

Klinik für Anaesthesiologie
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Klinische Untersuchung zur Inzidenz von
postoperativem Shivering und Übelkeit nach
Remifentanilgabe**

Alexa Ophoff

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Blobner

2. Univ.-Prof. Dr. Chr. Werner

Die Dissertation wurde am 14.02.2003 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.05.2003
angenommen.

Inhalt

Abkürzungen	4
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Postoperatives Shivering	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Ursachen.....	10
1.1.3 Folgen für den Patienten	11
1.1.4 Therapie	12
1.2 Postoperative Übelkeit	14
2 Fragestellung	15
3 Material, Patienten und Methoden	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Patientenkollektiv.....	17
3.3 Wirkstoffe	17
3.3.1 Remifentanil.....	17
3.3.2 Sufentanil	18
3.3.3 Propofol.....	19
3.3.4 Desfluran.....	19
3.3.5 Lachgas.....	20
3.4 Anästhesie	21
3.4.1 Prämedikation	21
3.4.2 Narkoseeinleitung	21
3.4.3 Randomisierung und Narkosedurchführung	21
3.5 Messverfahren.....	21
3.5.1 Narkose- und Operationsdauer	22
3.5.2 Nasopharyngeale Temperatur.....	22
3.5.3 Blutdruck und Herzfrequenz	22
3.5.4 Schmerz.....	22
3.5.5 Übelkeit	23
3.5.6 Postoperatives Shivering	23
3.6 Studienprotokoll	24

3.7	Statistik.....	25
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Epidemiologische Daten.....	27
4.2	Postoperativ erhobene Daten.....	29
4.2.1	Shivering.....	29
4.2.2	Postoperative Übelkeit.....	32
4.2.3	Postoperativer Schmerz.....	33
4.2.4	Nasopharyngeale Temperatur.....	33
4.2.5	Blutdruckverlauf.....	35
4.2.6	Herzfrequenzverlauf.....	37
5	Diskussion.....	39
6	Zusammenfassung.....	51
7	Anhang.....	54
8	Literaturverzeichnis.....	57
9	Lebenslauf.....	71
10	Danksagung.....	72

Abkürzungen

1.	Abb.	Abbildung
2.	ASA	American Society of Anesthesiologists
3.	BMI	Body Mass Index
4.	bzw.	Beziehungsweise
5.	°C	Grad Celsius
6.	ca.	circa
7.	cm	Zentimeter
8.	CO ₂	Kohlendioxid
9.	DAP	Diastolischer Arterieller Druck
10.	Des	Desfluran
11.	EKG	Elektrokardiogramm
12.	EMG	Elektromyogramm
13.	et al.	und Mitarbeiter
14.	etc.	et cetera
15.	g	Gramm
16.	Hf	Herzfrequenz
17.	HNO	Hals-Nasen-Ohren
18.	i.v.	intravenös
19.	kg	Kilogramm
20.	KG	Körpergewicht
21.	l	Liter
22.	MAC	Minimale Alveoläre Konzentration
23.	MAP	Mittlerer Arterieller Druck
24.	max.	maximal

25.	mg	Milligramm
26.	µg	Mikrogramm
27.	min.	Minuten
28.	Min	Minimum
29.	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
30.	MW	Mittelwert
31.	NaCl	Natriumchlorid
32.	n.d.	not done = nicht durchgeführt
33.	N ₂ O	Lachgas
34.	n.s.	nicht signifikant
35.	O ₂	Sauerstoff
36.	OP	Operation
37.	PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
38.	PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
39.	p.o.	per os
40.	Prop	Propofol
41.	%	Prozent
42.	Remi	Remifentanil
43.	RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
44.	SAP	Systolischer Arterieller Druck
45.	sec.	Sekunden
46.	SD	Standardabweichung
47.	Suf	Sufentanil
48.	Tab.	Tabelle
49.	TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
50.	VAS	Visuelle Analogskala

- | | | |
|-----|-------|----------------|
| 51. | Vol % | Volumenprozent |
| 52. | vs. | versus |
| 53. | X | Mittelwert |
| 54. | z.B. | zum Beispiel |

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientenzahl in den verschiedenen Gruppen und Subgruppen	16
Tab. 2: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs	28
Tab. 3: Postoperative Shiveringinzidenz in Abhängigkeit der applizierten Narkoseform	30
Tab. 4: Logistische Regression für postoperatives Shivering: Einflussfaktoren	31
Tab. 5: Inzidenz postoperativer Übelkeit	32
Tab. 6: Logistische Regression für postoperative Übelkeit: Einflussfaktoren	32
Tab. 7: Vergleich der nasopharyngealen Temperatur zu Operationsbeginn	33
Tab. 8: Vergleich der nasopharyngealen Temperatur am Operationsende	34
Tab. 9: Postoperativer Blutdruckverlauf der einzelnen Gruppen	35
Tab. 10: Klassifikation des postoperativen Shiverings (Zhang⁷⁷)	56
Tab. 11: ASA-Risikogruppen aus Larsen, Anästhesie³⁹	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienverlauf	24
Abbildung 2: Postoperative Shiveringinzidenz bezogen auf das Gesamtkollektiv	29
Abbildung 3: Shivering-Inzidenz in Abhängigkeit des verwendeten Opioids	31
Abbildung 4: Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz in Abhängigkeit des verwendeten Opioids	37
Abbildung 5: Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz in Abhängigkeit des verwendeten Hypnotikums	38

1 Einleitung

Das Opioid Remifentanil wurde als „Opioid des 21. Jahrhunderts“ bezeichnet: Durch seinen schnellen Wirkeintritt, seine kurze Wirksamkeit und die daraus folgende gute Steuerbarkeit der Narkose war es als potenter, hochwirksamer und subtypselektiver μ -Opiat-Rezeptor Agonist der Hoffnungsträger für die ambulante Chirurgie^{70, 28}. Diese gewinnt unter dem enormen Kostendruck im Gesundheitswesen immer mehr an Bedeutung.

Doch gerade nach kurzen, ambulanten Eingriffen wird das Auftreten von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schmerzen und postoperativem Shivering subjektiv höher gewertet. Außerdem gilt es gerade in der ambulanten Chirurgie, dem Haupteinsatzgebiet kurzwirksamer, hochpotenter Opiate, die postoperative Erholungsphase so kurz und für den Patienten so angenehm wie möglich zu gestalten.

Im Rahmen der klinischen Anwendung von Remifentanil ist im Vergleich zu anderen Narkoseformen eine subjektiv höhere Inzidenz von postoperativem Shivering und, durch den schnellen Wirkungsverlust, starken Schmerzen aufgefallen^{28, 37}.

1.1 Postoperatives Shivering

1.1.1 Definition

Postoperatives Shivering (Muskelzittern) ist eine nicht seltene und für betroffene Patienten häufig unangenehme, bei entsprechend prädisponierten Patienten im Einzelfall auch gefährliche Begleiterscheinung einer Allgemeinnarkose oder regionalanaesthesiologischer Verfahren. Erstmals wurde es vor etwa 50 Jahren von Crossley beschrieben^{18, 7}. Die Inzidenz liegt zwischen 5 und 65% nach einer Allgemeinanaesthesie und bei etwa 30% nach einer Epiduralanästhesie^{18, 60}.

Es wird im allgemeinen als sichtbare Faszikulationen oder Tremor des Gesichts, Nackens, Kopfes, Oberkörpers und der Extremitäten definiert, die länger als 15 Sekunden andauern⁹ und zwischen denen unregelmäßige,

intermittierende Entspannungsphasen liegen⁶⁴. Die Schwere des postoperativen Shiverings kann nach klinischen Gesichtspunkten anhand einer Tabelle in Grad 0 (kein Shivering) bis Grad 4 (starke Muskelaktivität, den ganzen Körper betreffend) eingeteilt werden⁷⁸ (Anhang 2).

1.1.2 Ursachen

Trotz vieler Erklärungsversuche ist die Pathogenese des postoperativen Shiverings bis heute noch umstritten; es werden verschiedene Ansätze diskutiert.

Der wohl häufigste Erklärungsversuch beruht auf der Thermoregulationstheorie. Dem intraoperativen Wärmeverlust und dem Absinken der Körperkerntemperatur unter den im Hypothalamus festgelegten thermostatischen Sollwert versucht der Körper durch Mechanismen zur Wärmegewinnung wie Muskelzittern (Shivering) und durch Wärmebewahrung (Vasokonstriktion) entgegenzuwirken⁴⁸. Durch die Anästhesie ist es dem Patienten intraoperativ selbst nicht möglich, diesem Wärmeverlust durch Gegenregulationsmechanismen entgegenzuwirken^{27, 9}. Außerdem wird der intraoperative Wärmeverlust durch Inhalationsnarkotika wie z.B. Isofluran und Desfluran, durch kalte Infusionen, eine niedrige Umgebungstemperatur, die Eröffnung von Körperhöhlen und subkutane Vasodilatation noch begünstigt^{30, 33}.

Aber es gibt auch zahlreiche Studien, die diese Wärmeregulationstheorie widerlegen und keinen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Wärmeverlust, der Körperkerntemperatur, der Hauttemperatur, dem postoperativen Temperaturanstieg und der Inzidenz von Shivering feststellen³⁰ oder zumindest nicht zwischen der Körperkerntemperatur und der Inzidenz von postoperativem Shivering¹⁶.

Ein weiterer Erklärungsversuch beruht auf der Untersuchung des Elektromyogramms (EMG) bei Shivering-Patienten. Es wurde bei Shivering-Patienten ein EMG-Muster entdeckt, das dem bei pathologischen Klone nach Spinalstrangtranssektion glich, und man nahm eine zentral ausgelöste Störung als Ursache für Shivering an⁶³. Sessler et al.⁶³ konnten diese Theorie allerdings

widerlegen durch die Beobachtung der gleichen EMG-Muster bei normothermen Patienten, die kein Shivering zeigten.^{63, 33}.

Crossley konnte anhand einer Studie 1992 feststellen, dass Faktoren wie Alter, Gewicht, Geschlecht, ASA-Status und Dauer des Eingriffs einen signifikanten Einfluss auf die Shivering Inzidenz haben. Auch die verwendeten Hypnotika, eine präoperative antiemetische Therapie und der Einsatz von Opioiden wie Alfentanil, Morphin und Pethidin beeinflussten das Auftreten von postoperativem Muskelzittern¹⁸. So wird die Verwendung von Propofol als Hypnotikum mit einer geringeren Shiveringinzidenz in Verbindung gebracht¹². Im Gegensatz dazu senken Inhalationsnarkotika wie Isofluran und Desfluran die Shiveringsschwelle^{77, 3}.

Desgleichen werden bestimmte Anästhesietechniken als Auslöser für postoperatives Muskelzittern diskutiert; so wurde eine höhere Shiveringinzidenz nach Anaesthetie mit Spontanatmung als nach „intermittend positive pressure ventilation“ (IPPV) beobachtet¹⁸.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ursachen des postoperativen Shiverings noch nicht eindeutig geklärt sind.

Im Hinblick auf die Vielfältigkeit der therapeutischen Mittel und die vielen begünstigend wirkenden Faktoren kann jedoch angenommen werden, dass es sich bei der Pathogenese um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

1.1.3 Folgen für den Patienten

Postoperatives Shivering ist eine anaesthesiologische Komplikation, die gerade in der frühen postoperativen Erholungsphase unerwünscht ist, da durch die erhöhte Muskelaktivität der Sauerstoffbedarf drastisch ansteigt, in schweren Fällen auf bis zu 500% des Normalen⁵¹. Gleichzeitig steigt die CO₂-Produktion, was wiederum ein erhöhtes Atemminutenvolumen zur Folge hat⁸. Um diese Veränderungen zu kompensieren, steigen die Herzfrequenz, der Blutdruck und das Herzschlagvolumen, das in schweren Fällen bis auf das 5-fache des Normalen ansteigen kann³⁵. Bei Patienten mit bereits reduzierter kardialer und pulmonaler Funktion führt postoperatives Shivering zu einer Abnahme der gemischt-venösen Sättigung^{35, 8}. Infolge können Hypoxämie, Hyperkapnie und

Lactatazidose die postoperative Erholungsphase verlängern und komplizieren. Aber auch ein Aufklaffen der Wundränder, eine Ruptur der Operationsnähte oder Zahnschäden sind mögliche Folgen des postoperativen Shiverings⁶². Ein Anstieg des intraoculären Drucks während der Shiveringepisoden wurde ebenfalls beschrieben⁷⁸.

Hinzu kommt, dass das Muskelzittern von den betroffenen Patienten häufig als äußerst unangenehm und beängstigend empfunden wird^{15, 18}.

1.1.4 Therapie

Auch wenn postoperatives Shivering im allgemeinen keine lebensbedrohliche Komplikation darstellt, kann es doch im Einzelfall lebensbedrohliche Zustände zur Folge haben. Daher gilt es im Interesse des Patienten und im Hinblick auf die Auswirkungen, die es auf die wichtige postoperative Erholungsphase hat, Einflussgrößen, die Shivering offensichtlich begünstigen, so klein wie möglich zu halten und wenn möglich ganz zu vermeiden.

Bei der Behandlung und Prävention von postoperativem Shivering steht neben der Wärmezufuhr und der intraoperativen Hypothermievermeidung die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Hierbei stützt man sich auf die Vermutung, dass es sich um eine zentrale neurologische Störung handelt.

Pethidin, ein kombinierter μ - und κ -Rezeptor-Agonist, ist zur Zeit Mittel der Wahl. Bereits eine Dosis von 25mg stoppt das Muskelzittern⁵⁰. Es wurde zuerst angenommen, dass die besondere Wirksamkeit von Pethidin bei postoperativem Muskelzittern auf seiner κ -Rezeptor Aktivität beruht³². Die zumindest kurzfristige Wirksamkeit von Alfentanil, ein relativ selektiver μ -Agonist, zur Therapie zeigt jedoch, dass es nicht alleine die κ -Rezeptoraktivität sein kann, die Pethidin so wirksam macht. Alfentanil konnte sich jedoch zur Therapie nicht durchsetzen, da es eine erhöhte Reshiveringrate hat⁴⁴. Die Nachteile dieser medikamentösen Therapie sind eine mögliche Interaktion mit vorher verabreichten Opioiden oder Anaesthetika und die daraus folgende Gefahr einer Atemdepression, außerdem sind Übelkeit und Erbrechen ebenfalls wichtige Nebenwirkungen.

Ein weiteres häufig verwendetes Medikament ist der α_2 -Adrenozeptoragonist Clonidin. Seine Anwendung bewirkt Analgesie, leichte Sedation und senkt den Bedarf an Hypnotika und anderen Anaesthetika^{20, 31, 66}. Die Inzidenz von postoperativem Shivering vermindert Clonidin vor allem dann, wenn es zur Prämedikation oder bereits zu Operationsbeginn verabreicht wird^{20, 31}. Nebenwirkungen hierbei sind Bradykardie, Hypotension und Sedierung⁶⁶.

Auch Metamizol zeigte in Studien eine verlässliche Wirkung in der Shiveringtherapie. Gegenüber Pethidin braucht es jedoch länger, bis es seine volle Wirkung erreicht hat⁴⁷.

Neuere Studien haben gezeigt, dass auch der $5HT_3$ -Antagonist Ondansetron effektiv in der Therapie ist⁵³. Es wird angenommen, dass der zentral wirksame Antagonist auf Hypothalamusebene die Thermoregulation inhibiert und somit postoperatives Shivering verhindert. Seine hämodynamischen Nebenwirkungen sind gering und seine antiemetische Wirkung gut^{53, 9}. Nachteilig sind jedoch die hohen Kosten^{40, S.405}.

Die nicht-medikamentöse Therapie bzw. Prävention des postoperativen Shiverings stützt sich auf die Thermoregulationstheorie und die Vorstellung, dass es sich tatsächlich um Kältezittern handelt. Hierbei steht somit die Hypothermievermeidung im Vordergrund. In einigen Studien wurde eine intraoperative Auskühlung des Patienten durch Zudecken der freien Körperstellen wie Arme und Gesicht, Erwärmung der OP-Raumluft und der Inhalationsluft verhindert und die Shivering Inzidenz gegenüber hypothermen Patienten gesenkt^{51, 62}. Das Anwärmen der Infusionslösungen auf Körpertemperatur hat sich ebenfalls als effektive Maßnahme zum Schutz vor intraoperativer Auskühlung gezeigt¹¹.

1.2 Postoperative Übelkeit

Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist, mit einer Inzidenz von 20-30%, auch heute noch, ein ernstzunehmendes Problem, das in der postoperativen Phase nicht nur eine Befindlichkeitsstörung für den Patienten sondern auch eine Gefahr für das Operationsergebnis darstellt¹⁹. In zahlreichen Studien wurde versucht, Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativer Übelkeit zu identifizieren und somit Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Fest steht, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt und dass sich bestimmte patientenbezogene Faktoren wie das weibliche Geschlecht, Nichtraucherstatus, Reisekrankheit sowie frühere Episoden postoperativer Übelkeit negativ auf die Inzidenz auswirken^{6, 21}. Anhand von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch das Anaesthesieverfahren und die verwendeten Medikamente einen Einfluß haben. So zeigten Wilhelm et al.⁷⁵ in einer Studie, dass die Inzidenz von PONV nach einer Propofol-gestützten Anaesthesie signifikant niedriger war als nach der Verwendung des Inhalationsanästhetikums Desfluran. Das Gleiche konnten Chung et al.¹⁴ für die Inhalationsnarkotika Enfluran und Isofluran gegenüber Propofol zeigen.

Im Rahmen unserer Studie wollten wir den Einfluss der verwendeten Narkotika und Opiate auf das Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen als Nebenzielvariable untersuchen.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Einfluss des Opioids Remifentanil - im Vergleich zu Sufentanil bzw. Opioid-freien Narkosen - auf die Inzidenz von postoperativem Shivering nach elektiven Operationen zu untersuchen. Außerdem sollte die Rolle der Inhalationsanaesthetika Desfluran und N₂O sowie des intravenösen Anaesthetikums Propofol im Zusammenhang mit postoperativem Muskelzittern nach Remifentanilnarkosen bestimmt werden.

Als Nebenzielvariable wurde der Einfluss der verwendeten Opiate und Hypnotika auf das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen untersucht.

3 Material, Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als prospektive, randomisierte Doppelblindstudie geplant und durchgeführt. 200 Patienten, die sich elektiven Eingriffen in der Chirurgischen, der Gynäkologischen, der Sportorthopädischen und der Hals-, Nasen-, Ohren-Abteilung des Klinikums rechts der Isar unterzogen, wurden randomisiert untersucht. Sie wurden zufällig in 10 Gruppen zu je 20 Patienten eingeteilt. Die Narkose wurde entweder mit dem Inhalationsanaesthetikum Desfluran oder dem Hypnotikum Propofol aufrechterhalten. Für die intraoperative Analgesie erhielten die Patienten nur Remifentanil als Analgetikum oder kombiniert mit N₂O bzw. Sufentanil alleine oder kombiniert mit N₂O. In der Gruppe der Opiat-freien Narkosen erhielten die Probanden einzig N₂O zur Analgesie.

Tab. 1: Patientenzahl in den verschiedenen Gruppen und Subgruppen

	Propofol		Desfluran		Σ
	Luft	N ₂ O	Luft	N ₂ O	
Remifentanil	20	20	20	20	80
Sufentanil	20	20	20	20	80
Kein Opioid		20		20	40
Σ	100		100		200

3.2 Patientenkollektiv

Einschlussbedingungen:

Aufgenommen wurden in die Studie nur Patienten, die ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, mit denen eine problemlose Verständigung möglich war und bei denen keine Kontraindikation gegen eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation bestand. Außerdem durfte das Mindestalter von 18 Jahren und das Höchstalter von 70 Jahren aus Gründen der Reliabilität und der Validität nicht unterschritten bzw. überschritten werden. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ferner ein Body Mass Index (BMI= $\text{KG}^2/\text{Größe}$) zwischen 19 und 30. Gemäß den Klassifikationskriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) musste der Zustand des Patienten der Klasse I oder II entsprechen (Anhang 3).

Ausschlusskriterien:

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Narkosedauer 180 Minuten überschritt, bei denen Nachbeatmung nötig war oder die intraoperativ Bluttransfusionen erhielten. Außerdem Patienten, deren intraoperativer bzw. postoperativer Zustand eine medikamentöse Behandlung erforderte, die mit den für diese Studie applizierten Medikamenten interferierten oder möglicherweise die Zielvariable beeinflussen könnten. Musste ein Patient nachträglich aufgrund oben genannter Gründe ausgeschlossen werden, so wurde ein neuer Patient nachnominiert.

3.3 Wirkstoffe

3.3.1 Remifentanyl

Das synthetische Fentanyl-Analogon Remifentanyl ist ein kurzwirksamer, reiner Agonist am μ -Opioidrezeptor^{68, 70}. Die schnelle Metabolisierung durch unspezifische Plasma- und Gewebsesterasen in den Karboxylsäure-Metaboliten GI90291, der nur eine pharmakologische Potenz von 0,1-0,3% gegenüber Remifentanyl besitzt, ist verantwortlich für seine kurze, gut kalkulierbare Wirkdauer⁶⁸. Selbst bei Kumulation besitzt der Hauptmetabolit

keine Bedeutung^{40, S.101}. Dieser von der Plasmacholinesteraseaktivität unabhängige Metabolismus macht eine Dosisanpassung bei Patienten mit hereditären oder erworbenem Plasmacholinesterasemangel nicht erforderlich²⁸. Die Clearance von Remifentanyl ist mit 2,1 bis 2,8l/min um das 10-fache höher als die von Alfentanyl; außerdem ist sie unabhängig von Körpergewicht, Geschlecht oder Alter^{40, S.101, 68}. Mit einer Kontext-sensitiven Halbwertszeit von 3-4 min, die auch nach einer Infusionsdauer von 600 Minuten unverändert bleibt, besitzt es die kürzeste aller Opioiden^{40, S.101, 28}. Seine pharmakologische Potenz ist vergleichbar mit der von Fentanyl und 15 bis 30 mal stärker als die von Alfentanyl⁷⁰. Seine Wirkungen auf das kardiovaskuläre System sind minimal, mit einer zu erwartenden leichten Bradykardie und einer Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10-20% bei hohen Dosen²⁴. Als Nebenwirkungen werden die für μ -Rezeptoragonisten typischen Symptome wie Muskelrigidität, Übelkeit und Erbrechen beschrieben²². Die nicht immer ausreichende analgetische Wirkung in der frühen postoperativen Phase ist wohl der kurzen Wirkungsdauer zuzuschreiben⁷⁰.

3.3.2 Sufentanyl

Das synthetische morphinähnliche Opioid Sufentanyl wirkt am μ -Rezeptor und ist an diesem ein reiner Agonist^{38, S. 47}. Die über diesen Rezeptor durch zentrale Hemmung vermittelten Wirkungen sind Analgesie, Atemdepression, Hypothermie, Bradykardie, Euphorie, Miosis und Emesis^{38, S.15}. Mit einer ca. 1000-fach höheren analgetischen Potenz als Morphin besitzt es die höchste analgetische Wirksamkeit von allen Opioiden^{36, S.355}.

Der Wirkungseintritt liegt zwischen 1 und 3 Minuten und die Wirkungsdauer beträgt 20-45 Minuten^{42, S.266}. Der Abbau erfolgt nahezu komplett in der Leber und nur 1% erscheint nicht-metabolisiert im Urin^{38, S.47}. Als Nebenwirkungen werden Thoraxrigidität, Atemdepression und die Gefahr der Flüssigkeitsretention beschrieben. Zur Antagonisierung von Sufentanyl kann Naloxon gegeben werden^{38, S.48-50}.

3.3.3 Propofol

Das Hypnotikum Propofol (Diisopropylphenol) ist eine lipophile Substanz, die erst durch Lösen in einer Eiphasphatidemulsion intravenös applizierbar wird; neuer Untersuchungen lassen einen über GABA-Rezeptoren vermittelten Wirkmechanismus vermuten². auf zellulärer Ebene ist noch nicht vollständig geklärt^{38, S.28}. Es wird zu 98% an Plasmaproteinen gebunden und zu 90% in der Leber zu unwirksamen Metaboliten abgebaut^{38, S.28}. Die physiologischen Eigenschaften sind denen anderer intravenöser Anaesthetika sehr ähnlich; es bewirkt eine Reduktion des mittleren arteriellen Drucks, eine dosisabhängige Verminderung der Atemfrequenz, des Atemminutenvolumens und einen Anstieg des PaCO₂. Apnoephasen während der Einleitung sind üblich, diese können länger dauern als nach Applikation anderer intravenöser Hypnotika wie z.B. Thiopental^{58, 38, S.29}. Gleichzeitig senkt Propofol auch die zerebrale Durchblutung, den zerebralen Sauerstoffbedarf und den intrakraniellen Druck^{38, S.29}. Klinisch bedeutsam ist der rasche Wirkungseintritt (30 sec.) mit Bewusstseins- und Lidreflexverlust, ohne Nachinjektion kommt der Patient nach einmaliger Dosisgabe bereits nach 3-10 Minuten wieder zu Bewusstsein^{38, S.28}; es besitzt keine analgetische und keine muskelrelaxierende Wirkung^{38, S.28}. Postoperativ sind die Patienten vor allem durch euphorische Gemütslagen aufgefallen^{38, S.29}. Ein weiterer bemerkenswerter Vorteil von Propofol ist seine antiemetische Potenz; die Inzidenz von postoperativer Nausea und Erbrechen ist nach Propofolnarkosen niedrig⁴⁹. Außerdem wurde in verschiedenen Studien eine signifikant niedrigere Shiveringinzidenz sowohl nach Narkoseinduktion als auch nach Narkoseerhaltung mit Propofol gezeigt^{12, 13}.

3.3.4 Desfluran

Das halogenierte Inhalationsanästhetikum Desfluran hat besonders wegen seines niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten an Bedeutung gewonnen⁴⁹. Durch seine geringe Löslichkeit im Blut ermöglicht es eine bessere Steuerbarkeit der Narkose und schnelle Einleitungs- bzw. Ausleitungsphasen⁴⁹. Seine geringe Metabolisierungsrate minimiert die Organtoxizität⁴⁹. Der sehr niedrige Öl-Gas-Koeffizient allerdings hat eine deutlich schwächere Wirkungspotenz zur Folge; um die gleiche Wirkung wie Isofluran zu erreichen,

muss Desfluran deutlich höher dosiert werden (MAC 6-10 Vol.%)^{38, S.45}. Außerdem besitzt es einen stechenden, ätherischen Geruch und bewirkt Atemwegsirritationen wie z.B. Husten, erhöhte Speichelsekretion und Laryngospasmus und ist somit zur Narkoseeinleitung ungeeignet⁴⁹.

Ein weiterer Nachteil ist sein niedriger Siedepunkt und der hohe Sättigungsdruck; für den Gebrauch von Desfluran sind spezielle Verdampfer nötig⁴⁹. Nach Desfluran-Narkosen ist mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu rechnen, besonders dann, wenn Stickoxydul beigemischt wurde⁴⁹. Bei Anwendung hoher Konzentrationen können vorübergehende Tachykardien auftreten⁴⁹.

3.3.5 Lachgas

Aufgrund seiner hohen analgetischen Potenz findet Stickoxydul, im Inspirationsgemisch dem Sauerstoff beigemischt, bei allen Inhalationsanaesthesien und intravenösen Anaesthesien Anwendung^{38, S.34-36}. Da die hypnotische Wirkung erst ab einem Anteil von 85% in der Einatemluft eintritt, ist es als Monoanaesthetikum nicht geeignet^{38, S.35}. Es fördert die Aufnahme anderer Gase (second gas effect) und erreicht durch seine hohe analgetische Wirkung eine Reduktion der zugesetzten Inhalationsanaesthetika^{38, S.32, 59}.

Seine Anwendung in der Anaesthetik gilt heute nicht mehr als unproblematisch, da es die inspiratorische Sauerstoffkonzentration limitiert, Luftembolien verursacht, in Körperhöhlen diffundiert, den pulmonalvaskulären Widerstand erhöht und nach langer Anwendung zu einer Knochenmarksdepression führen kann⁵⁵.

Aufgrund seines Beitrags zum Treibhauseffekt wurde Lachgas auf der Umweltkonferenz 1992 in Kopenhagen in die Liste der Substanzen aufgenommen, deren Verwendung ab dem Jahre 2030 verboten sein wird⁵⁹.

3.4 Anaesthesie

3.4.1 Prämedikation

Zur Narkosevorbereitung erhielten die Patienten 30 min vor dem Eingriff 0,1-0,2 mg/kg KG Midazolam p.o..

3.4.2 Narkoseeinleitung

Die Narkoseeinleitung erfolgte bei den prämedizierten Patienten intravenös über eine Vene-Verweilkanüle mit der Gabe von 2 mg/kg KG Propofol.

Nach neuromuskulärer Blockade mit 0,5 mg/kg KG Atracurium oder 0,15 mg/kg KG Mivacurium und ausreichender Narkosetiefe wurden die Patienten endotracheal intubiert und anschließend mit O₂/Luft oder einem O₂/N₂O-Gemisch normoventiliert. Die Beatmung wurde anhand der expiratorischen CO₂-Konzentration überwacht und das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz dementsprechend angepasst.

3.4.3 Randomisierung und Narkosedurchführung

Die Narkose wurde anhand eines Randomisierungsplans dem jeweiligen Patienten zugeordnet und abhängig davon mit Remifentanil (0,25µg/kg/min) oder Sufentanil (rezidivierende Bolusgaben von 10µg) bzw. Opiatfrei und dem jeweiligen Anaesthetikum Propofol (3mg/kg/h) oder Desfluran (Fe=0,7%) aufrechterhalten. Im weiteren Verlauf wurden die Dosishöhen entsprechend der Einschätzung des jeweiligen Anaesthesisten den Operationsbedingungen angepasst.

3.5 Messverfahren

Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurden anhand des Prämedikationsbogens Daten wie Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht, internistische Vorerkrankungen, Diagnose, Art der Operation und die ASA-Klassifikation schriftlich mittels des Studienprotokolls festgehalten.

3.5.1 Narkose- und Operationsdauer

Die Narkosezeit (d.h. der Zeitraum von der Intubation bis zur Extubation) und die OP-Dauer (d.h. vom Zeitpunkt des ersten Schnitts bis zur letzten Naht) wurden direkt protokolliert.

3.5.2 Nasopharyngeale Temperatur

Die nasopharyngeale Temperatur wurde mittels einer Temperatursonde während der gesamten Narkosedauer kontinuierlich gemessen.

3.5.3 Blutdruck und Herzfrequenz

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde in mmHg oszillometrisch in 5-minütigen Abständen mittels einer Standardblutdruckmanschette gemessen und auf dem Überwachungsmonitor der Firma Datex-Ohmeda angezeigt.

Die Erhebung des Elektrokardiogramms erfolgte kontinuierlich dreipolig nach Einthoven und wurde ebenfalls auf dem Überwachungsmonitor angezeigt. Die Herzfrequenz wurde davon abgeleitet.

3.5.4 Schmerz

Zur Quantifizierung des postoperativen Schmerzerlebens wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet, es handelt sich hierbei um ein 10 cm langes Lineal, dessen linker Endpunkt mit „kein Schmerz“ und der rechte Endpunkt mit „unerträglicher Schmerz“ markiert ist. Der Patient kann anhand einer verschiebbaren Markierung die Schmerzintensität zwischen den beiden Endpunkten festlegen. Auf der Rückseite dieser Skala wird der angegebenen Intensität ein Schweregrad von 0 bis 10 zugeordnet, wobei 0 überhaupt kein Schmerz bedeutet und 10 für unerträgliche Schmerzen steht. Überstiegen die Schmerzen den Grad 5 auf der Skala wurde der Patient mit Piritramid therapiert. Die Dosishöhe lag hierbei im Ermessen des verantwortlichen Anaesthesisten. Ziel war es, das Schmerzempfinden der Patienten innerhalb der ersten Stunde postoperativ nicht über 5 auf der visuellen Analogskala steigen zu lassen und am Ende der Stunde auf 3 zu senken.

3.5.5 Übelkeit

Die Übelkeit wurde ebenfalls auf einer Skala von 0 bis 10 festgelegt, wobei 0 überhaupt keiner Übelkeit entsprach, 1 bis 3 leichter, 4 bis 6 mäßiger und 7 bis 10 starker Übelkeit. Mäßig bis starke Übelkeit wurde mit Dehydrobenzperidon behandelt.

3.5.6 Postoperatives Shivering

Das Auftreten von postoperativem Shivering wurde während eines Zeitraums von 60 Minuten beobachtet und von einem gegenüber dem Anästhesieverfahren verblindeten Anaesthesisten beurteilt. Die Diagnose „Muskelzittern“ wurde mittels genauer Beobachtung des Patienten gestellt. Hierbei wurde auf Zyanose der Lippen, eventuelle Muskelzuckungen im Gesicht und an den Extremitäten geachtet und der Patient nach Zittern und Kältegefühl gefragt. Bei einer Persistenz von mehr als 5 Minuten wurde es mit einer Dosis von 25mg Pethidin behandelt; bei weiterem Fortbestehen konnte eine nochmalige Gabe erfolgen.

3.6 Studienprotokoll

Abbildung 1: Studienverlauf

Prä-Op	Aufklärung Einwilligung Einschlusskriterien erfüllt Erhebung biometrischer Daten	
Intra-Op	Narkoseeinleitung mit Propofol (2mg/kg KG) Narkoseweiterführung nach Randomisierungsplan <ul style="list-style-type: none"> • Hypnose: Propofol oder Desfluran • Analgesie: Remifentanil, Sufentanil oder Opiat-Frei Nasopharyngeale Temperaturmessung Dokumentation der Kreislaufparameter: RR, Hf	
Post-Op	5min: 15 min: 30 min: 60 min:	Kreislaufparameter: RR, Hf Shivering, Übelkeit Kreislaufparameter: RR, Hf Shivering, Übelkeit Kreislaufparameter: RR, Hf Shivering, Übelkeit Kreislaufparameter: RR, Hf Shivering, Übelkeit

3.7 Statistik

Die Bewertung der Einflussfaktoren auf die Hauptzielvariable Shivering und die Nebenzielvariable Übelkeit erfolgte mit einer binären logistischen Regressionsanalyse, bei der kategoriale und metrische Kovariate untersucht wurden. Kategoriale Kovariaten waren die Anästhesietechnik, das heißt das Opiat (kein Opiat:=0; Remifentanil:=1; Sufentanil:=2), das Hypnotikum (Desfluran:=1; Propofol:=2) und die Verwendung von Lachgas (kein Lachgas:=0; Lachgas:=1), die operative Disziplin (Chirurgie:=1; Gynäkologie:=2; Sportorthopädie:=3; HNO:=4), das Geschlecht (männlich:=1, weiblich:=2), der ASA-Risikoscore (I:=1; II:=2; III:=3; IV:=4; V:=5). Metrische Kovariaten waren das Alter, der BMI, die Narkosezeit und die nasopharyngeale Temperatur am OP-Ende. Um nur die signifikanten Faktoren zu berücksichtigen, wurden die Faktoren vorwärts schrittweise (Likelihood-Quotient) aufgenommen bei $p < 0,01$ betrug bzw. ausgeschlossen bei $p > 0,05$.

Die postoperative nasopharyngeale Temperatur wurde mit einer 2-Wege-Varianz-Analyse für wiederholte Messungen untersucht. Zwischengruppenfaktoren waren die Anaesthesietechnik, d.h. das Opiat (kein Opiat:=0; Remifentanil:=1; Sufentanil:=2), das Hypnotikum (Desfluran:=1, Propofol:=2) und die Verwendung von Lachgas (kein Lachgas:=0; Lachgas:=1). Innerhalb der Gruppen wurden die beiden Messzeitpunkte bei Narkoseeinleitung und bei OP-Ende berücksichtigt. Alle Wechselwirkungsfaktoren wurden zugelassen. Das Signifikanzniveau betrug hier 0,05.

Die postoperativen Kreislaufparameter wurden ebenfalls mit einer 2-Wege-Varianz-Analyse für wiederholte Messungen untersucht. Zwischengruppenfaktoren waren die Anästhesietechnik, d.h. das Opiat (kein Opiat:=0; Remifentanil:=1; Sufentanil:=2), das Hypnotikum (Desfluran:=1; Propofol:=2) und die Verwendung von Lachgas (kein Lachgas:=0, Lachgas:=1). Innerhalb der Gruppe wurden die Messzeitpunkte OP-Ende, 5, 15, 30 und 60 Minuten nach Extubation berücksichtigt. Alle Wechselwirkungsfaktoren waren zugelassen. Das Signifikanzniveau betrug hier 0,05.

Die biometrischen Daten wurden mit einer univariaten Varianzanalyse untersucht, als Zwischengruppenfaktoren dienten die Anästhesietechnik, d.h. das Opiat (kein Opiat:=0; Remifentanil:=1; Sufentanil:=2), das Hypnotikum (Desfluran:=1; Propofol:=2) und die Verwendung von Lachgas (kein Lachgas:=0; Lachgas:=1). Posthoc wurde nach Bonferroni getestet. Das Signifikanzniveau betrug hier 0,05.

Die Daten wurden mit Hilfe der Programme MS-Excel und SPSS Version 10.07, SPSS Software GmbH, München ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische Daten

Von den ursprünglich 200 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 10 Patienten nachträglich ausgeschlossen. Gründe hierfür waren bei 4 Patienten eine Überschreitung der zulässigen Operationshöchstdauer von 180 Minuten, bei 3 Patienten mussten intraoperativ Medikamente verabreicht werden, die sich nicht mit dem Studiendesign vereinbaren ließen und 3 Patienten mussten nachbeatmet werden. Die 10 ausgeschlossenen Patienten wurden durch entsprechende „Nachnominierungen“ ersetzt.

Die einzelnen epidemiologischen Daten der verschiedenen Gruppen können der Tabelle 2 entnommen werden. Hinsichtlich des Alters und des BMI gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der einzige signifikante Unterschied in den epidemiologischen Daten der 10 Gruppen ergab sich hinsichtlich der Narkosezeiten; so waren diese in der Gruppe mit Sufentanil signifikant länger als die in den Gruppen mit Remifentanil und ohne Opiat. Ursache hierfür mag möglicherweise die längere Wirkungsdauer von Sufentanil gegenüber Remifentanil sein.

Die weiteren epidemiologischen Daten sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Epidemiologische Daten des Patientenkollektivs

		Desfluran		Propofol		Signifikanz
		N ₂ O	Luft	N ₂ O	Luft	
		X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	
Alter (J)	Sufentanil	46,6±12,7	43±15	44±12	45±14	n.s.
	Remifentanil	45,6±13,9	43±16	40±14	43±16	n.s.
	Kein Opioid	37,0±13,8		42±14		n.s.
BMI	Sufentanil	22,4±2,7	23±3,1	25±3	24,2±3,6	n.s.
	Remifentanil	24,4±3,3	24±3,3	23±2	24,2±3,6	n.s.
	Kein	24,8±2,7		24,4±3,2		n.s.
Narkosezeit (min)	Sufentanil	104±42	114±40	106±34	107±35	p<0,05 vs Remi. bzw. k. Op. ^a
	Remifentanil	107±39	84±38	85±28	95±37	p<0,05 vs Sufenta. ^a
	Kein Opioid	96±50		80±30		p<0,05 vs Sufenta. ^a

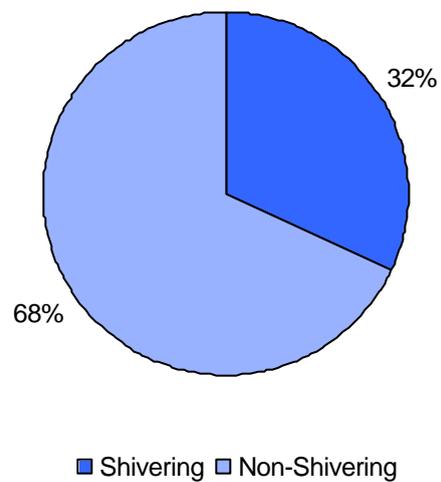
Zu a) Narkosezeiten der Patienten der Gruppen mit Sufentanil waren signifikant (p<0,05) länger als die der mit Remifentanil bzw. ohne Opioid.

4.2 Postoperativ erhobene Daten

4.2.1 Shivering

Von den 200 untersuchten Patienten shiverten 64, das entspricht einer gesamten Shivering-Inzidenz 32%.

Abbildung 2: Postoperative Shiveringinzidenz bezogen auf das Gesamtkollektiv

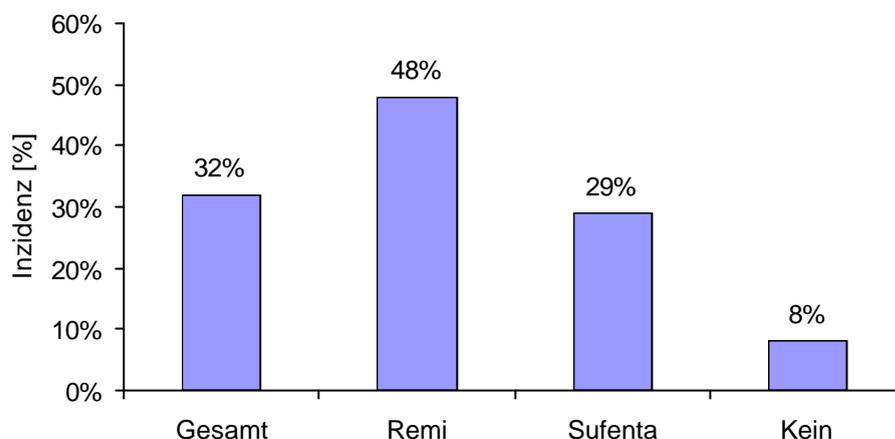


Tab. 3: Postoperative Shiveringinzidenz in Abhängigkeit der applizierten Narkoseform

	Desfluran		Propofol		
	Luft	N ₂ O	Luft	N ₂ O	
Sufentanil	25%	35%	30%	25%	29%
Remifentanil	55%	30%	45%	60%	48%
Kein Opioid	5%	n.d.	10%	n.d.	8%
	40%	23%	38%	32%	32%
	30%		34%		

Bezüglich der Inzidenz des postoperativen Shiverings ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des verwendeten Opioids: So trat postoperatives Shivering in der Remifentanilgruppe signifikant häufiger auf als in den Gruppen, die Sufentanil oder gar kein Opioid erhielten. Anhand der logistischen Regressionsanalyse konnte außerdem festgestellt werden, dass auch der Body Mass Index einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativem Shivering hat. So trat bei Patienten um so häufiger postoperatives Muskelzittern auf je niedriger der Body Mass Index war.

Abbildung 3: Shivering-Inzidenz in Abhängigkeit des verwendeten Opioids



Hinsichtlich des verwendeten Hypnotikums, der Verwendung von Lachgas, der Anaesthesiedauer und der nasopharyngealen Temperatur am OP-Ende konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch das Alter zum Zeitpunkt der Operation, das Geschlecht sowie die operative Disziplin, in der der Eingriff erfolgte, hatten keinen Einfluss auf die Inzidenz von postoperativem Shivering.

Tab. 4: Logistische Regression für postoperatives Shivering: Einflussfaktoren

	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Anaesthetietechnik		
Opioid		p<0,001
Remifentanil vs. kein Opioid	2,408	p<0,001
Sufentanil vs. kein Opioid	1,478	p=0,024
Body mass index	-0,155	p=0,004

Kein Einfluss: Hypnotikum, Lachgas, operative Disziplin, Alter, Geschlecht, Anaesthesiedauer, Temperatur am OP-Ende, ASA-Risikoscore

Von den 64 Patienten, die shiverten, erhielten 48 [=75%] ein Shivering-Antidot: 0,25-0,5 mg/kg KG Pethidin oder 0,3-1,0 µg/kg KG Clonidin; bei den restlichen 16 Patienten war das Muskelzittern so gering ausgeprägt, dass eine Therapie nicht nötig war.

4.2.2 Postoperative Übelkeit

13,5% aller in die Auswertung eingegangenen Patienten gab postoperativ Übelkeit an; davon 42% leichtes Unwohlsein (1-3) und ebenfalls 42% mäßiges (4-7). Nur 2,5% aller Patienten gaben starke Übelkeit (8-10) an.

Tab. 5: Inzidenz postoperativer Übelkeit

	Desfluran		Propofol		
	Luft	N ₂ O	Luft	N ₂ O	
Sufentanil	30%	40%	5%	5%	22,5%
Remifentanil	0	25%	20%	35%	20%
Kein Opioid	n.d.	5%	n.d.	5%	5%
	15%	23%	15%	16%	
	20%		16%		

Hinsichtlich der postoperativen Übelkeit konnte eine signifikant höhere Inzidenz beim weiblichen Geschlecht nachgewiesen werden.

Keinen Einfluß hatten das Alter, der BMI, die operative Disziplin, in der der Eingriff stattfand, sowie die Temperatur zum Zeitpunkt der Extubation. Auch hinsichtlich des verwendeten Hypnotikums, der Verwendung von Lachgas sowie von Opioiden konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

**Tab. 6: Logistische Regression für postoperative Übelkeit:
Einflussfaktoren**

	Regressionskoeffizient	Signifikanz
Geschlecht	1,227	p=0,005
Kein Einfluss: Hypnotikum, Lachgas, Opioid, operative Disziplin, Alter, BMI, Temperatur zum Extubationszeitpunkt, Narkosedauer		

4.2.3 Postoperativer Schmerz

Der postoperative Schmerzverlauf zeigte in keiner der Gruppen Auffälligkeiten und wir konnten das Schmerzempfinden gemäß unseres Studiendesigns innerhalb der ersten Stunde postoperativ in allen drei Gruppen konstant um bzw. unter 5 auf der visuellen Analogskala halten. Um dies zu erreichen, mussten keine signifikant unterschiedlichen Dosen Piritramid verabreicht werden.

Auf das Gesamtkollektiv bezogen erhielten die Patienten durchschnittlich $3,3 \pm 4,8$ mg Piritramid gegen den postoperativen Schmerz.

4.2.4 Nasopharyngeale Temperatur

Die nasopharyngeale Temperatur des Gesamtkollektivs lag zu Operationsbeginn bei $36,0 \pm 0,4$ °C [MW \pm SD]; zu OP-Ende betrug sie durchschnittlich $35,8 \pm 0,4$ °C [MW \pm SD].

Tab. 7: Vergleich der nasopharyngealen Temperatur zu Operationsbeginn

Temp. [°C]	Desfluran		Propofol	
	N ₂ O MW \pm SD	Luft MW \pm SD	N ₂ O MW \pm SD	Luft MW \pm SD
Sufentanil	35,9 °C $\pm 0,4$	35,9 °C $\pm 0,5$	35,9 °C $\pm 0,4$	36,2 °C $\pm 0,3$
Remifentanil	36,1 °C $\pm 0,3$	36,1 °C $\pm 0,4$	36,1 °C $\pm 0,4$	36,2 °C $\pm 0,3$
Kein Opioid	36,1 °C $\pm 0,4$	n.d.	35,9 °C $\pm 0,4$	n.d.

Tab. 8: Vergleich der nasopharyngealen Temperatur am Operationsende

Temp. [°C]	Desfluran		Propofol	
	N ₂ O MW±SD	Luft MW±SD	N ₂ O MW±SD	Luft MW±SD
Sufentanil	35,6°C ±0,4	35,9°C ±0,5	35,7°C ±0,5	36,0°C ±0,5
Remifentanil	35,9°C ±0,4	35,9°C ±0,4	35,8°C ±0,5	35,8°C ±0,5
Kein Opioid	35,9°C ±0,4		35,6°C ±0,5	

Hinsichtlich des nasopharyngealen Temperaturvergleichs ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Temperaturabfall und der Narkosedauer: Je länger die Narkose dauerte, desto niedriger lag die nasopharyngeale Temperatur. Die Temperatur am OP-Ende hatte jedoch keinen Einfluss auf die postoperative Shivering-Inzidenz.

4.2.5 Blutdruckverlauf

Im Verlauf der Narkose sowie in der postoperativen Erholungsphase veränderten sich die Kreislaufparameter Blutdruck und Puls ohne pathologische Auffälligkeiten. Innerhalb der ersten postoperativen Stunde konnte kein signifikanter Anstieg oder Abfall des systolischen und des diastolischen Blutdrucks, sowie keine signifikanten Gruppenunterschiede im Blutdruckverlauf beobachtet werden.

Tab. 9: Postoperativer Blutdruckverlauf der einzelnen Gruppen

SAP [mmHg]		Desfluran		Propofol	
		N ₂ O	Luft	N ₂ O	Luft
		MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD
Sufentanil	OP-Ende	135,8±21,1	132,5±19,5	131,0±14,9	128,2±20,3
	5 min	135,1±21,3	137,0±15,0	138,6±17,2	131,9±25,6
	15 min	132,0±19,3	138,7±18,4	139,1±22,9	135,3±19,4
	30 min	129,1±19,3	140,3±23,0	138,9±20,3	130,6±19,0
	60 min	125,7±18,5	136,5±17,4	135,4±17,3	130,8±17,9
	Remifentanil	OP-Ende	132,5±19,5	122,2±19,2	112,5±17,8
5 min		148,2±20,6	147,6±18,0	124,8±18,9	137,4±25,3
15 min		142,1±19,7	147,0±25,4	130,6±14,6	138,4±21,7
30 min		139,5±15,4	142,8±19,5	132,9±13,7	142,2±30,9
60 min		139,0±11,5	137,9±16,7	128,6±14,8	133,9±19,5
Kein Opioid		OP-Ende	134,0±21,3		133,7±17,1
	5 min	140,1±16,2		129,6±14,5	
	15 min	129,8±15,8		131,4±16,9	
	30 min	126,4±16,0		130,2±18,4	
	60 min	126,8±16,0		127,2±17,0	

DAP [mmHg]	Desfluran		Propofol		
	N ₂ O	Luft	N ₂ O	Luft	
	MW±SD	MW±SD	MW±SD	MW±SD	
Sufentanil	OP-Ende	85,0±11,7	79,6±11,5	76,6±12,7	78,4±13,6
	5 min	83,8±10,9	79,6±13,1	81,7±10,6	81,2±13,2
	15 min	80,0±11,2	80,0±12,1	82,4±10,2	78,3±13,8
	30 min	76,1±12,5	84,3±10,8	83,6±13,2	80,1±8,8
	60 min	74,9±12,0	83,1±10,0	83,3±10,9	79,9±9,5
Remifentanil	OP-Ende	80,9±19,0	76,2±11,5	70,0±17,7	74,8±15,0
	5 min	89,5±15,3	92,1±12,5	77,9±15,0	76,4±15,1
	15 min	86,8±12,6	85,7±14,3	78,9±13,7	87,6±18,0
	30 min	86,8±10,0	86,2±12,1	79,8±11,4	83,3±18,7
	60 min	81,4±10,8	86,0±10,0	78,8±10,1	80,8±10,0
Kein Opioid	OP-Ende	80,3±16,8		82,7±10,2	
	5 min	81,6±13,2		80,9±15,3	
	15 min	75,5±12,3		78,5±12,4	
	30 min	73,7±13,1		80,8±12,3	
	60 min	75,7±12,1		80,3±11,5	

4.2.6 Herzfrequenzverlauf

Hinsichtlich des Herzfrequenzverlaufs konnten während der Narkose und in der ersten postoperativen Stunde keine pathologischen Auffälligkeiten beobachtet werden. Es konnte kein signifikanter Anstieg oder Abfall der Frequenz im Verlauf festgestellt werden.

Innerhalb der Gruppen konnte jedoch hinsichtlich des verwendeten Hypnotikums ein signifikant unterschiedlicher Verlauf beobachtet werden. Die Patienten der Desflurangruppe zeigten postoperativ eine signifikant höhere Herzfrequenz im Verlauf als die Probanden der Propofolgruppe ($p < 0,001$).

Diese vermehrte Tachykardie bei der Verwendung von Desfluran kann durch die vasodilatierende Wirkung des Inhalationsanaesthetikums Desfluran gegenüber dem i.v. Hypnotikum Propofol erklärt werden.

Im Bezug auf die Verwendung von Lachgas und Opiaten zeigten die Gruppen keine Unterschiede im Verlauf.

Abbildung 4: Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz in Abhängigkeit des verwendeten Opioids

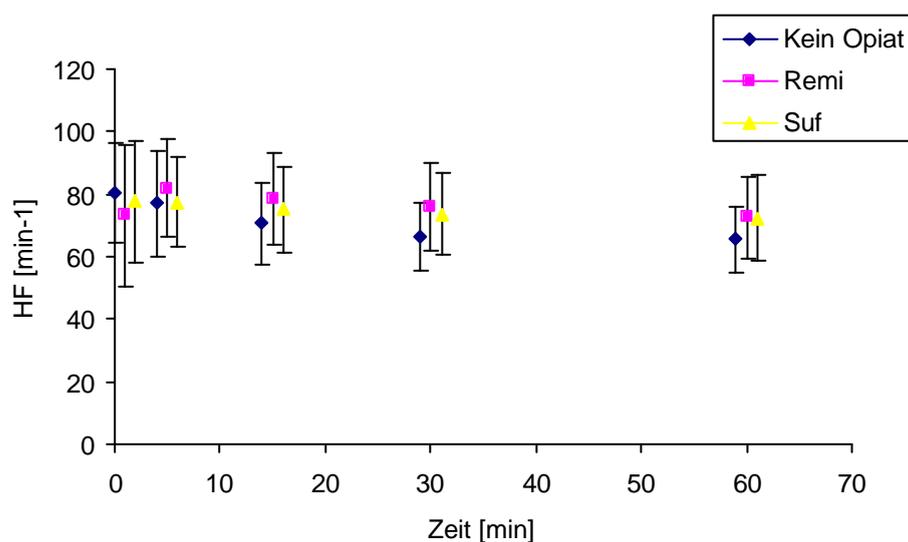
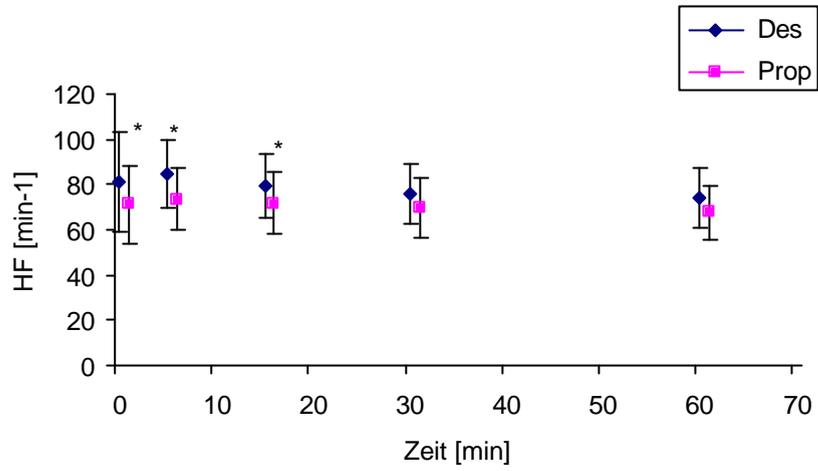


Abbildung 5: Verlauf der postoperativ gemessenen Herzfrequenz in Abhängigkeit des verwendeten Hypnotikums



* $p < 0,001$ für Desfluran vs. Propofol

5 Diskussion

Durch die vorliegende Studie konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz von postoperativem Shivering nach der perioperativen Verwendung von Remifentanyl gegenüber einer Narkose mit Sufentanyl oder ohne Opioid-Anwendung nachgewiesen werden. Außerdem trat Muskelzittern um so häufiger auf, je niedriger der Body Mass Index war.

Ein Zusammenhang zwischen postoperativem Shivering und der Temperatur am OP-Ende konnte mit dieser Studie nicht bestätigt werden.

Die Auslöser von postoperativem Shivering sind häufig in der Literatur diskutiert worden. Ein weitverbreiteter Erklärungsansatz ist die Thermoregulationstheorie, die Shivering als ein Phänomen betrachtet, das dem Kältezittern, begleitet von peripherer Vasodilatation und Piloerektion, ähnelt. In zahlreichen Studien wurde versucht, die Frage zu klären, ob es sich um echtes Kältezittern, ausgelöst durch den intraoperativen Wärmeverlust, oder um andere neurologische Veränderungen handelt, die mit dem Einfluss der Anaesthesie auf den Organismus zu tun haben.

Jedoch gerade die intraoperative Auskühlung als Auslöser für postoperatives Shivering ist eine schwer zu erfassende Größe.

Vaughan, Vaughan and Cork⁷² untersuchten an 198 erwachsenen Patienten die postoperative Hypothermie und den Zusammenhang des Alters, der Anaesthesie und des Shiverings mit dem Wiedererwärmungsprozeß. Die postoperative Temperatur wurde tympanitisch alle 15 Minuten im Aufwachraum gemessen. Bezüglich des Auftretens von postoperativem Shivering und der postoperativen Hypothermie konnte festgestellt werden, dass hypotherme Patienten 30 und 45 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum signifikant häufiger shiverten als normotherme. Zum Aufnahmezeitpunkt, nach 15 Minuten und nach einer Stunde, konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Körpertemperatur und der Inzidenz von postoperativem Shivering festgestellt werden.

Auch **Buggy und Hughes**¹⁰ konnten anhand einer klinischen Studie zeigen, dass durch den intraoperativen Schutz vor Auskühlung durch warme Tücher

die Shivering-Inzidenz von 21% der nicht zugedeckten Kontrollgruppe auf 15% der mit Decken versehenen Patienten gesenkt werden konnte.

Camus¹¹ konnte 1996 durch das Infundieren von auf Körperkerntemperatur angewärmter kristalloider Lösungen während der Narkosedauer den intraoperativen Wärmeverlust verringern und die Inzidenz von postoperativem Shivering in der Erholungsphase signifikant senken.

Einigen Studien gelang es jedoch nicht, diesen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Temperaturverlust und der postoperativen Inzidenz von Shivering zu bestätigen.

Holdcroft und Hall³⁰ untersuchten die Körperkerntemperatur und die Hauttemperatur an 23 Patientinnen während der Narkose bei mikroskopischen Eingriffen an den Eileitern und während der Erholungsphase im Aufwachraum. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen der Temperatur im Ohr, der Hauttemperatur und dem postoperativen Auftreten von Shivering feststellen. Interessant ist, dass auch die Körpertemperatur und damit der Wärmegewinn postoperativ durch Shivering nicht signifikant angestiegen ist.

Ward und Crossley⁷³ konnten in einer anderen Studie einen Zusammenhang zwischen der peripheren Temperatur und der Inzidenz von postoperativem Shivering, aber nicht zwischen der Körperkerntemperatur und Shivering feststellen.

Die Resultate der bislang durchgeführten Untersuchungen über den Zusammenhang von postoperativem Shivering und dem intraoperativem Wärmeverlust sind oft widersprüchlich und häufig nicht vergleichbar. Ein wesentlicher Grund dafür ist sicherlich, dass gerade die Temperaturmessung zu den verschiedensten Zeitpunkten stattfand und nicht in allen Untersuchungen an standardisierten Stellen gemessen wurde. So wurde zum Beispiel die Körperkerntemperatur mal tympanitisch, mal nasopharyngeal und in anderen Studien sogar axillär bestimmt. Die Hauttemperatur wurde mal peripher an den Extremitäten, mal eher zentral an den Extremitäten gemessen. In einigen Studien konnte schon alleine aus operationstechnischen Gründen keine einheitliche Hauttemperaturmessung vorgenommen werden. Auch die räumlichen Bedingungen lassen sich in den verschiedenen Studien nicht

vergleichen, da eine einheitliche Umgebungstemperatur und damit eine einheitliche Temperaturdifferenz zwischen der Raumtemperatur und der Körperkerntemperatur nicht vorausgesetzt werden kann. Ein anderes Problem stellt die intraoperative Auskühlung, abhängig von der Art des operativen Eingriffes, dar. Die Auskühlung während einer Operation an den Extremitäten lässt sich nicht mit der Auskühlung während eines Abdominaleingriffes vergleichen.

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der nasopharyngealen Temperatur postoperativ und der Inzidenz von postoperativem Shivering gezeigt werden.

Es ist jedoch fraglich, ob unser nasopharyngeales Temperaturmonitoring ausreichend war, um Kältezittern aufgrund von intraoperativer Auskühlung wirklich auszuschließen. Wie in vielen früheren Studien bereits gezeigt, genügt die einfache Temperaturmessung wohl nicht. Die Messung der Hauttemperatur an mehreren Stellen, ein Vergleich der Temperaturdifferenz zwischen Haut- und Körperkerntemperatur, sowie des postoperativen Temperaturverlaufs wäre eine sinnvolle Ergänzung, um zu sehen, ob der Patient wirklich ausgekühlt ist und postoperativ shivert, um seine Ausgangstemperatur wiederzuerlangen bzw. den intraoperativen Wärmeverlust zu kompensieren. Auch eine einheitliche Raumtemperatur in den Operationssälen wäre eine sinnvolle Ergänzung.

Perioperative Hypothermie ist eine ernstzunehmende Belastung für den Organismus des Patienten. Die postoperative Erholungsphase des Patienten kann durch daraus folgende Komplikationen wie Wundinfektionen, vermehrte Nachblutung durch die veränderte Gerinnungskaskade und eventuell sogar tödliche Herzereignisse durch eine erhöhte Kreislaufbelastung deutlich verlängert und erschwert werden, so dass es gilt, postoperativer Hypothermie und damit in gewisser Weise sicherlich auch postoperativem Shivering vorzubeugen. Ein intraoperatives Temperaturmonitoring und die Vermeidung von perioperativer Auskühlung, sei es durch Decken, angewärmte Infusionen oder Zufuhr von warmer Luft bzw. das Lagern auf Wärmematten, sollten daher zur Routine des anaesthesiologischen Alltags gehören.

Cheong und Low¹² beobachteten 1995, dass auch die Wahl des Hypnotikums die Inzidenz von Shivering beeinflusst. Die Probanden, die eine Isofluran/Lachgas-Narkose erhielten shiverten signifikant häufiger als nach einer Propofol/Lachgas-Narkose. Der intraoperative Temperaturverlust, die Narkosedauer sowie Alter und Gewicht unterschieden sich bei den Gruppen nicht wesentlich. Die in der Axilla gemessene Temperatur war zum Zeitpunkt der Aufnahme in den Aufwachraum in der Propofolgruppe niedriger als in der Isoflurangruppe. Diese Temperaturdifferenz war statistisch signifikant bei den Patienten, die kein Shivering entwickelten. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als eine stärkere Depression der thermoregulatorischen Antwort durch Propofol und eine daraus folgende erhöhte Toleranz gegenüber zentraler Hypothermie.

1998 konnten **Cheong und Chen**¹³ anhand einer anderen klinischen Untersuchung ebenfalls zeigen, dass Propofol begünstigend auf das Vermeiden von postoperativem Shivering wirkt. Nach Narkoseeinleitung mit Propofol shiverten die Probanden signifikant weniger als nach Narkoseinduktion mit Thiopental. Die Narkose wurde im weiteren in beiden Gruppen durch ein Isofluran/Lachgasgemisch aufrechterhalten. Im Bezug auf die tympanitische Temperatur unterschieden sich die Patienten, bei denen postoperativ Muskelzittern auftrat, nicht von denen, die postoperativ nicht „shiverten“. Schon eine Einleitungs-dosis Propofol wirkte protektiv auf die Inzidenz von postoperativem Shivering.

Grundmann et al.²⁷ konnten jedoch in einer Untersuchung, die eine TIVA mit Propofol und Remifentanil mit einer Desfluran/Lachgas-gestützten Narkose verglich, den protektiven Effekt von Propofol bezüglich der postoperativen Shivering-Inzidenz nicht bestätigen. Hier shiverten sogar die Patienten nach der TIVA mit Propofol und Remifentanil signifikant häufiger als die Probanden der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis erklären die Untersucher einmal mit der Annahme, dass Propofol die Thermoregulationsschwelle noch signifikanter senkt als Inhalationsanaesthetika wie Isofluran und Halothan, was bedeutet, dass unter Narkosebedingungen niedrigere Körpertemperaturen ohne Gegenregulation toleriert werden. Als Folge tritt bei zunehmender

postoperativer Erholung Kältezittern als Gegenregulationsmechanismus auf. Andererseits gehen sie davon aus, dass auch die schnelle Metabolisierung von Remifentanil und das dadurch bedingte schnelle Erwachen aus der Narkose für die hohe Shivering-Inzidenz verantwortlich ist. Für die Untersucher steht die Notwendigkeit größerer Untersuchungen zur Klärung der Shivering-Inzidenz nach Remifentanil geführten Narkosen fest.

Den Einfluss von Isofluran auf postoperatives Shivering untersuchte **Xiong**⁷⁷ 1996 anhand von 8 freiwilligen Probanden und fand heraus, dass Isofluran genauso wie Desfluran die Schwelle für postoperatives Shivering senkt.

Auch **Annadata**³ bestätigte in seiner Studie, dass das Inhalationsanaesthetikum Desfluran die Schwelle für postoperatives Shivering gegenüber Isofluran senkt.

Einen Einfluss des Hypnotikums auf die postoperative Shiveringinzidenz konnten wir mit unserer Studie nicht bestätigen. Es zeigte sich weder ein protektiver Effekt für Propofol, noch eine erniedrigte Shiveringschwelle und damit eine höhere Inzidenz nach Desflurannarkose.

Den Einfluss der Anästhesietechnik auf die Inzidenz von postoperativem Shivering zeigten **Delauny et al.**²⁰ anhand einer früheren Untersuchung. Sie verabreichten Probanden zum Ende der Narkose eine Infusion mit Clonidin und einer Kontrollgruppe eine Kochsalzlösung. Sie konnten zeigen, dass in der Clonidgruppe sowohl der postoperative Sauerstoffverbrauch als auch die Shiveringinzidenz gesenkt wurde. Dieses Ergebnis interpretieren die Autoren als Folge der verminderten Aktivität des Sympathikus und einer Senkung des Plasmakatecholaminspiegels nach Clonidin Applikation und einer daraus folgenden verminderten Aktivität des gesamten Stoffwechsels.

Auch **Horn et al.**³¹ konnten 1997 in einer Studie eine signifikant niedrigere Shiveringinzidenz nach Propofolnarkose sowie nach einer intraoperativen Clonidingabe zeigen. So shiverten Patienten nach einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran signifikant häufiger als nach einer Propofolnarkose. Die postoperative Shiveringinzidenz konnte durch die intraoperative Gabe des α_2 -Adrenozeptoragonisten Clonidin sowohl nach totaler intravenöser Anaesthesie

als auch nach einer Inhalationsnarkose signifikant gesenkt werden. Diesen Effekt von Clonidin schreiben die Autoren mehreren Wirkungen des α_2 -Adrenozeptoragonisten zu. Unabhängig von der möglichen Ursache des postoperativen Muskelzitterns, wie etwa Schmerzen, erhöhte Sympathikusaktivität oder aber auch gesteigerte spinale Reflexe, ist Clonidin wirksam.

Tighe⁷¹ untersuchte den Einfluß des Menstruationszyklus auf die Inzidenz von postoperativem Shivering und fand heraus, dass Frauen in der Lutealphase häufiger shivern als in der Follikelphase des Menstruationszyklus. Eine Beobachtung, die vermutlich auf der progesteronbedingten Vasodilatation und der dadurch verminderten vasokonstriktorisches Kompensationsfähig beruht.

Sessler⁶³ untersuchte in einer anderen Studie das Muster eines Elektromyogramms von Shivering-Patienten. Er fand heraus, dass sich das Muster von dem Muster bei Kältezittern stark unterschied und eher dem EMG-Muster bei pathologischen Klone nach Spinalstrangtranssektion glich. Er sah diese Ergebnisse als Beweis für eine anaesthesiebedingte Unterdrückung supraspinaler inhibitorischer Bahnen und einer daraus resultierenden erhöhten spinalen Reflexaktivität. In einer darauffolgenden Studie misslang es ihm jedoch, diese Theorie zu belegen; er konnte bei normothermen Probanden keine Shivering-ähnliche Aktivität nachweisen.

Soliman et al.⁶⁴ untersuchten das Phänomen Shivering in einer 1972 erschienen Studie an 215 Patienten nach Allgemeinaesthesia bei unterschiedlichen elektiven und Notfalleingriffen. Er beobachtete, dass die Zellen im Vorderhorn in der Aufwachphase eine spontane Eigenaktivität entwickeln, während die übergeordneten inhibitorischen Motoneurone zu diesem Zeitpunkt noch blockiert zu sein scheinen. Diese Eigenaktivität äußert sich durch Muskelspasmen. Außerdem konnte er zeigen, dass die Tendenz zu „Shivern“ mit zunehmendem intraoperativem Wärmeverlust zunahm. Er konnte in dieser Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen postoperativem Muskelzittern und dem Alter, dem Geschlecht, der Prämedikation, dem operativem Eingriff sowie der Dauer des Eingriffs, der Verwendung von

Muskelrelaxantien, dem Beatmungsmuster sowie dem Säure-Basen-Haushalt intraoperativ feststellen.

Crossley¹⁸ konnte anhand einer Untersuchung, die 2595 Patienten einschloss, zeigen, dass eine Reihe anderer Faktoren das Auftreten von postoperativem Shivering ebenfalls beeinflussen. So stellte er fest, dass junge Männer signifikant häufiger shiverten als junge Frauen, allgemein jüngere häufiger als ältere und dass die Verwendung von Inhalationsnarkotika das Risiko von postoperativem Shivering erhöht. Außerdem stellte er einen Zusammenhang zwischen dem ASA-Status, der Dauer der Narkose und der Anästhesietechnik, d.h. der Beatmungsform, und der Shiveringinzidenz fest. Patienten, die intraoperativ spontan atmeten, shiverten signifikant häufiger als jene, die mit intermittierend positiver Druckbeatmung beatmet wurden. Auch wenn die Ergebnisse dieser Untersuchung vom Autor selbst als problematisch angesehen werden und nur Hinweise auf weitere Studien geben sollen, bestätigen sie doch die Vermutung der multifaktoriellen Genese des postoperativen Shiverings.

Die Vielzahl der verschiedenen oben angeführten Erklärungsansätze macht deutlich, wie schwierig die gezielte Untersuchung des postoperativen Shiverings ist. Eines der großen Probleme bei der Erforschung der Ursachen ist wohl unter anderem auch die Schwierigkeit der quantitativen Analyse des Shiverings. Da die Beurteilung des postoperativen Shiverings sich in unserer Studie alleine auf die Beobachtung visuell sichtbarer Muskelaktivitäten sowie des Auftretens von Zyanose beschränkte und keine weiteren Hilfsmittel zur Muskelaktivitätsmessung zur Hilfe genommen wurden, sind minimale Muskelaktivitäten und möglicherweise der genaue Beginn des Muskelzitterns sowie die exakte Dauer unseren Beobachtungen entgangen. Außerdem war es aus organisatorischen Gründen nicht möglich, die Beurteilung des postoperativen Shiverings bei allen Probanden von der gleichen verblindeten Person vornehmen zu lassen, so dass sicherlich Unterschiede in der Beurteilung der Intensität des Muskelzitterns aufgetreten sind. Da jedoch für unsere Studie alleine die Tatsache wichtig war, shivert der Patient oder nicht, und der genaue

Beginn sowie die Dauer und die Intensität eher zweitrangig, betrachten wir das angewandte visuelle Verfahren als ausreichend.

Zweifelhaft bleibt jedoch, ob der beobachtete Einfluss des Body Mass Index auf die Shiveringinzidenz ein Effekt ist, der durch das angewandte visuelle Verfahren zustande kommt. So ist es offensichtlich, dass Muskelzittern bei schlanken Personen bereits bei minimaler Ausprägung sichtbar wird, während es bei dickeren Personen erst später oder möglicherweise sogar gar nicht erkannt wird. Im Hinblick auf die Hypothermiethorie könnte dieses Ergebnis durch eine schnellere intraoperative Auskühlung bei weniger wärmebewahrendem Körperfett gedeutet werden.

Wann handelt es sich um echtes Kältezittern und wann ist es postoperatives Shivering? Wir haben in unserer Studie versucht, ein intraoperatives Auskühlen der Patienten zu verhindern und somit ein reines Kältezittern zu vermeiden. Die Patienten wurden intraoperativ zugedeckt und lange Operationszeiten wurden vermieden: Durch die perioperative Infusionstherapie jedoch, die mit kalten bzw. raumtemperaturwarmen Lösungen erfolgte, konnte ein Temperaturabfall während der Operationszeit nicht sicher ausgeschlossen werden. Und da unsere Temperaturmessung alleine nasopharyngeal vorgenommen wurde, ist wahrscheinlich eine exakte Erfassung des intraoperativen Wärmeverlustes nicht sicher möglich gewesen. Wie bereits oben erwähnt, wäre ein Vergleich der Körperkerntemperatur mit der Hauttemperatur an mehreren Stellen vor Narkoseinduktion sowie postoperativ zur genauen Beurteilung des Temperaturverlaufs und damit des Wärmeverlustes sinnvoll gewesen.

Die erhöhte Inzidenz postoperativen Shiverings nach Remifentanilgabe mag wohl an der extrem kurzen Wirkungsdauer des μ -Agonisten liegen und Ausdruck des extrem schnellen Abbaus und einer Art Entzugssymptomatik sein – postoperatives Shivering als Stressreaktion. In der Aufwachphase nach balancierter Anästhesie mit Remifentanil kommt es aufgrund des raschen Wirkungsverlusts zu ausgeprägteren sympathoadrenergen Reaktionen als bei den gängigen intraoperativ verwendeten Opiaten, deren Abbau langsamer erfolgt. Wenn deren Wirkung nachlässt und postoperatives Shivering möglicherweise genauso häufig auftreten würde wie nach der Verwendung von

Remifentanil, haben die Patienten im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie bereits ein neues Opiat erhalten, welches das Muskelzittern kupiert.

Außerdem wird der Organismus durch den langsameren Metabolismus und den daraus folgenden langsameren Wirkungsverlust schonender aus der sympathoadrenerg gedämpften Situation während der Narkose wieder an den postoperativen Stress gewöhnt.

Apitzsch et al⁵ führten 1999 eine klinischen Untersuchung durch, deren Ziel es war, die postoperative Phase nach balancierter Anaesthesie mit Remifentanil mit der nach Alfentanil gestützten Narkose zu vergleichen. Die Untersucher konnten in beiden Gruppen einen postoperativen Anstieg der Plasmakatecholaminkonzentration sowie hämodynamische Reaktionen aufzeigen, die im Gruppenvergleich in der Remifentanilgruppe unmittelbar nach Extubation ausgeprägter waren. Die fehlende statistische Signifikanz dieser Ergebnisse ist nach Ansicht der Autoren durch die erforderliche Zusatzmedikation mit Analgetika und antihypertensiven Medikamenten in der Remifentanilgruppe zu erklären. Diese stärkere sympathoadrenerge Stimulation nach intraoperativer Remifentanilgabe beruht laut den Autoren auf der schnelleren Clearance vor allem des analgetischen Effekts des Remifentanils in der postoperativen Erholungsphase. Sie konnten außerdem zeigen, dass durch den vermehrten Bedarf an Medikamenten zur Kontrolle der Hämodynamik nach Remifentanilgabe, der Einsatz des ultrakurzwirksamen Opioids bei kardiovaskulären Risikopatienten kritisch überlegt werden muß.

In einer anderen Studie von **Juckenhofel et al.³⁴** konnte eine erhöhte Shiveringinzidenz in der postoperativen Erholungsphase nach Remifentanil gestützter Anaesthesie im Vergleich zu intraoperativer Fentanylgabe nicht bestätigt werden. Es ist jedoch zweifelhaft, ob postoperatives Shivering nach der intraoperativen Gabe von 1g Paracetamol, wie es in dieser Untersuchung erfolgte, noch ausreichend beurteilt werden kann und somit diese Studie hinsichtlich der postoperativen Shiveringinzidenz aussagekräftig ist.

Der Einsatz des ultrakurzwirksamen Remifentanils im Rahmen ambulanter Operationen liegt nahe, da die gute Steuerbarkeit der Anästhesie und eine

möglichst kurze Regenerationsphase dort besondere Vorteile bietet. Postoperative Komplikationen wie Shivering, die die postoperative Erholungsphase verzögern und die gerade nach kurzen ambulanten Eingriffen subjektiv höher gewertet werden, gilt es zu vermeiden und wenn möglich bereits prä- bzw. intraoperativ vorbeugende Maßnahmen zu ergreifen. Die intraoperative Gabe eines in der Shiveringtherapie wirkungsvollen Medikaments wie Pethidin oder Clonidin, die beide in zahlreichen Studien als effektive Therapeutika beschrieben wurden, scheint demnach bei der Verwendung von Remifentanyl, besonders bei Risikopatienten, sinnvoll. Es kann somit durch die intraoperativ erfolgte Prävention von postoperativem Shivering und einer bereits eingeleiteten Schmerztherapie die postoperative Erholungsphase verkürzt werden. Die Gefahren dieser intraoperativen Präventionsmaßnahmen sind jedoch nicht zu vergessen: Man muss vor allem nach der Gabe von Pethidin mit verlängerter Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen rechnen. Diese prophylaktische Analgetikagabe lässt außerdem die individuelle Variabilität des Schmerzempfindens unberücksichtigt.

Nach der Verwendung von Remifentanyl sollte also das Ziel sein, die günstige intraoperative Stressdämpfung durch ergänzende therapeutische Maßnahmen postoperativ zu vervollständigen.

Hinsichtlich der postoperativen Übelkeit konnten wir nur einen signifikanten Einfluss des Geschlechts feststellen. So trat beim weiblichen Geschlecht signifikant häufiger postoperative Übelkeit auf.

Auch **Danner et al.**¹⁹ konnten in einer Studie hinsichtlich der Prophylaxe von PONV nach Schilddrüseneingriffen einen geschlechtsspezifischen Unterschied zu Ungunsten der Frauen erkennen, der aber kein Signifikanzniveau erreichte. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine medikamentöse Prophylaxe mit DHB oder dem 5-HT₃-Antagonisten Dolasetron im weiblichen Kollektiv die Rate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen hochsignifikant senkt.

Wilhelm et al.⁷⁶ beobachteten bei Frauen nach laparoskopischen Eingriffen nach Remifentanyl/Propofol-Narkose signifikant seltener postoperative Übelkeit als nach Remifentanyl/Desfluran-Narkose.

Eine Beobachtung, die auch **Chung et al.**¹⁴ bei einem Vergleich von Remifentanil-gestützten Narkosen mit Isofluran, Enfluran oder Propofol machten. So konnten sie zeigen, dass Übelkeit und Erbrechen nach einer TIVA mit Propofol (7% Übelkeit; 3% Erbrechen) signifikant seltener war als nach Inhalationanarkose mit Enfluran bzw. Isofluran (14-15%; 6-8%).

Auch **Loop et al.**⁴³ zeigten im Jahre 2000 eine Inzidenz postoperativer Übelkeit von 3% bei Remifentanil/Propofol Anaesthesie gegenüber 20% nach Remifentanil/Desfluran bzw. Sevofluran Verwendung. Sie deuteten dieses Ergebnis als Hinweis auf eine intrinsische antiemetische Eigenschaft von Propofol. Einen signifikanten Einfluss von Remifentanil auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen konnten die Untersucher hier nicht feststellen.

Die antiemetische Potenz von Propofol konnten **Grundmann et al.**²⁷ in der oben bereits erwähnten Untersuchung nicht bestätigen.

Einen antiemetischen Effekt von Propofol konnten wir mit unserer Studie ebenfalls nicht nachweisen. Auch konnten wir keine höhere Inzidenz postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach der Verwendung von Remifentanil gegenüber Sufentanil feststellen.

Es bleibt jedoch offen, ob nicht schon die Gabe von Propofol zur Narkoseinduktion, wie bei allen unseren Patienten erfolgt, zur Prävention von Übelkeit am Narkoseende ausreicht.

Auch wenn es sich bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen nur selten um eine lebensbedrohliche Komplikation handelt, gewinnt das Thema im Hinblick auf Patientenkomfort und Kostenreduktion an Bedeutung. Es gilt demnach, die postoperative Inzidenz sowohl durch allgemeine Maßnahmen und bei Patienten mit hohem Risiko auch durch medikamentöse Prophylaxe mit DHB (auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich) oder Dolasetron so gering wie möglich zu halten. Als bewiesene Risikofaktoren hinsichtlich postoperativer Übelkeit und Erbrechen gelten laut **Apfel et al.**⁴ das weibliche Geschlecht, Ereignisse von PONV in der Anamnese oder Reisekrankheit, Nicht-Raucher-Status sowie junges Alter, Inhalationsanaesthetika, Lachgas und postoperativ verabreichte Opioide.

Es gilt demnach, Patienten bei der Prämedikationsvisite gezielt nach Risikofaktoren zu fragen und sie entsprechend dem individuellen Risikoprofil präventiv zu behandeln; sei es durch die intraoperative Gabe von Antiemetika oder das Weglassen von Medikamenten die nachweislich eine emetische Potenz besitzen.

6 Zusammenfassung

Im Hinblick auf den finanziellen Druck des Gesundheitswesens und dem darauffolgenden Trend zu ambulanten Operationseinheiten gilt es in der heutigen Anaesthesie, die postoperativen Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und die postoperative Erholungsphase damit so kurz wie möglich werden zu lassen.

Postoperatives Shivering ist eine verbreitete und unangenehme Folge der Anaesthesie, die erstmals bereits vor etwa 50 Jahren beschrieben wurde. Die Inzidenz liegt zwischen 5 und 65%: Obwohl es im allgemeinen keine lebensbedrohliche Komplikation ist, kann es dennoch den Sauerstoffbedarf drastisch anheben, die Herzfrequenz steigern, das Herzminutenvolumen erhöhen und die Erholungsphase verlängern. Als Auslöser werden verschiedene Ursachen diskutiert. Der am häufigsten diskutierte Erklärungsansatz ist die Thermoregulationstheorie, die auf der intraoperativen Hypothermie und einer Sollwertverstellung im Hypothalamus beruht. Andere Erklärungsversuche schließen unter anderem den Gebrauch von Inhalationsnarkotika und eine daraus folgende erniedrigte Shiveringschwelle, das Geschlecht sowie die Art und Dauer der Narkose mit ein.

Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie war es, den Einfluss des neuen, kurzwirksamen Opioids Remifentanil auf die postoperative Shivering-Inzidenz und als Nebenzielvariable auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu untersuchen. Die 200 Probanden der ASA-Klassen I und II wurden zufällig einer der 10 Gruppen zugeteilt; sie erhielten entweder Desfluran oder Propofol zur Narkoseerhaltung, zur intraoperativen Analgesie Remifentanil oder Sufentanil alleine oder kombiniert mit Lachgas bzw. in der opiatfreien Gruppe nur N₂O zur Analgesie.

Bei den Eingriffen handelte es sich um elektive Operationen in der Chirurgie, der Gynäkologie, der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung und der Sportorthopädie, die eine Operationszeit von 180 Minuten nicht überschritten. Die Probanden wurden intraoperativ hinsichtlich ihres hämodynamischen Verhaltens und ihrer nasopharyngealen Temperatur untersucht.

Postoperativ wurden sie eine Stunde im Aufwachraum beobachtet. Hierbei wurde das hämodynamische Verhalten mittels des systolischen und des diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz in regelmäßigen Abständen beurteilt; die Messung des Blutdrucks erfolgte unblutig nach Riva Rocci. Die nasopharyngeale Temperatur wurde präoperativ, zu Narkoseende und auch postoperativ über 60 Minuten beobachtet und zu den Zeitpunkten 5, 15, 30 und 60 Minuten nach OP-Ende ebenso wie die Kreislaufparameter notiert.

Bezüglich des hämodynamischen Verhaltens ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen; alle erhobenen Werte lagen in wünschenswerten Bereichen. Im Bezug auf die Herzfrequenz konnte jedoch eine deutlich höhere Frequenz bei der Verwendung von Inhalationsnarkotika beobachtet werden; dies ist wohl der vasodilatierenden Wirkung der volatilen Hypnotika zuzuschreiben.

Die vorliegende Studie zeigte einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postoperativem Shivering und der intraoperativen Verwendung von Remifentanil. So trat bei fast 50% der Patienten, denen intraoperativ Remifentanil gegeben wurde, postoperativ Shivering auf. Hinsichtlich der Körpertemperatur und der postoperativen Shiveringinzidenz konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Da jedoch auch der Body Mass Index einen signifikanten Einfluss hatte, bestätigt sich die Vermutung einer multifaktoriellen Genese des postoperativem Shivering.

Bezüglich der postoperativen Übelkeit konnte alleine ein signifikanter Unterschied im Zusammenhang mit dem Geschlecht festgestellt werden, so trat postoperative Übelkeit bei den weiblichen Probanden signifikant häufiger auf. Das individuelle Risiko postoperativ unter Übelkeit und Erbrechen zu leiden sollte anhand von Risikoscores präoperativ bereits eingeschätzt werden. Es besteht somit die Möglichkeit Patienten mit einem erhöhten Risiko (weiblich, positive Anamnese etc) neben allgemeinen Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe, wie Einhaltung des Nüchternheitsgebots, optimale Magen-Darm-Trakt-Hygiene sowie optimale psychische Betreuung, bereits intraoperativ antiemetische Therapeutika, wie Dolansetron, zu geben.

Die Ursache postoperativem Shiverings bleibt nach wie vor nicht eindeutig geklärt, die vorliegende Studie lässt jedoch vermuten, dass es sich um eine multifaktorielle Genese, mit möglicherweise auch pharmakologischem Ursprung, handelt. Es gilt im Sinne des Patienten die wahrscheinlich begünstigenden Einflüsse so gering wie möglich zu halten und einer postoperativen Komplikation wie Shivering somit vorzubeugen.

Der Einsatzbereich des ultrakurzwirksamen Opioids ist vor allem die ambulante Chirurgie, in der es gilt, postoperative Komplikationen zu vermeiden und die Erholungsphase so kurz wie möglich zu gestalten, d.h., es sollte erwogen werden, dem Patienten bei einer Remifentanil-gestützten Narkose bereits intraoperativ Pethidin bzw. Clonidin als etablierte Shiveringprophylaxe zu geben. Damit würde einer verlängerten und erschwerten postoperativen Erholungsphase vorgebeugt und bereits intraoperativ eine Schmerztherapie eingeleitet werden. Außerdem könnte somit der ambulante Einsatzbereich für Remifentanil erhalten werden.

Es muss jedoch bei der prophylaktischen Gabe von Pethidin bedacht werden, dass postoperativ möglicherweise Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen auftreten können. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung ist unabdingbar; eventuell muß bereits prophylaktisch medikamentös mit eingegriffen werden.

Auch wenn wir mit unserer Studie den Zusammenhang zwischen postoperativem Shivering und einem intraoperativem Temperaturverlust nicht bestätigen konnten, ist die Hypothermie dennoch eine ernstzunehmende perioperative Komplikation. Der postoperative Verlauf kann hier durch eine verzögerte Wundheilung, erhöhtes Blutungsrisiko und gehäufte kardiale Ereignisse nachhaltig erschwert und vor allem die Regenerationsphase verlängert werden, so dass es gilt, die intraoperative Auskühlung während der Narkose so gut wie möglich zu vermeiden.

Anhang

Anhang 1)

Shivering-Studie nach Remifentanilgabe

Nr:

OP:

Hypno:	Prop	Iso	Sevo	Des
--------	------	-----	------	-----

Opioid:	Remi	Suf	kein
---------	------	-----	------

N2O/air	air	N2O
---------	-----	-----

Name:

Geburtsdatum:

Vorname:

OP-Datum:

Geschlecht:

w/m

Station:

Gewicht:

Größe:

Internist. Vorerkrankungen:

Diagnose:

Operation:

ASA:

OP-Zeit:

min

Narkosezeit:

min

Remi-Dosis (Gesamt):

mg

Suf-Dosis (Gesamt):

mg

Prop-Dosis (Gesamt):

mg

Iso-Konz:

%

Sevo-Konz:

%

Des-Konz:

%

T (Nase) OP-Anfang:

OP-Ende:

T (Haut) OP-Anfang:

OP-Ende:

Blutdruck OP-Ende:

mmHg

Hf OP-Ende:

min

Konserven:

Geeignet für die Studie:

ja

nein

Postoperative Erhebung

Blutdruck 5 min: mmHg Schmerz: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Hf 5 min: min Übelkeit: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Blutdruck 15 min: mmHg Schmerz: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Hf 15 min: min Übelkeit: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

T (Nase) 15 min:

T (Haut) 15 min:

Blutdruck 30 min: mmHg Schmerz: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Hf 30 min: min Übelkeit: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

T (Nase) 30 min:

T (Haut) 30 min:

Blutdruck 60 min: mmHg Schmerz: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Hf 60 min: min Übelkeit: 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

T (Nase) 60 min:

T (Haut) 60 min:

Shivering: ja: 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 nein

Rescue Shivering: ja nein

Erbrechen: ja nein

Ponv-Rescue: ja nein

POP-Dipidolor: mg

POP and. Analgetikum: mg

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!!!!!!!!!!!!

Anhang 2)

Tab. 10: Klassifikation des postoperativen Shiverings (Zhang⁷⁷)

Shivering	Klinische Zeichen
Grad 0	Kein Shivering
Grad 1	Eine oder mehr Pioloerektionen, periphere Vasokonstriktion, periphere Zyanose ohne andere Ursache, aber ohne Muskelaktivität
Grad 2	Sichtbare Muskelaktivität auf eine Muskelgruppe beschränkt
Grad 3	Sichtbare Muskelaktivität in mehr als einer Muskelgruppe
Grad 4	Starke Muskelaktivität den ganzen Körper betreffend

Anhang 3)

Tab. 11: ASA-Risikogruppen aus Larsen, Anästhesie³⁹

ASA I	Normaler, gesunder Patient
ASA II	Leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA III	Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA IV	Schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht
ASA V	Moribund, Tod innerhalb von 24 h mit oder ohne Operation zu erwarten

7 Literaturverzeichnis

1) Alfonsi Pascal M.D.

The Effects of Meperidine and Sufentanil on the Shivering Threshold in Postoperative Patients

Anesthesiology, 1998; Volume 89: S.43-48

2) Alkire, M.T., Haier, R.J.

Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane

British Journal of Anaesthesia 2001; Volume 86: S.618-626

3) Annadata R.; Sessler DI.; Tayefeh F.; Kurz A.; Dechert M.

Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds.

Anesthesiology 1995; Volume 83: S.1205-1211

4) Apfel CC.; Roewer N.

Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. Fiktionen und Fakten.

Anaesthesist 2000, Volume 49: S.629-642

5) Apitzsch H., Olthoff D., Thieme V., Wiegel M., Bohne V., Vetter B.

Remifentanil and alfentanil: Sympathetic-adrenergic effect in the first postoperative phase in patients at cardiovascular risk

Anaesthesist 1999; Volume 48: S.301-309

6) Bardenheuer HJ, Taut F

Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens
Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin und Schmerztherapie, 1997,
Volume 32: S.617-619

7) Bastien J.

Quelques remarques sur les anesthésies intra-veineuses prolongées
Anesthesia and Analgesia 1950; Volume 1950: S.161-165

8) Bay J., Nunn J.F., Prys-Roberts C.

Factors Influencing Arterial PO₂ During Recovery From Anaesthesia
British Journal of Anaesthesia 1968, Volume 40: S.398-407

9) Buggy D.J., Crossley A.W.A.

Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanesthetic shivering
British Journal of Anaesthesia 2000, Volume 84(5): S.615-628

10) Buggy D, Hughes N.

Pre-emptive use of space blanket reduces shivering after general anaesthesia
British Journal of Anaesthesia 1994, Volume 72: S.393-396

11) Camus Y, Delva E, Cohen S, Lienhart A

The effects of warming intravenous fluids on intraoperative hypothermia and postoperative shivering during prolonged abdominal surgery
Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1996; 40 (7):779-782

12) Cheong KF, Low TC

Propofol and postanaesthetic shivering

Anaesthesia 1995, Volume 50 (6): S.550-552

13) Cheong KF, Chen FG, Yau GH

Postanaesthetic shivering – a comparison of thiopentone and propofol

Annals Acadademy of Medicine Singapore 1998, Volume 27 (5): S.729-732

**14) Chung F., Mulier JP, Scholz J, Breivik H, Araujo M, Hjelle K,
Upadhyaya B, Haigh C.**

A comparison of anaesthesia using remifentanil combined with either isoflurane, enflurane, or propofol in patients undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein or arthroscopic surgery

Acta Anesthesiologica Scandinavica 2000; Volume 44: S.790-798

**15) Ciofolo M.D., Clergue F, M.D., Devilliers C, Ph.D., Ben Ammar M,
M.D., Viars P, M.D.**

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

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

16) Crossley A.W.A.

Postoperative Shivering: the influence of body temperature

BMJ 1995, Volume 311: S.764-765

17) Crossley A.W.A.

The treatment of postoperative shivering

Anaesthesia 1995, Volume 50: S.1010

18) Crossley A.W.A,

Six months of shivering in a district general hospital

Anaesthesia, 1992, Volume 47: S.845-848

19) Danner K., Becker H.-G., Best B., Madler C.

Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Schilddrüsen-Eingriffen: Vergleich von Dolasetron i.v. und oral mit Dehydrobenzperidol und Placebo

Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 2001, Volume 36: S.425-430

20) Delaunay L., Bonnet F. and Duvaldestin P.

Clonidine Decreases Postoperative Oxygen Consumption in Patients Recovering From General Anaesthesia

British Journal of Anaesthesia, 1991, Volume 67: S.397-401

21) Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W

Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase.

Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin und Schmerztherapie, 1998, Volume 33: S. 545-551

22) Egan T D et al.

Pharmacokinetics of the New short-acting Opioid Remifentanil (G1187084B) in healthy adult male volunteers

Anesthesiology, 1993, Volume 79: S.881-892

23) Frank S., M.D.

Multivariate Determinants of Early Postoperative Oxygen Consumption in Elderly Patients

Anesthesiology, 1995, Volume 83:S.241-249

24) Glass P.

Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid: Remifentanyl (GI87084B)

Anesthesia and Analgesia 1993; Volume 77: S.1031-40]

25) Glass P.

Remifentanyl: A New Opioid

Journal of Clinical Anesthesia, 1995, Volume 7: S.558-563

26) Goold J.E.

Postoperative spasticity and shivering

Anaesthesia, 1984, Volume 39: S.35-38

27) Grundmann U.; Kleinschmidt S.; Klatt R.; Larsen R.

Remifentanyl-Propofol-Anästhesie bei Bandscheibenoperationen: ein Vergleich mit einer Desfluran-N₂O-Inhalationsanästhesie

Der Anästhesist 1998, Volume 47: S.102-110

28) Hänel F.; Werner C.;

Remifentanyl

Der Anaesthesist 1997, Volume 46: S.897-908

29) Harwood R.J.

The effect of end-tidal volatile and carbon dioxide concentrations upon the incidence of postoperative shivering

Anaesthesia, 1995, Volume 50: S. 786-788

30) Holdcroft A., Hall G.M.

Heat Loss During Anaesthesia

British Journal of Anaesthesia, 1978, Volume 50, S.157-163

31) Horn E.-P.; Werner C.; Sessler DI; Steinfath M.; Schulte am Esch J

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

Anesthesia and Analgesia 1997Volume 84, S.613-617

32) Horn E.-P., M.D.

Physostigmine Prevents Postanesthetic Shivering as Does Meperidine or Clonidine

Anesthesiology 1998, Volume 88: S.108-113

33) Horn E.-P., M.D., Sessler D.I., M.D., Standl Th., M.D., Schroeder F., M.D., Bartz H.-J., M.D., Beyer J. C., M.D., Schulte am Esch J., M.D.

Non-thermoregulatory Shivering in Patients Recovering from Isoflurane or Desflurane Anesthesia

Anesthesiology, 1998, Volume 89: S.878-886

34) Juckenhofel S.; Feisel C.; Schmitt HJ.; Biedler A.

TIVA with propofol-remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane-fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects

Anaesthesist 1999, Volume 48: S.807-812

35) 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

36) Karow Th., Lang R.

Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie

8. Auflage April 2000, S.355

37) Kochs E., Côté D., Deruyck L., Rauhala V., Puig M., Polati E., Verbist J., Upadhyaya B., Haigh C. and the Remifentanyl Study Group

Postoperative pain management and recovery after remifentanyl-based anaesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery

British Journal of Anaesthesia 2000, Volume 84 (2): S.169-173

38) Kretz F.-J., Schäffer J, Eyrich K.

Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie

Springer Verlag, 2. Auflage 1995: S.15, S.28-29, S.34-36, S.47-50

39) Langevin S., Lessard MR., Trepanier CA., Baribault JP.

Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients

Anesthesiology, 1999, Volume 91 (6): 1666-173

40) Larsen R.

Anästhesie

Urban und Schwarzberg Verlag, 6. Auflage 1999, S.101-106, S.405

41) Lemmens H.J.M.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for Opioids in Balanced Anaesthesia

Clinical Pharmacokinetics, 1995, Volume 29 (4): S.231-242

42) Lenz G, Kottler B.

Memo Anästhesie

Enke Verlag, 2.Auflage: S.266

43) Loop T, MD; Priebe H-J, MD

Recovery after Anesthesia with Remifentanyl combined with Propofol, Desfluran, or Sevoflurane for Otorhinolaryngeal Surgery

Anesthesia and Analgesia 2000; Volume 91: S.123-129

44) Lyons B.; Carroll M.; McDonald NJ.

The Treatment of postanaesthetic shivering: a double blind comparison between alfentanil and pethidine

Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1995, Volume 39: S.979-982

45) Macintyre P.E., MB, FFARACS

Effect of Meperidine on Oxygen Consumption, Carbon Dioxide Production, and Respiratory Gas Exchange in Postanaesthesia Shivering

Anesthesia and Analgesia, 1987, Volume 66:751-755

46) Miller D.R., MD, FRCPC

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

Canadian Journal of Anesthesiology, 1996, Volume 43 (5): S.R142-R148

47) Monso A.; Riudeubas J.; Barbari F.; Laporte JR.; Arnau JM.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing pethidine to metamizol for treatment of postanesthetic shivering

British Journal of Clinical Pharmacology 1996, Volume 42: S.307-311

48) Murphy M.T., B.S., Lipton J.M., Ph.D., Loughran P., M.B., Giesecken A.H., Jr., M.D.

Postanesthetic Shivering in Primates: Inhibition by Peripheral Heating and by Taurine

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

49) Pandit S.K., MD, PhD, Green C.R., MD

General Anesthetic Techniques

International Anesthesiology for Clinics, 1994, Volume 32 (3): S.55-77

50) Pauca A.L.

Effect of Pethidine, Fentanyl and Morphine on Post-Operative Shivering in Man

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

51) Pflug E.A., Assheim G.M., Foster Ch., Martin R.W.

Prevention Of Post-Anaesthesia Shivering

Journal of Canadian Anaesthetic Society, 1978, Volume 25, No.1: S.43-49

52) Piper S.N., M.D., Maleck W.H., Arzt, Boldt J., M.D., Suttner S.W., M.D., Schmidt C.C., M.D., Reich D.G.P., M.D.

A Comparison of Urapidil, Clonidine, Meperidine and Palcebo in Preventing Postanesthetic Shivering

Anesthesia and Analgesia 2000, Volume 90: S.954-957

53) Powell R.M.,FRCA, Buggy D.J., M.D., MSc, MRCPI, DME, FFARCSI

Ondansetron Given Before Induction of Anesthesia Reduces Shivering After General Anesthesia

Anesthesia and Analgesia, 2000, Volume 90: S.1423-1427

54) Quintin L., M.D., Ph.D., Viale J.P., M.D., Ph.D., Annat G., M.D., Ph.D., Hoen J.P., M.D., Butin E., M.D., Cottet-Emard J.M., Ph.D., Levron J.C., Ph.D., Bussery D., M.D., Motin J., M.D.

Oxygen Uptake after Major Abdominal Surgery: Effect of Clonidine

Anesthesiology, 1991, Volume 74: S.236-241

55) Royston BD, Nunn JF, Weinbrun HK

Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide

Anesthesiology, 1988; Volume 68: S.213-217

56) Sarma V., Fry E.N.S.

Doxapram after general Anaesthesia

Anaesthesia 1991, Volume 46: S.460-461

57) Scherer R.

Intraoperative Wärmekonservierung viel Lärm um heiße Luft?

Der Anaesthesist, 1997, Volume 46: S.81-90

58) Schraag S, Georgieff M.

Intravenöse Anästhesie – Aktuelle Aspekte

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

59) Schirmer U.

Lachgas Entwicklung und heutiger Stellenwert

Der Anaesthesist 1998, Volume 3: S.245-255

60) Sessler D.I., Ponte J

Shivering during epidural anaesthesia

Anesthesiology, 1990, Volume 72: S.816-821

61) Sessler D.I., M.D.

Mild Perioperative Hypothermia

The New England Journal of Medicine 1997, Volume 336, Number 24: S.1730-
1737

62) Sessler D.I., M.D., McGuire J., B.S., Sessler A.M., Ph.D.

Perioperative Thermal Insulation

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

63) Sessler D.I., Israel D.

Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory
shivering

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

64) Soliman M.G., M.B., B.CH., Gillies D.M.M., M.B., CH.B.

Muscular Hyperactivity After General Anaesthesia

Journal of Canadian Anesthetic Society, 1972, Volume 19: S.529-535

65) Stoen R., Sessler D.I., M.D.

The Thermoregulatory Threshold is Inversely Proportional to Isoflurane Concentration

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

66) Striebel H.W., Koenigs D., Heil Th.

Clonidin-Stellenwert in der Anästhesie

Der Anaesthesist, 1993, Volume 43: S.131-141

67) Talmage D.E., M.D., Lemmens H.J.M.,M.D., Fiset P., M.D., Hermann D.J., Pharm.D., Muir K.T., Ph.D., Stanski D.R., Shafer S.L., M.D.

The Pharmacokinetics of the New Short-acting Opioid Remifentanil (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers

Anesthesiology, 1993, Volume 79 No.5: S.881-89

68) Talmage D.E.

Remifentanil Pharmacokinetics and Phamacodynamics

Clinical Pharmacokinetics, 1995, Volume 29 (2): 81-93

69) Terasako K., Yamamoto M.

Comparison between pentazocine, pethidine and placebo in the treatment of post-anesthetic shivering

Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2000, Volume 44: S.311-312

70) Thompson J.P., Rowbotham D.J.

Remifentanil – an opioid for the 21st century

British Journal of Anaesthesia, 1996, Volume 76 No.3: S.341-342

71) Tighe KE

Phase of menstrual cycle influence the incidence of postoperative shivering

British Journal of Anaesthesia, 1994, Volume 73: S.721

72) Vaughan S.M., RN, PhD, Vaughan R.W., M.D., Cork R.C., M.D., PhD

Postoperative Hypothermia in Adults: Relationship of Age, Anesthesia, and Shivering to Rewarming

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

73) Ward JEH, Crossley AWA

The influence of body temperature upon postanaesthetic shivering. The proceedings of the Anesthetic Research Society,

British Journal of Anaesthesiology 1995

74) Westmoreland C. L., M.D., Hoke J.F., Ph.D., Sebel P.S., M.B., B.S., Ph.D., F.F.A.R.C.S.I., Hug C.C., Jr., M.D., Ph.D., Muir K.T., Ph.D.

Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery

Anesthesiology, 1993, Volume 79, No.5: S.893-903

75) Wilhelm W., M.D., Grundmann U., M.D.

A Multicenter Comparison of Isoflurane and Propofol as Adjuncts to Remifentanil-Based Anesthesia

Journal of Clinical Anesthesia 2000, Volume 12: S.129-135

76) Wilhelm W., Berg K., Langhammer A., Bauer C.

Remifentanil bei gynäkologischen Laparoskopien

Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfalltherapie, Schmerztherapie 1998, Volume 33: S.552-556

77) Xiong J., M.D., Kurz A., M.D., Sessler D.I., M.D., Plattner O., M.D., Christensen R., B.A., Dechert M., B.A., Ikeda T., M.D.

Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds

Anesthesiology 1996, Volume 85: S.240-245

78) Zhang Y., Wong K.C.

Anesthesia and Postoperative Shivering: Its Etiology, Treatment and Prevention

Acta Anaesthesiologica Sinica 1999, Volume 37: S.115-120

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Alexa Ophoff
Geburtsdatum	24.07.1975
Geburtsort	München
Familienstand	ledig

Ausbildung

1982-1986	Grundschule an der Gebelestrasse, München
1986-1995	Oskar-von-Miller Gymnasium, München, Abitur
Sep.-Dez.1992	St.Davids School, Ashford, Middlesex, England
WS 1995/96	Medizinstudium, Martin-Luther Universität, Halle, Saale
Mai 1996 bis	
Mai 2002	Medizinstudium, TU München
August 1997	Physikum
August 1998	1.Staatsexamen
März 2001	2.Staatsexamen
Mai 2002	3. Staatsexamen

Berufserfahrung

Seit Juli 2002	Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München
----------------	---

9 Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Univ. Prof. Dr. med. Eberhard Kochs, dem Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar danken, an dessen Klinik ich die Möglichkeit erhielt, diese Promotionsarbeit zu erstellen.

Außerdem bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Manfred Blobner, der das Thema stellte und mir mit großer Hilfsbereitschaft und Geduld, Anregungen und Ratschlägen zur Seite stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Raimund Busley, ohne dessen Unterstützung und Hilfsbereitschaft diese Arbeit nie möglich gewesen wäre, und Frau Dr. med. Ruth Mann, die uns mit Ihrem Elan und ihrem Einsatz die Vollendung dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

Desweiteren möchte ich mich bei dem gesamten Schwestern- und Ärzteteam der Klinik für Anaesthesiologie der HNO-Klinik, der Gynäkologischen, der Chirurgischen sowie der Sportorthopädischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar bedanken, durch deren Geduld und Mitarbeit diese Arbeit erst möglich gemacht wurde.

Der größte Dank gilt jedoch den Patienten, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen und ohne die diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre.

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für
Medizin
der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung
vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Klinische Untersuchung zur Inzidenz von postoperativem Shivering und Übelkeit nach
Remifentanilgabe

in der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität
München

unter der Anleitung und Betreuung durch

Privatdozent Dr. med. Manfred Blobner und Dr. med Raimund Busley

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5
angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

() Ich habe die Dissertation in keinem anderen
Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

() Die vollständige Dissertation wurde in
veröffentlicht. Die Fakultät für
hat der
Veröffentlichung zugestimmt.

() Ich habe den angestrebten Doktorgrad **noch nicht** erworben
und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für
den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

() Ich habe bereits am
Fakultät für
der Hochschule
unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema
bei der

die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt

München, den