringattacken auf (19).

1.2. Therapiemöglichkeiten des postoperativen Shivering

1.2.1. Physikalische Therapie

Handelt es sich beim postoperativen Shivering tatsächlich um ein Kältezittern, welches durch Auskühlung und thermoregulatorische Sollwertveränderungen bedingt ist, so erscheint es sinnvoll eine prae-, intra- und postoperative Hypothermie der Patienten zu vermeiden.

In verschiedenen Studien legte man *Baumwolldecken* um freie Arme und Beine (21, 36, 44). Dadurch wurden Wärmeverluste vermieden und die Körpertemperatur lag um circa 1,1 °C höher als bei nicht gewärmten Patienten (21). In der Folge trat Kältezittern bei gewärmten Patienten seltener auf.

Pflug und Mitarbeiter (36) *erwärmten die Inhalationsluft* auf 37 – 42 °C, stellten die Temperatur im Aufwachraum auf über 22 °C ein und isolierten die Patienten mit Decken gegen die Umgebungstemperatur. In der erwärmten Gruppe trat kein Kältezittern auf. Muskuläre Hyperaktivität, die vor Erreichen des Bewußtseins auftrat, wurde nicht als postoperatives Shivering bewertet.

Auch *Wärmebestrahlungen* des Gesichtes oder des ganzen Körpers behoben das Kältezittern (46), welches jedoch bei Abbruch der Bestrahlung sofort wieder einsetzte (33).

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Behandlungsmethoden basieren auf der Vermutung, daß es sich beim postoperativen Shivering um eine zentrale neurologische Störung handelt. Folgende Shivering-repressive Arzneimittel werden hierfür angewendet:

1.2.2.1. Opioide

Pethidin (Dolantin[®]) ist ein μ -Rezeptoragonist, der auf der Suche nach einem atropinähnlichen Spasmolytikum gefunden wurde. Prinzipiell übt es ähnliche Wirkungen wie Morphin auf das ZNS und die peripheren Organe aus. Neben seiner stark schmerzdämpfenden Wirkung verhindert Pethidin die auxiliäre Wärmeproduktion und damit das Kältezittern. Durch seine parasympathische Wirkung, die die Gefäße erweitert und die Schweißproduktion erhöht wird der intraoperativ entstandenen Sollwert-verstellung des Temperaturfühlers im Hypothalamus und der Wärmeproduktion durch unwillkürliche Muskelarbeit entgegengewirkt. Die intravenöse Gabe von 25 mg Pethidin hat in 73% der Fälle einen therapeutischen Effekt auf postoperatives Shivering. Der Therapieerfolg tritt nach etwa 1-5 min ein (7). Es wird daher sehr häufig zur Shiveringtherapie eingesetzt.

Piritramid (Dipidolor[®]) ist ein stark wirksames Opioid mit analgetischer und sedierender Wirkung. Seine Wirkdauer beträgt 4 – 6 Stunden (35). Es kommt zu einer Abnahme des postoperativen Shivering, die jedoch geringer ausgeprägt ist als bei Pethidin.

Tramadol ist ein starkes Opioidanalgetikum, das die neuronale Wiederaufnahme von Norepinephrin und 5-Hydroxytryptamin inhibiert und die μ -Opioidrezeptoren aktiviert. Die Thermoregulation wird dadurch beeinflusst. Die therapeutische Wirkung gegen Shivering ist allerdings nur gering (9). Andere Opioide, wie Morphin oder Fentanyl, scheinen im Gegensatz zu Pethidin keinen Einfluß auf das postoperative Shivering auszuüben (34).

1.2.2.2 α_2 -Sympathomimetika

Clonidin (Catapressan[®], Dixarit[®]) ist ein Antihypertonikum aus der Gruppe der α_2 -Rezeptor-Agonisten. Da es vorwiegend postsynaptische α_2 -Rezeptoren im Vasomotorenzentrum der Medulla oblongata stimuliert, kommt es auch zu einer Senkung des Sympatikotonus (39). Mit intravenöser Applikation von 150 μg Clonidin können bereits nach 2 min 95% der postanästhetisch shiveringnden Patienten erfolgreich behandelt werden (12). Bei Bedarf kann nach 5 – 10 min die Gabe wiederholt werden (39). Auch bei perioperativer Clonidininfusionen (2 $\mu\text{g}/\text{kg KG}$ in 3 Stunden) kann der Sauerstoffverbrauch während der Narkoseausleitung, der durch das postoperative Shivering erhöht ist, vermindert werden (12, 27). Bei Nachinjektionen kann die Zufuhrgeschwindigkeit größer als die Eliminationsgeschwindigkeit werden und dadurch eine Kumulation bewirken. Atemdepressionen und Sedation treten bereits bei niedrigen Dosen auf und müssen daher berücksichtigt werden (39).

1.2.2.3. Seltene medikamentöse Therapien

Es ist bekannt, daß ein guter Ernährungszustand der Patienten die Shiveringrate senkt (26). Patienten, die während der Narkose Aminosäureinfusionen erhalten, sind seltener hypotherm und Shivering tritt vermindert auf. Postoperativ i.v. im Bolus verabreichtes Magnesiumsulfat (30 $\text{mg}/\text{kg KG}$), postoperativ i.v. im Bolus verabreichte, stoppt Shivering (25). Dexamethason senkt die Shiveringrate nach Herzoperationen (55).

1.3. Untersuchte Anästhetika

1.3.1. Remifentanyl

1.3.1.1. Stoffgruppe

Der μ -Opioidrezeptoragonist Remifentanyl (Ultiva^R) ist eine 4-Anilino-piperidin-Verbindung, welche eine Esterbindung enthält. Durch Gewebs- und Plasmaesterasen kann es rasch hydrolysiert werden (41). Sein Metabolit (GI 90291) hat selbst bei Kumulation keine klinische Bedeutung (40).

1.3.1.2. Strukturformel

GI 87084B (3-(4-Methoxycarbonyl-4-((1-Oxopropyl)phenylamino)-1-Piperidin)propan-säure, Methyltester, Hydrochlorid).

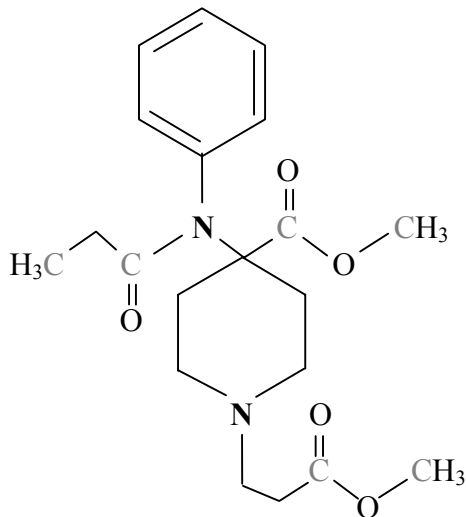


Abbildung 9: Strukturformel von Remifentanyl (19)

1.3.1.3. Pharmakokinetik

Remifentanyl besitzt einen raschen Wirkungseintritt (die Passagezeit der Blut-Hirnschranke beträgt 1 min). Eine geringe zentrale Volumenverteilung, eine schnelle Clearance von 4,2 - 5 l/min und ein frühes Wirkungsende sind ebenfalls charakteristisch. Die Plasmahalbwertszeit beträgt circa 10 - 20 min (15, 51). Remifentanyl wird von unspezifischen Plasma- und Gewebesesterasen infolge Esterspaltung in einen Karboxyl-säure-Metaboliten GI 90291 umgewandelt, der nur 1/300-1/1000 der Potenz seiner Muttersubstanz besitzt. In wenigen Fällen kommt die N-Dealkylation als Metabolisierungsweg von Remifentanyl zu GI 94219 vor.

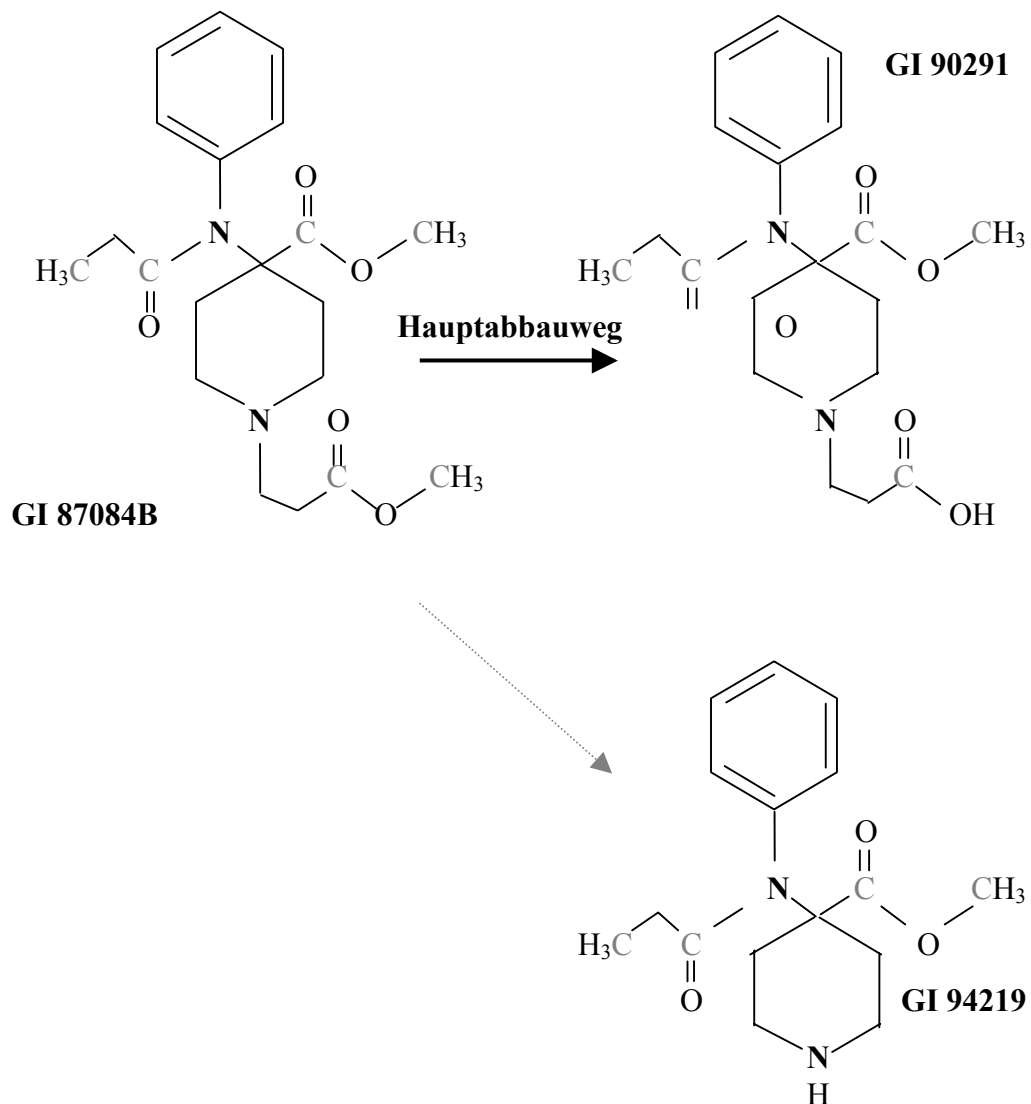


Abbildung 10: Abbau von Remifentanyl (53)

Studien zeigten keine Abhängigkeit zwischen der Remifentanilclearance und dem Körpergewicht. Dies bedeutet, daß sich Dosierungsrichtlinien eher auf eine Gesamtwirkdosis als auf eine dem Körpergewicht adaptierte Dosis beziehen sollten. Da ein simulierter 50%-Abfall der Wirkungskonzentration von Remifentanil (3,5 - 3,8 min) unabhängig von der verabreichten Dosis ist, tritt eine im Vergleich zu allen anderen Opiaten deutlich verkürzte Aufwach- und Erholungsphase auf (40).

Zur Zeit wird Remifentanil gebunden mit Glycin, einem inhibitorisch wirkenden Neurotransmitter, verabreicht. Eine spinale oder extradurale Verabreichung von Remifentanil ist nicht empfehlenswert (51).

1.3.1.4. Pharmakodynamik

In Tierexperimenten stellte sich heraus, daß die pharmakodynamischen Eigenschaften von Remifentanil bei gleicher Dosisgabe denen von Alfentanil und Sufentanil sehr ähnlich sind. So treten beispielsweise Herz-Kreislaufreaktionen wie Brachykardie und in circa 20% ein Blutdruckabfall bei hohen Dosierungen auf (51).

Als wirksamer Antagonist für Remifentanil wird Nalaxon beschrieben, das intravenös verabreicht als Gegenmittel bei schwerer Atemdepression und Muskelsteifheit wirkt. Es ist nicht zu erwarten, daß die Dauer der Atemdepression nach einer Überdosierung von Remifentanil die Wirkdauer des Opioidantagonisten überschreitet.

Aufgrund des raschen Abklingens der Wirkung von Remifentanil ist innerhalb von 5–10 min nach dem Absetzen keine Opioidwirkung mehr vorhanden. Daher sollten Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, bei dem postoperative Schmerzen zu erwarten sind, vor dem Absetzen von Remifentanil ein ausreichendes Analgetikum verabreicht werden.

1.3.1.5. Nebenwirkungen

Eine erhöhte Muskelsteifheit kann besonders bei zu schneller Gabe und zu hohen Einzeldosen vorkommen. Es wird daher empfohlen Remifentanyl langsam über einen Zeitraum von 30 Sekunden zu verabreichen.

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Pruritis, Atemdepression und eine nicht ausreichende analgetische Wirkung in der frühen postoperativen Phase werden ebenso häufig beobachtet (32, 51).

Gehäuftes postoperatives Shivering wurde bisher nicht beobachtet.

1.3.2. Lachgas

1.3.2.1. Stoffklasse

Das Inhalationsanästhetikum Lachgas (Stickoxyl Hoechst^R) ist aufgrund seiner guten analgetischen Potenz ein wesentlicher Bestandteil heutiger Narkoseführung („balancierte Anästhesie“, Inhalationsnarkosen und Neuroleptanästhesie) und führt häufig zu einer deutlichen Einsparung anderer Anästhetika (38).

1.3.2.2. Strukturformel

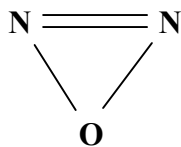


Abbildung 11: **Strukturformel von Lachgas** (38)

1.3.2.3. Physiochemische Eigenschaften

Dampfdruck (20 °C)	51 atm
Sättigungskonzentration	-
Stabilität	
Metall	beständig
Atemkalk	beständig
UV-Licht	beständig
Konservierungsmittel	-
Geruch	süßlich
Schleimhautreizung	keine
Therapeutische Konzentration (endexpiratorisch, ohne N ₂ O)	30-65%

Abbildung 12: **Physiochemische Eigenschaften von Lachgas (35)**

1.3.2.4. Pharmakokinetik

Die Verteilungskoeffizienten von N₂O in biologischem Material und Komponenten des Kreislaufsystems sehen folgendermaßen aus (Abb.13):

Blut/Gas	0,5
Fett/Gas	1,2
Muskel/Gas	0,5
Gehirn/Gas	0,5
Gummi/Gas	1,2
PVC/Gas	-

Abbildung 13: **Verteilungskoeffizient in biologischem Material von Lachgas (35)**

Im Verlauf einer Narkose werden im Körper circa 20-30l Lachgas im Austausch gegen 1l Stickstoff gespeichert. Aufgrund seiner geringen Löslichkeit im Blut flutet Lachgas sehr schnell an und nach Beendigung der Lachgaszufuhr sehr schnell wieder ab.

1.3.2.5. Pharmakodynamik

Lachgas ist ein schwaches Anästhetikum, das als Monoanästhetikum aufgrund seines zu niedrigen hypnotischen Effektes unzureichend ist. Psychotrope Wirkungen lassen sich zwar schon bei geringen Lachgaskonzentrationen feststellen, eine vollständige Ausschaltung des Bewußtseins wird jedoch selbst bei hohen Dosisgaben nicht erreicht. Daher kann der MAC-Wert für Lachgas nur unter hyperbaren Bedingungen ermittelt werden. Er liegt bei etwa 104 - 188 Vol-%. Seine häufige Verwendung verdankt das Lachgas seiner analgetischen Wirkung, die sich auch in der MAC-Wertreduktion zugesetzter Inhalationsanästhetika ausdrückt.

Vermutlich wird die schmerzlindernde Wirkung von Lachgas entweder über Opiatrezeptoren vermittelt oder durch psychotrope Effekte erzielt, welche Schmerzempfindung und -verarbeitung beeinflussen (35).

Als Wirkungsmechanismus des Lachgases wird ein molekularer Mechanismus auf zellulärer Ebene angenommen. Aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Lachgas wird eine Störung der doppelschichtigen Phospholipidmembranen hervorgerufen. Dies bewirkt in Abhängigkeit von der Dosis eine Behinderung membranständiger Funktions- bzw. Iontentransportproteine („laterale Phasenhemmung“) (35).

N₂O wirkt nicht muskelrelaxierend (35).

1.3.2.6. Nebenwirkungen

Bei myokardialer Pumpschwäche besteht aufgrund einer negativen inotropen und alpha-adrenergen Wirkung die Gefahr einer Senkung des Herzminutenvolumens und Erhöhung des peripheren Widerstandes.

Komplikationen können auch durch einen Konzentrationseffekt, Zweitgaseffekt und eine Diffusionshypoxie auftreten. Aus diesem Grund sollte der Patient beim Abstellen der N₂O-Zufuhr circa 5 min mit 100% Sauerstoff beatmet werden.

Ein Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP), megaloblastäre Veränderungen des Knochenmarks und fetotoxische Effekte können zu Schäden im Gehirn führen (35).

1.3.3. Propofol

1.3.3.1. Stoffgruppe

Das Hypnotikum Propofol (z.B. Disoprivan^R) ist ein Injektionsnarkotikum ohne analgetische Wirkung. Aufgrund seiner schnellen Umverteilung im Körper erwacht der Patient innerhalb kurzer Zeit nach Therapieende und gelangt rasch wieder zu klarem Bewußtsein (38).

1.3.3.2. Strukturformel

2,6-Diisopropylphenyl

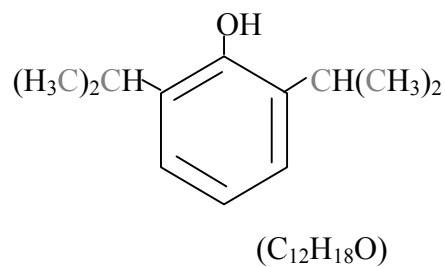


Abbildung 14: Strukturformel von Propofol (18)

1.3.3.3. Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Propofol liegt bei 4 - 12 l/kg. 97% des Medikaments sind an Plasmaproteine gebunden. Der Wirkungseintritt nach intravenöser Gabe von Propofol beginnt nach 30 - 45 s und endet bei einmaliger Dosisgabe infolge Umverteilung nach etwa 5 min (38). Aufgrund seiner Fettlöslichkeit wird Propofol in der Körperperipherie erheblich angereichert. Trotz einer hohen Clearance (30 ml/kg KG) verweilt die Substanz daher lange im Organismus. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Elimination des Propofols wird der Rücktransport der Substanz aus der Körperperipherie verantwortlich gemacht (35). Nach 30-60 min ist Propofol durch rasche Konjugation an Glukuron- oder Schwefelsäure zur Hälfte eliminiert.

1.3.3.4. Pharmakodynamik

Propofol bewirkt eine rasche, störungsfreie, vom Patienten als angenehm empfundene Einschlafphase, die nur äußerst selten von exzitatorischen Phänomenen begleitet wird.

Rasches, streßfreies Erwachen und rasche Erholung nach klinisch üblichen Dosen zählen zu den entscheidenden Vorzügen dieses Medikamentes. Für den Zeitraum der Propofolwirkung besteht eine Amnesie. Der zerebrale Sauerstoffverbrauch sinkt. Dadurch reduziert sich die zerebrale Perfusion und der intrakranielle Druck.

Herz und Kreislauf betreffend senkt Propofol den peripheren Gefäßwiderstand und die myokardiale Kontraktilität. Die Herzfrequenz bleibt trotz des deutlichen Blutdruckabfalls und dem verminderten Herzzeitvolumen stabil. Der Vorteil liegt hierbei in der Vermeidung eines gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

1.3.3.5. Nebenwirkungen

Propofol ruft eine starke Bewußtlosigkeit hervor, die bis zur Apnoe führen kann. Husten und Singulus treten nicht auf. Übelkeit und Erbrechen sind sehr selten. Injektionen in

kleine Venen am Handrücken können schmerzhaft sein (35). Während der Narkoseeinleitung werden häufig Spontanbewegung und Muskelzuckungen beobachtet.

Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Kältezittern in der Aufwachphase können in sehr seltenen Fällen beobachtet werden.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit des postoperativen Shivering bei 40 Patienten nach Remifentanyl-/Propofol-Luft-Narkose gegenüber Patienten mit Remifentanyl-/Propofol-/Lachgas-Narkose aufzuzeigen.

3. Patienten und Methode

Die vorliegende Untersuchung wurde durch die Ethikkommission an der TU München geprüft und ihrer Durchführung zugestimmt. Sie war doppelblind, randomisiert und prospektiv angelegt.

3.1. Patientenkollektiv

Der Patientenauswahl wurden die Klassifikationskriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) und das Lebensalter zugrunde gelegt. Patienten zwischen 18 und 69 Jahren und der Zugehörigkeit zu ASA I (normaler, gesunder Patient) bzw. II (Patient mit leichter Allgemeinkrankheit ohne Leistungseinschränkung) wurden in die Studie aufgenommen.

Patienten mit schwereren Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Sinusknotensyndrom, oder der Lunge nahmen nicht an der Studie teil. Weitere Ausschlußkriterien waren Allergien auf die verwendeten Medikamente und Operationszeiten, die über 180 min hinaus gingen.

3.2. Studiendesign

Insgesamt nahmen 40 Patienten an der Studie teil, die randomisiert einer von zwei Gruppen zugeteilt wurden.

Die Lachgas-Studiengruppe bestand aus 20 Patienten, von denen sich 18 einer gynäkologischen Operation und je ein Patient einer laparoskopischen Cholezystektomie bzw. diagnostischen Laparoskopie bei Verdacht auf Ösophagus-Cardia-Adenokarzinom unterzogen. Diese Untersuchungsgruppe erhielt eine Remifentanyl/Propofol/Lachgas-Narkose.

Die Luft-Studiengruppe setzte sich ebenfalls aus 20 Patienten zusammen. 15 Patienten erhielten eine gynäkologische Operation, drei Patienten eine laparoskopische Cholestektomie und ein Patient eine Tumorexstirpation am li. Oberschenkel. Diese Untersuchungsgruppe bekam eine Remifentanil/Propofol/Luft-Narkose.

3.3. Narkose

Alle 40 Probanden erhielten 30 Minuten vor dem Eingriff 0,1 mg/kg KG Midazolam oral zur Prämedikation verabreicht. Die Narkose begann zunächst mit 1 mg/kg KG Propofol pro min und einer zweiminütigen Gabe von 0,5 µg/kg KG Remifentanil pro min intravenös bis der Patient schlief. Daraufhin erhielt der Patient 5 mg/kg KG pro Stunde Propofol und 0,2 µg/kg KG pro min Remifentanil, um die Narkose aufrecht zu erhalten. Nach ausreichender Schlaftiefe und Analgesierung erfolgte die endotracheale Intubation. Die weitere operationsbedingte Dosishöhe von Propofol bzw. Remifentanil unterlag der Einschätzung des jeweiligen Anästhesisten. Je nach Studiengruppe erfolgte die Beatmung mit Luft oder nach Bedarf mit einem bis zu 70% angereicherten Lachgas-/Luftgemisch.

Während der Anaesthesie wurde das Herz-Kreislaufsystem des Patienten genau überwacht. Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung wurden in der Einleitungsphase zunächst 2-minütlich, in der OP-Phase dann in 5-Minuten-Abständen gemessen und aufgeschrieben.

Die Patienten wurden während der Narkose mit gewärmten Baumwolltüchern warm gehalten, jedoch nicht aktiv erwärmt.

3.4 Meßverfahren

3.4.1. OP-Zeit

Die vorliegende Studie wurde bei Patienten mit kurzen Narkosezeiten vorgenommen, die eine Operationslänge von mindestens 10 min und max. 150 min einhielten.

3.4.2. Narkosezeit

Nach Ende der Operation wurde die Narkose unverzüglich gestoppt. Die Patienten erwachten innerhalb weniger Minuten zu klarem Bewußtsein. Die Narkosezeit lag im Bereich zwischen 30 - 180 min.

3.4.3. Remifentanil-Dosis

Die Patienten erhielten das Opiat Remifentanil mittels eines Perfusors intravenös verabreicht. Bei Narkoseende wurde die verabreichte Menge Remifentanil als Gesamtdosis festgehalten und die durchschnittliche Infusionsrate in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ errechnet.

3.4.4. Propofol-Dosis

Das Narkotikum Propofol wurde ebenfalls mittels Perfusor intravenös infundiert und die Gesamtdosis notiert, sowie die durchschnittliche Infusionsrate in $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ berechnet.

3.4.5. Lachgas/Luft

Die Patienten erhielten als Beatmungsgas je nach Gruppe Luft bzw. eine Lachgas/Luft-Mischung.

3.4.6. Nasale Temperatur

Die Messung der Nasaltemperatur erfolgte zu OP-Ende mittels einer Thermosonde, die kurz nach Narkoseeinleitung gelegt worden war.

3.4.7. Hauttemperatur

Die Hauttemperatur wurde mit einem Digitalthermometer TOF-Guard INMT des Herstellers Organon Teknika NV gemessen. Die Meßabnahmestelle für die Hauttemperatur war die Außenseite des Oberarms auf dem M.deltoideus. Um die Entstehung von Stauungswärme zu vermeiden, wurde vor Beginn der Messung darauf geachtet, daß die Kontaktstelle zwischen Meßelektrode und Haut trocken und frei lag. Die Raumtemperatur war konstant, die Luftbewegung gleich null, der Patient lag möglichst ruhig. Es wurden keine Wärmelampen verwendet.

3.4.8. Blutdruck und Herzfrequenz

Der systolische, diastolische und mittlere arterielle Blutdruck in mmHg wurde oszillometrisch in Abständen von fünf Minuten mit einer zwölf Zentimeter breiten Standardblutdruckmanschette gemessen und auf dem Monitor des EKG-Geräts Typ F-CUB-70-02 der Firma Datex (Finnland) AS 3 angezeigt. Das EKG wurde dreipolig nach Einthoven abgeleitet. Die Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurden kontinuierlich überwacht.

3.4.9. Vigilanztest

Um die Vigilanz des Patienten zu überprüfen, wurde dieser zunächst mit seinem Namen angesprochen. Bei Anzeichen einer Reaktion bat man den Patienten die Augen zu öffnen. War ihm dies möglich, wurde er nach seinem Namen bzw. Geburtsdatum gefragt. Nur Patienten, bei denen alle drei Tests positiv verliefen, wurden als wach eingestuft.

3.4.10. Schmerzskala

Zur Erfassung der postoperativen Schmerzen diente die numerische Analogskala von 0-10. Hierbei war 0 kein Schmerz und 10 unerträglicher Schmerz. Die Patienten wurden nach dem Vorhandensein von Schmerzen befragt. War dies der Fall so stuften sie den Grad ihrer Schmerzen anhand dieser Skala ein. Die Gabe von Analgetika richtete sich nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten. Patienten, die Schmerzmittel benötigten, erhielten umgehend titriert Dipidolor intravenös verabreicht.

3.4.11. Übelkeitsskala

Eine Intensitätsskala von null bis zehn diente dazu die Schwere der Übelkeit abzuschätzen. Klage der Patient während des Beobachtungszeitraums über keinerlei Übelkeit, wurde dieser in der Skala mit null eingestuft, bei leichter Übelkeit mit eins bis drei, bei mittelschwerer Übelkeit mit vier bis sechs und bei schwerer Übelkeit mit sieben bis neun. Mußte sich der Patient sogar übergeben, war die Intensitätsstufe zehn erreicht. Ab der Skalastufe sechs erhielt der Patient das Antiemetikum Dehydrobenzperidol.

3.4.12. Postoperatives Shivering

Der Zeitraum, in dem die Patienten auf postoperativen Shivering hin beobachtet wurden, betrug eine Stunde nach Erwachen des Patienten aus der Narkose. Ob tatsächlich ein postoperatives Shivering am Patienten vorlag, wurde durch klinische Beobachtung des Patienten festgestellt. Zyanose der Lippen, Fühlen eventueller Muskelzuckungen unterhalb des Kiefergelenkes und an den Extremitäten, sowie gezielte Fragen an den Patienten nach Zittern oder Muskelkontraktionen halfen postoperatives Shivering zu diagnostizieren. Trat bei dem Patienten postoperatives Shivering auf, so erhielt er unverzüglich 10 mg –weise Dolantin intravenös verabreicht.

3.5. Studienprotokoll

Das Verlaufsprotokoll (siehe Anhang 1) dokumentierte den Zeitraum von Operationsende bis dreißig Minuten danach. Zum Zeitpunkt des Operationsendes wurden Hauttemperatur, Nasaltemperatur, Blutdruck und Herzfrequenz des Patienten gemessen. Jeweils fünf Minuten, fünfzehn Minuten und dreißig Minuten nach Operationsende wurden Übelkeit, Schmerzempfinden, Shivering, Blutdruck und Herzfrequenz erfaßt. Der postoperative Beobachtungszeitraum betrug eine Stunde.

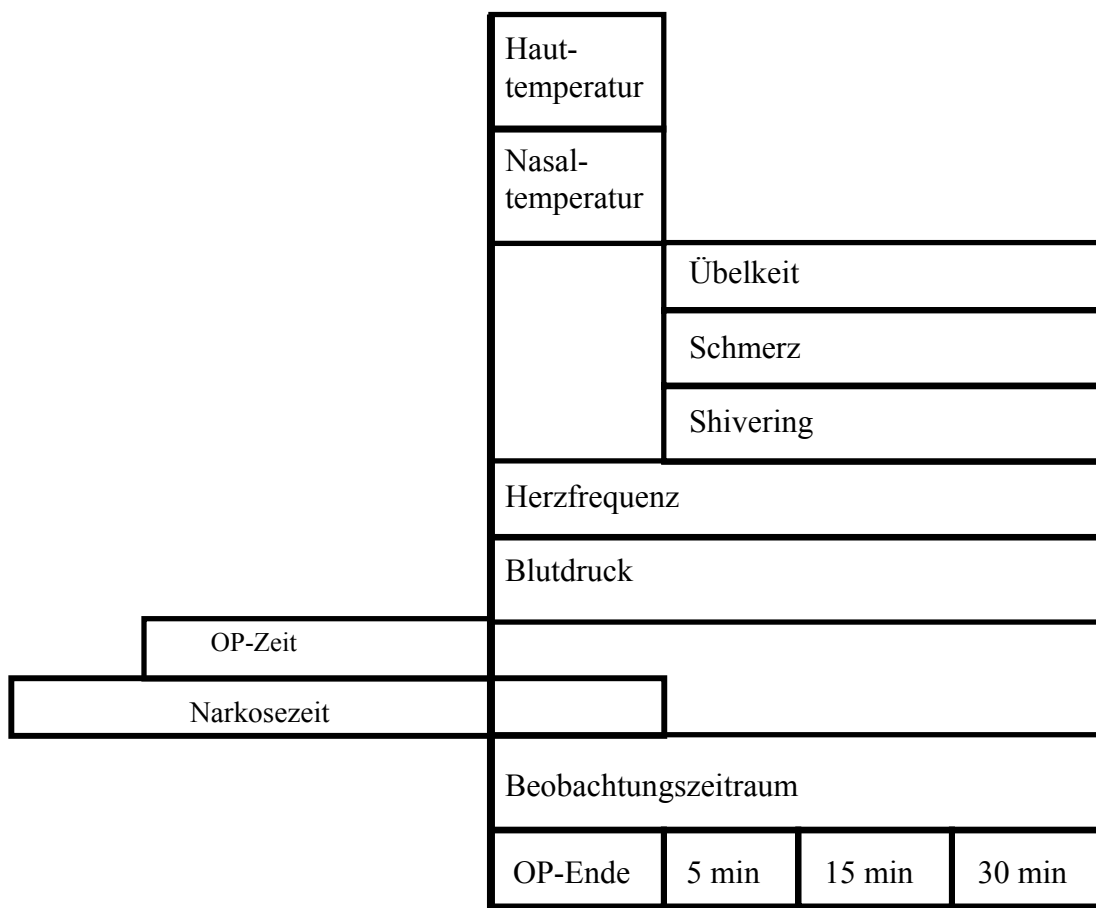


Abb.15: Studienverlauf

3.6 Statistik

Zum Vergleich zweier unabhängiger Variablen kam der **T-Test (Student-Test)** für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Bei wiederholt gemessenen Werten wurden die beiden Prüfgruppen mit der **Zwei-Wege-Varianzanalyse** für wiederholte Messungen untersucht. Der Einfluss der Variablen Alter, Gewicht, Grösse, OP-Zeit, Narkosezeit, Remifentanyl-Dosis, Propofol-Dosis, Schmerzen und Übelkeit auf die Inzidenz des Shivering (abhängige Variable) wurde mit **multiplen logistischen Regressionsanalysen** untersucht. Die unabhängigen Variablen waren die Gruppe (N₂O:=1, Luft:=2), die jeweilige Variable und die Wechselwirkung aus Gruppenrang und Variable. Die unabhängigen Variablen wurden vorwärts schrittweise in folgende Regressionsgleichung eingesetzt:

$$\begin{aligned}\text{Logit } P_{\text{siv}} = & \alpha_0 + \alpha_1 \cdot \text{Gruppe} \\ & + \alpha_2 \cdot \text{Variable} \\ & + \alpha_3 \cdot \text{Variable} \times \text{Gruppe}\end{aligned}$$

Nicht normalverteilte Größen, die annähernd die gleiche Verteilungsform aufweisen und hinsichtlich der zentralen Tendenz (auch der Mediane) überprüft werden sollen, wurden mit dem **Mann-Whitney-U-Test** getestet. Zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer Merkmale oder klassierter quantitativer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verwendet.

Ergebnisse galten als signifikant, wenn die ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ betrug.

4. Ergebnisse

4.1. Epidemiologische Daten

Tab.1 Epidemiologische Daten der 40 auf postoperatives Shivering hin untersuchten Patienten

	N₂O	Luft	Signifikanz
	X ± SD Min.– Max.	X ± SD Min.– Max	
Alter	46 ± 13 J 18 – 69	48 ± 13 J 25 – 68	n.s.
Gewicht	63 ± 9 kg 50 – 82	69 ± 14 kg 51 – 100	n.s.
Größe	167 ± 8 cm 150 – 182	166 ± 8 cm 150 – 180	n.s.
ASA-Klasse	1 1 – 2	1 1 – 2	n.s.
OP-Zeit	54 ± 36 min 10 – 130	62 ± 38 min 20 – 150	n.s.
Narkosezeit	79 ± 41 min 35 – 175	90 ± 47 min 30 – 180	n.s.

Im Student-T-Test für ungepaarte Prüfgrößen ergaben sich hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe, OP- und Narkosezeit keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Die epidemiologischen Daten des Gesamtkollektivs kann der Tabelle 1 entnommen werden, im folgenden sollen nur einige Charakteristika erwähnt werden.

An der klinischen Studie nahmen insgesamt 40 Patienten teil, davon waren 35 der Patienten Frauen und fünf Männer.

Das durchschnittliche Alter der Patienten des Gesamtkollektivs betrug 47 ± 14 Jahre. 85% der Versuchsteilnehmer waren im Alter von 30 bis 69 Jahren. Patienten die postoperatives Shivering zeigten, waren im Schnitt zwei Jahre jünger als der Gesamtdurchschnitt.

Das Durchschnittsgewicht des Gesamtkollektivs lag bei 66 ± 12 kg, das der Shiveringpatienten vier Kilogramm darunter. Nach Berechnung des Body-Mass-Index hatten 25 Patienten der gesamten Studienteilnehmer ein leichtes bis durchschnittliches Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße ($BMI < 25$). 15 Patienten waren hingegen übergewichtig ($BMI \geq 25$). In Bezug auf postoperatives Shivering hatten 85% der Patienten ein normales Gewicht.

Die Risikogruppen ASA I und ASA II waren im Verhältnis 2:3 auf die Versuchsgruppen gleichverteilt.

4.2. Postoperativ erhobene Daten

4.2.1. Haut-und Nasaltemperatur

Wie sich der nachfolgenden Tabelle entnehmen läßt, konnten zu OP-Ende sowohl bei der Hauttemperatur als auch bei der Nasaltemperatur kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden.

Tab.2: Haut-und Nasaltemperatur am Operationsende

	N₂O	Luft	Signifikanz
	X ± SD Min. – Max.	X ± SD Min – Max.	
Hauttemperatur (OP-Ende)	30,1 ± 1,2 °C 28,0 – 31,7	30,7 ± 1,5 °C 27,2 – 32,9	n.s.
Nasaltemperatur (OP-Ende)	35,9 ± 0,6 °C 34,8 – 37,1	35,8 ± 0,6 °C 34,2 – 36,8	n.s.

Zur Testung der Signifikanz wurde der T-Test für ungepaarte Prüfgrößen verwendet.

4.2.2. Blutdruckverlauf

Die Kreislaufparameter Blutdruck und Puls fielen zu Beginn der Narkose leicht ab, blieben während der Narkose stabil und zeigten zum Ende hin, sowie postoperativ einen signifikanten Anstieg. Innerhalb der ersten postoperativen Stunde trat ein signifikanter Gruppenunterschied zu den jeweiligen Meßzeitpunkten bezüglich des systolischen, mittleren arteriellen und diastolischen Blutdruckes auf, jedoch kein Unterschied im Zeitverlauf des Blutdruckanstieges zwischen den Gruppen. Die Luftgruppe hatte tendentiell höhere Blutdruckwerte. Die nachfolgenden Tabellen und Graphiken verdeutlichen den Blutdruckverlauf und dessen statistische Auswertung.

Tab.3: Postoperativer Blutdruck innerhalb der ersten 30 min nach Operationsende

	N₂O X±SD Min.-Max.	Luft X±SD Min.-Max.
SAP	OP-Ende 102 ± 19mmHg 76 – 156 5 min 119 ± 19mmHg 92 – 140 15min 130 ± 19mmHg 105 – 160 30 min 121 ± 15mmHg 105 – 160	118 ± 16mmHg 83 – 148 136 ± 26mmHg 100 – 200 138 ± 25mmHg 100 – 190 141 ± 34mmHg 90 – 220
MAP	OP-Ende 73 ± 14mmHg 54 – 13 5 min 88 ± 14mmHg 66 – 123 15 min 93 ± 14mmHg 70 – 118 30 min 95 ± 11mmHg 78 – 122	86 ± 13mmHg 61 – 108 98 ± 18mmHg 70 – 136 103 ± 19mmHg 73 – 143 102 ± 23mmHg 70 – 147
DAP	OP-Ende 59 ± 14mmHg 43 – 93 5 min 73 ± 13mmHg 48 – 96 15 min 75 ± 13mmHg 50 – 103 30 min 77 ± 11mmHg 60 – 107	70 ± 13mmHg 51 – 95 79 ± 17mmHg 42 – 108 86 ± 17mmHg 60 – 120 83 ± 19mmHg 60 – 120

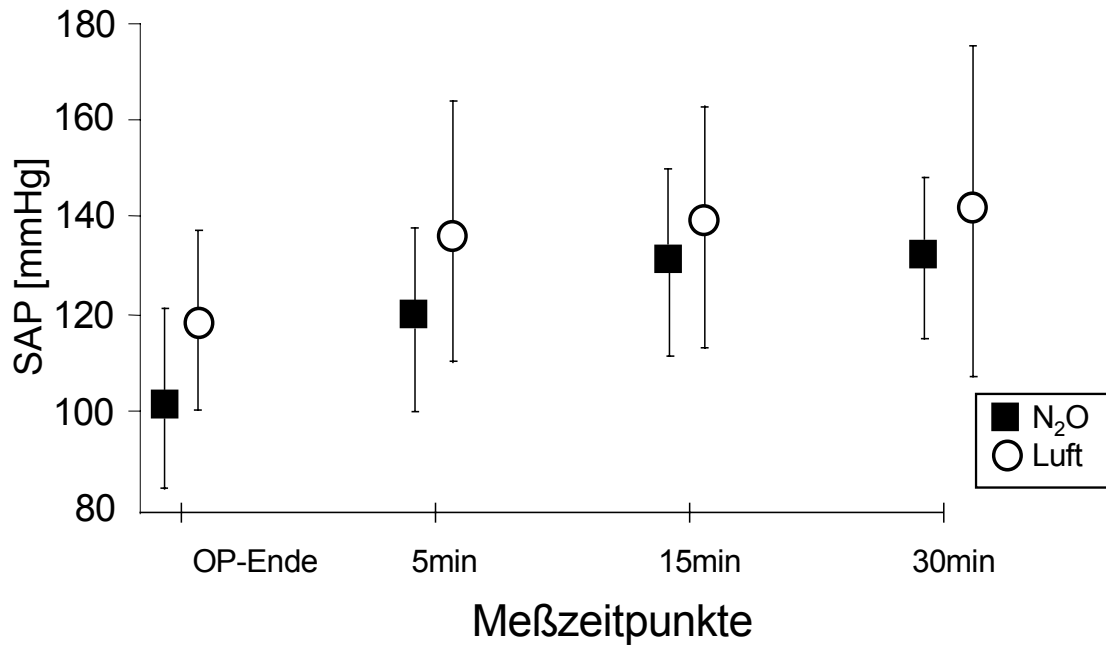


Abb.16: **Verlauf des postoperativ gemessenen systolischen Blutdrucks**

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit, berechnet mit der Zwei-Wege-Varianzanalyse für wiederholte Messungen, ergab sich in Bezug auf die Gruppe (Luft / N₂O) und die Zeit (Meßzeitpunkte) jeweils ein signifikanter Unterschied (Luft / N₂O: $p= 0,0447$, Meßzeitpunkte: $p< 0,0001$). Die Verknüpfung von Gruppe x Zeit (Luft / N₂O x Meßzeitpunkte) ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen.

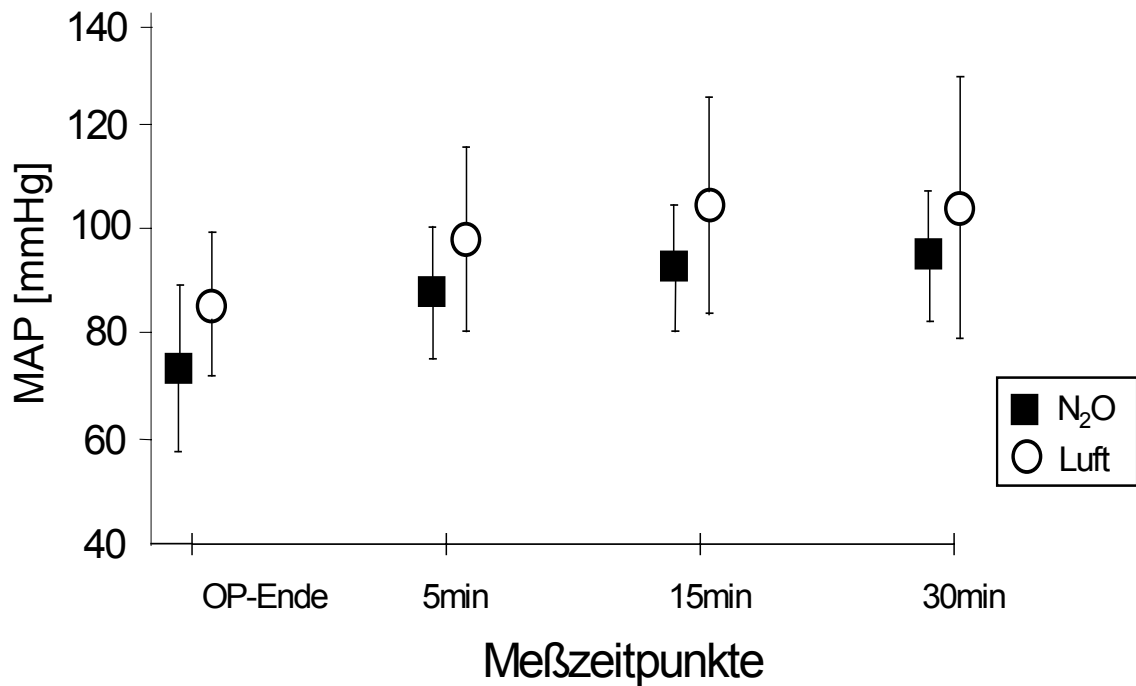


Abb.17: **Verlauf des postoperativ gemessenen mittleren arteriellen Blutdrucks**

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit, berechnet mit der Zwei-Wege- Varianzanalyse für wiederholte Messungen, ergab sich in Bezug auf die Gruppe (Luft / N₂O) und die Zeit (Meßzeitpunkte) jeweils ein signifikanter Unterschied (Luft / N₂O: $p= 0,0259$, Meßzeitpunkte: $p< 0,0001$). Die Verknüpfung von Gruppe x Zeit (Luft / N₂O x Meßzeitpunkte) ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen.



Abb.18: **Verlauf des postoperativ gemessenen diastolischen Blutdrucks**

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet mit der Zwei-Wege- Varianzanalyse für wiederholte Messungen ergab sich in Bezug auf die Gruppe (Luft / N₂O) und die Zeit (Meßzeitpunkte) jeweils ein signifikanter Unterschied (Luft / N₂O: $p= 0,0281$, Meßzeitpunkte: $p< 0,0001$). Die Verknüpfung von Gruppe x Zeit (Luft / N₂O x Meßzeitpunkte) ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen.

4.2.3. Herzfrequenz

Die Herzfrequenz zeigte postoperativ einen fast identischen Verlauf für beide Gruppen. Es ergab sich, wie sich aus Tabelle 4 und Abbildung 19 ersehen läßt, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Gruppe, nicht jedoch für den zeitlichen Verlauf. Die Luftgruppe hatte eine tendentiell höhere Herzfrequenz.

Tab.4: Herzfrequenz innerhalb der ersten 30 min nach Operationsende

	N₂O	Luft
	X ± SD	X ± SD
	Min. – Max.	Min. – Max.
Hf (OP-Ende)	59 ± 9 min ⁻¹	65 ± 15 min ⁻¹
	50 – 81	49 – 100
Hf (nach 5 min)	77 ± 14min ⁻¹	77 ± 15 min ⁻¹
	57 – 104	50 – 120
Hf (nach 15 min)	74 ± 10min ⁻¹	78 ± 13 min ⁻¹
	57 – 91	59 – 115
Hf (nach 30 min)	73 ± 12min ⁻¹	79 ± 16 min ⁻¹
	55 – 94	60 – 111

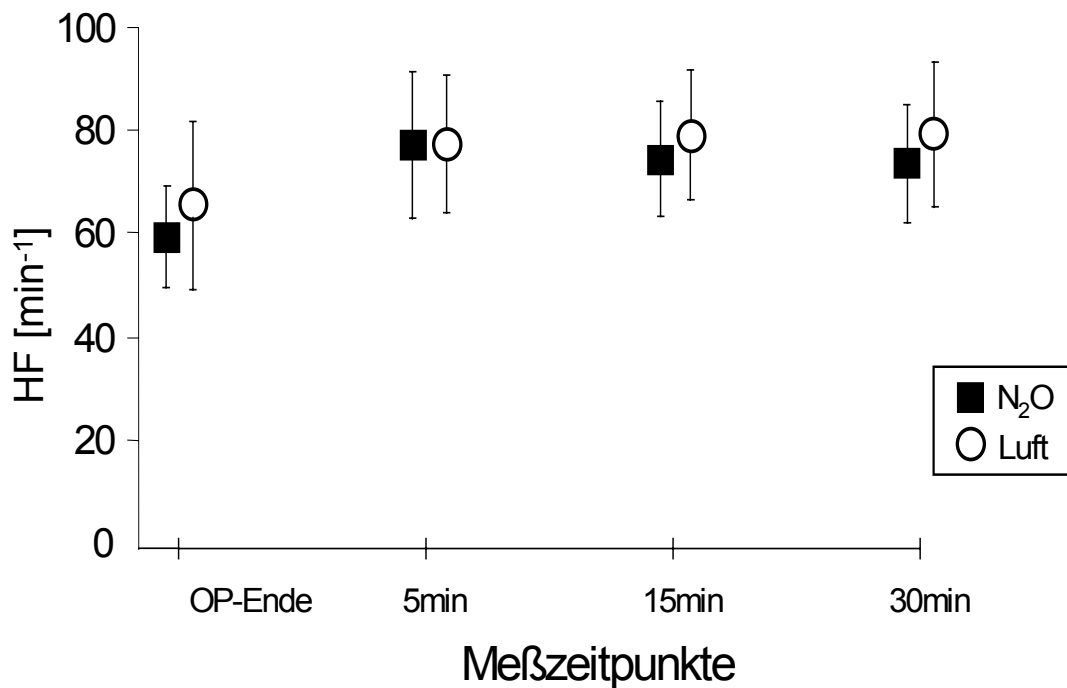


Abb.19: **Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz**

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet mit der Zwei-Wege- Varianzanalyse für wiederholte Messungen ergab sich in Bezug auf die die Zeit (Meßzeitpunkte) ein signifikanter Unterschied (Meßzeitpunkte: $p < 0,0001$). Die Verknüpfung von Gruppe (Luft / N₂O) und Gruppe x Zeit (Luft / N₂O x Meßzeitpunkte) ließ keinen signifikanten Unterschied erkennen.

4.2.4. Schmerzverteilung

Tab.5: Postoperativ empfundene Schmerzintensität

	N₂O	Luft	Signifikanz
	X±SD Min.-Max.	X±SD Min.-Max.	
Schmerzen	5 ± 2 1 – 8	5 ± 3 0 – 10	n.s.

Im Student-T-Test für ungepaarte Prüfgrößen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lachgas- und Luftgruppe in Bezug auf die postoperativ empfundenen Schmerzen.

Schmerzverteilung

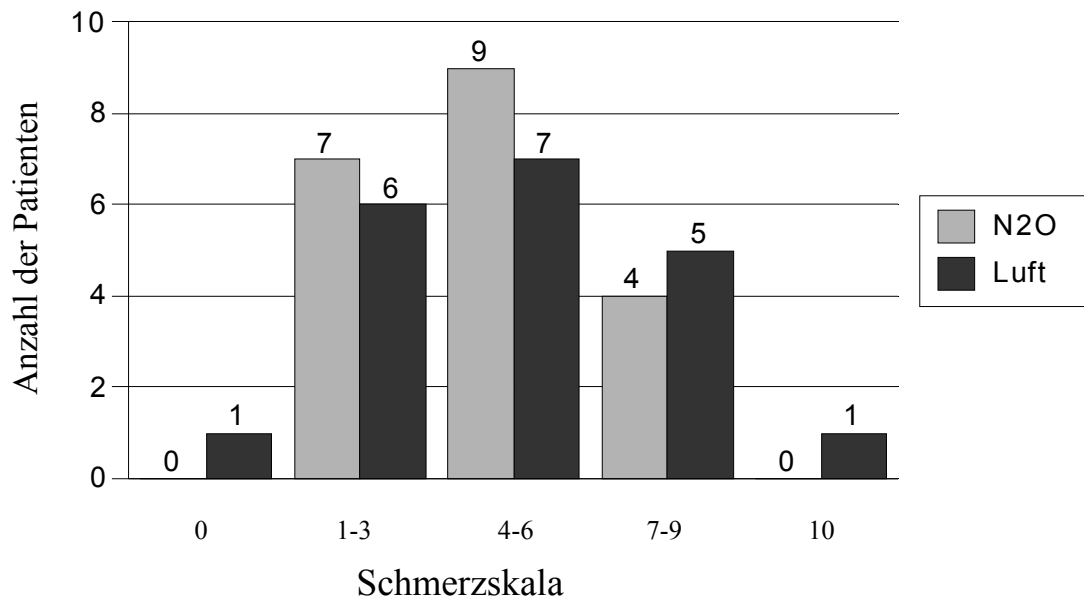


Abb.20: Schmerzempfindung während der ersten halben Stunde postoperativ

Tab.6: Postoperative Dipidologabe beider Untersuchungsgruppen

	N₂O	Luft	Signifikanz
	X±SD Min.-Max.	X±SD Min.-Max.	
Dipidologabe	4,5 ± 11,4mg 0 – 20	4 ± 7mg 0 – 20	n.s.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Testes konnte kein signifikanter Unterschied in der postoperativen Schmerztherapie zwischen beiden Gruppen während der ersten halben Stunde festgestellt werden.

4.2.5. Übelkeitsverteilung

36 von 40 Patienten gaben keine oder nur leichte Übelkeit an. Dies entsprach bezogen auf die Übelkeitsskala dem Skalenbereich null bzw. eins bis drei. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen konnten nicht festgestellt werden. Patienten der Lachgasgruppe benötigten in keinem Fall ein Antiemetikum, in der Luftgruppe war dies einmal erforderlich.

Übelkeitsverteilung

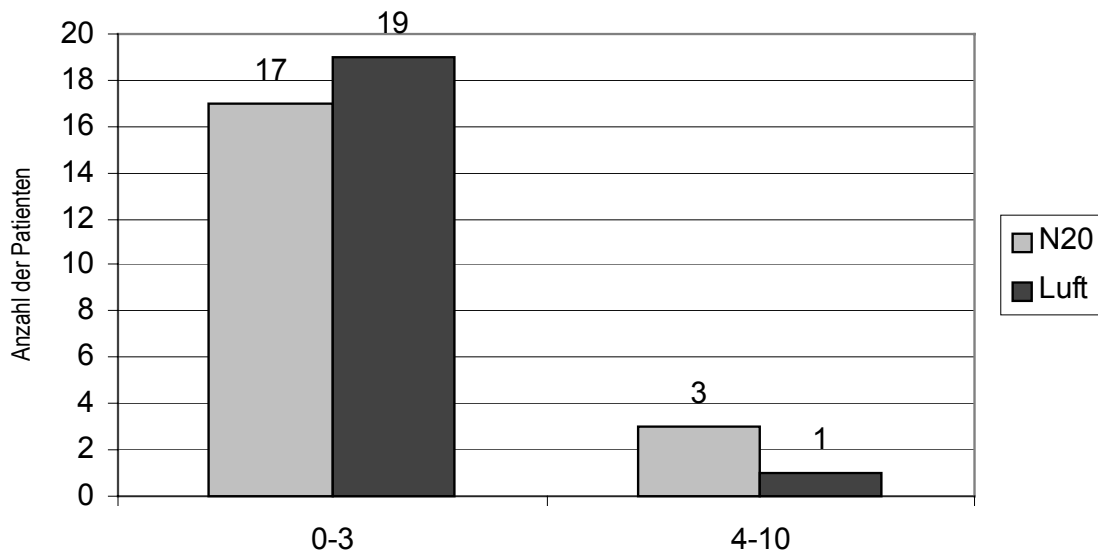


Abb.21: Verteilung der postoperativ empfundenen Übelkeit

Tab.7: Postoperativer Übelkeitsscore beider Untersuchungsgruppen

	N₂O	Luft	Signifikanz
	X±SD Min.-Max.	X±SD Min.-Max.	
Übelkeit	1 ± 2 0 – 7	0 ± 1 0 – 5	n.s.

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die postoperative Übelkeit im Mann-Whitney-U-Test nachgewiesen werden.

4.2.6. Postoperatives Shivering

Bezogen auf den Hauptuntersuchungsparameter, das postoperative Shivering, ergab sich im χ^2 -Test ein signifikanter Unterschied. Postoperatives Shivering trat in der Lachgasgruppe viermal häufiger auf als in der zu vergleichenden Luftgruppe.

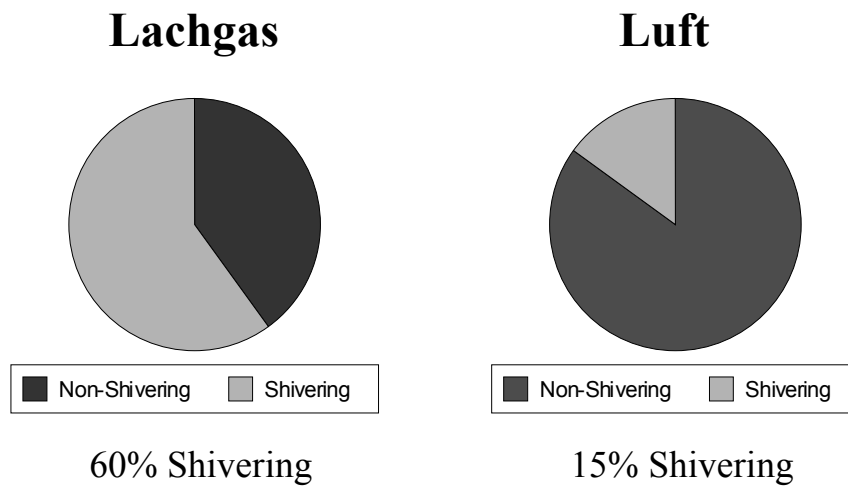


Abb.22: **Postoperatives Shivering der beiden Untersuchungsgruppen**

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit berechnet mit dem χ^2 -Test ergab sich in Bezug auf postoperatives Shivering ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0026$).

Shivering trat bei leichten Patienten die gleichzeitig Lachgas erhielten signifikant häufiger auf als bei den übrigen Versuchsteilnehmern.

Bei Auftreten von Shivering wurde bis auf zwei Ausnahmen, in denen das Shivering nur sehr gering ausgeprägt war, immer Dolantin als Antishiveringtherapie verabreicht.

Tab.8: Logistische Regression für postoperatives Shivering bezogen auf die erhobenen Untersuchungsparameter

Signifikanz

Einflussfaktor	Gruppe (Luft vs Lachgas)	Einflussgröße	Gruppe x Einflussfaktor
Alter	0,0058	n.s.	n.s.
Gewicht	n.s.	n.s.	0,0073
Größe	0,0058	n.s.	n.s.
OP-Zeit	0,0058	n.s.	n.s.
Narkosezeit	0,0058	n.s.	n.s.
Remi-Dosis	0,0058	n.s.	n.s.
Propofol-Dosis	0,0058	n.s.	n.s.
Schmerzen	0,0058	n.s.	n.s.
Übelkeit	0,0058	n.s.	n.s.
Nasaltemperatur	n.s.	n.s.	0,0040
Hauttemperatur	n.s.	n.s.	0,0069

Bezüglich der Haut- bzw. Nasaltemperatur konnte festgestellt werden, daß Patienten der Lachgasgruppe bei einer Körpertemperatur, die durchschnittlich um 0,3 °C höher war als in der Luftgruppe, bereits shiverten. Die logistische Regressionsanalyse ergab hierfür einen signifikanten Unterschied.

5.Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

In zwei vergleichbaren Gruppen konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativem Shivering und dem perioperativ verabreichten Inhalationsgas N₂O festgestellt werden.

Bis heute besteht Unklarheit über den genauen pathophysiologischen Mechanismus, der postoperatives Shivering verursacht. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß postoperatives Shivering in Zusammenhang mit der inhibitorischen Wirkung von Lachgas auf zentral neurale Strukturen im Gehirn steht, welche über das Narkoseende hinaus durch Blockierung membranständiger Funktions- bzw. Ionen-transportproteine (= laterale Phasenhemmung) spinale Klone erzeugt.

5.1.1. Entzug

Rasches Abfluten von Lachgas führt zu einem Entzugssymptom des Körpers, welches sich in postoperativem Shivering äußert.

5.1.2. Thermoregulationstheorie

Der Mensch versucht auch bei wechselnden Temperaturen seinen Körper bei einer Temperatur von 36,5°C konstant warm zu halten. Dies ist jedoch nur bei einem Gleichgewicht von Wärmeproduktion, Wärmeaufnahme und Wärmeabgabe (Strahlung, Wärmeleitung und Konvektion, Verdunstung) möglich.

Die thermostatische Sollwerteneinstellung findet in den thermoregulatorischen Zentren des Hypothalamus statt. Hier wird durch Thermorezeptoren die Kerntemperatur (Istwert) mit dem Sollwert verglichen und bei Abweichungen gegenreguliert.

Durch intraoperativ verabreichte kalte Infusionen, Vasodilatation durch Anästhetika und eine niedrige Umgebungstemperatur verliert der Körper an Wärme. Je länger der Patient dieser Situation ausgesetzt ist, desto tiefer sinkt seine Kerntemperatur, da die

Allgemeinanästhesie die Thermoregulation aufhebt und damit das Ausgleichen des Temperaturdefizites verhindert.

Die Körpertemperatur ist demzufolge in der postoperativen Phase, wenn bei Abklingen der Anästhesie die Thermoregulation wieder einsetzt, in Relation zum thermostatischen Sollwert zu niedrig (Istwert \neq Sollwert), was nun ein thermoregulatorisches Kältezittern, Vasokonstriktion und ein Kältegefühl bewirkt. Nach Sessler (36) muß der Temperaturabfall mindestens 2,5°C betragen, um eine thermoregulatorische Reaktion auszulösen.

Die Meßergebnisse dieser Studie können die Thermoregulationstheorie jedoch nicht bestätigen, da ein drastischer Abfall der Kerntemperatur, der für ein gegenregulatorisches Kältezittern ausschlaggebend ist, ausblieb (Shivering: M=35,8°C; Non-Shivering: M=35,9°C zu OP-Ende).

Der Temperaturabfall während der Narkosezeit kann am Modell eines durchschnittlichen Shiveringpatienten dieser Studie mit einem Gewicht von 62 kg, einer Größe von 167 cm und einer theoretisch nach der Formel von Du Bois errechneten Körperoberfläche von 1,69 m² berechnet werden. Die Energie für den Stoffwechsel des Körpers und die Muskelarbeit sind beim Menschen für die Wärmeproduktion verantwortlich, wobei Haut und Muskeln in Ruhe einen Anteil von 18% ausmachen. Während der Narkose fallen diese 18% für die Wärmeproduktion durch Inhibition der zentral gesteuerten Thermoregulation weg. Die Wärmeabgabe erfolgt bei 20°C Raumtemperatur zu 61% über Strahlung, zu 26% über Konvektion und zu 13% über Verdunstung (35). Bei einer Raumtemperatur von 20°C gibt der Modellpatient 106 J/s Wärme ab. Während einer Narkosezeit von 86 min würde der Körper in Ruhe 547 kJ verlieren, die er, um kein Wärmedefizit zu erleiden, durch Wärmeproduktion wieder auszugleichen versucht. Da jedoch seine Wärmeproduktion um 18% reduziert ist, beträgt seine tatsächliche Wärmeproduktion nur 449 kJ. Der Körper verliert in dieser Zeit also Wärmeenergie von 98 kJ. Bei einer Kerntemperatur von 36,5°C bzw. 309,5 K ist nun der Wärmeinhalt des Körpers zu berechnen. Der spezifische Wärmeinhalt von Wasser ist 4,19 kJ/kg K, von Fett und Knochen ungefähr 2,4 kJ/kg K. Geht man bei diesem Modell nun von einem Wassergehalt von ca. 49% bei Frauen und einem Fett-

und Knochenanteil von 51% aus, so ergibt sich im Mittel ein Wert von 3,28 J/g K. Der Wärmehalt errechnet sich aus dem Produkt von Körpergewicht, Temperatur in Kelvin und dem mittleren Wert des spezifischen Wärmehalts und beträgt demnach 62939 kJ. Zieht man hiervon die in der Narkosezeit verlorene Wärme von 98 kJ ab, ergibt sich zu Ende der Narkose eine Kerntemperatur von 36°C. Der Modellpatient kühlte also um 0,5°C ab.

In der vorliegenden Studie sank die Temperatur der Shiveringpatienten um 0,7°C und entspricht damit weitgehend dem theoretisch errechneten Modellwert. Die Differenz von 0,2°C läßt sich durch die Gabe von Infusionen erklären. Diese waren sicherlich kälter als die Kerntemperatur des jeweiligen Patienten.

In anderen Studien kann ein Zusammenhang zwischen Rektaltemperatur und Shivering ebenfalls nicht bestätigt werden (5, 12, 40). Vaughan (40) beispielsweise konnte bei 198 Patienten keinen signifikanten Temperaturunterschied zwischen Shivering- und Non-shivering-Patienten feststellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen mit diesen Beobachtungen überein. Die Nasaltemperatur war in der Patientengruppe, die postoperatives Shivering zeigte, sogar tendenziell höher, als in der Vergleichsgruppe.

5.1.3. Theorie der neurologischen Störung

Postoperatives Shivering ist gemäß dieser Theorie Folge einer zentral ausgelösten neurologischen Störung. Wie Sessler (33) in seinen Elektromyogrammen zeigen konnte, unterscheidet sich das EMG eines Shiveringpatienten stark von den synchron auf- und abschwellenden Ausschlägen eines EMGs bei Kältezittern. Es ähnelt eher einem EMG-Muster bei pathologisch-spontanen Kloni von Patienten mit Spinalstrangtransektion. Postoperatives Shivering stellt sich demzufolge als Kombination aus pathologisch-spontaner Kloni und tonischer Aktivität dar, die nicht mit thermogenetischem Kältezittern gleichgesetzt werden kann. Es liegt somit die Hypothese nahe, daß Shivering aus einer anästhesiebedingten Unterdrückung supraspinaler inhibitorischer Bahnen, die für die erhöhte spinale Reflexaktivität verantwortlich sind, resultiert und aus neurologischer Sicht zum Auftreten von Pyramidenbahnzeichen führt. Darüber

hinaus untersuchte Sessler (33) die postoperative Isoflurankonzentration im Zusammenhang mit der Muskelaktivität in der Aufwachphase. Er registrierte drei aufeinanderfolgende Phasen. Eine frühe Aufwachphase mit wenig Muskelaktivität, in der die endexpiratorische Isoflurankonzentration mehr als 0,2% betrug. In dieser Phase sind sowohl ZNS, als auch Spinalstrang noch unter Narkoseeinfluß. Eine mittlere Aufwachphase mit einer endexpiratorischen Isoflurankonzentration zwischen 0,1 und 0,19% , in der die Muskelaktivität am größten ist. Da Isofluran ab einer Konzentration von über 0,1% thermoregulatorische Prozesse unterdrückt, muß es sich also um eine spinale Reflexaktivität handeln, die den klonischen, spontanen Tremor verursacht (34). Das gleichzeitig noch unter Einfluß der Narkose stehende ZNS und die bereits vorhandene spinale Reflexaktivität verursachen eine funktionelle Spinalstrangtransektion.

Der 1987 von Flacke (7) entdeckte zentrale α_2 -adrenerge Effekt von Chlonidin, der den Sympathikus erhöht, die Temperaturregulation beeinflusst und postoperatives Shivering verhindern kann, spricht ebenfalls für eine neurologisch bedingte Pathogenese.

In der vorliegenden Studie trat postoperatives Shivering etwa 5-10 min nach Narkoseende auf. Es stellte sich von leicht fibrillierend bis zu stark, über den gesamten Körper ausgedehnt, spastikähnlich dar. Auffällig war, daß postoperatives Shivering in der Versuchsgruppe, die während der Narkose Lachgas erhielt deutlich häufiger auftrat. Es kann ebenso festgestellt werden, daß Patienten, die Lachgas erhielten, trotz höherer Körpertemperatur shiverten. Dies läßt sich durch die Blockade inhibitorischer Bahnen und erhöhte spinale Reflexaktivität erklären. Diesem Ergebnis steht eine 1992 veröffentlichte Studie entgegen, in welcher sieben Versuchspersonen, eingetaucht in 28°C warmes Wasser und unter 100 min langer Inhalation von 30% Lachgas deutlich seltener und wenn, bei tieferer Körpertemperatur Shivering zeigten, als bei Inhalation von Luft (20). Mekjavić (2, 19) stellte darüber hinaus 1995 in einem ähnlichen Versuch fest, daß Lachgas Shivering zwar mindere, dies jedoch von der inhalierten Dosis unabhängig sei. In beiden Studien handelt es sich jedoch um wache Patienten, die Lachgas erhielten. Patienten dieser Studie erhielten Propofol und Remifentanyl, was zur Narkose des Patienten und somit zur Inhibierung von Nervenbahnen führte. Geht man von einer Potentierung dieser inhibitorischen Eigenschaften durch das Lachgas aus

und einer Plasmahalbwertszeit des Remifentanils von 10-20 min, so sind 10 min nach Narkoseende ein Teil der Medikamente noch am Rezeptor wirksam. Dies kann zu einer vermehrten Inzidenz des postoperativen Shivering führen.

5.2. Diskussion der Methoden

5.2.1. Beurteilung des Postoperativen Shivers

Jeder Studienteilnehmer wurde postoperativ eine Stunde lang kontinuierlich auf postoperatives Shivering hin beobachtet. Im Vordergrund stand hierbei die visuelle Beobachtung des Patienten, welche durch Befragung des Patienten und Fühlen etwaiger Muskelaktivitäten im Kieferwinkel und an den Extremitäten ergänzt wurde. Mit dem Wissen, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Form sich postoperatives Shivering darstellt, konnte das Auftreten bzw. Ausbleiben von postoperativem Shivering gut beurteilt werden. Im Vergleich zur Muskelaktivitätsmessung mit Hilfe eines Elektromyogramms (EMG) liefert die rein visuelle Einschätzung natürlich in mehrerlei Hinsicht weniger Information. Minimale Muskelaktivitäten und somit der exakte Beginn des postoperativen Shivering können beispielsweise nicht genau erfaßt werden. Ebenso entgeht dem Beobachter die Erfassung des Aktivitätsmusters der Muskeln und die Shiveringfrequenz. Da eine genaue Analyse des postoperativen Shivering für die vorliegende, klinisch orientierte Studie zweitrangig war und die klinische Einschätzung über die Auftretenshäufigkeit von postoperativem Shivering nach Verwendung verschiedener Medikamente in der Allgemeinanästhesie im Vordergrund stand, konnte auf aufwendige Meßverfahren verzichtet werden.

5.2.2. Schmerzskala

Das Schmerzempfinden des Patienten ist je nach Schmerzschwelle von Patient zu Patient unterschiedlich und daher nicht standardisierbar. Der Vergleich von Patienten mit schwachen bzw. starken Schmerzen ist daher problematisch. Dennoch wurde in dieser Studie zur groben Orientierung eine Schmerzintensitätsskala von 0 bis 10 verwendet, um einen Anhaltspunkt zu haben, in welchem Bereich sich der angegebene Schmerz in etwa befindet. Patienten, die postoperativ starke Schmerzen angaben oder

nach Schmerzmittel verlangt wurde umgehend Dipidolor i.v. verabreicht. Sowohl die Lachgas- bzw. Luftgruppe, als auch die Shivering- bzw. Nicht-Shiveringgruppe unterschied sich in der postoperativen Schmerzstärke nicht signifikant.

6. Zusammenfassung

Der Pathomechanismus des postoperativen Shivering ist bis heute unklar. Es wird angenommen, daß das postoperative Shivering durch die verwendeten Medikamente und den intraoperativen Abfall der Körpertemperatur während der Narkose beeinflusst wird.

Ziel der vorliegenden, prospektiven Studie war es den Zusammenhang zwischen postoperativem Shivering und der Verwendung von Lachgas während einer Remifentanil-Propofolnarkose zu untersuchen. Hierzu erhielten 40 ASA I und ASA II Patienten nach Narkoseeinleitung mit Remifentanil und Propofol zusätzlich entweder Lachgas/Sauerstoff oder Luft/Sauerstoff als Atemgas. Nach postoperativem Erwachen wurden alle Patienten eine Stunde bezüglich des postoperativen Shivering, Schmerz, Übelkeit und der Herz-/Kreislaufparameter beobachtet.

Das Ergebnis dieser Studie weist einen Zusammenhang zwischen postoperativ aufgetretenem Shivering und der Verwendung von Lachgas zur Anästhesie auf. So trat bei 60% der mit Lachgas beatmeten Patienten Shivering auf. Patienten die mit Luft beatmet wurden shiverten hingegen nur zu 15%.

Für die Hauttemperatur (Lachgas: $30,1 \pm 1,2$ °C; Luft: $30,7 \pm 1,5$ °C) und Nasaltemperatur (Lachgas: $35,9 \pm 0,6$ °C; Luft: $35,8 \pm 0,6$ °C) am OP-Ende, die postoperative Übelkeit (Lachgas: 1 ± 2 ; Luft: 0 ± 1) und die Schmerzverteilung (Lachgas: 5 ± 2 ; Luft: 5 ± 2) zeigte sich kein Gruppenunterschied. Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte im postoperativen Verlauf bei der Luftgruppe tendentiell höhere Werte.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß Lachgas zusätzlich über seine Bindung an Opiatrezeptoren inhibitorische Bahnen hemmt. Dies äußert sich als Shivering. Das Shivern kann als schneller Entzug durch rasches Abfluten von Lachgas am OP-Ende interpretiert werden.

Anhang

Anhang 1

Shiveringstudie nach Remifentanilgabe

Nr.:

air N₂O

Name:
Vorname:
Geschlecht: w/m
Gewicht:

Geburtsdatum:
OP-Datum:
Station:
Größe:

internist. Vorerkrankung:
Diagnose:
Operation:
ASA:

OP-Zeit: min.
Narkosezeit: min.
Remi-Dosis(Gesamt): mg
Prop-Dosis(Gesamt): mg
T(Haut) OP-Ende: C°
T(Nase) OP-Ende: C°
Blutdruck OP-Ende: / mmHg
Hf OP-Ende: min.

Postoperative Erhebung

Blutdruck 5 min.: / mmHg
Hf 5 min.: min.

Blutdruck 15 min.: / mmHg
Hf 15 min.: min.

Blutdruck 30 min.: / mmHg
Hf 30 min.: min.

Shivering: ja nein
Rescue Shivering: ja nein

VAS-Schmerzskala: 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
VAS-Übelkeitsskala: 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Erbrechen: ja nein
PONV Rescue: ja nein

POP Dipidolor: mg

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !!!

Literaturverzeichnis

1 Arokina N.K., Dymnikova L.P.

The initiation of cold shivering during the local heating of the rat hypothalamus under immersion hypothermia

Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I.M. Sechnova, 1996, Volume 82(10-11): S. 108-114

2 Bastien J

Quelques remarques sur les anesthésies intra-veineuses prolongées

Anesthesia and Analgesia, 1950, Volume 7: S.161-165

3 Benzinger TH, Pratt AW

The thermostatic control of human metabolic heat production

Proceedings of the national academy of sciences of USA, 1961, Volume 47: S.730-739

4 Booma D.Y.

"Global" cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: Evidence from the dysmyelinated shiverer mouse brain

Proceedings of the national academy of sciences of USA, 1999,
Volume 96(12): S. 7029-7034

5 Cheung S.S., Mekjavić I.B.

Human temperature regulation during subanesthetic levels of nitrous oxide-induced narcosis

Journal of Applied Physiology, 1995, Volume 78(6): S. 2301-8

6 Ciofolo M.D. et al.

Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia

Anesthesiology, 1989, Volume 70: S.737-741

7 Claybon L.E., Hirsch M.D.

Meperidine arrests postanesthesia shivering
Anesthesiology, 1980, Volume 53 (Suppl): S.180

8 Crossley A.W.A.

Six months of shivering in a district general hospital
Anaesthesia, 1992, Volume 47: S.845-848

9 De Witte J.L., Kim J.S.

Tramadol reduces the sweating, constriction and shivering thresholds
Anesthesia and Analgesia, 1998, Volume 87(1): S.173-179

10 Egan T. D. et al.

The pharmacokinetics of the new short-acting opioid Remifentanyl (GI 87084B) in
healthy adult male volunteers
Anesthesiology, 1993, Volume 79: S.881-892

11 Flacke J.W.

Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and
adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery
Anesthesiology, 1987, Volume 67: 11-19

12 Goldfarb G., M.D.

Effect of clonidine on postoperative shivering in man: a double blind study
Anesthesiology, 1989, Volume 71(3A): A650

13 Goold J.E.

Postoperative spasticity and shivering
Anaesthesia, 1983, Volume 39: S.35-38

14 Guo X., Nobunaga T., Katoh H.

Genetic studies of a new mutant strain showing shivering in mouse
Laboratory Animals, 1996, Volume 30(4): S.365-368

15 Hogue C.W. et al.

A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with Remifentanyl and Propofol for elective inpatient surgery

Anesthesia and Analgesia, 1996, Volume 83: S.279-285

16 Holdcroft A., Hall G.M.

Heat loss during anaesthesia

British Journal of Anaesthesia, 1978, Volume 50: S. 157-164

17 Horn E.P., Werner C.

Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anaesthesia

Anesthesia and Analgesia, 1997, Volume 84(3): S.613-617

18 Hrsg. Schweizer Apothekerverein

Internationales Arzneistoff- und Arzneimittelverzeichnis

1990/91, S.966

19 James M.K. et al.

Opioid receptor activity of GI 87084, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1991, Volume 259(2): S.712-728

20 Jones H.D., McLaren C.A.B.

Postoperative shivering and hypoxaemia after halothane, nitrous oxide and oxygen anaesthesia

British Journal of Anaesthesia, 1965, Volume 37: S.35-41

21 Just B.

Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming

Anesthesiology, 1993, Volume 79: S.214-218

22 Kabutan K.

The effects of vasodilator on the occurrence of postoperativ shivering and the fall of core temperature

Masui, 1997, Volume 46(5): S.669-673

23 Kaplan J.A.,Guffin M.D.

Shivering and changes in mixed venous oxygen saturation after cardiac surgery

Anesthesia and Analgesia, 1985, Volume 64: S.235

24 Kawaguchi M.

The effects of prostaglandin E1 on intraoperative temperature changes and the incidence of postoperative shivering during deliberate mild hypothermia for neurosurgical procedures

Anesthesia and Analgesia, 1999, Volume 88(2): S.446-451

25 Kizilirmak S.

Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering

Annales of New York Academy of Sciences, 1997, Volume 813: S.778-785

26 Kligour R.D.

Effects of diabetes and food deprivation on shivering activity during progressive hypothermia in the rat

Comparativ Biochemistry and Physiology, 1996, Volume 114(2): S. 159-165

27 Le Goascone C.

Neurosteroid progesterone is up-regulated in the brain of jimpy and shiverer mice

Glia, 2000, Volume 29: S.14-24

28 McCulloch P., Milne B.

Neurological phenomena during emergence from enflurane or isoflurane anaesthesia

Anales Journal of Anaesthesia,1990, Volume 37(7): S.739-742

29 Mekjavic I.B., Eiken O.

Inhibition of shivering in man by thermal stimulation of the facial area

Acta Physiologica Scandinavica, 1985, Volume 125: S.633-637

30 Mekjavić I.B., Savić S.A., Eiken O.

Nitrogen narcosis attenuates shivering thermogenesis

Journal of Applied Physiology, 1995, Volume 78(6): S. 2241-4

31 Mekjavić I.B., Sundberg C.J.

Human temperature regulation during narcosis induced by inhalation of 30% nitrous oxide

Journal of Applied Physiology, 1992, Volume 73(6): S. 2246-54

32 Miller D.R.

Intravenous anaesthesia: new drugs, new concepts, and clinical applications

Canadian Journal of Anaesthesia, 1996, Volume 43(5): S.R142-R147

33 Murphy M.T. et al.

Postanesthetic shivering in primates: inhibition by peripheral heating and by taurine

Anesthesiology, 1985, Volume 63: S.161-165

34 Pauca A.L., Savage R.T.

Effect of pethidine, fentanyl and morphine on postoperative shivering in man

Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1984, Volume 28: S.138-143

35 Peter K., Frey L.

Anästhesiologie

Enke-Verlag, 1989, S.34-35 und S.38-48

36 Pflug A.E., Aasheim G.M.

Prevention of post-anaesthesia shivering

Journal of Canadian Anaesthetic Society, 1978, Volume 25: S.43-49

37 Quintin L., Viale J.P.

Oxygen uptake after major abdominal surgery: Effect of clonidine
Anaesthesiology, 1991, Volume 74: S.236-241

38 Schäfer R., Reinhard M.

Klinikleitfaden Anästhesie

Arbeitstechniken, Narkoseverfahren, Management, Notfall

Jungjohann Verlagsgesellschaft mbH, 1995, S.550 und S.568

39 Scholz Hasso, Schwabe U.

Taschenbuch der Arzneibehandlung

Georg Thieme Verlag, 1994, S.449

40 Schraag S., Georgieff M.

Intravenöse Anästhesie - Aktuelle Aspekte

Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 1995, Volume 30:
S.469-478

41 Selinger K., Lanzo C.

Determination of remifentanyl in human and dog blood by HPLC with UV detection

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1994, Volume 12(2): S.243-248

42 Sellden E.

Amino acid-induced thermogenesis reduces hypothermia during anesthesia and shortens
hospital stay

Anesthesia and Analgesia, 1999, Volume 89(6): S. 1551-1556

43 Sessler DI, Olofsson et al

The thermoregulatory threshold in humans during halothane anaesthesia

Anesthesiology, 1988, Volume 68: S.836-842

44 Sessler D.I., M.D.

Perioperative thermal insulation

Anesthesiology, 1991, Volume 74: S.875-879

45 Sessler D.I., Israel D.

Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering

Anesthesiology, 1988, Volume 68: S.843-850

46 Sharkey A., R.H.

Effect of radiant heat on the metabolic cost of postoperative shivering

British Journal of Anaesthesia, 1993, Volume 70: S.449-450

47 Silbernagel S.

3. Taschenatlas der Physiologie

Thieme-Verlag, 1991, S. 192-195

48 Stoen R, Sessler DI

The thermoregulatory threshold is inversely proportional to isoflurane concentration

Anesthesiology, 1990, Volume 72: S.822-827

49 Striebel H.W., Koenigs D.

Clonidin-Stellenwert in der Anästhesie

Anaesthesist, 1993, Volume 42: S.131-141

50 Soliman M.G.

Muskular hyperactivity after general anaesthesia

The canadian anaesthesists' society journal, 1972, Volume 19: S:529-535

51 Thompson J.P., Rowbotham D.J.

Remifentanyl - an opioid for the 21st century

British Journal of Anaesthesia, 1996, Volume 76(3): S.341-342

52 Vaughan M.S., Vaughan R.W.

Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia and shivering to rewarming

Anesthesia and Analgesia, 1981, Volume 60: S.746-751

53 Westmoreland C.L.

Pharmacokinetics of remifentanyl (GI 87084) and its major metabolite (GI 87084) in patients undergoing elective inpatient surgery

Anesthesiology, 1993, Volume 79(5): S.893-903

54 Wrabetz L., Taveggia C.

A minimal human MBP promoter-lacZ transgene is appropriately regulated in developing brain and after optic enucleation, but not in shiverer mutant mice.

Journal of Neurobiology, 1998, Volume 34(1): S.10-26

55 Yared J.P.

Dexamethasone decreases the incidence of Shivering after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Anesthesia and Analgesia, 1998, Volume 87(4): S.795-799

Lebenslauf

Name Christine Wagner

Geburtstag 05.04.1973

Geburtsort München

Familienstand ledig

Schulbildung 1979-1983
Besuch der Theodor-Heuss-Grundschule in München
1983-1992
Besuch des Pestalozzi-Gym. in München
1992-1993
Sprachschule in London
1993-1994
Vorklinikum: Universität Saarbrücken
1994-1996
Vorklinikum: Universität Regensburg
1997
1.Staatsexamen: TU München
1999
2.Staatsexamen: TU München
2000
3.Staatsexamen: TU München
2001
AiP: Anästhesie, Städtisches Krankenhaus Neuperlach

Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. E. Koch, dem Direktor des Instituts für Anaesthesiologie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar danken, in dessen Institut ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. M. Blobner, der das Thema stellte und mir stets mit großer Hilfsbereitschaft und Geduld, vielen Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei dem gesamten Ärzte- und Schwesternteam der gynäkologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, durch deren Unterstützung diese Doktorarbeit erst möglich gemacht wurde.

Unterschrift

(Christine Wagner)

München, den 14.1.2002