

---

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath)  
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

DIE BEDEUTUNG DER  $\alpha_2$ -ADRENERGEN REZEPTOREN  
FÜR DAS POSTOPERATIVE SHIVERING

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
MICHAEL MARQUARDT  
aus Stuttgart  
Kiel 2010

---

1. Berichtstatter:

\_\_\_\_\_

2. Berichtstatter:

\_\_\_\_\_

Tag der mündlichen Prüfung:

\_\_\_\_\_

Zum Druck genehmigt,  
Kiel, den

\_\_\_\_\_

gez.

\_\_\_\_\_

---

*Meiner lieben Frau Kathleen gewidmet*

Inhalt	4
1 Einleitung	6
1.1 Definition des Shivering	6
1.2 Bedeutung und Folgen des Shivering	6
1.3 Pathophysiologie des Shivering	7
1.4 Physiologie der Thermoregulation	10
1.4.1 Thermostase	10
1.4.2 Die Afferenzen	11
1.4.3 Der Hypothalamus	11
1.4.4 Die Efferenzen	14
1.4.5 Temperaturmessung	14
1.4.6 Perioperative Hypothermie	14
1.5 Das vegetative Nervensystem	20
1.5.1 Die adrenergen Rezeptoren	21
1.5.2 Intrazelluläre Signaltransduktion	22
1.6 Fragestellung	24
2 Methodik	25
2.1 Verwendete Medikamente	25
2.2 Versuchsaufbau	26
2.3 Studiengruppen	27
2.4 Datenerfassung	27
2.5 Statistik	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Thermoregulationsschwelle	30
3.2 Intensität des Shivering	31

Inhalt	5
4 Diskussion	32
4.1 Therapie des Shivering	32
4.2 Das Tiermodell	35
4.3 Grenzen des Tiermodells	36
4.4 Eigene Studienergebnisse im Tiermodell	37
4.5 Grenzen des Studiendesigns	38
4.6 Schlussfolgerung	39
5 Zusammenfassung	40
6 Anhang	42
6.1 Abbildungen	42
6.2 Tabellen	42
6.3 Literatur	43

# 1 Einleitung

Neben der Übelkeit und dem Erbrechen stellt das postoperative Kältezittern (Shivering) eine der häufigsten unerwünschten Begleiterscheinungen nach einer Allgemeinnarkose oder nach einer Regionalanästhesie dar.

Die Inzidenz für das Auftreten von Shivering wird in der Literatur mit Werten zwischen 5 und 65% nach Allgemeinanästhesien und mit etwa 30% nach Epiduralanästhesien angegeben [Crossley 1992; Sessler 1990].

## 1.1 Definition des Shivering

Shivering wird als eine in Intervallen auftretende, sichtbare Faszikulation (kurze Muskelfasierzuckung) oder ein Tremor (unwillkürliche, streng rhythmische und sich wiederholende Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen) definiert. Zwischen den Phasen des Shivering, die jeweils länger als 15 Sekunden andauern, liegen unregelmäßige Entspannungsphasen [Soliman 1972; Buggy 2000]. Das vom Patienten nicht beeinflussbare Zittern betrifft die unterschiedlichen Muskelgruppen verschieden stark. Betroffen sind üblicherweise Bereiche des Gesichts (Kaumuskulatur) sowie Nacken, Kopf, Oberkörper und Extremitäten. In der Regel ist das Shivering mit einem starken Kältegefühl verbunden. Der Schweregrad des Shivering kann nach Kizilirmak et al. in vier Schweregrade eingeteilt werden [Kizilirmak 1997]:

- Grad 1 ist durch Vasokonstriktion, Zyanose und Piloerektion gekennzeichnet.
- Grad 2 ist definiert durch den sichtbaren Tremor in einer einzelnen Muskelgruppe.
- Grad 3 ist definiert durch den sichtbaren Tremor in mehreren Muskelgruppen.
- Grad 4 bezeichnet schließlich ein intensives Shivering mit Tremor des Kopfes und der Arme sowie einer Piloerektion.

Andere Autoren verwenden die Termini schwach, mäßig und stark bzw. mildes und kräftiges Fibrillieren [Jones 1965; Crossley 1992].

## 1.2 Bedeutung und Folgen des Shivering

Postoperatives Shivering wird vom Patienten subjektiv als eine höchst unangenehme Erfahrung mit zum Teil beängstigender Wirkung erlebt [Solimann 1972; Smith 1955; Sessler 1991]. Neben den subjektiven Beschwerden birgt das Shivering aber auch Risiken. Im Rahmen des Shivering können folgende Veränderungen beobachtet werden:

- Erhöhung des Grundumsatzes mit Steigerung der Wärmeproduktion [Sessler 1997]
- Erhöhung des Herzminutenvolumens mit erhöhter Morbidität [Frank 1997]

- Erhöhung des Atemminutenvolumens [Ciofolo 1989]
- Abnahme der peripheren O<sub>2</sub>-Sättigung [Jones 1965]

Durch die verstärkte Muskelaktivität zur Wärmeproduktion steigt der Sauerstoffbedarf deutlich an und kann um bis zu 500% über den Basalwert gesteigert werden [Bay 1968; Frank 1993]. Parallel zu dem erhöhten Sauerstoffbedarf steigt die CO<sub>2</sub>-Produktion und das Atemminutenvolumen erhöht sich [Frank 1997], während die gemischt venöse O<sub>2</sub>-Sättigung abnimmt [Jones 1965]. Zur Kompensation dieser Veränderungen steigen Herzfrequenz und Blutdruck sowie das Herzminutenvolumen, das in einigen Fällen bis auf den 5-fachen Wert der Norm ansteigen kann [Frank 1997].

Für gesunde, junge Patienten stellen diese körperlichen Belastungen nur ein geringes Risiko dar. Für Patienten mit Erkrankungen der Lunge wie beispielsweise Asthma bronchiale oder einer chronisch-obstruktiven-Lungenerkrankung (COPD) und für Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wie einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer Herzinsuffizienz können diese Veränderungen jedoch von besonderer Bedeutung sein. Bei Patienten mit bereits reduzierten kardialen und pulmonalen Reserven kann das Shivering aufgrund dieser Veränderungen zu Hypoxämie, Hyperkapnie oder Lactatazidose führen [Kaplan 1985] und somit den Patienten in der postoperativen Phase gefährden und eine schnelle Rekonvaleszenz behindern. Die postoperative Morbidität und Mortalität kann so deutlich steigen [Frank 1995, 1997; Ciofolo 1989].

Darüber hinaus kann die mit dem Shivering oftmals einhergehende perioperative Hypothermie auch chirurgische Komplikationen wie zum Beispiel Gerinnungsstörungen mit erhöhtem Blutverlust sowie eine erhöhte Inzidenz von Wundinfektionen verursachen [Kurz 1996].

Die verstärkte Muskelaktivität des Shivering kann zudem zu einer Verstärkung der postoperativen Schmerzen im Operationsgebiet führen, gegebenenfalls sogar zu einer Ruptur der Wundnähte und somit die Wundheilung verzögern [Sessler 1991]. Glaukompatienten sind insbesondere durch eine Steigerung des intraokularen Drucks gefährdet [Mahajan 1987]. Eine Steigerung des intrakraniellen Drucks kann für Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen lebensbedrohlich sein [Schäfer 2002].

### 1.3 Pathophysiologie des Shivering

Die Ursachen für das postoperative Shivering waren in den letzten Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung. Die Pathogenese des Shivering ist allerdings bis heute nicht vollständig geklärt. Es wurden im wesentlichen 3 Erklärungsmodelle für das Shivering entwickelt:

- Shivering als zentral ausgelöste Störung

- Gentheorie
- Thermoregulationstheorie

**Zentral ausgelöste Störung:** Mc Culloch et al. entwickelten das Modell einer neurologischen Störung. Der Ansatz der zentral ausgelösten neurologischen Störung als Ursache des Shivering basiert auf einer pathologisch veränderten neurologischen Aktivität, deren Symptomatik von erhöhtem Muskeltonus, Muskelhyperreflexie, positivem Babinskireflex, unerschöpflichem Klonus und starker Muskelspastik geprägt ist und Ähnlichkeiten mit dem Zustand nach Pyramidenbahnläsion aufweist [McCulloch 1990]. Nach Soliman könnte Shivering auch mit einer spontanen Eigenaktivität von Zellen im Vorderhorn erklärt werden. Diese Eigenaktivität während der Aufwachphase könnte Muskelspasmen auslösen und würde nicht durch übergeordnete Motoneurone blockiert werden, da diese zu diesem Zeitpunkt noch blockiert wären [Soliman 1972].

Sessler et al. verglichen 1988 verschiedene Elektromyogramme (EMG) und zeigten, dass das EMG-Muster von Shivering-Patienten deutliche Unterschiede zu synchronen auf- und ab-schwellenden EMG-Muster bei Kältezittern aufweist, jedoch Ähnlichkeit mit dem EMG-Muster bei pathologischen Kloni von Patienten mit Spinalstrangtransektion zeigt (Abb. 1).

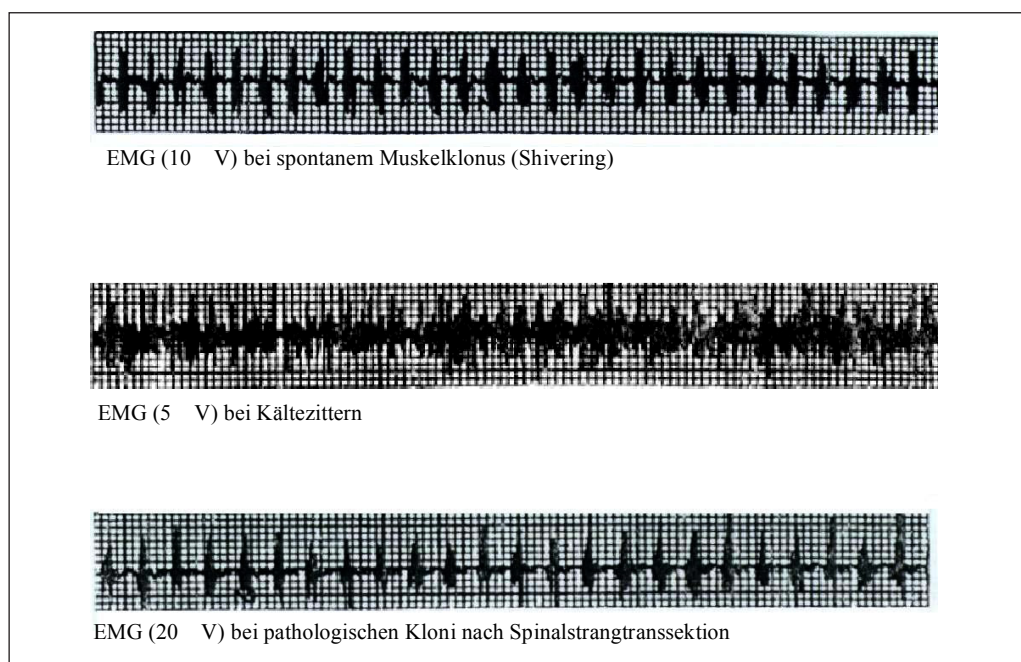


Abbildung 1:  
EMG-Muster von Patienten während des postoperativen Shivering, beim physiologischen Kältezittern und mit pathologischen Kloni nach Spinalstrangtransektion [Sessler 1988].



Demzufolge wäre das postoperative Shivering in deutlicher Abgrenzung zum thermogenetischen Kältezittern als Kombination von pathologisch-spontanen Kloni und tonischer Aktivität zu erklären.

Gegen das Modell einer zentral ausgelösten neurologischen Störung als Ursache für das Shivering, das vor allem auf den ähnlichen EMG-Mustern von Shivering-Patienten und Patienten mit pathologischen Kloni nach Spinalstrangtransektion beruht, spricht jedoch die Beobachtung, dass die gleichen EMG-Muster auch bei normothermen Patienten, die kein Shivering zeigten, auftraten [Sessler 1988].

**Gentheorie:** Ein weiterer Ansatz beruht auf der Gentheorie, d.h. auf der Suche nach genetischen Ursachen für das postoperative Shivering. So wurde beispielsweise im Jahr 1996 bei Mäusen vom IVCE-Typ erstmalig das *hus*-Gen (C57BL/6J)cl-*hus*) nachgewiesen. Das *hus*-Gen wird autosomal rezessiv vererbt und löst bei Mäusen Shivering aus [Guo 1996]. Wrabetz et al. zeigten 1998, dass Mäuse, die Shivering zeigen, an einer Dysmyelinisierung des Zentralnervensystems (ZNS) leiden. Vererbt wird diese Störung durch eine autosomal rezessive Oligodendrozytenstörung bei homozygoten Tieren. Ursächlich ist das Myelin-Basis-Protein (MBP) welches die Oligodendrozyten bildet. Eine Deletion von 5 bis 7 Subregionen, welche das MBP kodieren, macht eine kompakte Myelinisierung des ZNS unmöglich. Die betroffenen Mäuse beginnen im Alter von 2 bis 3 Wochen Shivering zu zeigen [Wrabetz 1998].

**Thermoregulationstheorie:** Das am weitesten verbreitete Modell zur Erklärung der Pathogenese des postoperativen Shivering stellt eine Störung der Thermoregulation mit einer resultierenden perioperativen Hypothermie in den Mittelpunkt des Erklärungsmodells. Hiernach stellt das Muskelzittern (Shivering) und die Vasokonstriktion die thermoregulatorische Reaktion des Körpers dar, die dem intraoperativen Wärmeverlust und dem daraus resultierenden Absinken der Körperkerntemperatur entgegenwirken [Sessler 1997]. Horn et al. [Horn 1998] konnten in einer Studie an 120 Patienten den Einfluss der Körperkerntemperatur auf die Inzidenz des Shivering zeigen. In dieser Studie wurden 40 Patienten intraoperativ nicht gewärmt. Aus dieser Gruppe zeigten 20 Patienten (50%) postoperatives Shivering. Weitere 80 Patienten wurden intraoperativ aktiv gewärmt, um eine perioperative Hypothermie zu verhindern. Aus dieser Gruppe zeigten nur 20 Patienten (22%) ein postoperatives Shivering.

Sicherlich noch nicht ausreichend erforscht ist, welche Rolle die verabreichten Medikamente im Hinblick auf das Shivering spielen, auch wenn außer Frage steht, dass die Wahl der Medikamente einen Einfluss auf die Inzidenz hat. Getriggert wird das Shivering in der postoperativen Phase durch eine Vielzahl von Medikamenten, unter denen besonders die volatilen Anästhetika hervorzuheben sind.

Auch wenn die Ursachen des postoperativen Shivering noch nicht eindeutig geklärt sind, so stellt doch die Thermoregulationstheorie den zurzeit bedeutendsten Erklärungsansatz dar. Daher soll im Folgenden spezifisch auf die Thermoregulation eingegangen werden.

## 1.4 Physiologie der Thermoregulation

Bezüglich der Art ihrer Thermoregulation, d.h. der Änderung der Körpertemperatur im Verhältnis zur Außentemperatur, lassen sich Lebewesen in verschiedene Regulationstypen einteilen: homoiotherm (gleichwarme Tiere), poikilotherm (wechselwarme Tiere) und heterotherm.

Als homoiotherm werden Lebewesen bezeichnet, die ihre Körpertemperatur auf einem konstant hohen, gleichwarmen Niveau halten und in engen Grenzen regulieren können. Hierzu gehören Säugetiere und Vögel.

Poikilotherm bezeichnet Lebewesen, deren Körpertemperatur von der Außentemperatur abhängt und den Änderungen der Außentemperatur mehr oder minder passiv folgt. Ihre Körpertemperatur entspricht also ungefähr ihrer Umgebungstemperatur. Sie passen ihren Stoffwechsel an die Umgebungstemperatur an und sind beispielsweise bei Kälte weniger aktiv als bei Wärme. Hierzu gehören die niederen Wirbeltiere wie Fische, Amphibien, Reptilien und die wirbellosen Tiere.

Bei der Heterothermie wird die Körpertemperatur zwar konstant gehalten, aber je nach Aktivitätslevel (z.B. aktive Phase, Winterschlaf, Kältestarre) sind unterschiedliche Temperaturniveaus möglich. Zu den Heterothermen gehören kleine Nager, kleine Vögel und Insektenfresser.

Im Gegensatz zu den wechselwarmen Tieren benötigen weiter entwickelte Lebensformen, insbesondere die Säugetiere, zum Überleben eine Spezies-spezifische, individuelle und konstante Körpertemperatur. Die Vorteile der Homoiothermie liegen in der für das Lebewesen relativen Unabhängigkeit vom umgebenden Klima. Gleichzeitig findet der Energiestoffwechsel stets in einem optimalen Temperaturbereich statt [Thews 1999].

### 1.4.1 Thermostase

Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Körpertemperatur ist ein Regulationssystem notwendig, das die thermischen Belastungen, denen der Organismus durch innere und äußere Faktoren ausgesetzt ist, kompensieren kann. Sessler beschreibt das System zur Thermostase bei homoiothermen Säugetieren im Sinne eines biologischen Regelkreises [Sessler 1997]. In seinem Modell zur Thermoregulation gibt es drei wesentliche Komponenten. Einen afferenten

Schenkel, welcher die Temperaturen aus der Peripherie und dem Körperkern ermittelt und diese an ein zentrales Regulationsorgan weiterleitet. In den Kontrollzentren findet ein permanenter Vergleich zwischen Soll- und Ist-Temperatur statt. Über einen efferenten Schenkel werden die peripheren Stellglieder, die den Körper aktiv und passiv erwärmen bzw. abkühlen, angesteuert und entsprechend aktiviert oder deaktiviert.

Das Funktionsziel der Temperaturregulation über diesen Regelkreis ist stets die relative Konstanz der Körperkerntemperatur.

#### 1.4.2 Die Afferenzen

Die Temperatursensoren befinden sich sowohl im Körperkern als auch in der Haut. Es gibt Wärme- und Kälterezeptoren. Bei den Temperatursensoren in der Haut handelt es sich um freie, eingekapselte Nervenendigungen. Die Thermosensoren des Körperkerns befinden sich im Hypothalamus, im Rückenmark und im unteren Hirnstamm. Die Messfühlersignale der Temperatursensoren werden in Form von Impulsfrequenzänderungen über Neurone zum Hypothalamus gesendet. Die Signale der Kälterezeptoren werden über schnelle myelinisierte A $\delta$ -Fasern (10-25 m/Sek.) weitergeleitet. Die Signale der Wärmesensoren über die nicht myelinisierten, langsameren C-Fasern (0.5-2 m/Sek.). Alle Signale werden auf Rückenmarksebene auf ein 2. Neuron umgeschaltet, und zum Hypothalamus geleitet. Dabei sind die Signale der Warm- und Kältsensoren aus dem Kern sehr viel intensiver als entsprechende Signale der Körperschale, so dass eine Temperaturänderung des Körperkerns die Regulierungsmechanismen sehr viel stärker beeinflusst.

#### 1.4.3 Der Hypothalamus

Die zentrale Steuerung und Anpassung findet im limbischen System statt, das als struktureller Komplex im Diencephalon (Zwischenhirn), Telencephalon (Endhirn) und Mesencephalon (Mittelhirn) liegt (Abb.2). Dieses System enthält eine Vielzahl von Kerngebieten, die untereinander durch auf- und absteigende, inhibitorische bzw. verstärkende Bahnen verschaltet sind. Als wichtigstes Zentrum der Thermoregulation gilt der Hypothalamus, insbesondere im anterioren Hypothalamus die präoptische Region mit dem Nucleus praeopticus medialis. So kann beispielsweise durch die selektive Kühlung dieser Region Shivering provoziert werden [Hammel 1960].

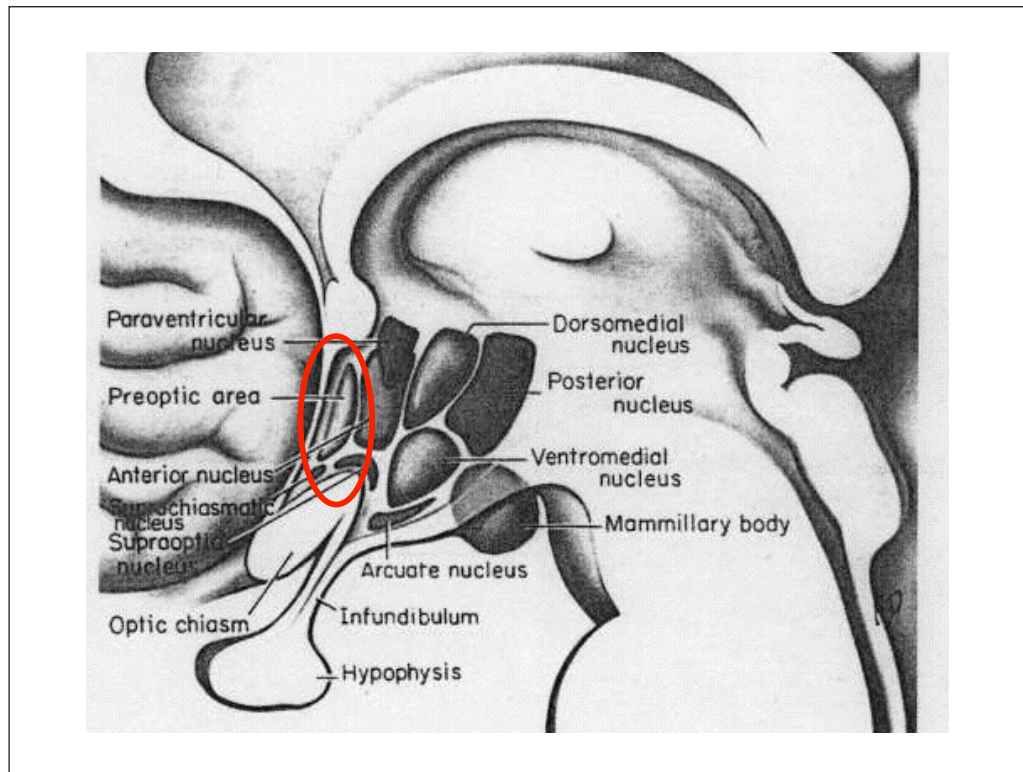


Abbildung 2:  
Medianer Sagittalschnitt des ZNS durch den Hypothalamus mit seinen Kernen. Die präoptische Region ist rot gekennzeichnet. Quelle: Universität Hallym, Korea.

Die Temperaturwerte, die im Hypothalamus zusammentreffen, variieren zum Teil stark. Hier sind insbesondere die Bereiche Körperkern und Körperschale zu unterscheiden. Im Körperkern, der etwa 8% der gesamten Körpermasse umfasst, befinden sich die Organe mit hohem Energieumsatz wie Leber, Herz, Niere und Gehirn. Im Ruhezustand stellt der Körperkern den Ort der Wärmebildung dar. Hier werden mehr als 70% der Körperwärme produziert. Dem Körperkern steht die Körperschale gegenüber, die zum größten Teil aus Haut und Skelettmuskeln besteht. Die Körperschale bildet etwa 52% der Körpermasse, liefert im Ruhezustand aber weniger als 20% der Energieproduktion (Abb. 3).

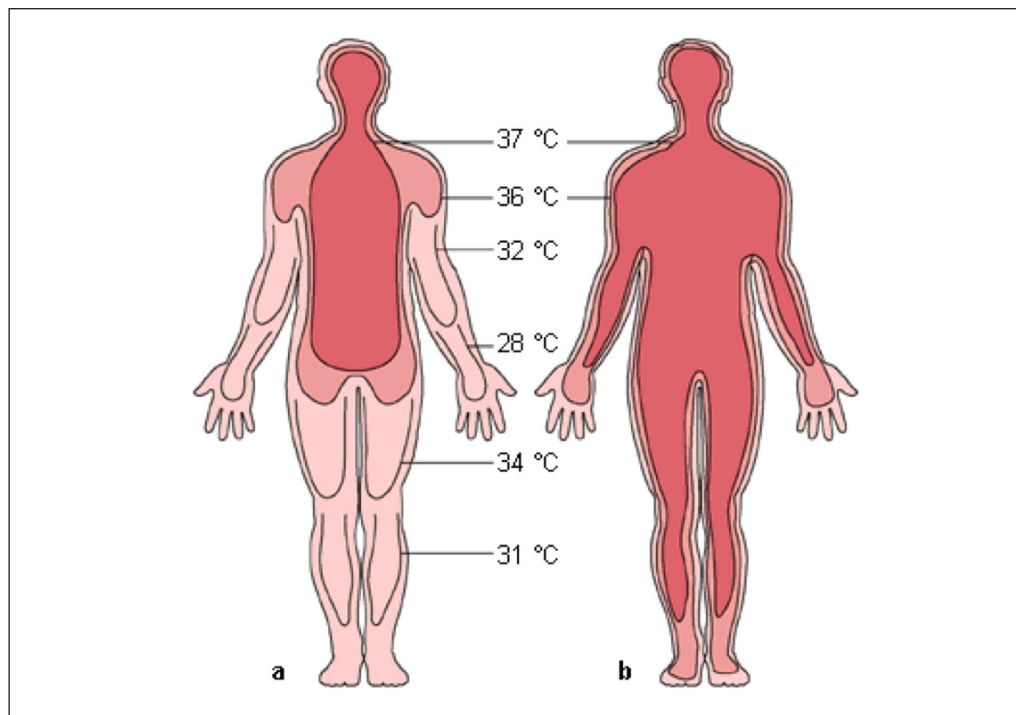


Abbildung 3:  
Körpertemperatur: Isothermen des ruhenden, unbedeckten Menschen in (a) kalter und (b) warmer Umgebung. [Schmidt 1985].

Im Körperkern wird die Temperatur annähernd konstant gehalten (Kerntemperatur). Die Temperatur schwankt hier physiologisch in engen Grenzen und beträgt etwa  $37^{\circ}\text{C}$ , wobei der individuelle Normwert geringfügig von diesem Wert abweichen kann (Abb.11). Im Bereich der Extremitäten und der Haut variiert die Temperatur sehr viel stärker in Abhängigkeit von der Außentemperatur und dem Grad der Muskelaktivität (Schaltemperatur). Der Sollwert der Schaltemperatur hingegen ist nicht konstant, sondern wird von einer Vielzahl von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise Sympathikotonus oder Tageszeit beeinflusst. Die Schaltemperatur ist niedriger als die Kerntemperatur. Sie liegt je nach Region zwischen  $28$  und  $34^{\circ}\text{C}$ .

Die Beschränkung der Temperaturkonstanz auf den Bereich des Körperkerns stellt eine ökonomisch günstige Variante hinsichtlich des für die Thermostase notwendigen Energieverbrauchs dar. Im Nucleus praeopticus medialis des Hypothalamus findet ein permanenter Vergleich der zentral und peripher gemessenen Temperaturen mit dem Sollwert statt. Abweichungen vom Sollwert werden im Körperkern bis zu einem Wert von  $0,2$  bis  $0,3^{\circ}\text{C}$  toleriert, ohne dass eine Einflussnahme des Hypothalamus ausgelöst wird [Kurz 2003]. Unterschreitet bzw. übersteigt jedoch der Istwert diesen thermoregulatorischen Normalbereich, werden die efferenten Stellglieder zur Temperaturregulation aktiviert.

#### 1.4.4 Die Efferenzen

Hyperthermie: Steigt die Körperkerntemperatur über den tolerierten Wert, wird der Körper gekühlt: Die Durchblutung der Hautgefäße wird durch Vasodilatation gesteigert und damit eine verstärkte Wärmeabgabe an die Umgebung erreicht. Zusätzlich kann über die Erhöhung der Schweißsekretion Wärme abgegeben werden (Verdunstungskälte).

Hypothermie: Sinkt die Körperkerntemperatur unter die Solltemperatur, kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion. Die Hautdurchblutung wird verringert, die Wärmeabgabe reduziert. Es kommt zur Piloerektion, Verringerung der Schweißsekretion und Kältezittern. Dabei entsteht wie bei der normalen Muskelarbeit Wärme. Als unwillkürliche, rhythmische Tonussteigerung der Muskulatur führt das Kältezittern zu einer massiven Wärmebildung, die einen Wirkungsgrad von 75% erreichen kann. Der Grundumsatz kann durch das Kältezittern so bis zum 4-fachen gesteigert werden.

#### 1.4.5 Temperaturmessung

Die Körperkerntemperatur kann an verschiedenen Stellen gemessen werden, unter anderem in der Pulmonalarterie, im Kolon, im distalen Oesophagus oder an der Membrana tympani. Die Wahl der Messmethode wird entsprechend der notwendigen Genauigkeit der Temperaturkontrolle getroffen. Im klinischen Alltag reicht meist ein wenig invasives Vorgehen wie die orale, axilläre oder rektale Messung aus. Am genauesten ist jedoch die Messung der intravasalen Temperatur der arteria pulmonalis.

#### 1.4.6 Perioperative Hypothermie

Hypothermie ist allgemein definiert als der Abfall der Körperkerntemperatur unter den Normwert von 37°C [Larsen 1994]. Nach der gemessenen Kerntemperatur kann man drei Stadien der Hypothermie unterscheiden:

Stadium 1: 37-34°C (Kältezittern, Schmerzen, Tachykardie)

Stadium 2: 34-27°C (Apathie, Somnolenz, Bradykardie)

Stadium 3: < 27°C (Koma, Kältestarre, Atem/Kreislaufstillstand)

Bei der perioperativen Hypothermie handelt es sich im Normalfall um Temperaturen von 35-37°C, also Hypothermie im Stadium 1. Die Hypothermie kann ursächlich unterschieden werden:

1. Hypothermie als unbeabsichtigtes Begleitsymptom (beispielsweise die in der vorliegenden Arbeit thematisierte perioperative Hypothermie).

2. Akzidentielle Hypothermie in der Notfallmedizin (ebenfalls unbeabsichtigte Hypothermie durch Kälteexposition).
3. Induzierte Hypothermie, die beabsichtigt aus prophylaktischen oder therapeutischen Erwägungen eingeleitet wird (z.B. während der extrakorporalen Blutzirkulation bei herzchirurgischen Operationen oder als moderate Hypothermie in der Behandlung der zerebralen Ischämie nach Reanimation und des Schädel-Hirn-Traumas).

Im Folgenden soll nur auf die perioperative Hypothermie näher eingegangen werden. In Abhängigkeit von der Art und der Konzentration des verwendeten Anästhetikums, der Lagerung, der Saaltemperatur und vielen anderen Ursachen, beträgt der intraoperative Wärmeverlust unter Vollnarkose durchschnittlich 1 bis 3°C [Delaunay 1991]. Der Prozess des Wärmeverlustes lässt sich in drei Phasen unterteilen [Alfonsi 1995].

Während der **frühen Phase**, in den ersten etwa 30 min nach Beginn der Narkoseeinleitung erfolgt ein rascher Abfall der Kerntemperatur. Durch die Verwendung des Narkotikums wird die zumeist vor Narkosebeginn bestehende Vasokonstriktion aufgehoben und außerdem die Schwellentemperatur der Vasokonstriktion nach unten verschoben. Die folgende Vasodilatation führt durch den erhöhten inneren Wärmestrom zu einer Umverteilung von Wärme aus dem Körperkern in die Körperperipherie, d.h. die Temperatur der Körperschale steigt an, während der Körperkern rasch abkühlt (Redistribution).

In der **mittleren Phase** nach der Redistributionsphase setzt sich der Abfall der Körpertemperatur über die nächsten ein bis eineinhalb Stunden weiter fort. Die ursprünglich durch die Dilatation der Hautgefäße erwärmte Körperschale führt in dieser Phase durch Konvektion bei verstärktem äußeren Wärmefluss zu einem linearen Verlust von Körperwärme an die Umwelt. Dieser Effekt wird insbesondere durch die erhöhte Luftströmung der modernen laminar-flow-Boxen in den operativen Einheiten verstärkt. Bei großen Wundflächen wie z.B. offenen Laparotomien kommt es zusätzlich zu Konvektionsverlusten des Körperkerns an die Umgebung. Der Wärmeverlust unter Narkose übersteigt, nunmehr auch in Bezug auf den Gesamtorganismus, das Ausmaß an Wärme, das der narkotisierte Patient metabolisch erzeugen kann. Es kommt gewissermaßen zu einer Entkopplung der Temperaturregelung von Körperkern und Körperschale. In dieser Phase findet der größte Wärmeverlust statt. Insbesondere Kinder verlieren aufgrund ihrer relativ großen Körperoberfläche viel Wärme.

Nach ca. 4 Stunden beginnt die **späte Phase**. Hier verlangsamt sich der Wärmeverlust an die Umgebung. Wärmeproduktion und Wärmeverlust nähern sich in dieser Phase an. Die Körpertemperatur bleibt schließlich auf niedrigerem Niveau konstant (Abbildung 4).

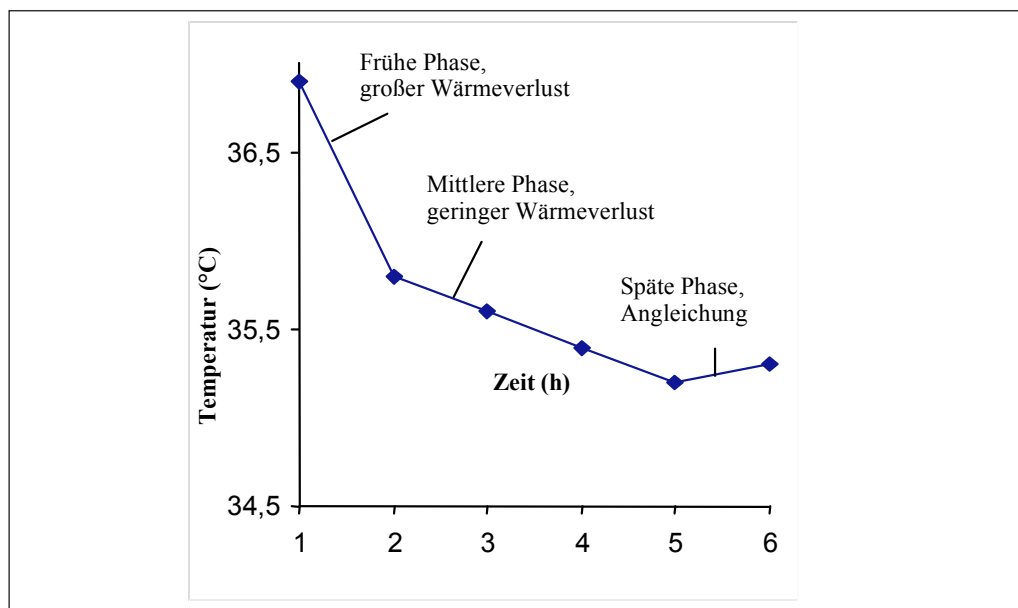


Abbildung 4:  
Phasen der Hypothermie nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie [Alfonsi 1995].

Für den Wärmetransport, d.h. die Wärmeabgabe ist generell zwischen dem inneren und äußeren Wärmestrom zu unterscheiden. Der innere Wärmestrom beschreibt den Wärmetransport innerhalb des Körpers vom Entstehungsort bis hin zur Körperoberfläche, während der äußere Wärmestrom den Austausch von Wärme zwischen Hautoberfläche und Umgebung beschreibt. Für den perioperativen Wärmetransfer sind unterschiedliche Mechanismen verantwortlich:

- Strahlung (Radiatio): Wärmeabstrahlung an die Umgebung
- Konvektion: Wärmeverlust durch das Erwärmen der Umgebungsluft
- Verdampfung (Evaporation): Wärmeverlust durch die Verdunstung von Wasser.
- Konduktion: Erwärmung fester Materialien z.B. des OP-Tisches durch Körperwärme

Der größte Verlust mit ca. 60% entsteht perioperativ durch die Wärmeabstrahlung. An zweiter Stelle mit ca. 15% steht die Konvektion. Die Wärmeabgabe über das Atemwegssystem durch Evaporation beläuft sich hingegen auf weniger als 10% des gesamten Wärmeverlustes (Abb. 5).



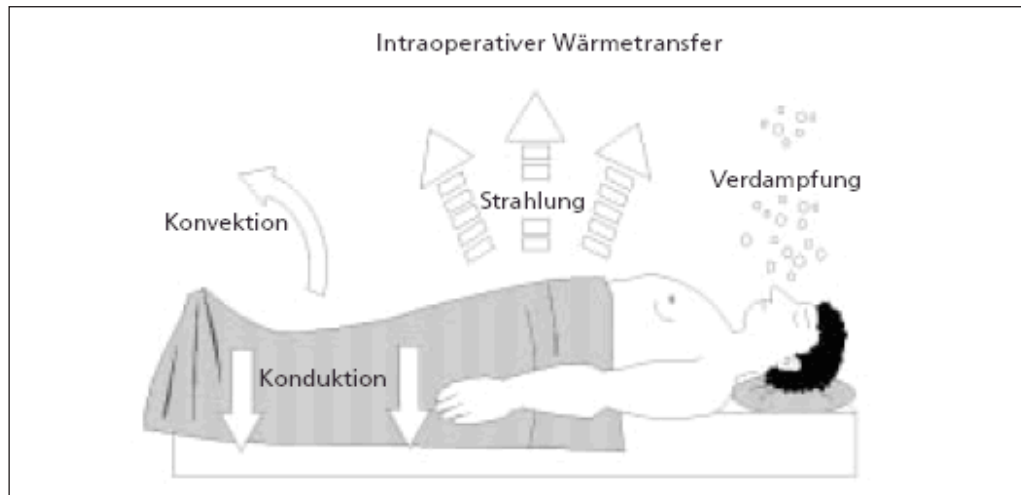


Abbildung 5:  
Formen der Wärmeabgabe während der Anästhesie [Kurz 2003].

Die perioperative Hypothermie ist insbesondere dadurch gekennzeichnet, dass der thermoregulatorische Neutralbereich, innerhalb dessen Grenzen der Hypothalamus keine thermoregulatorischen Maßnahmen ausüben muß, vergrößert wird. Dabei wird insbesondere der Sollwert für die minimale tolerierte Kerntemperatur deutlich nach unten verschoben [Ciofalo 1998] (Abb.6)

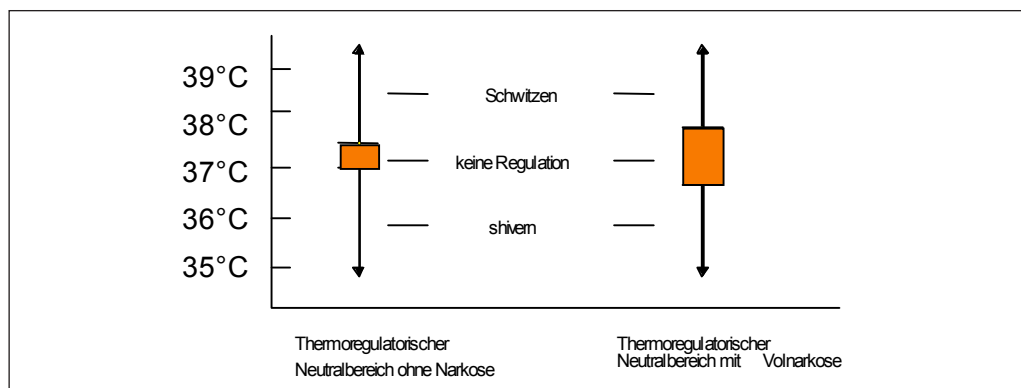


Abbildung 6:  
Thermoregulatorischer Neutralbereich. Wirkung der Anästhetika auf die Thermostase während der Narkose. Temperatur in °C.

Die während der Operation eintretende Hypothermie wird also nicht reflektorisch mit einer Verbesserung der Isolation im Sinne einer Vasokonstriktion, Piloerektion, oder einer regulatorischen Erhöhung der Wärmeproduktion beantwortet. In der Folge führt das Absinken der Körpertemperatur zu einer Verlangsamung aller biologischen Prozesse im Organismus. Dies kann mit der Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel (RGT) dargestellt werden (Abb. 7).

$$\ln\left(\frac{K_1}{K_2}\right) \approx \frac{\Delta_r H^\circ}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)$$

Abbildung 7:  
Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel (RGT) nach van 't Hoff. [K = Gleichgewichtskonstante,  $\Delta_r H^\circ$  = (Standardreaktions)enthalpie, R = allgemeine Gaskonstante T, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> = Temperatur].

Entsprechend sinkt bei abnehmender Körpertemperatur auch die basale Wärmeproduktion [Schäfer 2002].

Diese Phänomene werden nicht nur unter Vollnarkose beobachtet. Patienten unter Regionalanästhesie neigen ebenfalls zur perioperativen Hypothermie, allerdings in geringerem Umfang als Patienten unter Vollnarkose [Frank 1992; 1994]. Während einer Regionalanästhesie (z.B. Spinalanästhesie) verläuft der Prozess des Wärmeverlustes zwar prinzipiell analog zu dem oben beschriebenen Prozess bei Allgemeinanästhesie, allerdings sind hier die Differenzen der Schwellenverlagerung verringert, zudem verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Shivering. Sessler et al. zeigten ein Absinken der Schwellentemperatur zum Shivering proportional zur erreichten Höhe der Spinalanästhesie bzw. zur Höhe der sympathischen Blockade [Leslie 1996]. Möglicherweise ist hier neben der vasodilatatorischen Wirkung der Medikamente [Weiskopf 1995] auch ein Ausfall der Temperatursensoren ursächlich [Schäfer 2002]. Aufgrund der anästhesiebedingten Ausschaltung des Sympathikus tritt hier das Temperaturplateau, auf dem sich der Patient stabilisiert, gar nicht oder deutlich später auf [Kurz 2003].

Während der Aufwachphase sinkt die zentrale Wirkstoffkonzentration der Anästhetika zunehmend, bis der Patient das Bewusstsein schließlich wiedererlangt. Mit dem Abklingen der Narkose reduziert sich auch der pharmakologische Einfluss auf die thermoregulatorischen Zentren im Hypothalamus. Der thermoregulatorische Neutralbereich verkleinert sich wieder auf den physiologischen, schmalen Bereich von 0,2-0,3°C.

Eine perioperative Hypothermie, die während der Anästhesie aufgrund der medikamenteninduzierten Veränderung des thermischen Sollwertes keine thermoregulatorische Reaktion auslöste, führt jetzt, nach postanästhesiologischer Restitution der Sollwerte, entsprechend verzögert zu einer thermoregulatorischen Reaktion.

Als Zeichen der einsetzenden reflektorischen Steuerung kommt es bei den Patienten zu einer Vasokonstriktion, die Haut wird kalt, der Patient zeigt Shivering.

Die Temperaturschwelle, bei deren Unterschreitung die zentrale Regulation einsetzt, wird durch Anästhetika in unterschiedlichem Maß beeinflusst. Inhalationsnarkotika wie beispielsweise Isofluran und Desfluran senken im Allgemeinen die Shivering-Schwelle [Annadata 1995; Xiong 1996].

Goold et al. beobachteten eine geringere Inzidenz des Shivering nach kurzen Narkosen von weniger als 10 Minuten Dauer als bei Narkosen, die länger als 30 Minuten andauerten [Goold 1984]. Auch die Verwendung spezifischer Anästhesietechniken wird als potentieller Auslöser für Shivering diskutiert. So wurde beispielsweise nach Anästhesie mit erhaltener Spontanatmung eine höhere Inzidenz für Shivering registriert als nach Anästhesien unter maschineller Beatmung [Crossley 1992].

Auch Faktoren wie Alter, Gewicht, Geschlecht und ASA-Status (Tab. 1) des Patienten können darüber hinaus einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Inzidenz des Shivering haben.

ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung ohne Leistungsminderung
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungsminderung
ASA IV	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
ASA V	Moribunder Patient, der mit oder ohne OP die nächsten 24h voraussichtlich nicht überlebt

Tabelle 1:  
ASA-Schema der American Society of Anesthesiologists

So stellten Crossley et al. in ihren Untersuchungen fest, dass postoperatives Shivering bevorzugt bei gesunden Männern im Alter zwischen 20 und 39 Jahren auftrat. 64% der Männer mit Shivering-Symptomen hatten einen ASA I Status [Crossley 1992]. Die Thermoregulation ist beim Menschen weit besser evaluiert als bei Tieren. Vorausgehende Studien zeigen aber eine analoge Wirkweise von Anästhetika und Opioiden zur Unterdrückung der Thermogenese bei Mensch und Tier [Sessler 1997; Dicker 1995; Rosow 1980].

Aber auch bei Patienten, bei denen keine perioperative Hypothermie vorliegt, kann es zum Shivering kommen. Anstatt einer reflektorischen Vasokonstriktion zeigen diese Patienten eine periphere Vasodilatation. Probanden, die nicht einer Operation, sondern nur einer Narkose unterzogen wurden, zeigten dieses Phänomen hingegen nicht [Sessler 1991]. Für diese Form des nicht thermoregulatorisch induzierten Shivering scheint also die Operation ursächlich zu sein. Bereits in den 1950er Jahren wurde für diese Form des Shivering ein herabgesetzter Sympathikotonus [Nicki 1969] mit einer verringerten Ausschüttung von Katecholaminen [Smith

1955] vermutet. Ein weiterer Grund könnte auch eine durch die Narkosemedikation ausgelöste spinale Hyperrektivität durch die Unterdrückung von supraspinalen, inhibitorischen Neuronen sein [Sessler 1988]. Ferner wird auch der Zusammenhang zwischen der Intensität postoperativer Schmerzen und vasodilatatorischem Shivering diskutiert [Horn 1999]. Die im Vergleich zu volatilen Narkosemedikamenten niedrigere Inzidenz bei Verwendung von Propofol kann hiermit allerdings nicht erklärt werden [Singh 1994; Horn 1997; Cheong 1995].

### 1.5. Das vegetative Nervensystem

Das vegetative Nervensystem steuert die Regulation der Körperfunktionen. Im Gegensatz zum somatischen Nervensystem ist die Aktivität des vegetativen Nervensystems von bewussten, willkürlichen Beeinflussungen weitestgehend unabhängig. Es besteht aus zwei mehr oder weniger antagonistisch wirkenden Anteilen, dem Sympathikus und dem Parasympathikus (Vagus).

Die Wirkung des Sympathikus auf den Gesamtorganismus ist im Allgemeinen anregend, die des Parasympathikus beruhigend. So erhöht der Sympathikotonus die Leistungsfähigkeit, Herzfrequenz, Blutdruck, das Atemminutenvolumen, die Durchblutung der Muskulatur und evoziert so die Flucht-oder Kampfreaktionen (fight or flight) (Abb.8).

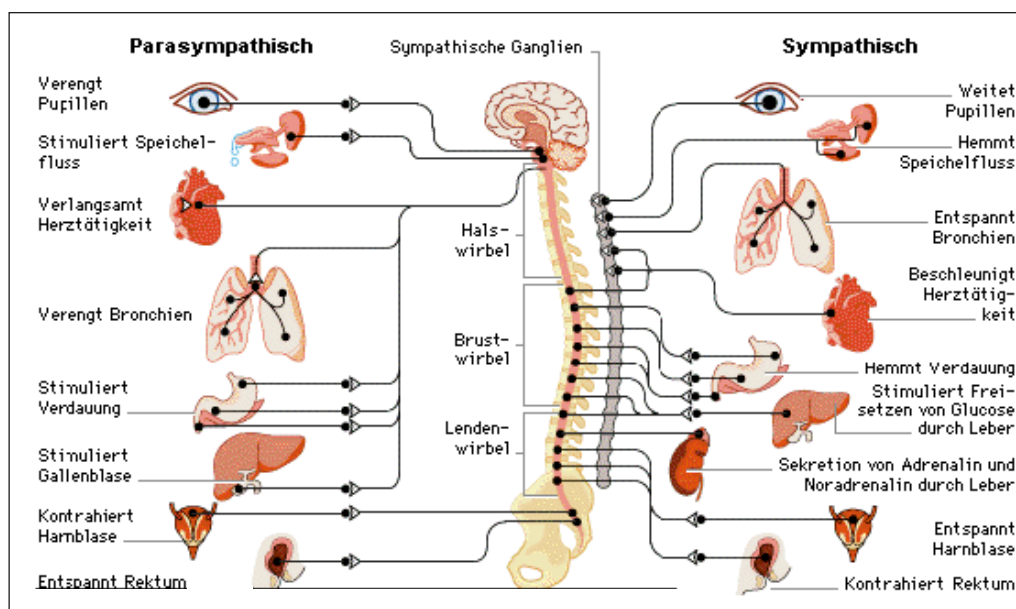


Abbildung 8:

Die Wirkung von Sympathikus (rechts) und Parasympathikus (links) auf die Erfolgsorgane im Vegetativen Nervensystem. Quelle: encarta encyclopedia.

Auf zellulärer Ebene werden die Effekte des sympathischen Nervensystems über die Stimulation von adrenergen Rezeptoren durch die Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin vermittelt.

### 1.5.1 Die adrenergen Rezeptoren

Die Adrenozeptoren werden nach ihrer Proteinstruktur und der einer Aktivierung folgenden intrazellulären Signalkaskade in  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren unterschieden. Insgesamt werden neun verschiedene adrenerge Rezeptoren differenziert [Bylund 1998], welche durch die Liganden Adrenalin und Noradrenalin aktiviert werden:

$\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren werden auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften in drei Subtypen unterteilt:  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  und  $\alpha_{1D}$ .  $\alpha_1$ -adrenerge Rezeptoren kommen in hoher Dichte im Zentralnervensystem, im sympathisch innervierten Gewebe, und dort insbesondere im kardiovaskulären System vor. Die Stimulierung glattmuskulärer  $\alpha_1$ -adrenerger Rezeptoren in Blutgefäßen führt zu einer Vasokonstriktion und somit zur Blutdrucksteigerung.

$\beta$ -adrenerge Rezeptoren werden auf Grund ihrer pharmakologischen und molekularbiologischen Eigenschaften in drei Subtypen unterteilt:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  und  $\beta_3$ . Die Existenz eines vierten Subtyps, des  $\beta_4$ -adrenergen Rezeptors, wird kontrovers diskutiert. Im Herz führt die Aktivierung von  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Adrenozeptoren zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens. In der glatten Muskulatur der Bronchien, des Uterus und der Blutgefäße ist der  $\beta_2$ -Subtyp der dominierende Adrenozeptor und führt zu einer Vasodilatation. Der  $\beta_3$ -Adrenozeptor wurde vorwiegend im Fettgewebe gefunden und aktiviert die Lipolyse zur Energiebereitstellung.

$\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoren werden nach  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  und  $\alpha_{2C}$  Rezeptoren unterschieden. Ein postulierter vierter Subtyp, der  $\alpha_{2D}$ -adrenerge Rezeptor wurde später als speziesspezifische Variation des  $\alpha_{2A}$  adrenergen Rezeptors bei Nagern identifiziert [Bylund 1998]. Die  $\alpha_{2A}$ - und  $\alpha_{2C}$ -adrenergen Rezeptoren befinden sich vorwiegend präsynaptisch, die  $\alpha_{2B}$ -adrenergen Rezeptoren vorwiegend postsynaptisch. Sie sind ubiquitär im gesamten Organismus verteilt und an einer Vielzahl von physiologischen Prozessen beteiligt.

Pharmakologische und tierexperimentelle Modelle mit gentechnisch veränderten Mäusen haben spezifische Wirkungen und Funktionen der verschiedenen  $\alpha_2$ -Subtypen gezeigt [Hein 1988; Link 1996].

$\alpha_2A$ : Sedierung, Analgesie, Hypotension, Hypothermie [Lakhani 1997; Mc Millian 1996]

$\alpha_2B$ : Vasokonstriktion, N<sub>2</sub>O-Analgesie [Link 1996]

$\alpha_2C$ : Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission und des Verhaltens [Scheinin 2001]

$\alpha_2A+C$ : Regulation des sympathischen Nervensystems [Mc Milian 1996]

### 1.5.2 Intrazelluläre Signaltransduktion

Adrenozeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Sie gehören in die Familie der heptahelikalen Transmembranproteine, die aus sieben (griechisch „hepta“) transmembranären Untereinheiten in Form von Helixstrukturen aufgebaut sind. Sie besitzen eine extrazelluläre, transmembranäre und eine intrazelluläre Bindungsdomäne für verschiedene Liganden (Abb. 9).

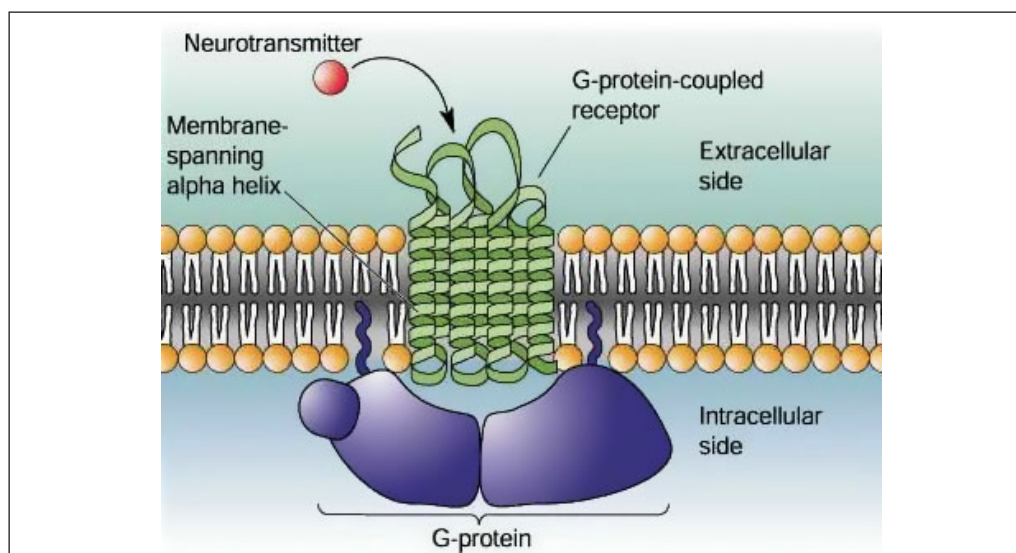


Abbildung 9:  
Strukturmodell eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors, eingelagert in die Zellmembran aus einer Lipid-Doppelschicht. Quelle: Gilbert M. Rishton, PhD Alzheimer's Disease Science, USA.

Nahezu alle G-Protein-gekoppelten Rezeptoren sind zu einer direkten Aktivierung eines aus drei Untereinheiten ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ) bestehenden G-Proteins befähigt. Die Aktivierung eines G-Proteins ist ein mehrstufiger Prozess, der die Bindung eines Liganden an den Rezeptor, die Konformationsänderung des Rezeptors sowie die Bindung und Aktivierung eines G-Proteins einschließt und dabei den Gesetzen der Thermodynamik unterliegt.

Bindet ein Ligand an den Rezeptor, führt diese Anlagerung zu einer Sprengung der Salzbrücke zwischen der 3. und der 7. transmembranären Domäne des Rezeptors. Dieser so aktivierte Rezeptor erhält mehr Flexibilität und ändert seine tertiäre Struktur. Durch die Änderung

der Konformation des Rezeptors kann dieser jetzt als GTP-Austauschfaktor (GTP exchange factor, GEF) für das gebundene G-Protein fungieren.

Heterotrimeren G-Proteine können GTP und GDP binden, die GDP-gebundene Form ist inaktiv. Die Aktivierung des Rezeptors sorgt für den Austausch von GDP gegen GTP an der  $\alpha$ -Untereinheit des G-Proteins. Der G-Protein-Komplex wird durch die Bindung des GTP instabil. Als Folge ändert sich die Konformation des heterotrimeren G-Proteins und es kann in die  $\alpha$ - und die  $\beta\gamma$ -Untereinheit dissoziieren.  $\alpha$ - und  $\beta\gamma$ -Untereinheiten können nun verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aktivieren oder hemmen. Nach Aktivierung des G-Proteins durch einen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptor kommt es durch die  $\alpha$ -Untereinheit des G-Proteins zu einer Hemmung der Adenylatcyclase. Durch die Hemmung der Adenylatcyclase wird die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in cyclisches-Adenosinmonophosphat (cAMP) verhindert, und die intrazelluläre cAMP-Konzentration sinkt.

Die  $\beta\gamma$ -Untereinheit hemmt nach Aktivierung durch einen präsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptor die  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle vom N-Typ. Über die Reduktion der intrazellulären  $\text{Ca}$ -Konzentration erklären Scheinin et al. den inhibitorischen Effekt der präsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren auf die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt [Scheinin 2000]. Nach Aktivierung postsynaptischer  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren kommt es nach Dissoziation der  $\beta\gamma$ -Untereinheit zu einer Aktivierung der MAP-Kinase und so zu einer Aktivierung von  $\text{K}^+$ -Kanälen. Die erhöhte intrazelluläre  $\text{K}^+$ -Konzentration führt wiederum zu einer Hyperpolarisation der Zelle (Abb.10).

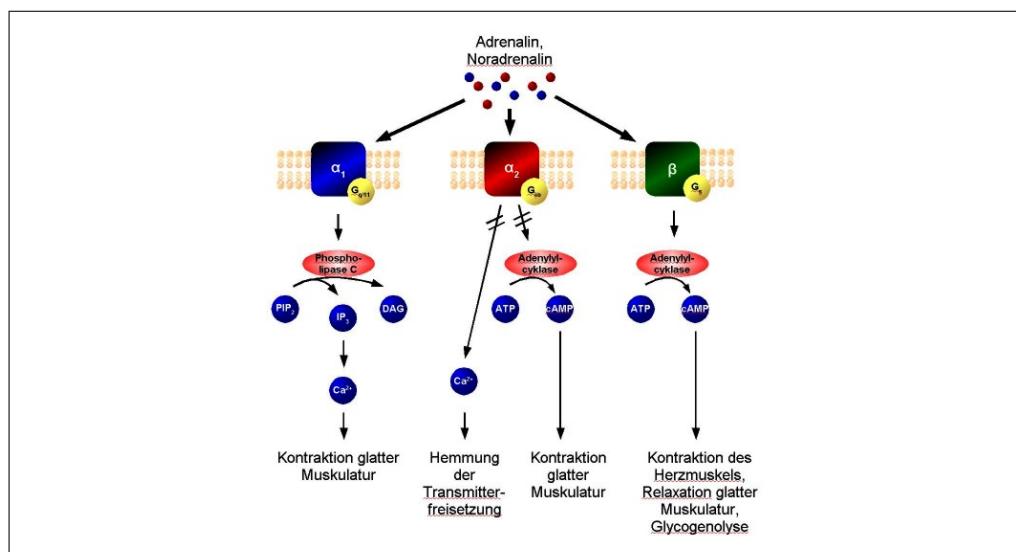


Abbildung 10:  
Intrazelluläre Signaltransduktion der Adrenozeptoren. Quelle: medlibrary.org/Alpha2-adrenergic agonist.

## 1.6 Fragestellung

Der dem postoperativen Shivering zugrunde liegende Mechanismus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Die Eigenschaft des Pethidins, weitaus effektiver als andere Opioide das postoperative Shivering zu unterbinden, wurde lange Zeit auf seine  $\kappa$ -Opiodrezeptor-Aktivität zurückgeführt [Kurz 1993]. Neuere Untersuchungen von Takada et al. zeigen allerdings, dass Pethidin darüber hinaus, ebenso wie der  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptoragonist Clonidin, auch ein potenter Agonist an den  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren ist [Takada 2002]. Es stellt sich somit die Frage, ob die spezielle Effektivität des Opioids Pethidin gegen das postoperative Shivering möglicherweise durch eine Interaktion mit  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren erklärt werden kann.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von Pethidin auf die Thermoregulation im Tiermodell (Maus) untersucht. Im Gegensatz zum Menschen nutzen die Mäuse sogenannte zitterfreie (non-shivering) Thermogenese (NST) als thermoregulatorische Antwort auf ein Absinken der Körpertemperatur [Himms-Hagen 1984].

Diese Arbeit untersucht daher die Wirkung von Pethidin auf die NST bei der Maus. Um eine mögliche Interaktion von Pethidin mit  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren bei der Thermoregulation zu untersuchen, wurde Atipamezol (Antisedan®) als ein spezifischer  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptorantagonist eingesetzt.



## 2 Methodik

### 2.1 Verwendete Medikamente

Pethidin (Dolantin®) gehört zur Gruppe der Phenylpiperidine. Neben der Therapie des Shivering wird vor allem die analgetische Potenz für die Therapie genutzt. Es wird postoperativ zur kurzfristigen Schmerzbehandlung vor allem nach Eingriffen im Viszeralbereich eingesetzt (Abb.11).

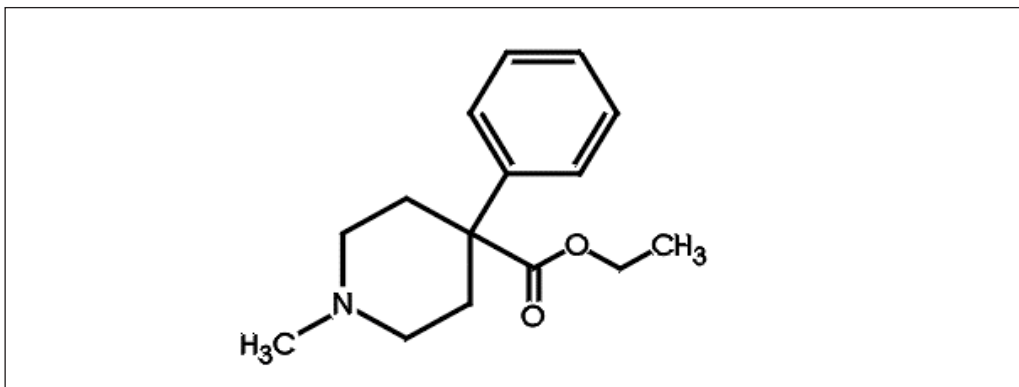


Abbildung 11:  
Pethidin (Dolantin®) 1-Methyl-4-phenyl-4-piperidincarbonsäureethylester, C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>.

Atipamezol (Antisedan®) gehört in die Wirkstoffklasse der  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptorantagonisten, und ist ein Imidazolderivat. Anwendung findet es vor allem in der Veterinärmedizin zur Antagonisierung von Kombinationsnarkosen mit  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoragonisten wie z.B. Medetomidin. Atipamezol ist ein hoch potenter, selektiver und spezifischer  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptorantagonist, der zentrale und periphere  $\alpha_2$ -Rezeptoren blockiert (Abb.12). Aufgrund dieser Eigenschaften kann Atipamezol als pharmakologisches Werkzeug zur Identifizierung von  $\alpha_2$ -adrenerg vermittelten Effekten angesehen werden [Haapalinna 1997].

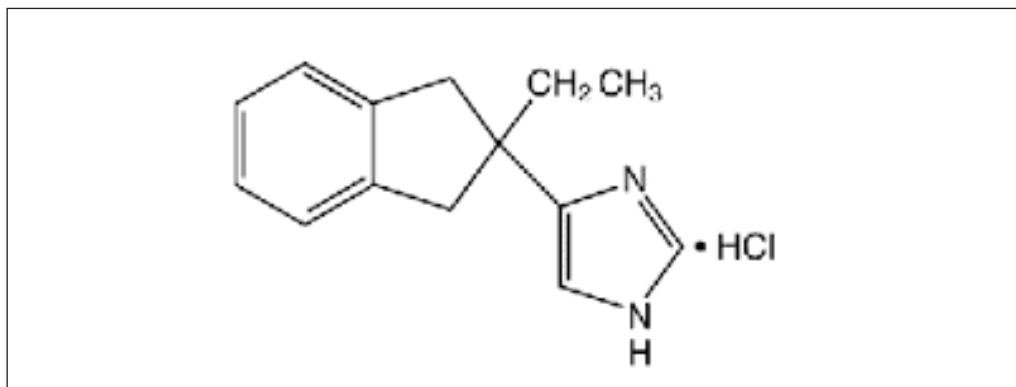


Abbildung 12:

Atipamezol (Antisedan®) 4-(2-Ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-1H-imidazol, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>.

## 2.2 Versuchsaufbau

Diese prospektive, kontrollierte und geblindete Studie wurde, nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission des Landes Schleswig-Holstein, an Mäusen (192S2/SvHsd) durchgeführt.

Um eine Beeinflussung der Körperkerntemperatur und Thermoregulation durch zyklische hormonelle Schwankungen auszuschließen, wurden alle Versuche ausschließlich an männlichen Tieren (28-40g Körpergewicht) durchgeführt. Alle Medikamente für die Studie wurden in einem Injektionsvolumen von  $0.1\text{ml} \times 10\text{g}^{-1}$  intraperitoneal (i.p.) mit einer 27G-Nadel injiziert. Dazu wurden die Tiere vor jeder Medikamentenapplikation mit einer Laborwaage gewogen.

Jeweils 5 Tiere wurden in Kunststoffkäfigen mit einer Größe von 28 x 44 cm gehalten. Den Tieren wurde 6 Wochen Zeit gegeben, sich an die neue Umgebung sowie den Versuchsaufbau zu gewöhnen. Dazu wurden die Mäuse mehrmals wöchentlich in den für die späteren Versuche verwendeten Kunststoffzylinder gesetzt. Zugang zu den Tieren hatten während der gesamten Zeit nur die wissenschaftlichen Mitarbeiter sowie die Versuchstierpfleger. Die Mäuse hatten während des gesamten Zeitraumes freien Zugang zu Futter und Wasser. Ein regelmäßiger Tag/Nacht-Rhythmus von 12 Stunden (6-18 Uhr mit Beleuchtung, 18-6 Uhr in Dunkelheit) wurde eingehalten. Alle Untersuchungen fanden nach der Gewöhnungsphase in der Zeit von 8 bis 16 Uhr statt. In den Nachtphasen waren die Tiere ungestört. Nach jedem Versuch hatten die Tiere mindestens 2 Wochen Zeit sich zu erholen, bevor die nächste Versuchsreihe durchgeführt wurde, um eine Akkumulation der Wirkstoffe im Körper zu vermeiden.

### 2.3 Studiengruppen

Die Studie bestand aus zwei Versuchsreihen. In der ersten Versuchsreihe wurde der Einfluss von Pethidin auf die Schwellentemperatur zur NST der Mäuse untersucht. Dafür wurden die Tiere in zwei Gruppen eingeteilt (Abb.13).

- Gruppe 1 (n=10): NaCl 0.9%
- Gruppe 2 (n=10): Pethidin (20 mg x kg<sup>-1</sup> i.p.)

Um eine mögliche Interaktion von Pethidin mit  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren zu untersuchen, wurde in einer zweiten Versuchsreihe 30 Minuten vor der Injektion von Pethidin respektive NaCl der selektive  $\alpha_2$ -adrenerge Rezeptorantagonist Atipamezol injiziert (Abb.13).

- Gruppe 3 (n= 10): -Atipamezol (2mg x kg<sup>-1</sup> i.p.) +NaCl 0,9%
- Gruppe 4 (n= 10): -Atipamezol (2mg x kg<sup>-1</sup> i.p.) +Pethidin (20 mg x kg<sup>-1</sup> i.p.)

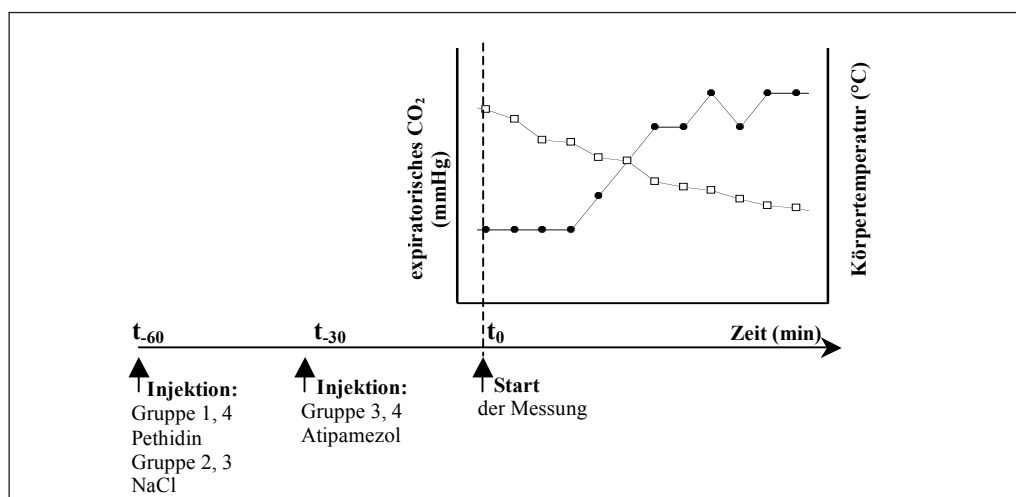


Abbildung 13:  
Versuchsaufbau: Zeitlicher Ablauf der Injektionen und Datenanalyse. (■ = expiratorisches CO<sub>2</sub> ; □ = Körperkerntemperatur in °C).

Alle Tiere wurden zweimal in einem blindeten cross-over-Design untersucht, und dienten somit als eigene Kontrolle. Jede Maus wurde so insgesamt vier mal untersucht.

### 2.4 Datenerfassung

Nach der ersten Injektion (t-60), wurden alle Tiere für 60 min in einen separaten Einzelkäfig gesetzt. Um ein mögliches, medikamentös induziertes, Auskühlen während dieser Zeit zu vermeiden, wurden die Tiere mittels einer Wärmelampe gewärmt. 60 min nach der Injektion von Pethidin (Gruppen 1 und 4) respektive NaCl (Gruppe 2 und 3) begannen die Messungen. Dazu wurde eine rektale Temperatursonde (Exacon-Asmuth; Minden, Deutschland) eingeführt und mittels Tape am Schwanz fixiert. Dann wurden die Tiere in einen gasdichten Plexi-

glaszylinder (Innendurchmesser: 4cm, Länge: 7cm) verbracht (Abb. 14). Der Plexiglaszylinder wurde mit einem konstanten Sauerstoff-flow von 200 ml/min durchströmt.

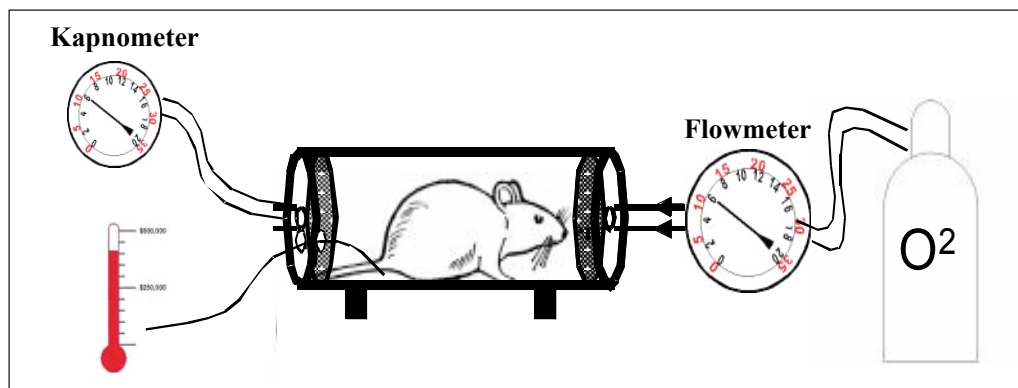


Abbildung 14:  
Versuchsaufbau: Ein gasdichter Kunststoffkolben wird mit einem konstanten Gasfluss von 200 ml O<sub>2</sub> / min durchströmt. Der CO<sub>2</sub>-Anteil im ausströmenden Gasgemisch wird mit einem Kapnometer kontinuierlich aufgezeichnet. Die Körpertemperatur wird rektal gemessen.

Der Sauerstoffgehalt im expiratorischen Gasgemisch lag so bei 92-96%. Der CO<sub>2</sub>-Gehalt des ausströmenden Gasgemisches wurde kontinuierlich durch ein Kapnometer (Capnomac; Datex, Helsinki, Finnland) aufgezeichnet. Die Körperkerntemperatur wurde über die rektale Temperatursonde mittels eines Thermometers (Sirecust; Siemens, Danvers, MA) ebenfalls kontinuierlich registriert.

Der Zeitpunkt, zu dem die gemessenen Werte für das expiratorische CO<sub>2</sub> einen konstanten Wert erreichten, wurde als t<sub>0</sub> definiert. Zur Provokation eines thermoregulatorischen Effektes wurden die Mäuse dann einer Ganzkörperkühlung unterzogen. Der Plexiglaszylinder mit der Maus wurde dazu in einer Wanne mit Eis umschichtet. Sinkt die Körpertemperatur in der Folge unter die untere Thermoregulationsschwelle, wird bei den Mäusen die NST ausgelöst. Dies wird durch einen sprunghaften Anstieg des CO<sub>2</sub>-Gehalt im expiratorischen Gasgemisch reflektiert.

Entsprechend den Untersuchungen von Sessler et al. an Ratten wird die Schwelle zur Thermoneogenese als die Temperatur definiert, bei deren Erreichen eine sprunghafte Erhöhung des expiratorischen CO<sub>2</sub> (mmHg) als Maß der gestiegenen Stoffwechselaktivität registriert werden kann.

Entscheidende Variable des Versuchsaufbaus war also die gemessene Körperkerntemperatur zum Zeitpunkt des CO<sub>2</sub>-Anstiegs im expiratorischen Atemgas (Abb. 15).

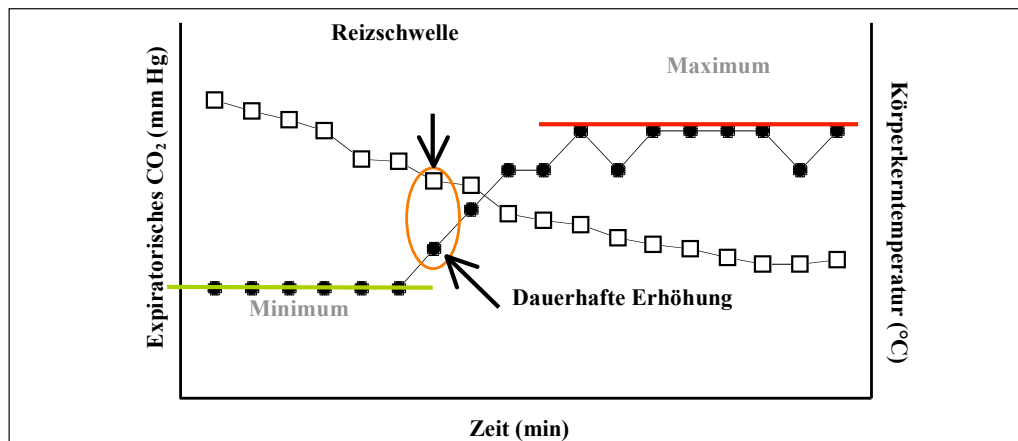


Abbildung 15:

Definition der Schwellentemperatur zur non-shivering Thermogenese. Körperkerntemperatur ( $\square$ ) und  $\text{CO}_2$ -Gehalt ( $\bullet$ ). Die Schwellentemperatur zur Thermogenese ist definiert als die gemessene Temperatur zum Zeitpunkt des ersten dauerhaften Anstiegs des expiratorischen  $\text{CO}_2$ . Die maximale Intensität der Thermogenese ist die Differenz der minimalen und maximalen expiratorischen  $\text{CO}_2$  Konzentration.

Der Versuch wurde beendet, wenn sich der  $\text{CO}_2$ -Gehalt des gemessenen expiratorischen Gasmisches nach einem erkennbaren Anstieg für 10 min auf einem Plateau hielt, oder wenn eine Temperatur von  $32^\circ\text{C}$  erreicht wurde. Nach Beendigung des Versuchs wurde das Tier zurück in den Käfig gesetzt.

Die Aufzeichnungen des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes des expiratorischen Gasmisches und der Körpertemperaturen wurden von drei geblindeten Beobachtern unabhängig voneinander ausgewertet, und die Schwellentemperatur zur Thermogenese bestimmt. Der Mittelwert dieser drei Analysen wurde als Thermoregulationsschwelle definiert.

Die Intensität der individuellen Thermogenese wurde definiert als der Quotient zwischen maximalem und minimalem  $\text{CO}_2$ -Plateau. (Abb. 15)

## 2.5 Statistik

Alle Daten werden dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die Auswertung erfolgte durch den t-Test für gepaarte Beobachtungen.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0.05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Thermoregulationsschwelle

Zu Beginn der Messung ( $t_0$ ) hatten die Tiere eine durchschnittliche Basaltemperatur von  $38,48^\circ\text{C}$  (Tab. 2).

Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Gruppe	NaCl	Pethidin	NaCl + Atipamezol	Pethidin + Atipamezol
Basaltemperatur	$38,6 \pm 0,5$	$38,2 \pm 0,8$	$38,5 \pm 0,3$	$38,6 \pm 0,3$

Tabelle 2:

Temperatur der Gruppen 1-4 ( $n=10$  pro Gruppe) zu Beginn der Messreihe ( $t_0$ ). Dargestellt in  $^\circ\text{C}$  als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Nach Injektion von NaCl (Gruppe 1) und NaCl + Atipamezol (Gruppe 3) lag die untere Thermoregulationsschwelle bei  $37,9^\circ\text{C}$ , (Gruppe 1) sowie bei  $37,8^\circ\text{C}$  (Gruppe 3). Die Injektion von Pethidin (Gruppe 2) führte zu einer signifikanten Reduktion der Thermoregulationsschwelle auf  $36,6^\circ\text{C}$  ( $p<0.01$ ) vs. Gruppe 1 und 3 (Tab. 3).

Gruppe	NaCl	Pethidin	NaCl + Atipamezol	Pethidin + Atipamezol
Thermoregulationsschwelle	$37,9 \pm 0,6$	$36,6 \pm 0,7$	$37,8 \pm 0,4$	$37,7 \pm 0,6$

Tabelle 3:

Untere Thermoregulationsschwelle in  $^\circ\text{C}$ , dargestellt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Die gleichzeitige Injektion von Atipamezol und Pethidin (Gruppe 4) führte zu einer Restitution der Thermoregulationsschwelle auf  $37,7^\circ\text{C}$  ( $p<0.05$  vs. Gruppe 2) (Abb. 16).

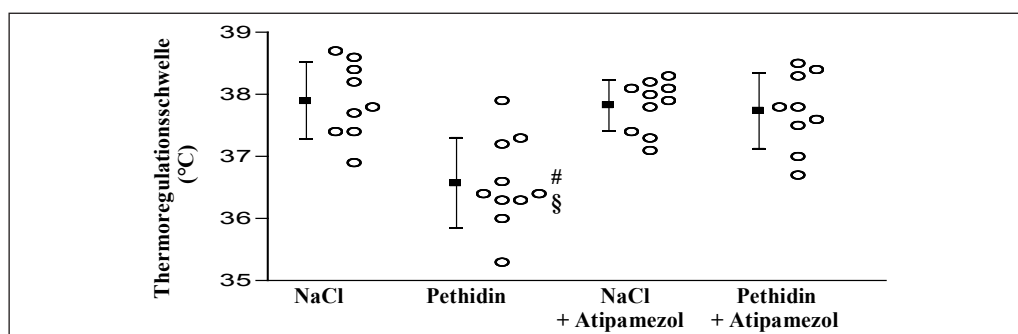


Abbildung 16:

Schwellentemperatur in  $^\circ\text{C}$  zur NST nach Injektion von NaCl (Gruppe 1,  $n=10$ ), Pethidin (Gruppe 2,  $n=10$ ), Atipamezol+ Nacl (Gruppe 3,  $n=10$ ) und Atipamezol+ Pethidin (Gruppe 4,  $n=10$ ) in  $^\circ\text{C}$ . Dargestellt als Einzelwerte sowie Mittelwert  $\pm$  SD.

### 3.2 Intensität des Shivering

Die maximale Intensität der NST, definiert als Quotient zwischen dem maximalen und minimalen CO<sub>2</sub>-Plateau zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ) (Tab. 4; Abb.17).

Gruppe	NaCl	Pethidin	NaCl + Atipamezol	Pethidin + Atipamezol
Intensität des Shivering	2,5 ± 0,6	2,8 ± 0,5	2,4 ± 1,0	2,7 ± 0,4

Tabelle 4:  
Maximale Intensität des postoperativen Shivering. Dargestellt als Einzelwert ± Standardabweichung.

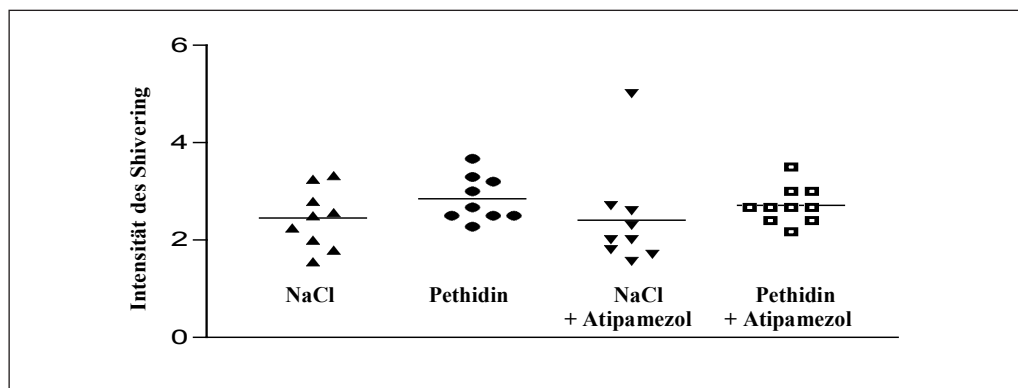


Abbildung 17:  
Intensität der Thermoregulation nach Injektion von NaCl (▲), Pethidin (•), NaCl + Atipamezol (▼) und Pethidin + Atipamezol (◻) als Anstieg der expiratorischen Co<sub>2</sub>-Konzentration. Dargestellt als Mittelwert und Einzelwerte.

## 4 Diskussion

Das Shivering (postoperatives Kältezittern) stellt eine häufige Komplikation in der postoperativen Phase dar, die sich als ein vom Patienten nicht beeinflussbares Zittern der Extremitäten-, Stamm- und Gesichtsmuskulatur äußert und zum Teil mit einem starken Kältegefühl einhergeht. Die Inzidenz liegt zwischen 5 und 65% nach Allgemeinanästhesie und bei etwa 30% nach Epiduralanästhesie [Crossley 1992; Sessler 1990].

Shivering stellt einen potenten Mechanismus des Körpers zur Thermogenese dar und kann die Wärmeproduktion um bis zu 600% über den Basalwert steigern [Giesbrecht 1994]. Unter physiologischen Bedingungen stellt es die Reaktion des Körpers auf ein Absinken der Körpertemperatur unter einen Sollwert im Sinne eines biologischen Regelkreises da. Beim postoperativen Shivering hingegen sind die Kontroll- und Regelmechanismen dieses Systems gestört.

### 4.1 Therapie des Shivering

Basierend auf der Thermoregulationstherapie beruhen Prävention und Therapie des postoperativen Shivering heute meist auf physikalischen Maßnahmen. Das vorrangige Ziel ist die Vermeidung einer prä-, intra- und postoperativen Hypothermie des Patienten. Die effektivste Maßnahme ist die Verwendung konvektiver Wärmesysteme in der perioperativen Phase. Weiterhin können OP-Raumluft, Inhalationsluft und Infusionslösungen erwärmt werden. Eine perioperative Hypothermie kann so meist vermieden oder verringert werden [Kurz 2003]. Kommt es trotz der genannten präventiven Maßnahmen zu einer perioperativen Hypothermie und in Folge dessen zum postoperativen Shivering, kann der Einsatz von Medikamenten unerlässlich sein.

Ein häufig verwendetes Arzneimittel zur Vermeidung von Shivering ist das ursprünglich als Antihypertensivum zugelassene Clonidin (Catapresan®). Clonidin ist ein  $\alpha_2$ -adrenerger Rezeptoragonist mit analgetischen und sedierenden Eigenschaften, der seit den 1980er Jahren zunehmend als Supplementierung in der Anästhesie verwendet wird. Seine Wirkung, die Inzidenz des Shivering zu senken, entfaltet sich am besten, wenn es als Prämedikation oder zu Operationsbeginn verabreicht wird. Studien zeigen, dass eine Dosierung von 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht i.v. Inzidenz, Schwere und Dauer des postoperativen Shivering signifikant reduziert [Vanderstappen 1996]. Als Nebenwirkungen können Bradykardie, Hypotension und Sedation auftreten [Stoen 1990]. Clonidin zeigt eine dämpfende Wirkung auf das sympathische Nervensystem und kann somit überschießende sympathikoadrenerge Stressreaktionen mit nachteiligen vegetativ-hämodynamischen Folgen wie Blutdruckanstieg und Tachykardie unterdrücken.



Piritramid (Dipidolor®) und Tramadol (Tramal®, Tramadolor®), beides synthetische Opioidanalgetika (0.7 bzw. 0.1-fache Wirkstärke von Morphin) bewirken eine mäßige bis geringe Abnahme der Inzidenz des Shivering. Opioide wie Morphin oder Fentanyl scheinen hingegen keinen Einfluss auf das Shivering zu haben [Pauca 1984; De Witte 1998].

In Studien aus jüngerer Zeit hat sich das Antiemetikum Ondansetron (Zofran®), ein 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist (Serotonin-Rezeptor-Antagonist), als effektiv für die Therapie gezeigt [Powell 2000]. Hier wird eine Inhibition der Thermoregulation auf Ebene des Hypothalamus als Wirkweise vermutet.

Das neben Clonidin zurzeit am häufigsten verwendete Mittel zur Therapie des Shivering ist das synthetische Opioid Pethidin (Dolantin®), das routinemäßig zur Unterdrückung des postoperativen Shivering eingesetzt wird. Die diesbezügliche Wirksamkeit von Pethidin wurde in mehreren Studien belegt [Ikeda 1997; Alfonsi 1998; Leander 1980].

Bereits ab einer Dosis von 25 mg wird hier ein therapeutischer Effekt zur Unterdrückung des postoperativen Shivering erzielt [Clabon 1980].

Pethidin ist ein kombinierter  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptor-Agonist [Kurz 1993] (0.1-0.2-fache Morphinpotenz). Neben dieser Affinität zu den  $\kappa$ - und  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren besitzt es auch verschiedene stark ausgeprägte Affinitäten zu anderen Rezeptorsystemen wie zu den Dopaminrezeptoren [Izenwasser 1996] und N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren [Ebert 1995, 1998; Yamakura 1999]. Mit seiner Wirkung auf das Summenaktionspotential des Nervs (verminderte Natriumleitfähigkeit) verfügt Pethidin auch über eine lokalanästhetische Wirkung an der peripheren Nervenmembran [Wagner 1999]. Zusätzlich zum analgetischen Effekt hemmt Pethidin als Noradrenalin-reuptake-Inhibitor im ZNS die Wiederaufnahme von Noradrenalin an den Nervenendigungen [Carlsson 1969; Carmichel 1973; Montel 1974] und zeigt auch eine gewisse anticholinerge Wirkung [Hustveit 1993; 1994]. Pethidin eignet sich zur Schmerzbehandlung bei Patienten mit postoperativen mittelstarken bis starken akuten oder prolongierten Schmerzen, insbesondere nach Eingriffen im Viszeralbereich. Die analgetische Wirkung von Pethidin ist etwa 5 bis 10fach schwächer als die von Morphin. Nach i.v., i.m.- oder s.c.-Injektion wird es rasch resorbiert und bindet sich zu 37 bis 73% an Plasmaproteine. Die maximale analgetische Wirkung wird 3 bis 10 Minuten nach einer i.v.-Injektion, 20 bis 40 Minuten nach einer i.m.-Verabreichung und 30 bis 60 Minuten nach einer s.c.-Applikation erreicht. Pethidin entfaltet seine ausgeprägte analgetische Wirkung sowohl über die auf verschiedenen Ebenen im ZNS liegenden als auch über die an verschiedenen peripheren Organen lokalisierten Opiat-Rezeptoren.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3,2 bis 8 Stunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 3 bis 4 L/kg Körpergewicht. Pethidin wird nur zu einem geringen Anteil (etwa 5 Prozent) unverändert ausgeschieden. Der Abbau erfolgt hauptsächlich durch N-Demethylierung. Der Hauptmetabolit ist Norpethidin, das pharmakologisch noch aktiv ist und ebenfalls analgetisch wirkt. Nach Konjugation erfolgt die renale Ausscheidung. Bei Nierenfunktionsstörungen kann es zu einer Kumulation von Norpethidin kommen, die schwere Nebenwirkungen (Krampfanfälle) verursachen kann.

Die möglichen Nebenwirkungen des Pethidin entsprechen denen aller Opiate, jedoch in deutlich abgeschwächter Form. Es gehören hierzu z.B. Obstipation, Übelkeit, Harnverhalt, Bradykardie und Bradypnoe. Pethidin kann auch zu psychischen Nebenwirkungen führen (Stimmungsveränderungen bzw. Veränderungen der kognitiven und sensorischen Leistungsfähigkeit). Das Abhängigkeitspotential ist geringer als das von Morphin, eine physische Abhängigkeit tritt oft erst nach 2 bis 3 Wochen ein.

Pethidin ist ein kompetitiver Opioid-Rezeptor-Agonist. Es hat hohe Affinität zu  $\mu$ -Rezeptoren und eine geringe Affinität zu  $\kappa$ -Rezeptoren. Es wurde lange vermutet, dass die Wirksamkeit von Pethidin zur Unterdrückung des postoperativen Shiverings auf seiner Affinität zu  $\kappa$ -Rezeptoren beruht. Dieser Theorie widerspricht jedoch die prinzipielle Wirksamkeit von Alfentanil (Rapifen®), eines selektiven  $\mu$ -Agonisten auf das Shivering. Allerdings zeigte Alfentanil nur eine kurzfristige Wirksamkeit und eine erhöhte Reshivering-Rate [Lyons 1995]. Auch die reinen  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten wie Morphin und Fentanyl zeigen im Vergleich zum Placebo eine Verringerung der Inzidenz des Shivering [Liem 1974; Liu 1991; Shehabi 1990]. Diese Wirkung ist allerdings so gering ausgeprägt, dass diese Opiode in der Praxis keine Anwendung finden. Je größer die Affinität eines Opioids zu den  $\mu$ -Rezeptoren ist, desto geringer scheint seine Effektivität in der Therapie des postoperativen Shiverings zu sein. Allerdings konnten Terasako et al. zeigen, dass der Einsatz von Pentazocin (ein Opioid mit im Vergleich zu Pethidin höherer  $\kappa$ -Rezeptor-Affinität) die Inzidenz des Shivering nicht reduzieren kann [Terasako 2000]. Kurz et al. zeigten mit Hilfe von Naloxon (Narcanti®), einem Opioidrezeptor-Blocker, der abhängig von der Dosierung sowohl  $\mu$ -als auch  $\kappa$ -Opioidrezeptoren blockiert, dass auch hohe Dosierungen, die sowohl die  $\mu$ -wie auch die  $\kappa$ -Opioidrezeptoren blockieren die Wirkung von Pethidin trotz blockierter Opioid-Rezeptoren nicht vollständig aufheben kann [Kurz 1993]. Das ist möglicherweise auf eine inkomplette Blockade durch das Naloxon zurückzuführen, oder die Wirkung von Pethidin wird nicht ausschließlich über die Opioid-Rezeptoren vermittelt.

Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen von Takada et al. über die Wirkungsweise des Pethidins unterstützten diese Theorie. So konnten Takada et al. zeigen, dass Pethidin ebenfalls eine Affinität zu  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren aufweist. [Takada 2002] Diesen Untersuchungen zufolge interagiert Pethidin mit allen drei Subtypen ( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  und  $\alpha_2C$ ) des  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptors. Dabei war die Affinität zu den  $\alpha_2B$ -Subtypen am stärksten, zu den  $\alpha_2A$ -Subtypen hingegen am schwächsten ausgeprägt. Die Wirksamkeit von Pethidin als Agonist zeigte sich als vergleichbar mit der Wirksamkeit des stark selektiven  $\alpha_2$ -Rezeptor Agonisten Dexmedetomidin. Seine agonistische Wirkung konnte von einem  $\alpha_2$ -Rezeptor Antagonisten blockiert werden.

Diese Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass der Effekt von Pethidin hinsichtlich der Unterdrückung des postoperativen Shivering analog zu dem Effekt von Clonidin über die  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren vermittelt werden könnte. Bestärkt wird diese Theorie durch die Beobachtungen von Doufas et al., die an Probanden zeigen konnte, dass Pethidin und der  $\alpha_2$ -Rezeptor-Agonist Dexmedetomidin eine additive Reduktion des Shivering bewirkt [Doufas 2003].

## 4.2 Das Tiermodell

Im Gegensatz zum erwachsenen Menschen sind Mäuse nicht in der Lage, die Muskulatur zur aktiven Thermogenese zu nutzen. Sie sind alleine auf die metabolische Thermogenese angewiesen. Sie frieren ohne zu zittern [Sessler 1997]. Die Notwendigkeit der zitterfreien oder adaptiven Thermogenese (NST) besteht für Lebewesen, deren Körpertemperatur unterhalb einer kritischen Außentemperatur nicht mehr allein durch die eigene Stoffwechselwärme aufrechterhalten werden kann. Dieses trifft für Kleinsäuger, Winterschläfer und Neugeborene zu [Himmis-Hagen 1984]. Wesentliche Voraussetzung für die adaptive Thermogenese ist das braune Fettgewebe (Brown Adipose Tissue, BAT). Im Gegensatz zum weißen Fettgewebe (White Adipose Tissue, WAT), das zur Mobilisierung von gespeicherten Lipiden zwecks Energiegewinnung bei Nahrungsmangel oder hohem Energiebedarf dient, ist im BAT die mitochondriale Oxidation von Fettsäuren nicht ausschließlich an die Bildung von ATP als Energieträger gekoppelt, sondern kann vielmehr entkoppelt werden und direkt für die Wärmegewinnung genutzt werden [Klaus 2004; Nicholls 1984].

Die adaptive Thermogenese wird durch das zentrale Nervensystem gesteuert. Bei der Verarbeitung des Kältestimulus sind wahrscheinlich ebenfalls Regionen im Hypothalamus beteiligt, die über eine Kopplung an sympathische Prämotorneuronen auf thermoregulatorische und metabolische Signale reagieren. Die Signale werden an die sympathischen Rückenmarksner-

ven geleitet, welche die thermogenetische Aktivität des BAT kontrollieren [Morrison 2004]. In den Mitochondrien des BAT entkoppelt das uncoupling-protein-1 (UCP1) den Einstrom von H<sup>+</sup>-Ionen von der ATP-Synthese. Als integrales Membranprotein der mitochondrialen Membran ermöglicht UCP1 so den Protonen unter Umgehung der ATP-Synthese den Rückweg in die mitochondriale Matrix. Die gespeicherte Energie wird somit frei [Nicholls 1999]. Menschen besitzen als Neugeborene relativ viel BAT, da sie aufgrund des ungünstigeren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Körpermasse auf eine adaptive Thermogenese angewiesen sind. Bei ihnen liegt das BAT, das auf etwa 2 bis 5% des Körpergewichts geschätzt wird, interscapular am Nacken, in kleinen Teilen hinter dem Sternum und rund um die Wirbelsäule und die Nieren. Eine erhöhte Sauerstoffaufnahme versetzt sie so in die Lage, durch NST Wärme zu erzeugen [Astrup 1998]. Insbesondere in den ersten Lebenswochen trägt das BAT mit dazu bei, den Wärmehaushalt zu stabilisieren. Im Lauf des ersten Lebensjahres bildet sich beim Menschen das BAT immer stärker zurück. Beim Erwachsenen finden sich nur noch Reste, die vorwiegend perirenal und interscapular angesiedelt sind.

#### 4.3. Grenzen des Modells

Es liegen aber auch Studien vor, die auf einen fehlenden Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und der Inzidenz des postoperativen Shivering verweisen. So trat auch bei Patienten Shivering auf, die während der Operation und Narkose gewärmt wurden und normotherm blieben [De Witte 2002].

Horn et al. konnten in ihrer Studie mit 120 Patienten den Einfluss der Körperkerntemperatur auf die Inzidenz des Shivering zeigen. 11 Patienten reagierten intraoperativ mit einer peripheren Vasodilatation und nicht wie erwartet mit einer Vasokonstriktion, die einer physiologischen, thermoregulatorischen Reaktion zur Verringerung des äußeren Wärmeflusses entsprechen würde. Diese 11 Patienten, die einen Anteil von 15% der aktiv gewärmten Patienten darstellten, zeigten also ein postoperatives Shivering, das nicht durch eine Thermoregulation erklärt werden kann [Horn 1998].

Es scheint also neben einem thermoregulatorisch induzierten Shivering, das mit wärmeerhaltenden Maßnahmen verhindert werden kann, noch eine weitere Variante des postoperativen Shivering zu geben:

Nicht thermoregulatorisch induziertes Shivering, das auch unter perioperativer Normothermie auftritt, mit wärmeerhaltenden Maßnahmen nicht verhindert werden kann, und durch die Thermoregulationstheorie nicht erklärt werden kann. Die pathophysiologischen Mechanismen dieses „nicht-thermoregulatorischen Shivering“ sind ungeklärt und werden mit dem

hier untersuchten tierexperimentellen Modell zur Thermoregulation nicht erfasst. Bisherige Untersuchungen legen allerdings den Schluss nahe, dass das postoperative Shivering überwiegend ein thermoregulatorisches Shivering ist, also durch eine perioperative Hypothermie induziert wird.

#### 4.4 Eigene Studienergebnisse im Tiermodell

Die Kernaussagen dieser Arbeit sind:

1. Pethidin senkt die Schwellentemperatur zur NST bei Mäusen.
2. Dieser Effekt kann durch eine Blockade der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren aufgehoben werden.
3. Daraus folgt, dass Pethidin die Thermoregulation über eine Interaktion mit  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren inhibiert.
4. Die maximale Intensität der NST wird durch Pethidin nicht beeinflusst.

Um eine Interaktion von Pethidin mit  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit Atipamezol (Antisedan®) eingesetzt.

Atipamezol ist ein spezifischer  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonist, der an alle  $\alpha_2$ -Subtypen mit ähnlicher Affinität bindet [Haapalinna 1997]. Zu anderen Rezeptorsystemen des peripheren und zentralen Nervensystems zeigt Atipamezol keine Affinität. Somit kann Atipamezol als geeignetes pharmakologisches Werkzeug zur Identifizierung  $\alpha_2$ -adrenerg vermittelter Effekte angesehen werden.

Mit der Injektion von Pethidin wurde die Schwellentemperatur zur NST bei den Versuchstieren (Gruppe 1) um durchschnittlich  $1,3^\circ\text{C}$  gesenkt. Diese Absenkung der Schwellentemperatur war signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 2).

Die zusätzliche Injektion von Atipamezol hob die Wirkung von Pethidin auf die Schwellentemperatur zur NST bei Mäusen auf. Die thermoregulatorischen Schwellentemperaturen zur Thermogenese zeigten in Gruppe 2 (NaCl), Gruppe 3 (Atipamezol plus Pethidin) und Gruppe 4 (Atipamezol plus NaCl) ähnliche Werte.

Atipamezol selbst hat keinen Einfluss auf die Thermoregulation der Mäuse, hebt jedoch den Effekt von Pethidin auf die Thermogenese auf und verhindert so das Absinken der Trigger-temperatur zur non-shivering Thermogenese.

Auf die maximale Intensität der NST hatte die Injektion von Pethidin keinen Einfluss. So zeigten sich zwischen den Gruppen 1, 2, 3 und 4 keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.5 Grenzen des Studiendesigns

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie beinhaltet gewisse Limitierungen bezüglich des Studiendesigns, die sich auf die Aussagekraft der Ergebnisse auswirken könnten:

- Die Arbeit basiert auf einer relativ kleinen Anzahl von Tieren (n=10/Gruppe). Daher können geringere Unterschiede zwischen den Gruppen, denen Pethidin plus Atipamezol bzw. NaCl plus Atipamezol appliziert wurde, unter Umständen verborgen geblieben sein. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise weitere Rezeptoren eine Rolle in der NST spielen. Vorhergehende Untersuchungen weisen zum Beispiel auf eine Beteiligung von Opioidrezeptoren am Mechanismus der Temperaturregulation hin. Neben den Interaktionen mit Opioid-Rezeptoren und  $\alpha$ -Adrenorezeptoren könnten auch weitere Eigenschaften des Pethidins wie zum Beispiel lokalanästhetische Eigenschaften und die anticholinerge Wirkung eine Rolle spielen.
- Aufgrund der sedierenden Effekte von Pethidin auch auf die Versuchstiere, war eine Untersuchung durch geblindete Untersucher unmöglich. Um dennoch die Verblindung zu gewährleisten, erfolgte die Auswertung der CO<sub>2</sub>-Kurve durch geblindete Mitarbeiter, die unabhängig voneinander die untere Schwellentemperatur zur Thermoneogenese bestimmten. Aus diesen drei Werten wurde jeweils das arithmetische Mittel für die Auswertung verwendet.
- Generell darf nicht unerwähnt bleiben, dass Studien im Tiermodell nicht vorbehaltlos auf den Menschen übertragen werden können. Im Gegensatz zum Menschen nutzen Nagetiere die NST als primäre Quelle zur Thermoneogenese. Diese Möglichkeit haben Menschen nur in den ersten Lebensmonaten. Das zur NST nötige braune Fettgewebe findet sich beim erwachsenen Menschen nicht (mehr).

#### 4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die untere Schwellentemperatur zur NST durch die Behandlung mit Pethidin bei Mäusen signifikant gesenkt wird. Dieser Effekt von Pethidin auf die NST kann durch die Blockade der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren mit Atipamezol, einem  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Blocker, aufgehoben werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie, dass die medikamentöse Therapie des postoperativen Shivering über eine Stimulation des adrenergen Systems durch  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren funktioniert.

Auf die maximale Intensität der NST bei Mäusen hat die Behandlung mit Pethidin keinen Einfluss.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht die Frage, über welche Mechanismen und Rezeptorsysteme Pethidin (Dolantin®) das Auftreten von unwillkürlichen Muskelkontraktionen (Shivering) nach operativen Eingriffen unter Narkose beeinflusst.

Shivering stellt unter normalen Bedingungen eine wichtige physiologische Reaktion des Körpers auf ein Absinken der Körpertemperatur dar (Hypothermie). Säugetiere wie der Mensch sind homoiotherm, sie sind auf eine konstante gleichbleibende Körperkerntemperatur angewiesen. Um die Homöostase der Körperkerntemperatur zu gewährleisten, wird bei Säugtieren der gemessene Wert aus den Thermorezeptoren im Sinne eines biologischen Regelkreises kontinuierlich mit einem Sollwert verglichen. Beim Menschen beträgt dieser Sollwert im Mittel 37°C. Toleriert wird lediglich ein Abweichen von  $\pm 0,3^\circ\text{C}$  vom Sollwert. Verlässt die gemessene Temperatur diesen engen Bereich, beginnt der Körper durch verschiedene thermoregulatorische Steuerungsmechanismen die Körperkerntemperatur so zu verändern, dass der thermoregulatorische Neutralbereich wieder erreicht wird. Als Reaktion auf ein Unterschreiten der unteren Regulationsschwelle, einer Hypothermie, reagiert der Körper mit einer Piloerektion und einer Vasokonstriktion der Hautgefäße, um einen weiteren Energieverlust zu reduzieren. Um aktiv Wärmeenergie zu produzieren, kommt es zu rhythmischen Muskelkontraktionen, dem Shivering.

Neben der Hypothermie als physiologischer Ursache des Shivering, wird dieses Phänomen jedoch auch bei Patienten nach Operationen unter Vollnarkose beobachtet, deren Körpertemperaturen die normalerweise tolerierten Temperaturen nicht unterschritten haben. Diese Störung der Thermostase ist eine der häufigsten unerwünschten postoperativen Komplikationen. Postoperatives Shivering kann für Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen potentiell lebensbedrohliche Folgen haben, und wird von allen Betroffenen als sehr unangenehm empfunden.

Verschiedene Medikamente werden zur Behandlung dieser Komplikationen eingesetzt.

Neben Clonidin ist Pethidin (Dolantin®) das am häufigsten eingesetzte Medikament gegen das postoperative Shivering. Pethidin gehört zur Reihe der Phenylpiperidine und ist ein kombinierter  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptor-Agonist. Bisherige Untersuchungen gingen davon aus, dass der Effekt zur Unterdrückung des Shivering über diese Rezeptoren vermittelt wird. Allerdings zeigen andere potente  $\mu$ - und  $\kappa$ -Rezeptor-Agonisten nur eine sehr begrenzte Wirkung, und haben keinerlei therapeutische Bedeutung.

Bekannt ist, dass Pethidin neben der Affinität zu den Opioid-Rezeptoren auch verschieden stark ausgeprägte Affinitäten zu anderen Rezeptoren wie z.B. Dopaminrezeptoren, N-methyl-D-



Aspartat-Rezeptoren, und nach neueren Untersuchungen auch zu den  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren besitzt. Clonidin wiederum ist ebenfalls ein potenter  $\alpha_2$ -Agonist und zeigt eine ausgesprochen gute Wirkung zur Therapie des postoperativen Shivering.

Diese Erkenntnis und die Theorie, dass die Wirkung von Pethidin zur Unterdrückung des Shivering über  $\alpha_2$ -Rezeptoren vermittelt werden könnte, soll mit der vorliegenden Arbeit überprüft werden:

- Hat die Behandlung mit Pethidin einen Einfluss auf die Schwellentemperatur zur non-shivering-Thermogenese bei Mäusen?
- Wie beeinflusst die Blockade der  $\alpha_2$ -Rezeptoren die Wirkung des Pethidins?
- Hat die Behandlung mit Pethidin einen Einfluss auf die Intensität des Shivering?

Um diese Fragen zu beantworten, wurden in einem Tiermodell insgesamt 10 Mäuse in einem cross-over-Design untersucht und der medikamentöse Einfluss auf die Temperaturschwelle, bei deren Unterschreitung die Thermoneogenese einsetzt, verglichen.

Mäuse zeigen im Gegensatz zum Menschen kein Shivering, sondern nutzen die Fähigkeit der Oxydation von braunem Fettgewebe zur Thermogenese (non-shivering-thermogenesis, NNT). Zur Messung der NNT wurden sie in einen gasdichten Behälter gesetzt. Während die Mäuse gekühlt wurden, um die thermoregulatorische Schwellentemperatur zu bestimmen, wurde der expiratorische  $\text{CO}_2$ -Anteil kontinuierlich gemessen, und die Steigerung der Stoffwechselaktivität bei beginnender Thermoneogenese als Anstieg der  $\text{CO}_2$  Emission erfasst. Die Medikamente wurden den Mäusen in den 4 Gruppen à 10 Tieren 60 Minuten vor dem Einbringen in den Versuchsaufbau intraperitoneal injiziert:

Gruppe 1 NaCl

Gruppe 2 Pethidin ( $20 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$  i.p.)

Gruppe 3 Atipamezol ( $2 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$  i.p.)

Gruppe 4 Atipamezol ( $2 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$  i.p.) + Pethidin ( $20 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$  i.p.)

Die Schwellentemperatur zur non-shivering-thermogenese (NST) lag in der Kontrollgruppe (Gruppe 1) nach Injektion von NaCl bei  $37,9^\circ\text{C}$ . Die Tiere der Gruppe 2 zeigten nach der Injektion von Pethidin eine Erniedrigung dieser Thermoregulationsschwelle auf  $36,6^\circ\text{C}$  ( $p < 0.01$  vs. Gruppe 1 und 3). Die Schwellentemperatur der Gruppe 3 nach der Injektion von Atipamezol und Pethidin betrug  $37,8^\circ\text{C}$ . Die Thermoregulationsschwelle der Gruppe 4 lag bei  $37,8^\circ\text{C}$  ( $p < 0.05$  vs. Gruppe 2). Die maximale Intensität des Shivering wurde durch die Behandlung mit Pethidin nicht beeinflusst ( $p > 0.05$ ). Die Inhibition der Thermoregulation bei Mäusen durch Pethidin scheint somit über eine Interaktion mit  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren vermittelt zu werden.

---

## 6 Anhang

### 6.1 Abbildungen

Abbildung 1 EMG-Muster

Abbildung 2 Hypothalamus mit seinen Kernen

Abbildung 3 Isothermen des ruhenden, unbedeckten Menschen

Abbildung 4 Phasen der Hypothermie

Abbildung 5 Formen der Wärmeabgabe

Abbildung 6 Thermoregulatorischer Neutralbereich

Abbildung 7 RGT-Regel nach van 't Hoff

Abbildung 8 Sympathikus und Parasympathikus

Abbildung 9 Strukturmodell eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors

Abbildung 10 Intrazelluläre Signaltransduktion der Adrenozeptoren

Abbildung 11 Pethidin (Dolantin®)

Abbildung 12 Atipamezol (Antisedan®)

Abbildung 13 Versuchsaufbau

Abbildung 14 Versuchsaufbau II

Abbildung 15 Definition der Schwellentemperatur

Abbildung 16 Schwellentemperatur zur NST

Abbildung 17 Erhöhung des expiratorischen CO<sub>2</sub>

### 6.2 Tabellen

Tabelle 1 ASA-Schema

Tabelle 2 Basale Körpertemperatur der Gruppen 1-4

Tabelle 3 Untere Thermoregulationsschwelle der Gruppen 1-4

Tabelle 4 Maximale Intensität des Shivering der Gruppen 1-4

### 6.3 Literatur

- Alfonsi P, Hongnat JM, Lebrault C, Chauvin M. The effects of pethidine, fentanyl and lignocaine on postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1995; 50: 214-7
- Alfonsi P, Sessler DI, Du Manoir B. The effects of meperidine and sufentanil on the shivering threshold in postoperative patients. *Anesthesiology*. 1998 Jul;89(1):43-8.
- 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; 83: 1205-1211
- Astrup A, Hansen DL, Lundsgaard C et al., Sibutramine and energy balance, *International Journal of Obesity* 1998; Supplement 1: 30-35
- Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C (1968) Factors influencing arterial PO<sub>2</sub> during recovery from block height. *Anesthesiology* 84:1327-1331
- Buggy DJ, Crossley AWA, Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and postanaesthetic shivering, *British Journal of Anaesthesia* 2000, 84(5): 615-628
- Bylund, D. B., Bond, R. A., Clarke, D. E., Eikenburg, D. C., Hieble, J. P., Langer, S. Z., Lefkowitz, R. J., Minneman, K. P., Molinoff, P. B., Ruffolo, R. R., Strosberg, A. D., & Trendelenburg, U. G. (1998). Adrenoceptors. *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification* ( pp. 58–74). London: IUPHAR.
- Carlsson A, Lindqvist M: Central and peripheral monoaminergic membrane-pump blockade by some addictive analgesics and antihistamines. *J Pharm Pharmacol* 1969; 21: 460-4
- Carmichael FJ, Israel Y: In vitro inhibitory effects of narcotic analgesics and other psychotropic drugs on the active uptake of norepinephrine in mouse brain tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 186: 253-60
- Cheong KF, Low TC. Propofol and postanaesthetic shivering. *Anaesthesia*. Ikeda T, Kurz A, Sessler DI. The effect of opioids on thermoregulatory responses in humans and the special antishivering action of meperidine. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Mar 15;813:792-8.
- Ciofolo MJ, Clergue F, Devilliers C, et al. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 737-41.
- Clayton LE, Hirsch RA, Meperidine arrests postanesthesia shivering, *Anesthesiology* 1980; 53 (Suppl): 180
- Crossley AWA, Six months of shivering in a district general hospital, *Anaesthesia* 1992, 47 (10): 845-848
- De Witte J, Sessler D, Perioperative Shivering, *Physiology and pharmacology. Anesthesiology* 2002; 96: 476-84

- De Witte JL, Kim JS, Sessler DI et al., Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds, *Anesthesia and Analgesia* 1998; 87(1): 173-179
- Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991; 67 (4): 397-401
- Dicker A, Ohlson KB, Johnson L, et al. Halothane selectively inhibits nonshivering thermogenesis: possible implications for thermoregulation during anesthesia of infants. *Anesthesiology* 1995; 82: 491-501.
- Docherty JR Subtypes of functional  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. 1998, *Eur J Pharmacol* 361: 1-15.
- Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003; 34: 1218-23.
- Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P: Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 1995; 187: 165-8
- Ebert B, Thorkildsen C, Andersen S, Christrup LL, Hjeds H. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Biochem Pharmacol.* 1998 Sep 1;56(5):553-9. Review.
- Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, Wong D et al., Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery, *Anesthesiology* 1987; 67 (1): 11-19
- Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO (1993) Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group.
- Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Rock P, Parker S, Kimball AW: Epidural versus general anesthesia, ambient operating room temperature, and patient age as predictors of inadvertent hypothermia. *ANESTHESIOLOGY* 1992; 77:252-7
- Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277(14): 1127-34
- Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, et al. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia: a randomized trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 83-93.

- Frank SM, Shi RY, Raja SN, Fleisher LA, Beattie C: Core hypothermia and skin-surface temperature gradients: Epidural vs. general anesthesia and the effects of age. *Anesthesiology* 1994; 80:502-8
- Giesbrecht GG, Sessler DI, Mekjavic IB, Schroeder M, Bristow GW: Treatment of immersion hypothermia by direct body-to-body contact. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2373-9
- Goold JE, Postoperative spasticity and shivering, *Anaesthesia* 1984; 39 (1): 35-38
- Guo X, Nobunaga T, Katoh H, Genetic studies of a new mutant strain showing shivering in the mouse, *Laboratory Animals* 1996; 30(4): 365-368
- Haapalinna A, Viitamaa T, MacDonald E, et al. Evaluation of the effects of a specific alpha2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, on alpha1 and alpha2-adrenoceptor subtype binding, brain neurochemistry and behaviour in comparison with yohimbine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356: 570-82.
- Hammel HT, Hardy JD, Fusco MM: Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthetized dogs. *Am J Physiol* 1960; 198: 481-6
- Hein L: Transgenic models of a alpha2 adrenergic receptor subtype function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2001; 142:161-85
- Himms-Hagen J, Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. Implications for obesity, *The New England Journal of Medicine* 1984; 311 (24): 1549-1558
- Horn EP, Schroeder F, Wilhelm S, et al. Postoperative pain facilitates nonthermoregulatory tremor. *Anesthesiology* 1999; 91 (4): 979-84
- Horn EP, Sessler DI, Standl T, et al. Non-thermoregulatory shivering in patients recovering from isoflurane or desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89 (4): 878-86
- Horn EP, Werner C, Sessler DI, et al. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84
- Hustveit O, Seteklev J. Fentanyl and pethidine are antagonists on muscarinic receptors in guinea-pig ileum. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 541-4
- Hustveit O. Binding of fentanyl and pethidine to muscarinic receptor in rat brain. *Jpn J Pharmacol* 1994; 64: 57-9.
- Izenwasser S, Newman AH, Cox BM, Katz JL; The cocaine-like behavioral effects of meperidine are mediated by activity at the dopamine transporter. *Eur J Pharmacol.* 1996 Feb 15;297(1-2):9-17.
- Jones HD, McLaren CAB, Postoperative shivering and hypoxaemia after halothane, nitrous oxide and oxygen anaesthesia, *British Journal of Anaesthesia* 1965; 37 (1): 35-41

- Kaplan JA, Guffin AV, Shivering and changes in mixed venous oxygen saturation after cardiac surgery, *Anesthesia and Analgesia* 1985; 64: 235-239
- Kizilirmak S, Karakas SE, Akca O et al., Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering, *Annals of The New York Academy of Sciences* 1997; 813: 799-806
- Klaus S, Adipose tissue as a regulator of energy balance, *Current Drug Targets* 2004; 5 (3): 241-250
- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group, *The New England Journal of Medicine* 1996; 334 (19): 1209-1215
- Kurz A, Zimpfer M, Thermoregulation in der Anästhesie, *CliniCum Sonderausgabe Mai* 2004
- Kurz M, Belani KG, Sessler DI et al., Naloxone, meperidine, and shivering, *Anesthesiology* 1993; 79 (6): 1193-1201
- Lakhlani PP, Mac Millan LB, Guo TZ, et al.:Substitution of a mutant alpha2-adrenergic receptor via „hit and run“ gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, anesthetic, and anesthetic-sparing response in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9950-5
- Larsen R, *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax-und Gefäßchirurgie*, Springer Verlag, Berlin 1994
- Leander D. Comparison Morphine, Meperidine, Aniliridine and Alphaprodine on schedule-controlled responding and Analgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 1980,12:797-801
- Leslie K, Sessler DI (1996) Reduction in the shivering threshold is proportional to spinal block height. *Anesthesiology* 84:1327-1331
- Liem ST, Aldrete JA: Control of post-anaesthetic shivering. *Can Anaesth Soc J* 1974; 21: 506-10
- Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK: Cardiovascular regulation in mice lacking Alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273:803-5
- Liu WHD, Luxton MC: Effect of prophylactic fentanyl on shivering in elective caesarean section under epidural analgesia. *Anaesthesia* 1991; 46: 344-8
- Lyons B, Carroll M, McDonald NJ, The treatment of postanaesthetic shivering: a double blind comparison between alfentanil and pethidine, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995, 39 (7): 979-982
- Macario A, Weinger M, Carney S, et al. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 1999; 89 (3): 652-8

- MacMillan LB, Hein L, Smith MS et al.: Central hypotensive effects of the  $\alpha_2$ A adrenergic receptor subtypes. *Science* 1996; 273:801-3
- Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, et al. Intraocular pressure changes during muscular hyperactivity after general anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 66 (3): 419-21
- McCulloch P, Milne B, Neurological phenomena during emergence from enflurane or isoflurane anaesthesia, *Canadian Journal of Anesthesia* 1990; 37(7): 739-742
- Molderings GJ, Die Bedeutung von  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren und Imidazolinrezeptoren für die kardiovaskulären Wirkungen von  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten, in: Tryba M, Zenz M (Hg.),  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonisten in Anästhesie, Intensiv-und Schmerztherapie 1, Pabst Verlag, Berlin 1996: 21-31
- Montel H, Starke K, Weber F: Influence of fentanyl, levorphanol and pethidine on the release of noradrenaline from rat brain cortex slices. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1974; 283: 371-7
- Morrison SF, Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News in Physiological Science* 2004; 19 (2): 67-74
- Nicholls DG, Locke RM, Thermogenic mechanism in brown fat, *Physiological Reviews* 1984; 64 (1): 1-64
- Nicholls DG, Rial E, A history of the first uncoupling protein, UCP1, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 1999; 31 (5): 399-406
- Nikki P, Rosenberg P, Halothane shivering in mice after Injection of catecholamines and 5HT into the cerebral ventricles. *Ann Med Exp Biolog Fenn* 1969;47:197. 202 nitrous oxide and oxygen anaesthesia. *Br J Anaesthesiol* 37:35-41
- Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC, Effect of pethidine, fentanyl and morphine on postoperative shivering in man, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1984; 28: 138-143
- Powell RM, Buggy DJ, Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia, *Anesthesia and Analgesia* 2000, 90: 1423-1427
- Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, Verlag de Gruyter, Berlin 1994
- Rosow CE, Miller JM, Pelikan EW, Cochin J. Opiates and thermoregulation in mice. I. Agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 273-83.
- Schäfer M, Kunitz O, Postoperatives shivering, *Der Anästhesist* 2002 (51) 768-83
- Scheinin M, Pihlaristo M Molecular pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists; *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14: 247-260.
- Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A: Evaluation of the  $\alpha_2$ C adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci* 2001;68: 2277-85

- Schmidt P, Thews RF, *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag, Berlin 1985
- Sessler D, Todd M; Perioperative Heat balance; *Anesthesiology* 2000 (2) 92; 578-621
- Sessler DI, Israel D, Pozos RS et al., Spontaneous post-anesthetic tremor does not resemble thermoregulatory shivering, *Anesthesiology* 1988; 68 (6): 843-850
- Sessler DI, McGuire J, Sessler AM, Perioperative thermal insulation, *Anesthesiology* 1991; 74: 875-879
- Sessler DI, Ponte J, Shivering during epidural anesthesia, *Anesthesiology* 1990; 72: 816-821
- Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic response to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991; 75 (4): 594-610
- Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1730-7.
- Shehabi Y, Gatt S, Buckman T, Isert P: Effect of adrenaline, fentanyl and warming of injectate on shivering following extradural analgesia in labour. *Anaesth Intens Care* 1990; 18: 31-7
- Singh P, Harwood R, Cartwright DP, et al. A comparison of thiopentone and propofol with respect to the incidence of postoperative shivering. *Anaesthesia* 1994; 49 (11): 996-8
- Smith RM, Bachmann L, Bougas T. Shivering following thiopental sodium and other anesthetic agents. *Anesthesiology* 1955; 16:655-664
- Soliman MG, Gillies DM, Muscular Hyperactivity After General Anaesthesia, *Canadian Journal of Anesthesia* 1972, 19: 529-535
- Starke, K., Montel, H., Gayk, W., & Merker, R. (1974). Comparison of the effects of clonidine on pre- and postsynaptic adrenoceptors in the rabbit pulmonary artery. A sympathomimetic inhibition of neurogenic vasoconstriction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 285, 133-150.
- Stoen R, Sessler DI, The thermoregulation threshold is Proportional to isoflurane concentration; *Anesthesiology* 1990; 72(5): 822-7
- Takada K, Clark D, Davies F. Meperidine Exerts Agonist Activity at the  $\alpha_2B$ -Adrenoceptor Subtypes; *Anesthesiology* 2002; 96:1420-6
- Terasako K, Yamamoto M. Comparison between pentazocine, pethidin and placebo in the treatment of post-anesthetic shivering. *Acta Anesthesiology Scand* 2000; 44: 311-312
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P, *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999
- Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B et al., The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering: a large prospective double-blind study, *Anaesthesia* 1996; 51 (4): 351-355



- Wagner LE 2nd, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ, Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na<sup>+</sup> channels: evidence that meperidine is a local anesthetic. *Anesthesiology*. 1999 Nov;91(5):1481-90.
- Weiskopf RB: Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anaesthesia* 1995; 50:S14-27
- Wrabetz L, Tavveggia C; A minimal human MBP promoter-lacZ transgene is appropriately regulated in developing brain and after optic enucleation, but not in shiverer mutant mice. *Journal of neurobiologicgy*, 1998, Volume 34(1):S.10-26
- Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O et al., Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds, *Anesthesiology* 1996, 85 (2): 240-245
- Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology*. 1999 Oct;91(4):1053-63.