

Diplomarbeit

**Postoperatives Shivering
Therapie und Prophylaxe**

eingereicht von

Johannes Schaiter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Petra Luschnig

Graz, am 17.12.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.12.2021

Johannes Schaiter eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer. nat. Petra Luschnig herzlichst für ihre tatkräftige Anleitung bei der Entstehung dieser Diplomarbeit bedanken, insbesondere für ihr hilfreiches und rasches Feedback und die unkomplizierte Betreuung.

Auch meiner Familie insbesondere meiner Mutter möchte ich für ihre Unterstützung während meines Medizinstudiums danken.

Ein Besonderer Dank gilt meiner Lebensgefährtin Elisabeth und unserem Mitbewohner Emil fürs Korrekturlesen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	ix
1 Einleitung	1
1.1 Wärmehaushalt des Menschen	1
1.1.1 Wärmeverteilung und Mechanismen der Wärmeregulation.....	2
1.1.1.1 Physikalische Mechanismen des Wärmeaustausches	2
1.1.1.2 Wärmeumverteilung des Menschen.....	2
1.1.2 Physiologie der Thermoregulation	3
1.1.2.1 Afferenzen der Thermoregulation.....	3
1.1.2.2 Die zentrale Thermoregulation	3
1.1.2.3 Vasokonstriktion	4
1.1.3 Definition der Hypothermie.....	4
1.1.4 Wärmehaushalt während der Anästhesie.....	5
1.1.4.1 Perioperativer Wärmeverlust	5
1.1.4.2 Thermoregulation bei Allgemeinanästhesie.....	6
1.1.4.3 Zeitlicher Verlauf während der Allgemeinanästhesie.....	6
1.1.4.4 Thermoregulation bei Regionalanästhesie	7
1.1.5 Temperaturmessung.....	7
1.2 Definition des postoperativen Shivering (POS)	9
1.3 Ätiologie	9
1.3.1 Thermoregulatorische Ursache	9
1.3.2 Nicht thermoregulatorische Ursachen	10
1.4 Epidemiologie	12
1.4.1 Inzidenz des postoperativen Shivering	12
1.4.2 Alter und Geschlecht	13
1.5 Folgen von POS	13
1.5.1 Metabolischer Sauerstoffverbrauch	13
1.5.2 Kardiovaskuläre Auswirkungen	13
1.5.3 Operative Komplikationen.....	14
1.5.4 Patient*innen-komfort und Patient*innen-monitoring	14
1.5.5 Sonstige Auswirkungen	15
2 Material und Methoden	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Allgemeine Einleitung	17
3.2 Prophylaxe und Therapie der perioperativen Hypothermie	17
3.2.1 Temperaturüberwachung	17
3.2.2 Thermische Isolationsmaßnahmen	18

3.2.3	OP-Temperatur	18
3.2.4	Aktive Wärmung	19
3.2.4.1	Allgemeine Einleitung	19
3.2.4.2	Konvektive Luftwärmer	20
3.2.4.3	Konduktive Heizmatten	20
3.2.4.4	Infrarotstrahler.....	21
3.2.4.5	Infusionswärmer und Wärmen von Spüllösungen	21
3.2.4.6	Wärmen von Atemgasen	21
3.2.4.7	Prewarming	22
3.2.4.8	Gefahren der aktiven Wärmetherapie	22
3.3	Medikamentöse Therapie und Prophylaxe.....	23
3.3.1	Pethidin	23
3.3.2	Tramadol.....	25
3.3.3	Andere Opioide.....	27
3.3.3.1	Fentanyl.....	27
3.3.3.2	Nalbuphin.....	28
3.3.3.3	Sufentanil	29
3.3.4	Alpha-2 Agonisten.....	30
3.3.4.1	Clonidin.....	30
3.3.4.2	Dexmedetomidin	32
3.3.5	Ketamin.....	34
3.3.6	Magnesiumsulfat.....	37
3.3.7	Ondansetron.....	39
3.3.8	Aminosäuren.....	40
3.3.9	Andere Substanzen	41
3.3.9.1	Tizanidin	41
3.3.9.2	Dexamethason	42
3.3.9.3	Ramosetron	43
3.3.9.4	Granisetron.....	43
3.3.9.5	Physostigmin.....	44
3.3.9.6	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	44
4	Diskussion.....	46
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	46
4.1.1	Ursachen von POS und deren Vermeidung	46
4.1.2	Welcher Behandlungsbedarf besteht für POS?.....	47
4.1.3	Wahl der richtigen Pharmakotherapie	47
4.1.4	Prophylaktische Medikation	48
4.2	Limitationen und weiterer Forschungsbedarf	49
5	Literaturverzeichnis	51

Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
h	Stunde
HME	Heat and moisture exchanger
i.v.	intravenös
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
m ²	Quadratmeter
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
Mg ²⁺	Magnesium
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number needed to treat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OP	Operationsaal
PONV	Postoperative nausea and vomiting
POS	Postoperatives Shivering
VO ₂	Sauerstoffverbrauch
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
Vol%	Volumenprozent
ZAS	Zentrales Anticholinerges Syndrom
µg	Mikrogramm
°C	Grad Celsius
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Temperaturverteilung von Körperkern und Körperperipherie des wachen Menschen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (5).....	1
Abbildung 2: Lage des Hypothalamus im Gehirn (12)	3
Abbildung 3: Pethidin – Strukturformel (73)	23
Abbildung 4: (1R, 2R)- und (1S, 2S)-Enantiomere von Tramadol– Strukturformel (87)...	25
Abbildung 5: Fentanyl – Strukturformel (94).....	27
Abbildung 6: Nalbuphin – Strukturformel (98).....	28
Abbildung 7: Sufentanil – Strukturformel (100).....	29
Abbildung 8: Clonidin – Strukturformel (102).....	30
Abbildung 9: Dexmedetomidin – Strukturformel (109).....	32
Abbildung 10: (R)-Ketamin und (S)-Ketamin – Strukturformel (118).....	34
Abbildung 11: Magnesiumsulfat – Strukturformel (123).....	37
Abbildung 12: (S)- und (R)-Enantiomer von Ondansetron – Strukturformel (128).....	39
Abbildung 13: Tizanidin – Strukturformel (131)	41
Abbildung 14: Dexamethason – Strukturformel (132).....	42
Abbildung 15: Ramosetron – Strukturformel (134)	43
Abbildung 16: Granisetron – Strukturformel (136).....	43
Abbildung 17: Physostigmin – Strukturformel (138).....	44

Zusammenfassung

Einführung: Postoperatives Shivering (POS) ist eine Komplikation, die nach Allgemeinanästhesie in der frühen postoperativen Phase und bei rückenmarksnaher Regionalanästhesie intra- oder postoperativ auftreten kann. Die Ursachen für POS sind nicht abschließend geklärt, jedoch wird POS hauptsächlich thermoregulatorisch durch Hypothermie ausgelöst. Eine nicht thermoregulatorische Ursache ist Schmerz. POS kann zu Nahtdefekten führen, die postoperativen Wundschmerzen verstärken und das Monitoring von Patient*innen im Aufwachraum stören. Auch erhöht POS den metabolischen Sauerstoffverbrauch (VO_2), welches Risiko dies für Patient*innen bedeutet ist bisher noch unklar.

Methoden: Diese Diplomarbeit stellt eine Literaturrecherche dar, wofür die Datenbanken PubMed und Google Scholar herangezogen wurden. Darin wurde Literatur zu den Begriffen „postoperative shivering“ und postanesthetic shivering“ gesucht und anschließend analysiert.

Ergebnisse: Eine höhere OP-Saal Temperatur, Vorwärmen (Prewarming) und die aktive Wärmung von Patient*innen sind effektive Maßnahmen, um Hypothermie zu vermeiden und in der Folge davon auch POS.

Daneben gibt es eine Reihe von Medikamenten, die für die Prophylaxe und Therapie von POS zur Verfügung stehen. Jedoch erfolgt dies „off label“, da keines der Medikamente für die Therapie oder Prophylaxe von POS zugelassen ist. Etabliert sind Pethidin, Clonidin, Tramadol, Magnesiumsulfat und Ondansetron. Einige Pharmaka können POS auch verhindern, indem sie als intrathekaler oder epiduraler Zusatz zum Lokalanästhetikum bei rückenmarksnaher Regionalanästhesie angewandt werden. Der Einsatz von Ketamin wird kontrovers diskutiert, kann jedoch Vorteile aufweisen. Der Einsatz von Aminosäurelösungen scheint auch vielversprechend zu sein.

Diskussion: Aufgrund der Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente muss die POS Therapie individuell auf jede*n Patient*in abgestimmt sein. Für die POS Prophylaxe eignen sich vor allem Medikamente mit wenig Nebenwirkungen wie Ondansetron und Magnesiumsulfat. Die unterschiedlichen Studien zeigten teilweise widersprüchliche Ergebnisse auf, weshalb weitere Studien notwendig sind, um eine optimale Therapie und Prophylaxe für POS zu finden.

Abstract

Introduction: Postoperative Shivering (POS) is a medical complication, that can occur subsequently to general anesthesia in the early postoperative period. During neuraxial anesthesia it can occur intra- or postoperative. The etiology of POS is not fully understood yet, but it is most often caused as a thermoregulatory response to hypothermia. A non-thermoregulatory cause of POS is pain. POS can lead to suture rupture, increased postoperative wound pain and it interferes with the patient monitoring in the post anesthesia care unit. POS can also increase the metabolic oxygen consumption (VO_2), but the risk this poses for patients is still unclear.

Methods: This thesis represents a literature search, for which the PubMed and Google Scholar databases were consulted. Literature on the terms "postoperative shivering" and "postanesthetic shivering" was searched for and subsequently analyzed.

Results: A higher operating room temperature, prewarming and active warming of patients are effective in reducing hypothermia and therefore POS.

There are also several drugs available that can be used for the prophylaxis or treatment of POS. But these pharmaceuticals are used off label because none of them is approved for the treatment of POS or POS prophylaxis. Established are Pethidin, Clonidin, Tramadol, Magnesium sulfate and Ondansetron. Some pharmaceuticals can prevent POS when added as epidural or intrathecal additives to the local anesthetic in neuraxial anesthesia. The use of Ketamin is controversial, but may have certain advantages. The use of amino acid solutions also seems promising.

Discussion: Due to the side effects of the drugs, the treatment must be tailored individually to the patient. Pharmaceuticals with few side effects like Ondansetron and Magnesium sulfate are well suited for POS prophylaxis. The different studies showed partly contradictory results, so further studies are necessary to find an optimal therapy and prophylaxis for POS.

1 Einleitung

1.1 Wärmehaushalt des Menschen

Der Mensch ist ein homoiothermes Lebewesen, was bedeutet, dass er seine Körpertemperatur unabhängig von der Umgebungstemperatur auf einem konstanten Niveau halten kann (1).

Die Temperatur des Blutes in der *Arteria pulmonalis*, welches das Herz gerade verlässt, wird als Körperkerntemperatur definiert. Das Gehirn sowie die intrathorakal gelegenen Organe können im thermoregulatorischen Sinne als Körperkern bezeichnet werden, da sie sehr stark durchblutet werden (2). Es besteht bei kalter Umgebungstemperatur unter physiologischen Bedingungen ein Temperaturgradient zwischen dem warmen Körperkern und der kalten Körperschale, die als Puffer wirkt (3). Daher bleibt die Körperkerntemperatur auch bei Änderungen der Umgebungstemperatur konstant und andere Körperfunktionen werden ihrem Erhalt untergeordnet (2).

Die menschliche Körperkerntemperatur liegt in einem Bereich zwischen $36,5^{\circ}\text{C}$ bis $37,5^{\circ}\text{C}$ (4). Die Körperperipherie ist mit 31°C bis 33°C deutlich kälter (2).

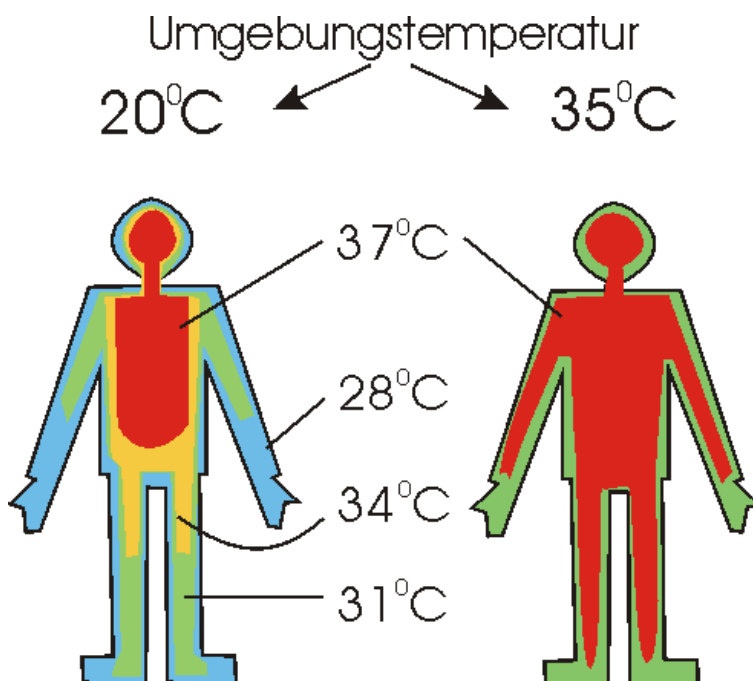


Abbildung 1: Temperaturverteilung von Körperkern und Körperperipherie des wachen Menschen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen (5)

Die Körperkerntemperatur unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Die niedrigsten Werte werden gegen 3.00 Uhr morgens gemessen. Im Laufe des Vormittags erhöhen sie sich kontinuierlich um insgesamt 1-1,5°C, um gegen 15.00 Uhr den zirkadianen Temperaturhöhepunkt zu erreichen (6). Weicht die Körperkerntemperatur um nur 0,2°C vom Soll-Wert ab, so werden thermoregulatorische Mechanismen in Gang gesetzt, um diese zu korrigieren (7). Dieser sogenannte Zwischenschwellenbereich (interthreshold range) ist in der Nacht größer als am Tag (8).

1.1.1 Wärmeverteilung und Mechanismen der Wärmeregulation

1.1.1.1 Physikalische Mechanismen des Wärmeaustausches

Wärme wird immer vom Ort höherer Energie zum Ort niedriger Energie übertragen. Die vier physikalischen Mechanismen der Wärmeübertragung sind: (i) Konduktion, (ii) Konvektion, (iii) Evaporation und (iv) Radiation. Konduktion (Wärmeleitung) findet zwischen zwei Festkörpern statt, beispielsweise vom Rücken der*des Patient*in zum Operationstisch. Konvektion (Wärmeströmung) findet nur in Flüssigkeiten oder Gasen statt, wie zum Beispiel der Wärmetransport über den Blutkreislauf.

Bei der Radiation (Strahlung) wird Wärmeenergie ohne Medium über elektromagnetische Wellen übertragen, wie zum Beispiel beim Wärmen durch einen Infrarotstrahler. Evaporation beschreibt die Abgabe von Wärme durch die Verdunstung von Flüssigkeiten, beispielsweise beim Wärmeverlust über operativ eröffnete Körperhöhlen (1,9).

1.1.1.2 Wärmeumverteilung des Menschen

Bei der Wärmeabgabe des Menschen unterscheidet man den äußeren Wärmestrom, also die Wärmeabgabe von der Körperoberfläche zur Umgebung hin und den inneren Wärmestrom, vom Körperkern zur Körperperipherie. Der äußere Wärmestrom erfolgt mittels Konvektion, Konduktion, Radiation und Evaporation. Der innere Wärmestrom erfolgt größtenteils durch Konvektion über den Blutkreislauf und zu einem geringen Anteil auch über Konduktion, was jedoch thermoregulatorisch von untergeordneter Bedeutung ist (1).

1.1.2 Physiologie der Thermoregulation

Die Thermoregulation des Menschen kann als Regelkreis mit afferenten Thermosensoren, einem zentralen Temperaturregulationsmechanismus und Effektormechanismen beschrieben werden (10).

1.1.2.1 Afferenzen der Thermoregulation

Periphere Thermosensoren befinden sich in der Haut, nahe den basalen Zellen der Epidermis als freie Nervenendigungen und lassen sich in Kälte- und Wärmerezeptoren einteilen. Die Thermosensoren der Haut sind unterschiedlich verteilt. So befinden sich im Gesicht mehr als an Händen und Füßen (10).

Diese thermischen Afferenzen gelangen über den *Tractus spinothalamicus* und Projektionsbahnen des kaudalen Trigeminskerns zum Hypothalamus.

Innere Thermosensoren befinden sich unter anderem im Rückenmark und im Hypothalamus (11).

1.1.2.2 Die zentrale Thermoregulation

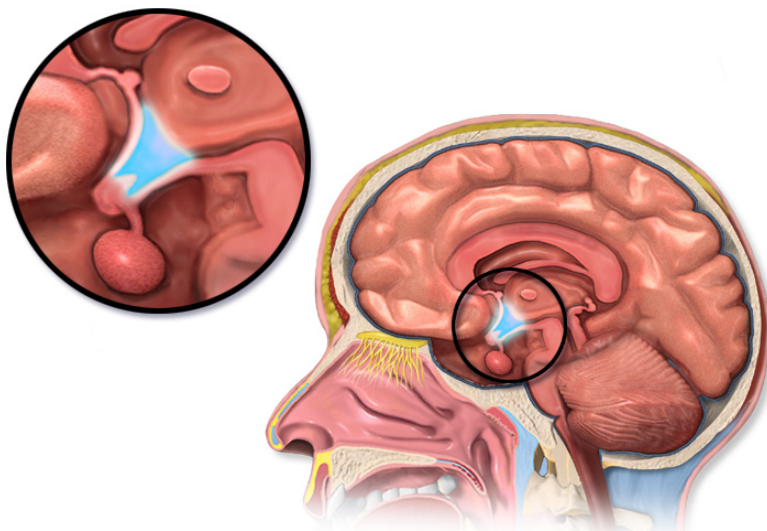


Abbildung 2: Lage des Hypothalamus im Gehirn (12)

Die *Area hypothalamica posterior* des Hypothalamus ist das wichtigste Zentrum der Thermoregulation, wo alle Afferenzen vereint und verarbeitet werden. Von diesen

Afferenzen entstammen 20% dem vorderen Hypothalamus, 20% anderen Anteilen des Gehirns, 20% dem Rückenmark, 25% dem Abdomen und 15% der Haut (9).

Der Bereich der Körperkerntemperatur, in dem bei konstanter Hauttemperatur keine Thermoregulationsmechanismen aktiv sind, ist der Zwischenschwellenbereich (8). Weicht nun die Körperkerntemperatur um mehr als $0,2^{\circ}\text{C}$ ab, so setzt als erster Gegenregulationsmechanismus die Vasokonstriktion ein. Reicht diese nicht aus, so setzt zwischen $36,1^{\circ}\text{C}$ und $35,6^{\circ}\text{C}$ unwillkürliches Muskelzittern (Shivering) ein (7). Die Schwellenwerte der Körperkerntemperatur für das Einsetzen von Vasokonstriktion und Kältezittern werden durch die Hauttemperatur moduliert, so senkt eine hohe Hauttemperatur den Schwellenwert ab, während eine niedrige Hauttemperatur den Schwellenwert hebt (7,13).

1.1.2.3 Vasokonstriktion

Die Vasokonstriktion wird hauptsächlich durch das, von sympathischen Nervenfasern freigesetzte, Noradrenalin ausgelöst, das an die α_1 -Adrenozeptoren der arteriovenösen Shunts bindet. Dieser Prozess wird synergistisch durch α_2 -Adrenozeptoren verstärkt (14). Dies bewirkt eine Abnahme der Hautdurchblutung und führt zu einer Abnahme der Hauttemperatur. Dadurch geht weniger Wärme an die Umgebung verloren, da der Temperaturgradient zwischen Haut und Umgebung kleiner wird. Dies führt zu einer Reduktion des Wärmeverlustes über die Haut von bis zu 25% (7,9).

Eine weitere Folge der Vasokonstriktion ist, dass das venöse Blut nun über tiefer gelegene Venen in den Körperkern zurückströmt und dort mit den begleitenden Arterien Wärme durch das Gegenstromprinzip austauscht. Dadurch kommt es zu einer funktionellen Abkoppelung zwischen Körperkern und Körperschale (9).

1.1.3 Definition der Hypothermie

Hypothermie besteht dann, wenn die Körperkerntemperatur den Sollwert des Thermoregulationszentrums unterschreitet und Regulationsmechanismen einsetzen, um diese nach oben zu korrigieren. Daher ist der Grenzwert, ab dem eine Hypothermie besteht, individuell unterschiedlich (2).

In der S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ wird ein Abfall der Körperkerntemperatur unter 36°C als klinisch relevante Hypothermie definiert (15).

Die Hypothermie wird nach der Körperkerntemperatur in leichte (36-33°C), mittelschwere (33-28°C) und schwere Hypothermie (<28°C) eingeteilt (2).

1.1.4 Wärmehaushalt während der Anästhesie

Allgemeinanästhesien und rückenmarksnahe Regionalanästhesien führen zu tiefgreifenden thermoregulatorischen Veränderungen. Einerseits wirken die applizierten Anästhetika direkt auf die Thermoregulation, andererseits wird durch den Aufenthalt im Operationstrakt selbst die verhaltensgesteuerte Thermoregulation der*des Patient*in unmöglich gemacht.

Bereits 1888 wurde erstmals das Auftreten von Hypothermie unter Äthernarkose beschrieben (16). Sobald Patient*innen in den OP-Trakt eingeschleust werden, können diese nicht mehr selbstständig über ihre Kleidung, also über ihre äußere Isolation bestimmen. Die Kontrolle über den äußeren Wärmestrom liegt nun in der Hand des Anästhesiepersonals (7).

1.1.4.1 Perioperativer Wärmeverlust

Der Wärmeverlust beginnt meist schon präoperativ, während des Einschleusens in den OP-Trakt und anschließend bei der Narkosevorbereitung, währenddessen es zur Anlage von Kathetern und der Umlagerung der*des Patient*in kommt.

Hohe Luftströmungsgeschwindigkeiten und niedrige Umgebungstemperaturen führen bei den meist unzureichend isolierten Patient*innen zu konvektivem Wärmeverlust. Intraoperativ erfolgt der Wärmeverlust zusätzlich durch die operative Freilegung von Körperhöhlen und Eingeweiden, was zu Wärmeverlust durch Evaporation führt. Auch die Volumenersatztherapie kann zu einer Auskühlung führen. So nimmt die Körperkerntemperatur um 0,5°C ab, wenn 2 Liter kristalloide Infusionslösung bei Raumtemperatur infundiert werden (3).

Der Wärmeverlust über Konduktion vom Rücken der*des Patient*in zur Operationsliege ist gering und beträgt ungefähr 3 Watt Wärmeenergie (17). Bei beatmeten Patient*innen beträgt der Wärmeverlust über die Atemgase 5% des gesamten Wärmeverlustes (6).

Wenn die Haut nicht zusätzlich isoliert ist, verliert der*die Patient*in für jedes °C Temperaturunterschied zwischen Haut und Luft 10,9 Watt an Wärmeenergie pro m² Hautoberfläche. Dies stellt den größten Anteil am Wärmeverlust dar (9).

1.1.4.2 Thermoregulation bei Allgemeinanästhesie

Durch die Allgemeinnarkose ist die verhaltensangepasste Thermoregulation ausgeschaltet. Es sind nur noch die autonomen Regulationsmechanismen wie Vasokonstriktion und Shivering aktiv. Jedoch werden die zentralen Temperaturschwellenwerte, die diese Mechanismen auslösen, durch die gebräuchlichen Anästhetika herabgesetzt (3).

Der Zwischenschwellenbereich wird von 0,2°C bis auf das Zwanzigfache vergrößert. Daraus ergibt sich, dass das Thermoregulationssystem Änderungen der Körperkerntemperatur erst bei Abweichungen von mehr als 4°C entgegenwirkt (18).

Die Inhalationsanästhetika Desfluran, Isofluran und Sevofluran, das Opioid Pethidin, sowie das intravenöse Anästhetikum Propofol setzen den Schwellenwert für das Auftreten von Shivering dosisabhängig um 2°C herab. Die Opioide Remifentanyl, Fentanyl und Sufentanyl zu einem geringeren Anteil. Dabei wirken diese Pharmaka synergistisch auf den Shivering Schwellenwert. Dadurch und durch den Gebrauch von Muskelrelaxantien ist es erklärbar, dass hypotherme Patient*innen während einer Allgemeinnarkose kein Shivering zeigen (2). Auch senkt die Allgemeinanästhesie die endogene Wärmeproduktion um 15-40% (19). Dies bewirkt, dass dem durchschnittlichen Wärmeverlust von 200 kcal/h eine endogene Wärmeproduktion von 60 kcal/h entgegensteht, woraus sich ein Nettoverlust von 140 kcal/h ergibt (6).

1.1.4.3 Zeitlicher Verlauf während der Allgemeinanästhesie

Intravenöse und volatile Anästhetika haben eine vasodilatierende Wirkung. Diese bewirkt eine Wärmeumverteilung vom Körperkern in die Körperperipherie. Dadurch sinkt die Körperkerntemperatur nach Narkoseeinleitung rasch um durchschnittlich 1°C, während die Körperoberfläche um 0,2-0,5°C wärmer wird (2). So bewirkt beispielsweise Isofluran eine Erhöhung der Hauttemperatur um 0,5°C. Das Absinken der Körperkerntemperatur in der ersten Stunde einer Allgemeinanästhesie ist daher zu 81% auf die Wärmeumverteilung zurückzuführen (7).

Danach folgt eine lineare Phase des Wärmeverlustes, in welcher die negative Wärmebilanz durch Verlust an die Umgebung in den Vordergrund tritt. Der Wärmeverlust erfolgt hauptsächlich von der zuvor durch Vasodilatation erwärmten Körperoberfläche durch Konvektion an die kältere Umgebung. Dies verursacht eine durchschnittliche Senkung der

Körperkerntemperatur um $1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ (2). Der Wärmeverlust ist in dieser Phase bei Menschen mit einem niedrigen Body-Mass-Index größer als bei Adipösen (20).

Nach 2-4 h einer Allgemeinanästhesie bleibt die Körpertemperatur auf einem konstanten Niveau. Dabei unterscheidet man die aktive von der passiven Plateauphase. Beim aktiven Plateau nimmt die Hauttemperatur weiter ab, die Körperkerntemperatur bleibt jedoch konstant, da der Körperkern mittels Vasokonstriktion von der Peripherie funktionell getrennt wird. Hierfür sind wegen des thermoregulatorisch inhibierenden Effekts der Anästhetika Körperkerntemperaturen von $34\text{-}35^{\circ}\text{C}$ notwendig, um die Vasokonstriktion auszulösen.

Beim passiven Plateau hingegen gleichen sich Wärmeverlust und Wärmeproduktion aus, sodass keine thermoregulatorische Vasokonstriktion einsetzt (19).

1.1.4.4 Thermoregulation bei Regionalanästhesie

Rückenmarksnahe Regionalanästhesie blockiert sowohl die afferent wie efferent wirkenden Nervenbahnen, die für die Thermoregulation wichtig sind (21).

Die Sympathikolyse in den anästhesierten Arealen bewirkt eine Vasodilatation, wodurch es ebenfalls zu einer Wärmeumverteilung vom Körperkern in die Peripherie und anschließend zu einem Wärmeverlust entlang des Temperaturgradienten an die Umgebung kommt. Dieser Wärmeverlust kann auch nicht durch Vasokonstriktion der oberen Körperhälfte ausreichend kompensiert werden (9).

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien wirken sich auch auf die zentrale Thermoregulation aus. Diese zentrale Wirkung ist abhängig von der Höhe des Blockes. Die Temperaturschwellenwerte, ab denen Vasokonstriktion und Kältezittern einsetzen, werden um $0,5^{\circ}\text{C}$ reduziert. Der genaue Wirkmechanismus ist aber unklar (16).

Es ist nicht davon auszugehen, dass dieser Effekt durch Diffusion des Lokalanästhetikums ins Gehirn hervorgerufen wird oder durch die Absorption ins Blut und anschließenden Transport über den Kreislauf ins Gehirn. Eine Erklärung könnte sein, dass der Hypothalamus das Ausbleiben der afferenten Kältesignale als relative Wärmesignale fehlinterpretiert (22). Patient*innen bei denen Allgemeinanästhesie mit rückenmarksnaher Regionalanästhesie kombiniert werden, haben ein besonders hohes Risiko hypotherm zu werden (3).

1.1.5 Temperaturmessung

Die ideale Temperaturmessung sollte es ermöglichen die Körperkerntemperatur kontinuierlich und ohne Verletzungsgefahr für den*die Patient*in genau zu erfassen. Auch

sollte die Methode einfach durchzuführen und die Gefahr der Dislokation der Messsonde gering sein. Bei wachen Patient*innen darf der Messort nicht unangenehm für diese sein (9). Der kombinierte Messfehler aus Messort und Messmethode sollte 0,5°C nicht überschreiten, damit klinisch die richtigen Entscheidungen getroffen werden (23).

Pulmonalarterie: Die Referenzmethode zur Messung der Körperkerntemperatur ist weiterhin die Messung mithilfe eines Pulmonalarterien-Katheters in der Pulmonalarterie (2).

Vergleichbare Messorte müssen stark genug mit Blut aus dem Körperkern versorgt sein. Dazu zählt der distale Ösophagus, der Nasopharynx und das Trommelfell.

Ösophagus: Die Ösophagus-Temperatursonde sollte in der Nähe des Herzens positioniert werden, dies ist jedoch selbst mit speziellen Ösophagus-Stethoskopen schwierig. Wird sie zu hoch oder zu tief positioniert kommt es zu klinisch relevanten Fehleinschätzungen (24).

Nasopharynx: Nasopharynx-Sonden sollten mindestens 10-20 cm weit über die Nase eingeführt werden, um exakte Temperaturmessungen zu ermöglichen (25). Die nasopharyngeale Temperatur kann bei Patient*innen, die selbstständig über die Nase atmen, verfälscht sein (23).

Trommelfell: Die Messung am Trommelfell ist nur mit speziellen Sonden mittels Infrarottechnologie zuverlässig, jedoch ist auch hier die Platzierung schwierig. Häufig werden die Sonden nicht weit genug in den Gehörgang eingeführt (25).

Harnblase: Die Temperatur in der Harnblase ist zwar nahe an der Körperkerntemperatur. Sie reagiert jedoch auf Temperaturschwankungen sehr träge. Auch ist sie bei niedriger Diurese oder Unterbauchoperationen falsch niedrig.

Rektum: Die rektal gemessene Temperatur kann durch die bakterielle Darmaktivität falsch hoch sein (26).

Achsel- und Mundhöhle: Die axilläre oder orale Temperaturmessung sollte nicht für die intraoperative Überwachung verwendet werden, sie kann jedoch im Aufwachraum sinnvoll sein (25). Axilläre Messungen sind nur genau, wenn direkt unter der *Arteria axillaris* gemessen wird und der Arm angelegt ist (26).

1.2 Definition des postoperativen Shivering (POS)

Postoperatives Shivering ist eine Komplikation, die nach Allgemeinanästhesie oder rückenmarksnaher Regionalanästhesie in der frühen postoperativen Phase auftreten kann. Bei rückenmarksnaher Regionalanästhesie kann Kältezittern auch intraoperativ auftreten (2,27,28).

POS wird als unwillkürliches, rhythmisches Muskelzittern beschrieben, das länger als 15 Sekunden andauert und von unregelmäßigen intermittierenden Entspannungsphasen unterbrochen sein kann. Es tritt am Kopf, Körperstamm oder den Extremitäten auf und betrifft dabei eine oder mehrere Muskelgruppen. Die Intensität des Shivering kann von einzelnen Faszikulationen bis hin zum Tremor reichen (2,4,29).

1.3 Ätiologie

Meist tritt postoperatives Shivering als Folge von intraoperativer Hypothermie auf. Allerdings kann es auch bei normothermen Patient*innen auftreten, was darauf schließen lässt, dass es auch andere Ursachen geben muss (30).

In einer Studie mit 120 orthopädischen Patient*innen, die eine Allgemeinnarkose erhielten, wurden 80 Patient*innen aktiv auf eine Körperkerntemperatur größer ihrem Ausgangswert gewärmt. In der Kontrollgruppe mit 40 Patient*innen zeigten 50% postoperatives Shivering. Bei den gewärmten Patient*innen trat bei 27% POS auf, jedoch hatten 55% von diesen Muskelzittern während sie vasodilatiert waren. Daraus ergibt sich, dass ungefähr 15% der aktiv gewärmten Patient*innen ein Shivering ohne thermoregulatorische Ursache aufwiesen (31).

1.3.1 Thermoregulatorische Ursache

Feststeht, dass es einen linearen Zusammenhang zwischen dem Temperaturschwellenwert, ab dem postoperatives Shivering auftritt, und der Körperkerntemperatur, sowie der mittleren Hauttemperatur gibt. Der relative Anteil der Hauttemperatur an der Genese von POS beträgt ungefähr 20% (32). Deshalb sollte eine erniedrigte Hauttemperatur als wichtiger Faktor in der Genese von POS nicht unterschätzt werden (2).

Der Temperaturschwellenwert für das Auftreten von Shivering liegt individuell unterschiedlich zwischen 36,1-35,6°C (7) und ungefähr 1°C unter dem Schwellenwert für

die Vasokonstriktion (21). Auch besteht eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Hypothermie und der Häufigkeit von postoperativem Shivering (33).

Eine Voraussetzung für das Auftreten von thermoregulatorischem Shivering ist, dass die Wirkung der Anästhetika ausreichend nachgelassen hat und so der Temperaturschwellenwert für Shivering sich wieder normalen Werten angenähert hat (34).

Auch bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien ist Hypothermie die Hauptursache für das Auftreten von POS (2).

Es gibt Hinweise darauf, dass eine niedrige Temperatur der Injektionslösung bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien zur Genese von POS beiträgt. Eine Erklärung dafür könnten die, im Rückenmark befindlichen, Thermorezeptoren liefern. Jedoch ist die Studienlage dazu widersprüchlich (35). Eine neuere Studie aus dem Jahr 2016 konnte keinen Zusammenhang zwischen der Kälte der Injektionslösung und der Inzidenz von POS aufzeigen. Drei Gruppen erhielten dabei 2,2 ml Bupivacain zu je 4°C, 22°C oder 37°C spinal verabreicht. Die Gruppe mit der 4°C kalten Injektionslösung zeigte im Vergleich jedoch einen signifikant früheren Beginn von postoperativem Shivering (36).

1.3.2 Nicht thermoregulatorische Ursachen

Postoperatives Shivering tritt auch bei normothermen Patient*innen auf (37). Daher ist es wahrscheinlich, dass es andere Ursachen geben muss, die mit der Anästhesie oder der Operation an sich zusammenhängen.

Schmerz: Schmerz ist eine Ursache für das Auftreten von postoperativem Shivering. Die Inzidenz von postoperativem Shivering ist beispielsweise nach nahezu schmerzlosen Augenoperationen sehr gering, während sie nach schmerzhaften orthopädischen Operationen höher liegt (2).

Auch trat bei orthopädischen Patient*innen, die am Knie operiert und normotherm gehalten wurden, kein Shivering auf, wenn sie intraartikulär Lidocain zur Schmerztherapie erhielten. Im Gegensatz dazu trat bei 43% der Kontrollgruppe, die Kochsalz intraartikulär injiziert bekam, postoperatives Shivering auf (38).

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass afferente Temperatursignale auf ähnlichen Leitungsbahnen im Hinterhorn des Rückenmarks fortgeleitet und umgeschaltet werden wie Schmerzreize. Auch höher im ZNS im Bereich der rostralen, ventromedialen *Medulla*

oblongata gibt es Korrelationen zwischen dem Thermoregulationssystem und der Nozizeption (34).

Opioid: Mehrere Studien haben gezeigt, dass die intraoperative Gabe von Remifentanyl und Sufentanyl im Gegensatz zu anderen Opioiden wie Fentanyl und Alfentanyl die Inzidenz von postoperativem Shivering signifikant erhöhen (39,40). Sufentanyl hat eine kontextsensitive Halbwertszeit von 10 bis 15 min bei kontinuierlicher Gabe unter 7 h. Remifentanyl wird durch unspezifische Esterasen sehr schnell abgebaut und hat daher die kürzeste kontextsensitive Halbwertszeit aller Opioiden mit nur 3-5 min (39). Die kontextsensitive Halbwertszeit von Remifentanyl bleibt selbst nach mehrstündiger Infusion linear stabil unverändert (41). Die Inzidenz für postoperatives Shivering ist bei der Verabreichung von Remifentanyl in höheren Dosierungen größer (39).

Opioiden senken den thermoregulatorischen Schwellenwert für Shivering durch ihren Agonismus am μ -Rezeptor. Die meisten Opioiden haben längere Halbwertszeiten als die Anästhetika und verhindern dadurch Shivering auch in der frühen postoperativen Phase. Da Remifentanyl wenige Minuten nach Infusionsende zum größten Teil abgebaut ist, fehlt nun dieser Schutz. Falls für keine ausreichende Analgesie mit weiteren Analgetika gesorgt wird, kann es wegen der schnellen Metabolisierungsrate zu postoperativen Schmerzen kommen. Auch kann Remifentanyl NMDA-Rezeptoren aktivieren und so zu einer Opioid-induzierten Hyperalgesie führen. Außerdem enthält die Formulierung für Remifentanyl Glycin, das ebenfalls NMDA-Rezeptoren aktiviert. Die auf diese Weise verstärkten postoperativen Schmerzen können zu postoperativem Shivering führen (30).

Überaktivität des Sympathikus: Eine Hypothese für das Auftreten von POS ist eine übermäßige Aktivierung des Sympathikus als Folge der Anästhesie. Dies ist jedoch schwierig zu evaluieren, da das sympathische System sowohl durch Schmerz- als auch durch Kältereize aktiviert wird (33).

Volatile Anästhetika: Eine weitere Ursache könnten die volatilen Anästhetika sein. So wurde in einer 1997 durchgeführten Studie bei total intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Propofol postoperatives Shivering signifikant seltener beobachtet als unter Isofluran-Narkose (42). Am häufigsten tritt Shivering nach Isofluran-Narkosen auf, wenn der Serumplasmaspiegel auf 0,2-0,4 Vol.% gesunken ist (2).

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass Rückstände von volatilen Anästhetika die Aktivität spinaler Reflexe erhöhen, indem die absteigende supraspinale Kontrolle gehemmt wird. Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass während der Narkoseausleitung abnormale Reflexe auftreten können (33).

Jedoch fand eine Studie aus dem Jahr 2013 keine Unterschiede in der Inzidenz von POS zwischen Sevofluran-Anästhesie oder TIVA mit Propofol (43).

Auch eine 2018 durchgeführte Metaanalyse, in der Isofluran, Desfluran und Sevofluran mit Propofol verglichen wurden, fand keine erhöhte POS-Inzidenz durch die volatilen Anästhetika, was darauf hindeutet, dass dieser Faktor eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (44).

Operation und Operationsdauer:

Je länger die Operationsdauer ist, desto häufiger tritt POS auf (33,45). Gehäuft tritt postoperatives Shivering auch nach endoprothetischen Eingriffen, vor allem bei der Verwendung von Knochenzement auf, was Hinweis auf eine inflammatorische Ursache sein könnte (45).

Misoprostol: In zwei Metaanalysen konnte eine höhere Inzidenz von POS nach der Verabreichung von Misoprostol im Vergleich zu Oxytocin bei *Sectio caesarea* nachgewiesen werden. Die Inzidenz war dabei dosisabhängig erhöht (46,47).

1.4 Epidemiologie

1.4.1 Inzidenz des postoperativen Shivering

Die Inzidenz für postoperatives Shivering wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben mit Inzidenzen von 6,3% bis 66%. Diese Unterschiede sind auf die sehr heterogene Studienlage zurückzuführen (33).

Eine Metaanalyse fand eine Inzidenz von 53% in den Placebo Gruppen und eine Inzidenz von 18% in den Behandlungsgruppen. Die Studien, die für diese Metaanalyse verwendet wurden untersuchten Patient*innen und gesunde Freiwillige bei Allgemeinanästhesie sowie rückenmarksnaher Regionalanästhesie (48).

In einer anderen Metaanalyse lag der Median der Inzidenz von POS nach rückenmarksnaher Regionalanästhesie in den Placebo Gruppen von 21 ausgewerteten Studien bei 55% (Interquartilsabstand: 40%-64%) (35).

1.4.2 Alter und Geschlecht

Bei jüngeren Menschen tritt postoperatives Shivering häufiger auf als bei älteren Menschen (33,45,49). Dies ist dadurch erklärbar, dass der Temperaturschwellenwert für postoperatives Shivering bei jüngeren höher liegt als bei älteren Menschen (49).

Es ist unklar, inwieweit Geschlechtsunterschiede beim Risiko postoperatives Shivering zu erleiden, eine Rolle spielen. Die Studienlage dazu ist widersprüchlich.

So fand eine Studie keinen Geschlechtsunterschied (45). Eine Studie zeigte ein gehäuftes Auftreten bei Frauen, wenn ältere Patient*innen miteinander verglichen wurden (50).

Während eine andere Studie publizierte, dass Männer häufiger betroffen waren (51).

1.5 Folgen von POS

1.5.1 Metabolischer Sauerstoffverbrauch

Postoperatives Shivering führt durch die unwillkürliche Muskelaktivität zu einem erhöhten metabolischen Sauerstoffbedarf, was sich in einem erhöhten Sauerstoffverbrauch (VO_2) äußert.

Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs wird in der Literatur sehr heterogen beschrieben, mit einer Zunahme von 7% bis 700%. Erhöhte VO_2 -Werte werden jedoch nicht allein durch postoperatives Shivering verursacht, so kann auch Stress oder Schmerz ein Grund für die Erhöhung sein. Auch ist der Sauerstoffverbrauch proportional zur beteiligten Muskelmasse, daher sind die VO_2 -Werte bei jungen Männern besonders hoch. Die große Diskrepanz zwischen den VO_2 -Werten scheint daher durch heterogene Studiendesigns, Alters- und Geschlechtsunterschiede bedingt zu sein (33).

1.5.2 Kardiovaskuläre Auswirkungen

Bei älteren Menschen über 60 Jahren war der Sauerstoffverbrauch während postoperativem Shivering nur um 38% erhöht. Daher kann man annehmen, dass wenn im Aufwachraum kardiovaskuläre Ereignisse bei hypothermen und kältezitternden Patient*innen auftreten, diese eher auf die Hypothermie an sich als auf das Shivering zurückzuführen sind (52). Die Auswirkungen des postoperativen Shivering auf das kardiovaskuläre System werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben.

Gesichert scheint aber, dass postoperatives Shivering die gemischt venöse Sauerstoffsättigung senken kann. In einer Studie wurde Hypotension und der daraus resultierende erhöhte Bedarf an positiv inotropen Medikamenten beobachtet (53). Andere Autoren berichten hingegen von Hypertension, Tachykardie und erhöhter endogener Freisetzung von Katecholaminen (4). Während in einer weiteren Studie ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), jedoch keine Tachykardie beobachtet wurde (54). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Myokardischämien und postoperativem Shivering aufgezeigt werden, im Gegensatz zur Hypothermie an sich (55).

Das Risiko, welches sich aus einem erhöhten Sauerstoffverbrauch während postoperativem Shivering ergibt, ist nicht abschließend geklärt. Wenn der metabolische Sauerstoffverbrauch nicht ausreichend gedeckt wird, so kommt es zum anaeroben Metabolismus. In welchem Umfang dies beim postoperativen Shivering eintreten kann, bleibt unklar (33).

1.5.3 Operative Komplikationen

Sehr starkes Zittern kann in seltenen Fällen zu Wunddefekten und Nachblutungen im Operationsgebiet führen (9). So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass postoperatives Shivering zu häufigeren Komplikations- und Revisionsraten bei freien Lappenrekonstruktionen im Kopf-Hals Bereich führt (56).

Bei Operationen, die in Spinalanästhesie durchgeführt werden, kann es durch intraoperativ aufgetretenes Shivering zu Komplikationen kommen. So kann intraoperatives Shivering beispielsweise bei transurethralen Prostataresektionen (TURP) zu Verletzungen von *Uretra*, Harnblase oder *Rektum* führen. Auch für die Operateure ist die Arbeit bei intraoperativem Shivering erschwert (27). Postoperatives Shivering kann auch zu einer Erhöhung des intraokulären Druckes führen, was bei Augenoperationen zu Nahtdefekten führen kann (57).

1.5.4 Patient*innen-komfort und Patient*innen-monitoring

POS wurde in postoperativen Befragungen von Patient*innen als sehr unangenehm angegeben (58). Meist tritt POS zusammen mit einem starken Kältegefühl auf. Aufgrund der Muskelkontraktionen in der Nähe des Operationsgebietes kann POS die postoperativen Schmerzen verstärken (33).

Eine weitere Folge von postoperativem Shivering ist, dass es mit dem Monitoring von Patient*innen im Aufwachraum interferieren kann. So kann es durch die

Muskelkontraktionen zu Störungen in der Pulsoxymetrie-Messung, in der EKG-Aufzeichnung und in der Messung des nicht invasiven Blutdruckes kommen (1).

1.5.5 Sonstige Auswirkungen

Postoperatives Shivering kann zu Laktatazidosen führen (34). Dies wird dadurch begünstigt, dass Patient*innen durch das Operationstrauma häufig bereits einen erhöhten Laktatspiegel aufweisen (59). Auch kann POS zu einer Erhöhung des intrazerebralen Druckes führen (9).

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit ist ein Literaturreview basierend auf einer Literaturrecherche in der elektronischen Datenbank PubMed und durch die Literatur-Suchmaschine Google Scholar zu den Stichworten „postoperative shivering“ und „postanesthetic shivering“. Außerdem wurden Lehrbücher der Anästhesie und Physiologie sowie Leitlinien der Anästhesie zur Rate gezogen. Auch die Referenzlisten der gefundenen Literatur wurden auf weiterführende Quellen überprüft.

Die gefundenen Studien wurden dabei hinsichtlich ihrer Relevanz kritisch beurteilt.

Für die Zitation der Literaturquellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm Mendeley Desktop verwendet.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es eine Übersicht über die Ätiologie und Auswirkungen von postoperativem Shivering zu schaffen und von diesen Grundlagen aus, einen Überblick über die Therapie und Prophylaxe des postoperativen Shivering zu erstellen, der dem aktuellen Wissensstand entspricht. Dabei wurden Medikamente, die in Österreich nicht für die Humanmedizin zugelassen sind, nicht berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Einleitung

Es wurde noch kein Medikament oder sonstige Maßnahme als Goldstandard für die Therapie oder Prophylaxe von postoperativem Shivering definiert (34).

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt in Hinsicht auf POS das Ausleiten aus einer Allgemeinanästhesie bei Normothermie durchzuführen (Expertenkonsens). Bei aufgetretenem Shivering wird empfohlen Patient*innen aktiv zu wärmen (Expertenkonsens). Die Empfehlung für eine ergänzende medikamentöse Therapie oder Prophylaxe bleibt offen (Empfehlungsgrad 0).

Für die medikamentöse Therapie und Prophylaxe werden als Mittel der ersten Wahl Pethidin und Clonidin, als Mittel der zweiten Wahl Ondansetron, Tramadol und Magnesiumsulfat empfohlen, wobei nicht näher zwischen Prophylaxe oder Akuttherapie unterschieden wird. Beim Einsatz dieser Pharmaka bei dieser Indikation handelt es sich um einen „off-label use“, da derzeit kein Medikament für die Therapie oder Prophylaxe von POS in Deutschland oder Österreich zugelassen ist. Der „off-label“ Gebrauch bedeutet, dass die Wirksamkeit der Behandlung möglichen unerwünschten Nebenwirkungen eindeutig überlegen sein muss (15).

3.2 Prophylaxe und Therapie der perioperativen Hypothermie

Da postoperatives Shivering zum größten Teil thermoregulatorisch bedingt ist, ist die Vermeidung von Hypothermie ein effizientes Mittel das Auftreten von POS zu verhindern (15).

Wenn die Hypothermie erst eingetreten ist, ist es oft schwierig die Patient*innen intraoperativ wieder ausreichend zu erwärmen. Deshalb ist es wichtig allgemeine Maßnahmen der Hypothermie-Prophylaxe zu ergreifen. Auch ist es wichtig Patient*innen die Gefahr laufen hypotherm zu werden rechtzeitig zu erkennen, um sie einer Wärmebehandlung zuzuführen (6).

3.2.1 Temperaturüberwachung

Es wird empfohlen bereits 1-2 h vor Operationsbeginn eine erste Temperaturmessung durchzuführen (6).

Bei jeder Allgemein- oder Regionalanästhesie, die länger als 30 min dauert, kann mit dem Auftreten einer Hypothermie gerechnet werden, weshalb bei diesen Patient*innen intraoperativ eine Temperaturüberwachung stattfinden sollte (9,23). Der Messort soll während der Anästhesie nicht gewechselt werden, jedoch bietet es sich an die Temperatur an zwei unterschiedlichen Orten gleichzeitig zu erfassen. Die kontinuierliche Temperaturmessung ist der Diskontinuierlichen vorzuziehen, bei letzterer sollte mindestens alle 15 min eine Messung erfolgen (6).

Besonders bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien ist die Gefahr groß, dass die Patient*innen ohne Temperaturmessung hypotherm werden, da sie sich oft trotz abfallender Körperkerntemperatur subjektiv warm fühlen (2).

3.2.2 Thermische Isolationsmaßnahmen

Eine hohe Körperkerntemperatur vor Anästhesiebeginn ist ein wesentlicher Faktor um intraoperative Hypothermie zu vermeiden (9).

Um den Wärmeverlust zu minimieren, sind thermische Isolationsmaßnahmen für die Patient*innen von entscheidender Bedeutung. Dies kann ohne großen technischen Aufwand beispielsweise mit einfachen Decken bewerkstelligt werden (3).

Es konnte gezeigt werden, dass die Isolation durch Kleidung den Wärmeverlust an die Umgebung im Vergleich zur maximalen Vasokonstriktion fünffach stärker reduzieren kann (7). Die Art des Isolationsmaterials oder die Isolation von bestimmten Stellen der Körperoberfläche sind dabei von untergeordneter Bedeutung, entscheidend ist die größtmögliche Abdeckung der Körperoberfläche (60). Daher sollte unnötige Nacktheit des*der Patient*in vermieden werden und auf das Operationsgebiet und die Operationsdauer beschränkt bleiben (6).

3.2.3 OP-Temperatur

Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen der Temperatur des Operationssaals und dem Risiko hypotherm zu werden.

So liegt das Risiko eine Hypothermie zu entwickeln für Patient*innen, die bei einer Raumtemperatur von unter 21°C ohne aktive Wärmung laparotomisch operiert werden, nach einer Stunde Operationsdauer bei 100%. Bei einer Raumtemperatur zwischen 21°C und 24°C liegt das Risiko nach drei Stunden bei ungefähr 30%. Hingegen liegt das Risiko bei

einer Raumtemperatur über 24°C bei 0%. Raumtemperaturen über 24°C stellen jedoch eine Belastung für das Operationspersonal dar (61).

Indem die Lufttemperatur um 1°C erhöht wird, kann der Wärmeverlust über die Haut um ungefähr 10% verringert werden. Daher sollte eine Raumtemperatur von 22°C angestrebt werden, um einerseits den Wärmeverlust für die Patient*innen zu reduzieren und andererseits die Belastung für das Operationspersonal gering zu halten (9). Erhöhungen der Raumtemperatur sollten mindestens 1 h im Voraus geplant werden, da es Zeit braucht, bis sich die Temperatur der Objekte in der Nähe des*der Patient*in an die Lufttemperatur angeglichen haben (3).

3.2.4 Aktive Wärmung

3.2.4.1 Allgemeine Einleitung

Passive Methoden den Wärmeverlust zu reduzieren reichen in der Regel allein nicht aus, um Patient*innen vor Hypothermie und in der Konsequenz vor postoperativem Shivering zu bewahren. Daher braucht es eine aktive Wärmung der Patient*innen (33).

Der prozentuelle Anteil der mittleren Hauttemperatur am Schwellenwert, ab dem POS getriggert wird, beträgt ungefähr 20%. Daraus kann man schließen, dass man die Hauttemperatur um 5°C erhöhen muss, um denselben Effekt auf den Schwellenwert für POS zu erzielen, als wenn die Körperkerntemperatur um 1°C erhöht würde. Der prozentuelle Anteil der Hauttemperatur am Schwellenwert ist bei nicht narkotisierten Probanden und während einer Isofluran-Narkose gleichbleibend (32).

Wenn erst bei schon aufgetretener starker Hypothermie mit der aktiven Wärmung begonnen wird, so ist die Effizienz der Wärmezufuhr stark reduziert. Da durch die eingesetzte Vasokonstriktion wenig Wärme von der Körperperipherie in den Körperkern gelangen kann. Daher sollte mit der aktiven Wärmung frühzeitig bei Narkoseeinleitung begonnen werden (62). Auch nach Beendigung der Anästhesie kann das aktive Wärmen erschwert sein, wenn durch den Wegfall der Anästhetika sich der Temperaturschwellenwert für Vasokonstriktion wieder normalisiert hat. Die Vasokonstriktion verhindert dann eine effiziente Wärmeaufnahme über die Haut (3).

In einer Studie wurde bei Patient*innen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten, keine aktive Wärmung durchgeführt. Nur falls die Körperkerntemperatur 35°C unterschritt wurde aktiv gewärmt. Alle Patient*innen zeigten im Aufwachraum POS. Eine Gruppe wurde anschließend aktiv mit konvektiven Luftwärmern gewärmt, die Kontrollgruppe nicht. Es gab

dabei keine signifikanten Unterschiede in der Dauer von POS. POS dauerte durchschnittlich 36 min in der gewärmten Gruppe und 37 min in der Kontrollgruppe. In der gewärmten Gruppe konnte jedoch der metabolische Sauerstoffverbrauch der Patient*innen halbiert und das Kältegefühl verringert werden (63).

Das Temperaturmanagement sollte individuell abgestimmt sein und sich nicht allein an der klinischen Hypothermie Grenze von 36°C orientieren. Aufgrund der zirkadianen Temperaturschwankungen sollte bis 15.00 Uhr versucht werden die Körperkerntemperatur um 0,2°C zu erhöhen, zumindest aber sollte versucht werden die Ausgangstemperatur wieder zu erreichen (2,6).

Es gibt verschiedene Arten der aktiven Wärmebehandlung. Modulare Systeme ermöglichen es das Operationsgebiet auszusparen und so möglichst viel Hautoberfläche zu wärmen (3).

3.2.4.2 Konvektive Luftwärmer

Die konvektive Luftwärmung kann als Standardverfahren der Patient*innen-Wärmung betrachtet werden (2) und ist anderen Verfahren überlegen (17). Durch intraoperativ angewandte konvektive Luftwärmung wird die Hauttemperatur im Durchschnitt um 2-3°C angehoben (63).

Die von einem Warmluftgebläse erwärmte Luft wird über einen Schlauch in eine spezielle Wärmedecke geblasen. An der Unterseite der Decke befinden sich Perforationen, wodurch die erwärmte Luft auf die Hautoberfläche gelangen kann. Der Vorteil dieses Systems ist, dass die Wärmeverteilung gleichmäßig erfolgt und kein direkter Kontakt zur Haut notwendig ist (9). Die daraus resultierende Luftzirkulation stellt kein hygienisches Risiko in Bezug auf die intraoperative Wundkontamination dar (64).

Grundsätzlich sollte so viel Körperoberfläche wie möglich gewärmt werden. Jedoch konnte gezeigt werden, dass es bei abdominal chirurgischen Operationen ausreichte, die unteren Extremitäten mittels konvektiver Luftwärmung zu wärmen, um Hypothermie und POS effizient verhindern zu können (65).

3.2.4.3 Konduktive Heizmatten

Heizmatten können als Unterlage für Patient*innen dienen oder auf die Körperoberfläche gelegt werden. Es gibt Heizmatten die elektrisch betrieben sind oder von gewärmtem Wasser durchspült werden. Der Wirkungsgrad der konduktiven Heizmatten ist durch den Kontakt

zur Hautoberfläche beschränkt. Ist dieser nicht mehr gegeben, so wird Wärmeenergie nur noch zu einem kleinen Anteil über Strahlung übertragen (9).

Wärmematten, die sich unter dem*der Patient*in befinden, sind wenig effektiv, da es zu einer mechanischen Kompression der Hautgefäße durch das Eigengewicht kommt, wodurch weniger Wärme aufgenommen werden kann (2).

3.2.4.4 Infrarotstrahler

Großflächige Infrarotstrahler können beim Vorwärmen von Patient*innen (Prewarming) oder in der postoperativen Phase im Aufwachraum verwendet werden. Intraoperativ gestaltet sich ihr Einsatz schwieriger und hat sich nicht durchgesetzt (9). Im Aufwachraum können Infrarotstrahler die Inzidenz und Intensität von postoperativem Shivering reduzieren (66).

3.2.4.5 Infusionswärmer und Wärmen von Spüllösungen

Durch das Wärmen von Infusionslösungen und Blutkonserven kann die Körperkerntemperatur nicht nennenswert erhöht werden, jedoch kann der Wärmeverlust abgemindert werden, der durch große Volumina an kalten Infusionen verursacht wird (67). Dies sollte ab Infusions-Laufraten von 500 ml/h erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass nicht isolierte Infusionsschläuche rasch abkühlen. Deshalb sollte der Abstand zwischen Infusionswärmegerät und Gefäßzugang möglichst gering sein (2). Auch chirurgisch verwendete Spüllösungen sollten auf 37°C gewärmt werden (3).

3.2.4.6 Wärmen von Atemgasen

Die aktive Wärmung von Atemgasen bei beatmeten Patient*innen hat sich im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Über die Erwärmung der Atemgase ist keine bedeutende Wärmezufuhr möglich und der Anteil des Wärmeverlustes über die Atemgase am gesamten intraoperativen Wärmeverlust beträgt nur 5% (6).

Auch kann durch die Verwendung von Niedrigflussnarkosen (low-flow und minimal flow) der Wärmeverlust über die Atemgase erheblich vermindert werden (3).

Eine andere einfache Methode den Wärmeverlust über die Atemgase zu reduzieren sind passiv wirkende HME-Filter (Heat and Moisture Exchanger). Sie können je nach Modell und Hersteller, die Temperatur der Atemgase um bis zu 8°C erhöhen (68).

3.2.4.7 Prewarming

Bei der Narkoseeinleitung sinkt die Körperkerntemperatur durchschnittlich um 1°C, indem durch die Anästhetika die thermoregulatorische Vasokonstriktion aufgehoben und Wärme vom Körperkern in die Körperperipherie umverteilt wird (2).

Diese Umverteilungshypothermie kann in der Regel auch nicht verhindert werden, wenn gleichzeitig mit Anästhesiebeginn aktiv gewärmt wird. Deshalb kann man Patient*innen präoperativ vorwärmen, um dadurch den Wärmegehalt der Körperperipherie zu erhöhen. Die Körperkerntemperatur bleibt dabei unverändert. Es konnte gezeigt werden, dass ein einstündiges Vorwärmen die Umverteilungshypothermie effektiv verhindern kann (69).

Eine Untersuchung an gesunden Freiwilligen konnte zeigen, dass eine halbe Stunde Prewarming durch konvektive Luftwärmung mit 43°C warmer Luft ungefähr 69 kcal Wärmeenergie der Körperperipherie zuführen kann. Die zugeführte Wärmeenergie wurde dabei durch neunzehn intramuskuläre Temperaturmessungen und zehn Hauttemperaturmessungen näherungsweise bestimmt. Anschließend wurde keine Anästhesie durchgeführt. In einer anderen Studie wurde in der ersten Stunde nach Anästhesieeinleitung ein Wärmeverlust von ungefähr 46 kcal ermittelt, der durch die Wärmeumverteilung vom Körperkern in die Körperperipherie hervorgerufen wird. Daraus kann man schließen, dass auch eine halbe Stunde Prewarming ausreicht um das Auftreten einer Umverteilungshypothermie bei Anästhesieeinleitung zu verhindern (70). Die Wärmeenergie wird beim Prewarming hauptsächlich in den Extremitäten gespeichert. Längeres Vorwärmen über einer Stunde kann von Patient*innen als unangenehm empfunden werden (6).

Prewarming kann auch bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien eingesetzt werden. So kann Vorwärmen über 15 min mit anschließender Wärmung durch konvektive Luftwärmer bei *Sectio caesarea* die Mutter und das Neugeborene normotherm halten. Dadurch konnte die Inzidenz von Shivering für die Patientinnen signifikant von 60% auf 10% reduziert werden (71).

3.2.4.8 Gefahren der aktiven Wärmetherapie

Bei der aktiven Wärmetherapie kann es durch den falschen Gebrauch der Systeme zu Hautverbrennungen kommen. So kann beispielsweise die unsachgemäße Verwendung von konvektiven Luftwärmern ohne die dazugehörige spezielle Wärmedecke zu

Hautverbrennungen führen. Auch dürfen ischämische Körperregionen oder Regionen mit Blutsperre nicht gewärmt werden (6).

3.3 Medikamentöse Therapie und Prophylaxe

Die medikamentöse Therapie des postoperativen Shivering kann aufgetretenes Shivering schneller beenden als die aktive Wärmetherapie (63). Daher ist eine pharmakologische Therapie bei intraoperativem Shivering während rückenmarksnaher Regionalanästhesie oder postoperativ nach Regionalanästhesie und Allgemeinanästhesie sinnvoll. So können die negativen Auswirkungen von POS, wie beispielsweise der erhöhte metabolische Sauerstoffverbrauch, rasch abgemindert werden (2).

Zu beachten gilt hier jedoch, dass wenn thermoregulatorisches Shivering durch Pharmaka unterdrückt wird, die auslösende Hypothermie weiterhin bestehen bleibt. Zudem findet dann keine Thermogenese durch Kältezittern mehr statt. Deshalb sollte auf eine aktive Wärmetherapie nicht verzichtet werden, auch wenn POS medikamentös unterdrückt werden konnte (72).

3.3.1 Pethidin

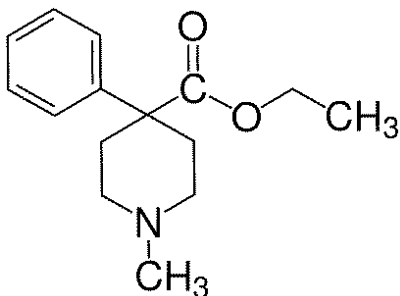


Abbildung 3: Pethidin – Strukturformel (73)

Pharmakologische Eigenschaften

Pethidin ist ein fettlösliches Opioid (74) mit einer analgetischen Potenz von 0,15 im Vergleich zu Morphin (75). Die Halbwertszeit von Pethidin bei intravenöser Gabe liegt zwischen 4-6 h (76).

Pethidin besitzt verschiedene Wirkmechanismen. Zum einen ist es ein μ - und κ -Opioidrezeptor Agonist sowie ein Agonist am α_{2B} -Adrenozeptor (77). Außerdem wirkt es antagonistisch am NMDA-Rezeptor und inhibiert die Wiederaufnahme (Reuptake) von

biogenen Monoaminen (78). Sein Metabolit Norpethidin hat zusätzlich eine anticholinerge Wirkung (75).

Wirkmechanismus gegen POS

Pethidin ist ein Medikament, das seit langer Zeit für die Prophylaxe und Akuttherapie von POS eingesetzt wird. Die meisten Studien, in denen andere Pharmaka hinsichtlich ihrer Effektivität gegen POS untersucht werden, vergleichen deren Wirksamkeit mit Pethidin (78–81).

Der genaue Wirkmechanismus von Pethidin auf POS ist nicht vollständig geklärt. Die Anti-Shivering Wirkung von Pethidin ist vermutlich über einen Agonismus auf zentrale Adrenozeptoren (82) und eine direkte Wirkung auf die Opioid Rezeptoren des Thermoregulationszentrum zu erklären (83).

Eine wichtige Rolle scheint dabei der Agonismus am κ -Rezeptor zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass mit „high-dose“ Naloxon, welches μ - und κ -Rezeptoren blockiert, die Wirkung von Pethidin gegen POS verhindert werden kann. Hingegen blieb die Wirkung von Pethidin bei „low dose“ Naloxon, welches nur die μ -Rezeptoren blockiert, erhalten (84).

Pethidin senkt im Vergleich zu den anderen Opioiden den Temperaturschwellenwert für Shivering doppelt so stark als den Schwellenwert für Vasokonstriktion (82).

Studienlage

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt Pethidin als Medikament erster Wahl in der i.v. Dosierung zwischen 0,35-0,7 mg/kg (15).

Die aus verschiedenen Studien ermittelte minimal effektive Dosis von Pethidin gegen POS liegt bei 0,35-0,4 mg/kg (78). In der Dosierung zwischen 0,4-0,85 mg/kg i.v. liegt die „number needed to treat“ (NNT) unter 2 (77).

Pethidin kann aufgetretenes postoperatives Shivering im Durchschnitt innerhalb von 3,5 min unterbrechen (85). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von 25 mg i.v. Pethidin und eine eventuelle Repetition der Gabe bei nicht sistiertem POS, den metabolischen Sauerstoffverbrauch von Patient*innen signifikant reduzieren kann (86).

Pethidin hat auch eine gute prophylaktische Wirkung gegen POS, wenn es kurz vor Operationsende gegeben wird. Hingegen konnte es in einer Studie, in der es vor Narkoseeinleitung bei Operationen, die ungefähr 50 min dauerten, gegeben wurde, die Inzidenz von POS nicht verringern (76).

Auch bei Spinalanästhesien kann die prophylaktische intravenöse Gabe von Pethidin mit einer Dosierung von 0,4 mg/kg Shivering effektiv verhindern (78).

In einer Metaanalyse über intrathekal verabreichtes Pethidin bei *Sectio caesarea* wurden Studien mit Dosierungen zwischen 5-40 mg analysiert. Dabei wurden Dosierungen ≤ 20 mg als statistisch signifikant hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von Shivering, beschrieben. Das Risiko POS zu erleiden ist dabei um 66% reduziert. Dosierungen > 20 mg können das Risiko um 82% reduzieren. Dabei steigt jedoch das Risiko für das Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung des Juckreizes im Vergleich zu den niedrigeren Dosierungen deutlich an (74).

Nebenwirkungen

Pethidin wirkt sedierend und atemdepressiv, dieser Effekt kann durch intraoperativ verabreichte Opioide verstärkt werden, was zu einem längeren Aufenthalt der Patient*innen im Aufwachraum führen kann (76). Außerdem kann Pethidin Übelkeit und Erbrechen verursachen (84) und die gastrointestinale Motilität vermindern (74). Ebenfalls kann Pethidin Histamin freisetzen und dadurch den oben beschriebenen Juckreiz verursachen (75).

3.3.2 Tramadol

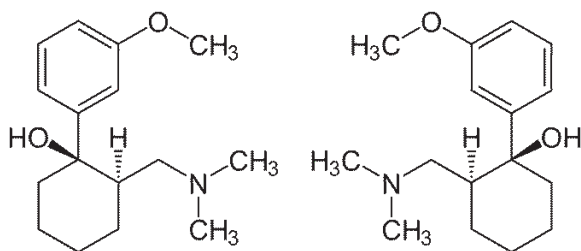


Abbildung 4: (1R, 2R)- und (1S, 2S)-Enantiomere von Tramadol– Strukturformel (87)

Pharmakologische Eigenschaften und Wirkmechanismus gegen POS

Tramadol ist ein schwaches Opioid mit einer analgetischen Potenz von 0,1 im Vergleich zu Morphin. Die Plasmahalbwertszeit von Tramadol beträgt 6 h, sein aktiv wirkender Metabolit Desmethyltramadol hat eine Halbwertszeit von 7 h (75).

Tramadol ist ein Razemat aus R- und S-Isomeren. Das R-Isomer bindet schwach am μ -Rezeptor und inhibiert die Wiederaufnahme von Serotonin. Das S-Isomer inhibiert die

Wiederaufnahme von Noradrenalin (88). Außerdem bindet Tramadol schwach am κ - und δ -Opioid Rezeptor (89).

Wirkmechanismus gegen POS

Die Wirkung von Tramadol gegen POS ist vermutlich vor allem auf seine noradrenerge und serotonerge Aktivität zurückzuführen (88). Tramadol senkt den Temperaturschwellenwert für Shivering bei Plasmakonzentrationen über 200 ng/ml (2).

Studienlage

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt Tramadol als Medikament zweiter Wahl in einer i.v. Dosierung von 1-3 mg/kg (15).

Die prophylaktische Gabe von Tramadol während einer Allgemeinanästhesie kann POS effektiv verhindern. In einer Studie lag die Inzidenz von POS in der Placebo Gruppe bei 48% und konnte mit 1 mg/kg Tramadol, das intravenös zur Zeit der Hautnaht verabreicht wurde, auf 4% reduziert werden. 2 mg/kg Tramadol reduzierte diese Inzidenz weiter auf 2%, was allerdings nicht statistisch signifikant war. Dabei wurde keine Verlängerung der Extubationszeit, postoperative Sedierung oder hämodynamische Nebenwirkungen festgestellt (90).

In einer weiteren Studie wurden verschiedene Tramadol-Dosierungen mit Pethidin verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische i.v. Gabe von 2 mg/kg Tramadol der Gabe von 0,5 mg/kg Pethidin überlegen ist. Die Gabe von 3 mg/kg Tramadol wirkte postoperativ sedierend, während die Gruppe mit 1 mg/kg Tramadol postoperativ zusätzliche Analgetika benötigte. Deshalb wird die Gabe von 2 mg/kg Tramadol zu Operationsende als sichere Prophylaxe für POS und zur postoperativen Analgesie nach einer Allgemeinanästhesie empfohlen (91).

Eine 2017 publizierte Metaanalyse zeigte, dass i.v. Dosierungen zwischen 1-3 mg/kg Tramadol POS effektiv verhindern und empfiehlt dementsprechend die niedrigste effektive Dosierung von 1 mg/kg, um mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verhindern (92).

Auch POS nach Spinalanästhesie kann durch die i.v. Gabe von 100 mg Tramadol effektiv verhindert werden (88).

Bei Spinalanästhesien kann Tramadol auch intrathekal verabreicht werden. So kann der Zusatz von 10 mg Tramadol zu 0,5% hyperbarem Bupivacain die Inzidenz von POS signifikant reduzieren. 20 mg Tramadol als Zusatz hat hingegen keinen zusätzlichen Effekt

auf POS und verursacht vermehrt „postoperative nausea and vomiting“ (PONV), jedoch bei besserer Analgesie (93).

Auch die orale Gabe von 50 mg Tramadol als Prämedikation 90 min vor einer Spinalanästhesie kann die Inzidenz von POS signifikant senken wie Adinehmehr und Kollegen zeigen konnten (89).

Nebenwirkungen

Tramadol hat im Vergleich zu anderen Opioiden ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil in Bezug auf Atemdepression, Sedierung und *Pruritus* (93).

So verursachte beispielsweise die intravenöse Gabe von 0,5 mg/kg Pethidin eine stärkere unerwünschte postoperative Sedierung als 3 mg/kg Tramadol (91).

3.3.3 Andere Opiode

Auch andere Opiode wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf POS untersucht. Jedoch sind die Studienresultate hier teils widersprüchlich (77). Kein Opioid außer Pethidin und Tramadol wird in der S3 Leitlinie „Vermeidung postoperativer Hypothermie“ für die Therapie oder Prophylaxe von POS empfohlen (15).

Der Wirkmechanismus der Opiode gegen POS kann durch die Aktivität am μ -Opioid Rezeptor erklärt werden, die dazu führt, dass der Schwellenwert für Shivering herabgesetzt wird (30).

3.3.3.1 Fentanyl

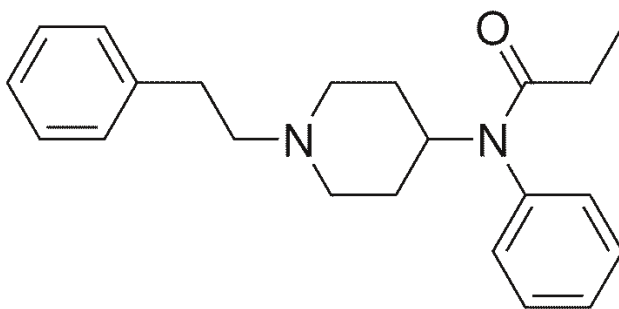


Abbildung 5: Fentanyl – Strukturformel (94)

Pharmakologische Eigenschaften

Fentanyl ist ein hochpotenter μ -Rezeptor-Agonist mit einer analgetischen Potenz von 100 im Vergleich zu Morphin. Durch seine gute Fettlöslichkeit kann es leicht die Blut-

Hirnschranke überwinden und zeigt dadurch einen schnellen Wirkungseintritt. Die Eliminationshalbwertszeit von Fentanyl beträgt 3-4 h (75).

Studienlage

In einer älteren Studie wurde gezeigt, dass Fentanyl POS wirksam unterdrücken kann, es jedoch oft 15 min danach erneut auftrat (95).

Einige Studien bestätigen eine intrathekale Wirkung von Fentanyl gegen POS. So lag in einer Studie die Inzidenz von POS nach 25 µg Fentanyl als Zusatz zu 12,5 mg 0,5% hyperbarem Bupivacain bei 10%. Die Inzidenz der Placebo Gruppe lag bei 75% (96).

In einer anderen Studie wurde der intrathekale Zusatz von 25 µg Fentanyl mit 0,1 mg Morphin zu 5 mg 0,5% hyperbarem Bupivacain verglichen. Dabei konnten sowohl Fentanyl als auch Morphin im Vergleich zur Placebo Gruppe die Inzidenz von POS signifikant senken (97).

3.3.3.2 Nalbuphin

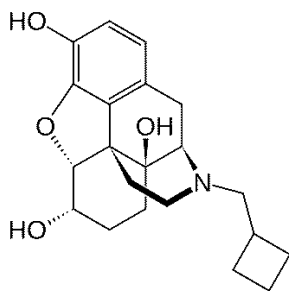


Abbildung 6: Nalbuphin – Strukturformel (98)

Pharmakologische Eigenschaften

Nalbuphin ist ein μ -Rezeptor Antagonist und κ -Rezeptor Agonist mit einer analgetischen Potenz von 0,8 im Vergleich zu Morphin. Die Eliminationshalbwertszeit von Nalbuphin beträgt 2-3 h. Das Nebenwirkungsprofil von Nalbuphin ist günstig, da es kaum eine kardiovaskuläre Wirkung zeigt, jedoch kann es in höheren Dosen psychomimetisch wirken (75).

Studienlage

Eine Studie verglich die intravenöse Gabe von 0,07 mg/kg Nalbuphin mit 0,5 µg/kg Dexmedetomidin bzw. Placebo bei aufgetretenem Shivering nach kombinierter Epidural-

und Spinalanästhesie. Dabei konnte die Zeit, bis das Shivering sistierte, sowohl durch Nalbuphin als auch durch Dexmedetomidin im Vergleich zur Placebo Gruppe signifikant reduziert werden. Für Nalbuphin wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, während die Inzidenz von Bradykardie bei Dexmedetomidin signifikant größer war (99).

3.3.3.3 Sufentanil

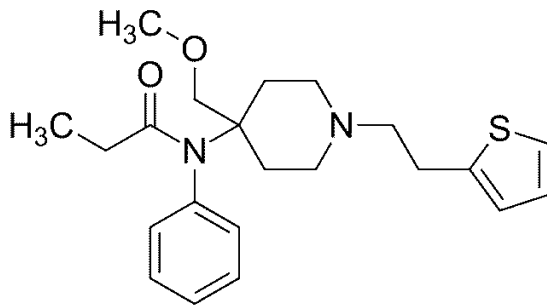


Abbildung 7: Sufentanil – Strukturformel (100)

Pharmakologische Beschreibung

Sufentanil ist ein hochpotenter μ -Rezeptor Agonist, der auch Aktivität am κ - und δ -Rezeptor zeigt. Seine analgetische Potenz liegt bei 1000 im Vergleich zu Morphin (75). Die kontextsensitive Halbwertszeit von Sufentanil beträgt ungefähr 10-15 min bei kontinuierlicher Gabe unter 7 h (39).

Studienlage

In einer Studie wurde der intrathekale Zusatz von Sufentanil bei Spinalanästhesie untersucht. Die Spinalanästhesie wurde mit 10 mg 0,5% hyperbarem Bupivacain und 80 μ g Morphin durchgeführt. Eine Gruppe erhielt zusätzlich 2,5 μ g Sufentanil. In der Sufentanil Gruppe wurde eine Inzidenz von 32,5%, in der Kontrollgruppe eine Inzidenz von 62,5% beobachtet. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein möglicher Bias dieser Studie ist jedoch, dass in der Kontrollgruppe das Sufentanil nicht durch eine Placebo Flüssigkeit ersetzt wurde, wodurch ein Unterschied von 0,5 ml in den aufgezogenen Spritzen war. Dadurch war einerseits der Anästhesist, der den Spinalblock setzte, nicht vollständig verblindet und andererseits kann sich dadurch das Anästhetikum höher im Spinalkanal ausgebreitet haben (101).

3.3.4 Alpha-2 Agonisten

3.3.4.1 Clonidin

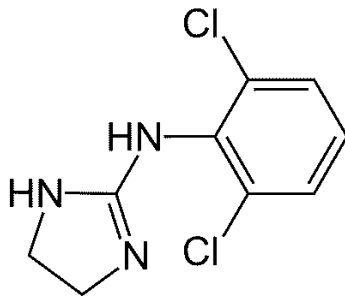


Abbildung 8: Clonidin – Strukturformel (102)

Pharmakologische Beschreibung

Clonidin ist ein zentral wirkender präsynaptischer α_2 -Agonist (103). Wesentlich schwächer bindet Clonidin auch an α_1 -Rezeptoren. Sein α_1 zu α_2 Verhältnis beträgt 1:220 (104).

Die Aktivität an präsynaptischen α_2 -Rezeptoren setzt einen negativen Feedbackmechanismus in Gang, der die Aktivität des Sympathikus herabsetzt. Daher wird Clonidin als blutdrucksenkendes Medikament bei schweren Hypertensionen eingesetzt (105). Die Eliminationshalbwertszeit von Clonidin beträgt 15 h (75).

Wirkmechanismus gegen POS

Die Wirkung von Clonidin gegen POS ist vermutlich auf seine Aktivität im thermoregulatorischen Zentrum des Hypothalamus zurückzuführen (89). Außerdem wirkt Clonidin analgetisch, so ist die intravenöse Wirkung von 150 μg Clonidin vergleichbar mit 5 mg Morphin (95).

Studienlage

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt Clonidin als Medikament erster Wahl in einer i.v. Dosierung zwischen 0,15-0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (15). Die meisten der im Rahmen dieser Diplomarbeit gefundenen Studien untersuchten höhere Dosierungen. Die Wirkung von intravenösem Clonidin in der Akuttherapie von POS ist dosisabhängig, so kann 150 μg Clonidin POS in der Regel innerhalb von 2 min beenden, 75 μg innerhalb von 5 min und 37,5 μg zeigten keine Wirkung bezüglich POS. In den Gruppen mit 150 μg und

75 µg Clonidin wurde dabei eine signifikante Erniedrigung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes festgestellt (106).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 beschreibt, dass Clonidin prophylaktisch besser gegen POS wirkt als in der Akuttherapie. Ein Vorteil in der Akuttherapie gegenüber anderen Substanzen könnte hingegen seine anxiolytische Wirkung sein (103).

Die i.v. Gabe von 1 µg/kg Clonidin kann während Spinalanästhesien die Inzidenz von POS signifikant von 40% in der Kontrollgruppe auf 8% senken (107).

Die prophylaktische Wirkung von 2 µg/kg Clonidin i.v. ist 0,3 mg/kg Pethidin i.v. bei Allgemeinanästhesien überlegen. So lag die Inzidenz von POS in der Clonidin Gruppe bei 5%, die Inzidenz in der Pethidin Gruppe hingegen bei 25%.

Auch die Art und der Zeitpunkt der Verabreichung spielen eine Rolle hinsichtlich der Effektivität von Clonidin. So wurde in dieser Studie Clonidin 5 min vor Operationsende verabreicht, in anderen Studien wo die Gabe als Infusion über eine Stunde erfolgte, wurde keine Wirkung auf POS festgestellt (95).

Eine Studie zu 150 µg epidural verabreichtem Clonidin als Zusatz zu Bupivacain fand eine signifikante Reduktion der Inzidenz von POS. So lag die Inzidenz in der Kontrollgruppe bei 40% und in der Clonidin Gruppe bei 20% (108).

Eine andere Studie, in der Clonidin hingegen intrathekal in der gleichen Dosierung verabreicht wurde, fand keine signifikante Reduktion von POS (107).

Nebenwirkungen

Die prophylaktische Gabe von 2 µg/kg Clonidin i.v. verursachte in einer Studie im Vergleich zu Placebo signifikant niedrigere Herzfrequenzen und Blutdruckwerte, die jedoch nicht therapiebedürftig waren. Daher sollte Clonidin nicht bei hypovolämischen und bradykarden Patient*innen eingesetzt werden. Auch die Gabe bei atrioventrikulären Überleitungsstörungen ist kontraindiziert (95).

Die Sicherheit der prophylaktischen Gabe von Clonidin als generelle Prämedikation für nicht kardiochirurgische Patient*innen bei Allgemeinanästhesien wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Besonders hinsichtlich des dokumentierten Risikos schwere Blutdruckabfälle zu verursachen. Jedoch wurde keine direkte Korrelation zwischen der Gabe von Clonidin und durch Hypotonie bedingte negative Folgen wie Nierenversagen oder kardiale Ereignisse bei Patient*innen festgestellt (103).

3.3.4.2 Dexmedetomidin

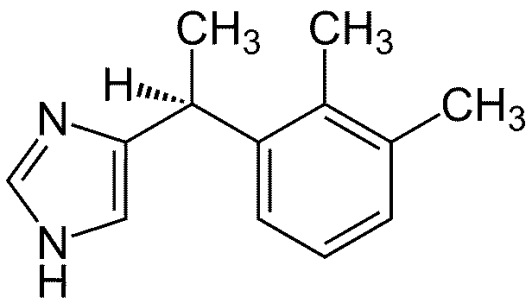


Abbildung 9: Dexmedetomidin – Strukturformel (109)

Pharmakologische Eigenschaften

Dexmedetomidin ist ein hochpotenter hochselektiver α_2 -Agonist. Das Verhältnis der Affinität von Dexmedetomidin zwischen α_1 und α_2 beträgt 1:1620 (104). Im Vergleich zu Clonidin ist Dexmedetomidin 3,5-mal besser fettlöslich, wodurch es leichter ins ZNS fundieren kann. Mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2 h ist es ebenfalls besser steuerbar. Dexmedetomidin wirkt an prä- und postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren im *Locus coeruleus*. Dadurch wirkt Dexmedetomidin sedierend (110).

Intrathekal verabreichtes Dexmedetomidin wirkt analgetisch über eine Hyperpolarisation von postsynaptischen Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks und inhibiert die Reizweiterleitung durch C-Fasern (111).

Dexmedetomidin wird mit Erfolg zur Sedierung in der Intensivmedizin eingesetzt, in der Anästhesie ist die Verwendung von Dexmedetomidin noch nicht weit verbreitet, jedoch vielversprechend und Gegenstand intensiver Forschung (110).

Wirkmechanismus gegen POS

Dexmedetomidin senkt den Temperaturschwellenwert für Shivering (88). Seine Wirkung gegen POS ist vermutlich durch seine zentrale α_2 -Aktivität erklärbar (28).

Studienlage

Dexmedetomidin wird in der S3 Leitlinie „Vermeidung perioperativer Hypothermie“ nicht erwähnt (15).

In einer Studie von Kim und Kollegen wurde die prophylaktische i.v. Gabe von verschiedenen Dexmedetomidin Dosierungen (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) mit Placebo bei Allgemeinanästhesie verglichen. Die Inzidenz von POS in der Placebo Gruppe

lag bei 63%, für 0,5 µg/kg Dexmedetomidin bei 40%, für 0,75 µg/kg Dexmedetomidin bei 13% und für 1 µg/kg Dexmedetomidin bei 17%. Dabei war die Reduktion mit 0,75 µg/kg und 1 µg/kg Dexmedetomidin statistisch signifikant (112).

Bei Spinalanästhesien war in einer Studie die prophylaktische Gabe von 0,5 µg/kg i.v. Dexmedetomidin bei der Verringerung der Inzidenz von POS gleich effektiv wie 100 mg Tramadol i.v. (88).

Für intrathekales Dexmedetomidin haben mehrere Metaanalysen eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz von POS festgestellt. Jedoch konnten Sie keine optimale Dexmedetomidin Dosis ermitteln (113,114).

Die Studienlage hinsichtlich der Wirkung von intrathekalen „low dose“ Dosierungen von Dexmedetomidin auf POS ist widersprüchlich.

In einer Studie wurden „low dose“ Dosierungen von intrathekalem Dexmedetomidin als Zusatz zu Bupivacain bei *Sectio caesarea* mit Placebo verglichen, dabei wurde für 3 µg und 5 µg Dexmedetomidin keine signifikante Reduktion der Inzidenz von POS festgestellt (115).

In einer anderen Studie wurden ebenfalls „low dose“ 3 µg und 5 µg Dexmedetomidin intrathekal bei *Sectio caesarea* verabreicht. Dabei war eine signifikante Reduktion der Inzidenz von POS im Vergleich zu Placebo in beiden Dexmedetomidin Gruppen zu beobachten. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf das dabei verwendete Lokalanästhetikum Ropivacain zurückzuführen (116).

Nebenwirkungen

Dexmedetomidin kann Hypotonie, transiente Hypertonie und Bradykardie verursachen. Außerdem kann bei Verabreichung von Dexmedetomidin Mundtrockenheit und Übelkeit auftreten (110).

Die intravenöse Dexmedetomidin Gabe als 1 µg/kg Bolus kann intraoperativ zu transientem Blutdruckanstieg führen. Dieser Effekt kann bei langsamer Infusion von 0,75 µg/kg Dexmedetomidin über 10 min abgeschwächt werden (117).

Bei Dexmedetomidin Gabe kann Bradykardie und Blutdruckabfall bei bis zu 42% der Patient*innen beobachtet werden. Die Bradykardie tritt über den Baroreflex als Antwort auf den transienten Blutdruckanstieg auf oder wird zentral durch Reduktion des Sympathikotonus ausgelöst. Besonders bei perioperativer Hypovolämie, sowie bei älteren Patient*innen mit kardialen Komorbiditäten wie beispielsweise atrioventrikulärem Block ist

daher Vorsicht geboten. Blutdruckabfälle können auch bei „low dose“ Dosierungen von 0,25-0,5 µg/kg Dexmedetomidin i.v. auftreten (110).

Bei Dosierungen zwischen 0,75 µg/kg und 1 µg/kg waren intraoperativ häufiger Atropin Gaben notwendig. Auch die Zeit bis zur Extubation kann durch die intraoperative i.v. Gabe von Dexmedetomidin verlängert sein (117). Insgesamt ist jedoch bei intraoperativ verwendetem Dexmedetomidin von einem verbesserten „cardiac outcome“ berichtet worden (110).

3.3.5 Ketamin

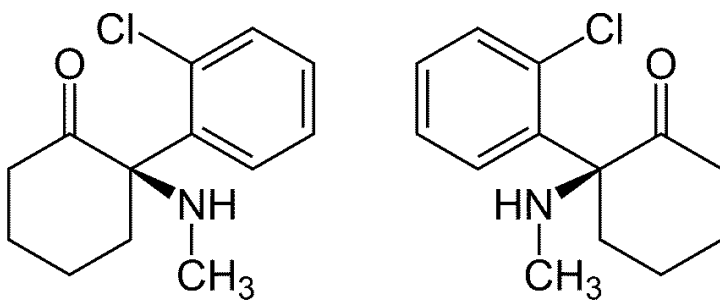


Abbildung 10: (R)-Ketamin und (S)-Ketamin – Strukturformel (118)

Pharmakologische Beschreibung

Ketamin liegt als Racemat vor, sein in anästhesiologischer Hinsicht wirksames Enantiomer ist das Esketamin ((S)-Enantiomer). Die Hauptwirkung von Ketamin ist der nicht kompetitive Antagonismus am NMDA-Rezeptor (75). Daneben weist Ketamin noch eine Reihe anderer pharmakologischer Interaktionen auf. Es blockiert die Wiederaufnahme von Neurotransmittern in deszendierenden monoaminergen Bahnen (119) und wirkt agonistisch am κ -Opioidrezeptor (84). Ketamin erhöht die Aktivität an 5HT₃-Rezeptoren und inhibiert nikotinische Acetylcholinrezeptoren. Die Eliminationshalbwertszeit von Ketamin beträgt 1-3 h (75). Ketamin wird zum pharmakologisch aktiven Metabolit Norketamin abgebaut, der über den Urin ausgeschieden wird (83). Ketamin erzeugt dosisabhängig eine dissoziative Anästhesie, wirkt analgetisch und erhöht den Sympathikotonus (119).

Wirkmechanismus gegen POS

Der genaue Wirkmechanismus von Ketamin gegen POS ist unklar (120). NMDA-Rezeptoren sind auf verschiedenen Ebenen an der Modulation von

Thermoregulationsmechanismen beteiligt (83), so modulieren NMDA-Rezeptoren beispielsweise noradrenerge und serotonerge Neurone im *locus coeruleus* (79).

Eine Erklärung könnte sein, dass Ketamin die zitterfreie Thermogenese steigert und die Wärmeumverteilung vom Körperkern in die Körperperipherie abmindert (119). Dies könnte durch direkte zentrale Aktivitätssteigerung des Sympathikotonus und durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in postganglionären Nervenendungen geschehen (120).

Auch könnte Ketamin die durch Remifentanyl hervorgerufene Hyperalgesie abmindern, die im Verdacht steht zur Genese von POS beizutragen und durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren hervorgerufen wird (34).

Studienlage

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt Ketamin nicht für die Prophylaxe oder Therapie von POS. Dabei wird nicht genauer beschrieben, ob diese Empfehlung aufgrund fehlender Effektivität oder aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Ketamin ausgesprochen wird (15). Wobei letzteres wahrscheinlicher erscheint, da die in der Leitlinie zitierte Studie für Ketamin einen signifikanten Blutdruckanstieg und Zunahme der Herzfrequenz beschreibt. Auch traten in dieser Studie durch Ketamin verursachter Nystagmus und psychomimetische Symptome auf. Die Studie verglich 0,5 mg/kg Ketamin i.v. mit 0,5 mg/kg Tramadol i.v. als Prophylaxe gegen Shivering bei Spinalanästhesie. Dabei lag die Inzidenz von POS in der Ketamin Gruppe bei 8%, in der Tramadol Gruppe bei 16% und in der Placebo Gruppe bei 24% (121).

Andere Autoren fanden keine signifikanten Nebenwirkungen bei der epiduralen Gabe oder dosisabhängige Nebenwirkungen für die intravenöse Gabe. Einige Autoren beschrieben auch Vorteile von Ketamin gegenüber anderen Pharmaka. So kann 0,5 mg/kg epidural verabreichtes Ketamin bei *Sectio caesarea* im Vergleich zu Placebo bei kombinierter Epidural- und Spinalanästhesie die Inzidenz von POS signifikant senken. In der Ketamin Gruppe wurden dabei keine Nebenwirkungen festgestellt, außerdem war die Inzidenz von Übelkeit reduziert, was darauf zurückzuführen ist, dass Übelkeit durch Hypotension hervorgerufen werden kann (120).

In einer Metaanalyse wurde für intraoperativ verabreichtes i.v. Ketamin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Inzidenz von POS festgestellt. Effektiv waren Dosierungen zwischen 0,25 mg/kg bis 0,5 mg/kg, wobei 0,5 mg/kg effektiver, jedoch mit erheblich mehr psychomimetischen Nebenwirkungen verbunden war. Als positiver Effekt

von Ketamin wurde die Reduktion intraoperativer Hypotension und Bradykardie beschrieben (119).

Auch die Ketamin Gabe über einen längeren Zeitraum bei Spinalanästhesie wurde untersucht. Dabei wurde 0,2 mg/kg Ketamin intravenös als Bolus verabreicht, gefolgt von einer Ketamin Infusion mit 0,1 mg/kg/h über den gesamten Zeitraum der Operation. Dadurch wurde die Inzidenz von Shivering im Vergleich zu Placebo von 58,06% auf 13,79% reduziert. Hierbei war die Herzfrequenz in der Placebo Gruppe erhöht, was die Autoren auf das Shivering zurückführten. Auch traten in der Ketamin Gruppe keine psychomimetischen Nebenwirkungen auf (122).

In einer Studie war die prophylaktische Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin i.v. 20 min vor Anästhesieausleitung gleich effektiv wie 20 mg Pethidin i.v.. Dabei traten unter Ketamin keine psychomimetische Nebenwirkungen auf (84).

Die Akuttherapie mit Ketamin wird von einigen Autoren als besonders effektiv beschrieben. Bei aufgetretenem Shivering nach Allgemeinanästhesie ist 0,2 mg/kg i.v. Ketamin gleich effektiv wie 0,5 mg/kg i.v. Pethidin. Beide Substanzen konnten Shivering ohne signifikante Nebenwirkungen innerhalb von 8 min beenden (83).

Eine andere Studie fand, dass 0,5 mg/kg i.v. Ketamin in den ersten 4 min schneller wirkte und die Intensität des Zitterns stärker abminderte als 25 mg i.v. Pethidin. Die Gabe von 0,75 mg/kg Ketamin zeigte hingegen keinen zusätzlichen Vorteil, auch nahmen dabei die Nebenwirkungen zu (80).

Nebenwirkungen

Ketamin verursacht wie bereits beschrieben dosisabhängig psychomimetische Erregtheit, sowie auditive und verbale Halluzinationen (119). Dieser Effekt scheint bei der intravenösen Verabreichung an wachen Patient*innen stärker zu sein (121) als bei Patient*innen in Narkose (84) oder bei epiduraler Gabe (120). Auch vom Auftreten von Nystagmus wird berichtet. Außerdem kann Ketamin zu Blutdruckanstieg und Zunahme der Herzfrequenz führen, was unerwünscht (121) oder erwünscht sein kann (84).

3.3.6 Magnesiumsulfat

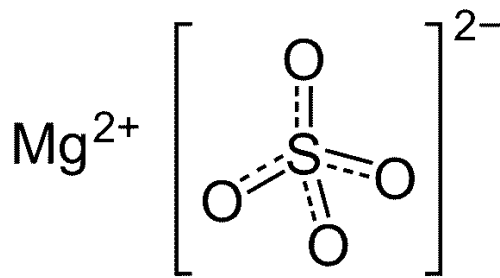


Abbildung 11: Magnesiumsulfat – Strukturformel (123)

Pharmakologische Eigenschaften

Magnesium (Mg^{2+}) wirkt als nicht kompetitiver Antagonist an NMDA-Rezeptoren (27). Außerdem wirkt Magnesium als physiologischer Calcium Antagonist, indem es spannungsabhängige Calciumkanäle hemmt (108).

Magnesium wirkt neuroprotektiv, kardioprotektiv, muskelrelaxierend (27) und analgetisch (124).

Wirkmechanismus gegen POS

Der genaue Wirkmechanismus von Magnesiumsulfat gegen POS ist nicht geklärt. Eine Rolle dürfte der NMDA-Rezeptor Antagonismus spielen. Die muskelrelaxierende Wirkung von Magnesium könnte dafür verantwortlich sein, dass die Intensität von POS abgeschwächt wird. Magnesium wirkt jedoch auch vasodilatierend, was zur Verstärkung intraoperativer Hypothermie führen kann (27). So führte die Magnesiumgabe in einigen Studien dazu, dass die Körperkerntemperatur um 1-2°C erniedrigt war (125).

Studienlage

Die S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ empfiehlt die Gabe von Magnesiumsulfat in der i.v. Dosierung von 30 mg/kg als Medikament zweiter Wahl (15).

Die gefundenen Studien befürworten die prophylaktische Anwendung von Magnesiumsulfat i.v. gegen POS. Für die Akuttherapie mit Magnesiumsulfat wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit keine Studien gefunden.

Bei Spinalanästhesien kann 80 mg/kg Magnesiumsulfat, welches mittels einer Spritzenpumpe intravenös über 30 min verabreicht wird, die Inzidenz von POS signifikant von 66,7% in der Placebo Gruppe auf 6,7% in der Magnesium Gruppe senken. Dabei wurden

keine signifikanten Nebenwirkungen festgestellt, jedoch war die Körperkerntemperatur in der Magnesium Gruppe niedriger als in der Placebo Gruppe (27).

Bei Allgemeinanästhesie reduziert die i.v. Verabreichung von 50 mg/kg Magnesiumsulfat die Inzidenz signifikant von 14,28% in der Placebo Gruppe auf 8,57% in der Magnesium Gruppe. Dabei wurde in der Magnesium Gruppe ein signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes festgestellt (124).

In einer Metaanalyse für die i.v. Gabe von Magnesiumsulfat wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz für POS gefunden. Jedoch konnte keine optimale Dosis ermittelt werden. Dosierungen über 60 mg/kg scheinen keinen zusätzlichen Effekt auf POS zu haben. Im unteren Dosispektrum war bei einer Gesamtdosis von 300 mg eine statistisch nicht signifikante Verringerung der Inzidenz zu beobachten (125).

Eine Metaanalyse, welche den intrathekalen Zusatz von Magnesiumsulfat zu Bupivacain und Fentanyl bei Spinalanästhesie untersuchte, ergab, dass die Inzidenz von POS durch Magnesium signifikant reduziert wurde (126).

Intrathekales Magnesiumsulfat war in einer anderen 2020 publizierten Metaanalyse gleich effektiv wie intrathekales Dexmedetomidin hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von POS bei Spinalanästhesie (111).

Auch der Zusatz von Magnesiumsulfat bei Epiduralanästhesie reduziert die Inzidenz von POS signifikant. So lag in einer Studie, in der Magnesiumsulfat mit Clonidin verglichen wurde, die Inzidenz von POS beim Zusatz von Magnesium bei 0%, in der Clonidin Gruppe bei 20% und in der Placebo Gruppe bei 40% (108).

Nebenwirkungen

Magnesiumsulfat hat bei der intravenösen Gabe zur POS Prophylaxe ein günstiges Nebenwirkungsprofil und kann als unbedenklich gewertet werden (127).

Magnesiumsulfat kann Übelkeit, Erbrechen, Muskelschwäche, Wärmegefühl und Flush verursachen. Bei Überdosierung kann es auch zur Atemdepression kommen (27).

3.3.7 Ondansetron

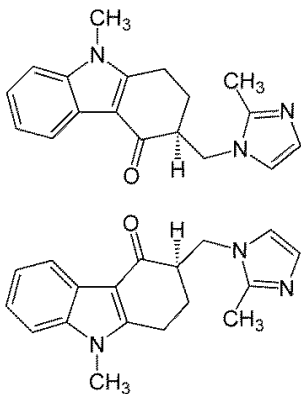


Abbildung 12: (S)- und (R)-Enantiomer von Ondansetron – Strukturformel (128)

Pharmakologische Beschreibung und Wirkmechanismus gegen POS

Ondansetron ist ein 5HT₃-Rezeptor Antagonist, das als Antiemetikum eingesetzt wird. Der genaue Wirkmechanismus gegen POS ist unklar. Vermutet wird eine zentrale Inhibition von Serotonin Reuptake in der präoptischen Region des vorderen Hypothalamus (28). Auf diese Weise könnten 5HT₃ Antagonisten an der Modulation von Wärmeproduktion und Wärmeverlust Anteil haben. So konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass die Injektion von Serotonin in die präoptische Region des Hypothalamus bei Katzen Hypothermie und Vasodilatation auslöste. Auch wurde für Ondansetron gezeigt, dass es die mittlere Hauttemperatur während Spinalanästhesie im Vergleich zu Pethidin und Placebo signifikant erhöhen konnte (78). In der Anästhesie wird Ondansetron hauptsächlich für die Prophylaxe von PONV eingesetzt (129).

Studienlage

In der S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ wird Ondansetron als Medikament zweiter Wahl für die Therapie und Prophylaxe von POS in einer i.v. Dosierung von 4-8 mg empfohlen (15).

In einer Studie war die prophylaktische Gabe von 8 mg i.v. Ondansetron gleich effektiv wie 0,4 mg/kg i.v. Pethidin. Die Verabreichung der Medikamente erfolgte dabei direkt vor dem Setzen einer Spinalanästhesie. Die Inzidenz von POS lag für Ondansetron und Pethidin bei 8%, während in der Placebo Gruppe 36% beobachtet wurde (78).

In einer anderen Studie wurde 1 µg/kg Dexmedetomidin i.v. mit 8 mg Ondansetron i.v. als Prophylaxe während einer Spinalanästhesie verglichen. Die Inzidenz von POS in der Placebo Gruppe lag bei 57,5%. Ondansetron konnte dabei die Inzidenz auf 17,5% senken, Dexmedetomidin auf 27,5%. Der Unterschied zwischen Ondansetron und Placebo war dabei signifikant, der Unterschied zwischen Ondansetron und Dexmedetomidin nicht.

Für Ondansetron wurden keine Nebenwirkungen festgestellt, während Patient*innen durch Dexmedetomidin länger sediert waren (28).

Auch die intravenöse Verabreichung von Ondansetron bei aufgetretenem Shivering ist effektiv. Dabei wurden 4 mg und 8 mg Ondansetron mit 0,4 mg/kg Pethidin verglichen. Sowohl 8 mg Ondansetron als auch Pethidin konnten Shivering innerhalb von 10 min beenden. Hingegen konnte 4 mg Ondansetron aufgetretenes Shivering nicht effektiv beenden (81).

Eine Metaanalyse konnte für Ondansetron die gleiche Wirksamkeit hinsichtlich POS wie für Pethidin aufzeigen. Die präoperative oder intraoperative Gabe von Ondansetron wird dabei als sicher und vorteilhaft beschrieben. Auch wurde für Ondansetron im Vergleich zu Placebo ein geringeres Risiko für intraoperative Hypotonie festgestellt (129).

3.3.8 Aminosäuren

Die perioperative, intravenöse Infusion von Aminosäurelösungen kann die endogene Wärmeproduktion ankurbeln, indem der metabolische Umsatz erhöht wird (130).

In den letzten Jahren haben einige Studien einen positiven Effekt von Aminosäuren auf postoperatives Shivering festgestellt. In der S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ wird die Verwendung von Aminosäuren für die Therapie oder Prophylaxe von POS nicht empfohlen (15).

Die intraoperative Wirkung von Aminosäuren auf die Körpertemperatur ist dosisabhängig. So konnte eine Infusion mit einem Brennwert von 4 kJ/kg/h Hypothermie abschwächen, während 1,3-1,7 kJ/kg/h keinen Effekt zeigte (59).

Eine Metaanalyse zeigte, dass die perioperative Gabe von Aminosäuren die Körperkerntemperatur im Mittel um 0,46°C steigern konnte und dadurch die Inzidenz von POS reduziert wurde. Eine Erhöhung der Körperkerntemperatur um 0,46°C kann als klinisch relevant gewertet werden, da die intraoperative Erhöhung der Körperkerntemperatur mittels aktiver externer Wärmung häufig schwierig ist (130).

Die Gabe von Aminosäuren senkt aber nicht den Temperaturschwellenwert für Shivering. Der positive Effekt von Aminosäuren hinsichtlich POS ist durch die Erhöhung der endogenen Wärmeproduktion zu erklären (59).

Dies kann auch über eine Erhöhung der Temperatur der Körperperipherie bei gleichbleibender Körperkerntemperatur geschehen. In einer Studie, wo Aminosäuren erst intraoperativ bei einem Abfall der Körperkerntemperatur unter 35,5°C verabreicht wurden, konnte keine Erhöhung der Körperkerntemperatur durch die Aminosäuren nachgewiesen werden. Jedoch war die Inzidenz für Shivering signifikant reduziert. Dies wurde dadurch erklärt, dass in der Aminosäure Gruppe weniger Vasokonstriktion auftrat, wodurch die Hauttemperatur erhöht wurde. Der Effekt auf POS ist dadurch zu erklären, dass die Temperaturafferenzen aus der Körperperipherie zu ungefähr 20% am Temperaturschwellenwert für Shivering beteiligt sind (13).

Eine Studie untersuchte den Effekt von Aminosäuren bei aufgetretenem POS im Vergleich zu 0,5 mg/kg Pethidin i.v. und 1 mg/kg Tramadol i.v.. Dabei konnten Pethidin und Tramadol POS innerhalb von 5 min stoppen, Aminosäuren hingegen in 90% der Fälle erst innerhalb von 15 min. Ein Vorteil der Aminosäuren war jedoch, dass Patient*innen von verbessertem Temperaturkomfort berichteten. Auch verursachten Pethidin und Tramadol in dieser Studie PONV (59).

3.3.9 Andere Substanzen

Einzelne Studien belegen auch für andere Substanzen eine Wirkung auf POS. Diese Substanzen werden in der Regel nicht für die Prophylaxe oder Therapie von POS eingesetzt. Bei einigen dieser Pharmaka lässt sich die Effektivität aufgrund der spärlichen Studienlage nicht genau evaluieren. Andere weisen ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf (15).

3.3.9.1 Tizanidin

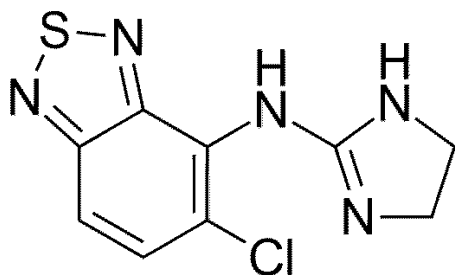


Abbildung 13: Tizanidin – Strukturformel (131)

Tizanidin ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans, es wirkt α_2 agonistisch und weist eine Halbwertszeit von 2-4 h auf. Aufgrund seiner Ähnlichkeit mit Clonidin verursacht Tizanidin Hypotonie und Bradykardie (75).

Eine Studie untersuchte die orale Prämedikation mit Tizanidin 90 min vor einer Spinalanästhesie. Die orale Verabreichung von 4 mg Tizanidin wurde dabei mit 50 mg oral verabreichtem Tramadol und Placebo verglichen. Intraoperativ wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Shivering zwischen den drei Gruppen festgestellt. Postoperativ zeigten 30% der Patient*innen in der Placebo Gruppe POS, während die Inzidenz durch Tizanidin signifikant auf 6,7% und mit Tramadol signifikant auf 10% gesenkt werden konnte. Auch die Intensität des Shivering war in der Tizanidin und Tramadol Gruppe signifikant schwächer ausgeprägt als in der Placebo Gruppe. Dabei wurden keine signifikanten Nebenwirkungen für Tizanidin oder Tramadol festgestellt (89).

3.3.9.2 Dexamethason

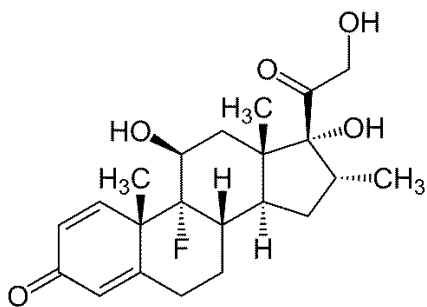


Abbildung 14: Dexamethason – Strukturformel (132)

Dexamethason ist ein hoch potentes und langwirksames Glukokortikoid ohne mineralkortikoide Eigenschaften (75). Einige Studien haben eine Wirkung von Dexamethason gegen POS gezeigt. Der genaue Wirkmechanismus dabei ist unbekannt. Vermutet wird, dass dies durch eine Hemmung der Freisetzung von Vasokonstriktoren und pyrogen wirkender Zytokine geschieht. In einer Studie konnte intravenös verabreichtes Dexamethason in der Dosierung von 0,1 mg/kg die Inzidenz von Shivering im Vergleich zu 25 mg Pethidin und Placebo signifikant reduzieren. Jedoch können Steroide wie Dexamethason zu Wundheilungsstörungen und postoperativen Infektionen führen (133).

3.3.9.3 Ramosetron

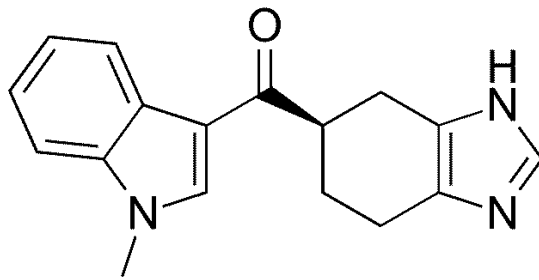


Abbildung 15: Ramosetron – Strukturformel (134)

Ramosetron ist ein 5HT₃-Antagonist. In einer Studie wurde die intravenöse Gabe von 0,3 mg Ramosetron mit 10 mg Dexamethason und Placebo verglichen. Dabei war kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von POS zwischen Ramosetron und Dexamethason festzustellen. Beide Pharmaka waren der Placebo Gruppe signifikant überlegen. Ein Vorteil von Ramosetron gegenüber Dexamethason war, dass es die Inzidenz von PONV effektiver reduzierte (135).

3.3.9.4 Granisetron

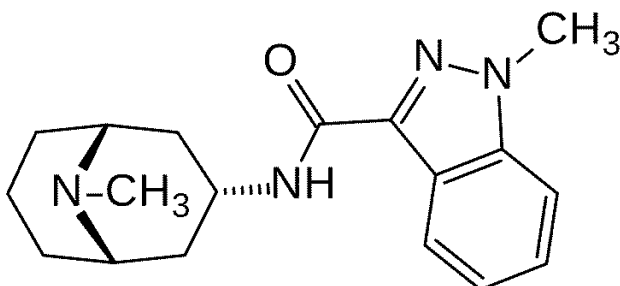


Abbildung 16: Granisetron – Strukturformel (136)

Granisetron ist ebenfalls ein 5HT₃-Antagonist. In einer Studie wurden bei *Sectio caesarea* zwei verschiedene Dosierungen von Granisetron mit Placebo verglichen.

Granisetron in der i.v. Dosierung von 1 mg war dabei signifikant effektiver als 0,7 mg Granisetron oder Placebo. Die Verabreichung erfolgte dabei 5 min vor dem Setzen der Spinalanästhesie. Die Inzidenz von POS in der Placebo Gruppe lag bei 77,5%, in der Gruppe mit 0,7 mg Granisetron bei 29,2% und in der Gruppe mit 1 mg Granisetron bei 15,9%. Ein Vorteil in den Granisetron Gruppen war, dass *Pruritus* signifikant reduziert war. Hingegen

war in der 1 mg Granisetron Gruppe Blutdruck und Herzfrequenz signifikant niedriger als im Vergleich mit den anderen Gruppen (137).

3.3.9.5 Physostigmin

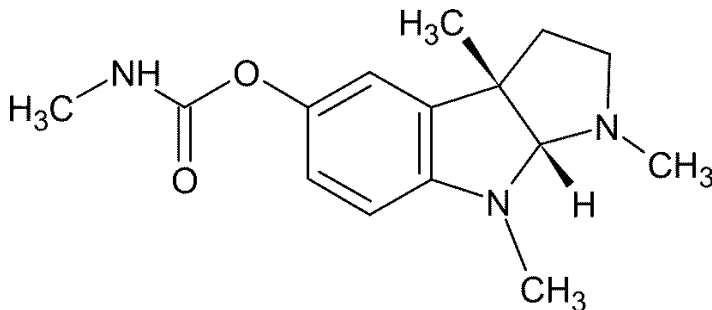


Abbildung 17: Physostigmin – Strukturformel (138)

Physostigmin ist ein reversibler Acetylcholinesterasehemmer. In der Anästhesie findet Physostigmin beim sehr selten auftretenden zentralen anticholinergen Syndrom (ZAS) Anwendung. Einige Autoren beschreiben einen positiven Effekt von Physostigmin hinsichtlich der Reduktion von POS (1,139,140). Die S3 Leitlinie „Vermeidung postoperativer Hypothermie“ rät von der Verwendung von Physostigmin für POS ab ohne dabei näher zu begründen ob dies aufgrund des Nebenwirkungsprofils oder der nicht ausreichend erwiesenen Effektivität geschieht (15). Physostigmin verursacht cholinerg vermittelte Nebenwirkungen wie Bradykardie, Übelkeit, Diarrhoe und verstärkte Schweißsekretion (139).

3.3.9.6 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Auch für einige nichtsteroidale Antirheumatika wurde ein positiver Effekt auf POS beschrieben. Der Wirkmechanismus könnte durch den analgetischen Effekt oder durch ihre entzündungshemmende Wirkung erklärbar sein (141).

Ketorolac

In einer Studie wurde die Wirkung von 30 mg i.v. Ketorolac mit 50 mg i.v. Pethidin und Placebo bei *Sectio caesarea*, die in Spinalanästhesie durchgeführt wurde, verglichen.

Dabei wurde eine statistisch signifikante Reduktion von POS bei der Ketorolac Gruppe beobachtet. Die Wirkung von Ketorolac war mit Pethidin vergleichbar. Jedoch war die

Inzidenz von POS in allen Gruppen ungewöhnlich hoch. Die Inzidenz in der Placebo Gruppe lag bei 82%, in der Pethidin Gruppe bei 66% und in der Ketorolac Gruppe bei 60% (141).

Diclofenac

In einer Studie wurde die Wirkung von Diclofenac als rektales Suppositorium vor Spinalanästhesie mit 30 mg i.v. Pethidin verglichen. Die Wirkung von Diclofenac und Pethidin auf POS war dabei vergleichbar und besser als in der Kontrollgruppe, wobei nicht angegeben wird, ob der Unterschied statistisch signifikant war. Es wurden keine Nebenwirkungen für Diclofenac beschrieben, während bei Pethidin häufiger *Pruritus* beobachtet wurde. Ein Bias dieser Studie ist die unterschiedliche Darreichungsform der Pharmaka (142).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

4.1.1 Ursachen von POS und deren Vermeidung

Die Ursachen von postoperativem Shivering sind nicht abschließend geklärt. Fest steht, dass POS meist durch intraoperative Hypothermie verursacht wird (31).

Thermoregulatorisch bedingtes POS tritt auf, wenn der Temperaturschwellenwert für Shivering unterschritten wird. Dieser Temperaturschwellenwert setzt sich zu ungefähr 80% aus der Körperkerntemperatur und zu 20% aus der Temperatur der Körperperipherie zusammen (32). Während der Allgemeinanästhesie wird POS durch die eingesetzten Anästhetika und Opioide verhindert und setzt daher erst in der postoperativen Phase ein, wenn ihre Wirkung nachgelassen hat (34). Bei rückenmarksnaher Regionalanästhesie kann Shivering auch intraoperativ auftreten (27).

Die perioperative Hypothermie wird dabei durch eine Reihe von Mechanismen begünstigt, von denen einige vermeidbar sind. Die oft unzureichend isolierten Patient*innen verlieren Wärme an die Umgebung, da die OP-Temperatur zu niedrig ist (3). Dieser Wärmeverlust wird durch die verabreichten Anästhetika begünstigt, indem sie zu einer Umverteilungshypothermie führen, wodurch der Wärmeverlust an die Umgebung verstärkt wird (7).

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hypothermie besteht bei der Abdominalchirurgie, bei der Kombination aus Allgemeinanästhesie mit rückenmarksnaher Regionalanästhesie, bei Patient*innen mit Verbrennungen und bei älteren Patient*innen (2).

Die perioperative Hypothermie ist nicht nur für POS verantwortlich, sondern führt auch zu einer Reihe großteils schwerwiegenderer Komplikationen wie einem erhöhten kardialen Risiko, Wundinfektionen, verlängertem Krankenhausaufenthalt (59) und Koagulopathie (13). Deshalb wird die aktive intraoperative Wärmung von Patient*innen generell empfohlen, um das Hypothermie Risiko zu senken, wodurch ebenfalls die Inzidenz von POS reduziert wird (15,119). Eine effektive Methode die Umverteilungshypothermie zu vermeiden ist das Prewarming von Patient*innen vor Anästhesiebeginn (69).

Postoperativer Schmerz trägt ebenfalls zur Genese von POS bei. Die meisten Medikamente, für die eine Wirkung gegen POS beschrieben wurde, weisen auch eine analgetische Komponente auf (2).

Daher lässt sich abschließend sagen, dass durch eine konsequente Vermeidung von Hypothermie und eine ausreichende perioperative Analgesie die Inzidenz von POS reduziert werden kann.

4.1.2 Welcher Behandlungsbedarf besteht für POS?

Die metabolischen Folgen von POS und das sich daraus ergebende Risiko werden in der Literatur sehr unterschiedlich dargestellt. Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass jüngere Männer beim Shivering aufgrund ihrer größeren Muskelmasse einen erhöhten metabolischen Sauerstoffbedarf aufweisen als ältere Menschen. Eine weitere Schwierigkeit das Risiko richtig einzuschätzen ist, dass die Folgen von POS oft nicht von der begleitenden Hypothermie unterscheidbar sein können (33).

Obwohl ältere Patient*innen ein größeres Risiko aufweisen eine Hypothermie zu entwickeln tritt bei ihnen POS seltener und weniger intensiv auf als bei jüngeren Patient*innen, was durch die Auswirkung des Alters auf die Thermoregulationskontrolle erklärt werden kann. Daher kann angenommen werden, dass das Risiko, welches POS für ältere Patient*innen darstellt vermutlich nicht allzu gravierend ist (34).

Trotzdem soll man POS medikamentös therapieren, um die metabolischen Kosten von Muskelzittern zu minimieren, auch wenn kein Zusammenhang zwischen POS und kardialen Ereignissen bewiesen wurde (104). Dies gilt besonders für Patient*innen mit verminderter kardiopulmonaler Reserve (34).

Darüber hinaus führt eine Prophylaxe von POS dazu den Komfort der Patient*innen zu verbessern (58) und vermindert die durch Muskelzittern verstärkten Schmerzen der Operationswunde (33).

Eine konsequente POS Prophylaxe und gegebenenfalls Therapie ist auch bei Operationen an wachen Patient*innen angezeigt, wo es durch intraoperatives Muskelzittern zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann. Etwa bei TURP (27) oder der interventionellen Neuroradiochirurgie (104).

4.1.3 Wahl der richtigen Pharmakotherapie

Die Effektivität und Sicherheit der medikamentösen Therapie und Prophylaxe bei POS ist nicht abschließend geklärt (28). Die Anwendung erfolgt dabei „off label“, da kein Pharmakon in Österreich oder Deutschland für die Therapie oder Prophylaxe von POS zugelassen ist. Daraus ergibt sich eine besondere Sorgfaltspflicht für die*den Arzt*Ärztin

ein Medikament auszuwählen, das hoch effektiv und mit wenig Nebenwirkungen verbunden ist.

Dies gilt umso mehr bei Medikamenten, die in der S3 Leitlinie „Vermeidung von perioperativer Hypothermie“ nicht erwähnt werden, wie Dexmedetomidin oder von deren Verwendung abgeraten wird wie bei Ketamin oder Aminosäurelösungen (15).

Grundsätzlich gilt, dass die medikamentöse Therapie und Prophylaxe von POS individuell auf den*die Patient*in abgestimmt sein muss (104).

Daraus ergibt sich auch, dass gewisse Nebenwirkungen von Medikamenten in bestimmten Situationen vorteilhaft genutzt werden können. So kann beispielsweise die Ketamin Gabe bei hypotonen und bradykarden Patient*innen als Alternative erwogen werden (84). Grundsätzlich ist eine postoperativ sedierende Wirkung der eingesetzten Medikamente unerwünscht, jedoch kann eine leichte Sedierung bei stark zitternden Patient*innen von Vorteil sein, um das Verletzungsrisiko durch POS zu minimieren (119). Auch während Spinalanästhesien kann eine leicht sedierende Wirkung der eingesetzten Medikamente vorteilhaft sein (88,122).

Ketamin könnte auch bei in Spinalanästhesie durchgeführter *Sectio caesarea* im Vergleich zu Pethidin vorteilhaft sein, da Pethidin Hypotension, Bradykardie, Atemdepression, PONV und *Pruritus* verursachen kann (120).

Bei Spinalanästhesien können häufig Hypotensionen auftreten, weshalb dabei Clonidin und andere stark Blutdruck senkende Pharmaka eher nicht verwendet werden sollten (27).

Generell sollte bedacht werden, dass sich viele Nebenwirkungen abmildern lassen, indem Pharmaka langsam injiziert werden. Beispielsweise lassen sich durch die langsame Injektion von Opioiden dosisabhängige Nebenwirkungen wie PONV reduzieren (90).

4.1.4 Prophylaktische Medikation

Besonders prophylaktisch eingesetzte Medikamente sollten ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Dafür scheint sich insbesondere Ondansetron und Magnesiumsulfat anzubieten.

Ondansetron kann die Inzidenz von POS effektiv ohne relevante Nebenwirkungen reduzieren. Zusätzlich kann Ondansetron PONV verhindern und senkt das Risiko für intraoperative Hypotonie (104,129).

Für die Prophylaxe von POS mit Magnesiumsulfat konnte noch keine optimale intravenöse Dosierung ermittelt werden. Die grundsätzliche Wirkung von Magnesium gegen POS kann

hingegen als gesichert bezeichnet werden (125). Die routinemäßige Gabe von intravenösem Magnesium gilt als klinisch unbedenklich aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils (127). Ein besonderer Vorteil von Magnesium ist seine analgetische Wirkung, wodurch andere Analgetika eingespart werden können (124).

4.2 Limitationen und weiterer Forschungsbedarf

Die Ätiologie von POS ist noch nicht ausreichend erforscht. Ein besseres Verständnis über die zugrunde liegenden, nicht thermoregulatorischen Ursachen könnte daher neue Behandlungswege eröffnen (34).

Pethidin ist eines der Medikamente, das am häufigsten bei postoperativem Shivering eingesetzt wird, jedoch kann sein Einsatz aufgrund seiner Nebenwirkungen, wie der emetischen und atemdepressiven Wirkung, limitiert sein. Daher sollte nach anderen Alternativen gesucht werden, die ebenso effektiv gegen POS wirken, jedoch weniger Nebenwirkungen aufweisen (85).

Der perioperative Einsatz von Aminosäurelösungen ist sehr vielversprechend, da sie nicht nur die Inzidenz von POS senken, sondern direkt gegen die Hypothermie wirken können (130), ihre Verwendung wird jedoch in der S3 Leitlinie „Vermeidung perioperativer Hypothermie“ nicht empfohlen (15). Daher sind zusätzliche Studien wünschenswert, um ihre Effektivität und Sicherheit für die routinemäßige intraoperative Gabe zu untersuchen.

Es ist schwierig die Effizienz der für POS eingesetzten Medikamente miteinander zu vergleichen, da die Studien oft sehr heterogen durchgeführt wurden (77).

Die meisten Studien verwenden unterschiedliche Skalen, um das Auftreten und die Intensität von Shivering zu evaluieren. Ein weiterer Faktor ist, dass häufig sehr unterschiedliche Inzidenzen von POS in den Placebo Gruppen beobachtet werden. Dies ist einerseits dadurch erklärbar, dass verschiedenartige Operationen und Operationslängen Einfluss auf die Inzidenz haben, andererseits dadurch, dass die Inzidenz zu verschiedenen Zeitpunkten nicht standardisiert erhoben wurde. Auch unterschiedliche Anästhetika, die Verwendung oder nicht Verwendung aktiver Wärmung und unterschiedliche OP-Temperaturen tragen zur Heterogenität der Ergebnisse bei (104,143).

Die grundsätzliche Effektivität der am häufigsten eingesetzten Medikamente für POS ist belegt, jedoch sind weitere Dosisfindungs-Studien notwendig um optimale Dosierungen zu ermitteln (104). Wünschenswert wären auch Medikamenten Studien wo die Zufriedenheit

der Patient*innen als Outcome untersucht wird. Dies könnte zur weiteren Therapieoptimierung beitragen (105).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden mehr Studien zur Prophylaxe als zur Therapie von POS gefunden. Dementsprechend wären mehr Studien zur Untersuchung der Akutbehandlung von POS wünschenswert. Insbesondere großangelegte Studien wären hilfreich, bei denen mehrere Pharmaka gleichzeitig auf ihre Wirkung in der Akuttherapie untersucht würden.

Auch Studien, welche die Kombination aus Wärmetherapie und Pharmakotherapie in der Akutbehandlung von POS untersuchen, könnten hilfreich sein verbesserte Behandlungsstrategien aufzuzeigen. Da der Einsatz von Ketamin vor allem hinsichtlich seiner Nebenwirkungen kontrovers diskutiert wird, könnte auch eine Studie mit der Kombination aus Ketamin und Midazolam vielversprechend sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Schäfer M, Kunitz O. Postoperatives shivering. *Anaesthesist*. 2002;51(9):768–83.
2. Horn EP. Hypothermia - Pathophysiology, Prophylaxis and Therapy. *ains · Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* [Internet]. 2002 Jul;37(7):409–28. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-32703>
3. Pannen BHJ. Normo- und Hypothermie aus anästhesiologischer Sicht. *Anaesthesist* [Internet]. 2007 Sep 20;56(9):940–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579819>
4. Buggy DJ, Crossley AWA. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* [Internet]. 2000;84(5):615–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/84.5.615>
5. Datei:Kerntemperatur Mensch Grafik01.png – Wikipedia [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Kerntemperatur_Mensch_Grafik01.png
6. Horn EP, Torossian A. Perioperative Hypothermie Prophylaxe, Therapie und Physiologie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2010;45(3):160–6.
7. Bräuer A, Perl T, Singer D. Thermoregulation und Anästhesie. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* [Internet]. 1998 Jun 22;33(06):383–6. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-994268>
8. Tayefeh F, Plattner O, Sessler DI, Ikeda T, Marder D. Circadian changes in the sweating-to-vasoconstriction interthreshold range. *Pflügers Arch Eur J Physiol* [Internet]. 1998 Jan 12 [cited 2021 Oct 31];435(3):402–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9426297/>
9. Bräuer A, Perl T, Quintel M. Perioperatives Wärmemanagement. *Anaesthesist* [Internet]. 2006 Dec;55(12):1321–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136375>
10. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163285>
11. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. (Springer-Lehrbuch). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-56468-4>
12. Medical gallery of Blausen Medical 2014. *WikiJournal Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 22];1(2). Available from: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Blausen_Medical_2014
13. Inoue S, Shinjo T, Kawaguchi M, Nakajima Y, Furuya H. Amino acid infusions started after development of intraoperative core hypothermia do not affect rewarming but reduce the incidence of postoperative shivering during major abdominal surgery: A randomized trial. *J Anesth*. 2011;25(6):850–4.
14. Flavahan N. The Role of Vascular Alpha-2-Adrenoceptors as Cutaneous Thermosensors. *Physiology* [Internet]. 1991 Dec 1;6(6):251–5. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiologyonline.1991.6.6.251>
15. Torossian A, Becke K, Bein B, Bräuer A, Gantert D, Greif R, et al. S3 Leitlinie “Vermeidung von perioperativer Hypothermie” - Aktualisierung 2019 - [Internet]. 2019. p. 1–97. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-

- 0181_S3_Vermeidung_perioperativer_Hypothermie_2019-08.pdf
16. Lenhardt R. The Effect of anesthesia on body temperature control. *Front Biosci* [Internet]. 2010;S2(3):123. Available from: <https://fbscience.com/Scholar/articles/10.2741/S123>
 17. Hynson JM, Sessler DI. Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. *J Clin Anesth*. 1992;4(3):194–9.
 18. Kurz A. Physiology of Thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2008;22(4):627–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2008.06.004>
 19. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Feb 1 [cited 2021 Nov 4];92(2):578–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10691247/>
 20. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lenhardt R, Lackner F. Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesth Analg*. 1995;80(3):562–7.
 21. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* [Internet]. 2016 Jun 25;387(10038):2655–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00981-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00981-2)
 22. Emerick TH, Ozaki M, Sessler DI, Walters K, Schroeder M. Epidural Anesthesia Increases Apparent Leg Temperature and Decreases the Shivering Threshold. *Anesthesiology* [Internet]. 1994 Aug 1;81(2):289–98. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/81/2/289/34587/Epidural-Anesthesia-Increases-Apparent-Leg>
 23. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* [Internet]. 2008 Aug 1;109(2):318–38. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/109/2/318/244987/0000542-200808000-00021.pdf>
 24. Kaufman RD. Relationship between esophageal temperature gradient and heart and lung sounds heard by esophageal stethoscope. *Anesth Analg*. 1987;66(10):1046–8.
 25. Sessler DI. Perioperative Temperature Monitoring. *Anesthesiology* [Internet]. 2021 Jan 1;134(1):111–8. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/134/1/111/108291/Perioperative-Temperature-Monitoring>
 26. Insler SR, Sessler DI. Perioperative Thermoregulation and Temperature Monitoring. *Anesthesiol Clin North America*. 2006;24(4):823–37.
 27. Gozdemir M, Usta B, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Karatas OF. Magnesium sulfate infusion prevents shivering during transurethral prostatectomy with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded, controlled study. *J Clin Anesth* [Internet]. 2010;22(3):184–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.06.006>
 28. Botros JM, Mahmoud AMS, Ragab SG, Ahmed MAA, Roushdy HMS, Yassin HM, et al. Comparative study between Dexmedetomidine and Ondansetron for prevention of post spinal shivering. A randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):1–8.
 29. Soliman MG, Gillies DMM, Solima~ MG, Cmlms DMM. Muscular hyperactivity after general anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* [Internet]. 1972 Sep;19(5):529–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03005813>
 30. Jung KT, So KY, Jee IG, Kim SH. Effect of intraoperative infusion of sufentanil versus remifentanil on postoperative shivering in Korea: A prospective, double-blinded, randomized control study. *Turkish J Med Sci*. 2018;48(4):737–43.
 31. Horn E-PP, Sessler DI, Standl T, Schroeder F, Bartz H-JJ, Beyer JC, et al. Non-thermoregulatory Shivering in Patients Recovering from Isoflurane or Desflurane

- Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1998 Oct 1;89(4):878–86. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/89/4/878/37112/Nonthermoregulatory-Shivering-in-Patients>
32. Lenhardt R, Greif R, Sessler DI, Laciny SS, Rajek A, Bastanmehr H. Relative contribution of skin and core temperatures to vasoconstriction and shivering thresholds during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1999 Aug;91(2):422–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443605>
 33. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: Epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs*. 2001;61(15):2193–205.
 34. Lopez MB. Postanaesthetic shivering - from pathophysiology to prevention. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):73–81.
 35. Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and Neuraxial Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(3):241–52.
 36. Kishore N, Payaayaayal YS, Kumar N, Chauhan N. In spinal anaesthesia for cesarean section the temperature of bupivacaine affects the onset of shivering but not the incidence: A randomized control trial. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(1):UC18–21.
 37. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Bekar A, Lenhardt R, Huemer G, et al. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth*. 1995;7(5):359–66.
 38. Horn E, Schroeder F, Wilhelm S, Sessler DI, Standl T, Busche K von dem, et al. Postoperative Pain Facilitates Nonthermoregulatory Tremor. *Anesthesiology* [Internet]. 1999 Oct 1;91(4):979–979. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/91/4/979/37425/Postoperative-Pain-Facilitates-Nonthermoregulatory>
 39. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *J Clin Anesth* [Internet]. 2016;32:300–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.08.017>
 40. Song YK, Lee C, Seo DH, Park SN, Moon SY, Park CH. Interaction between postoperative shivering and hyperalgesia caused by high-dose remifentanyl. *Korean J Anesthesiol*. 2014;66(1):44–51.
 41. Zöllner C, Schäfer M. Opioid in der Anästhesie. *Anaesthesist* [Internet]. 2008 Jul 18;57(7):729–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00101-008-1408-9>
 42. Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M, Schulte am Esch J. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg* [Internet]. 1997 Mar;84(3):613–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052312>
 43. Konstantopoulos K, Makris A, Moustaka A, Karmanioliou I, Konstantopoulos G, Mela A. Sevoflurane versus propofol anesthesia in patients undergoing lumbar spondylodesis: A randomized trial. *J Surg Res* [Internet]. 2013;179(1):72–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.09.038>
 44. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, Bellone M, Ghetti G, Chung TL, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2018 Dec 8;18(1):162. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>
 45. Eberhart LHJ, Döderlein F, Eisenhardt G, Kranke P, Sessler DI, Torossian A, et al. Independent risk factors for postoperative shivering. *Anesth Analg* [Internet]. 2005 Dec;101(6):1849–57. Available from: <http://journals.lww.com/00132586->

- 200612000-00036
46. Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, Romero R. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jul;209(1):40.e1-40.e17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937813002809>
 47. Hua J, Chen G, Xing F, Scott M, Li Q. Effect of misoprostol versus oxytocin during caesarean section: A systematic review and meta-Analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(5):531–40.
 48. Park SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJ. Efficacy spectrum of antishivering medications: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2012;40(11):3070–82.
 49. Shirozu K, Umehara K, Ikeda M, Kammura Y, Yamaura K. Incidence of postoperative shivering decreased with the use of acetaminophen: a propensity score matching analysis. *J Anesth* [Internet]. 2020;34(3):383–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02763-1>
 50. Conti D, Ballo P, Boccalini R, Boccherini A, Cantini S, Venni A, et al. The Effect of Patient Sex on the Incidence of Early Adverse Events in a Population of Elderly Patients. *Anaesth Intensive Care* [Internet]. 2014 Jul 1;42(4):455–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0310057X1404200405>
 51. Crossley AW. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia* [Internet]. 1992 Oct;47(10):845–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1443474>
 52. Frank SM, Fleisher LA, Olson KF, Gorman RB, Higgins MS, Breslow MJ, et al. Multivariate Determinants of Early Postoperative Oxygen Consumption in Elderly Patients. *Anesthesiology* [Internet]. 1995 Aug 1;83(2):241-249. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/83/2/241/35154/Multivariate-Determinants-of-Early-Postoperative>
 53. Zwischenberger JB, Kirsh MM, Dechert RE, Arnold DK, Bartlett RH. Suppression of Shivering Decreases Oxygen Consumption and Improves Hemodynamic Stability during Postoperative Rewarming. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1987;43(4):428–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62823-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62823-8)
 54. Clofalo MJ, Clergue F, Devillers C, Ammar M Ben, Viars P. Changes in Ventilation, Oxygen Uptake, and Carbon Dioxide Output during Recovery from Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1989 May 1;70(5):737–41. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/70/5/737/31038/Changes-in-Ventilation-Oxygen-Uptake-and-Carbon>
 55. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, et al. Unintentional Hypothermia Is Associated with Postoperative Myocardial Ischemia. *Anesthesiology* [Internet]. 1993 Mar 1;78(3):468–76. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/78/3/468/33360/Unintentional-Hypothermia-Is-Associated-with>
 56. Chiang M-H, Chung K-C, Syue Y-J, Chia-Shen Yang J, Chien C-Y, Kuo Y-R. The role of meperidine in reduction of postanesthetic shivering and its possible impact on flap outcomes. *Microsurgery* [Internet]. 2014 Feb;34(2):106–11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/micr.22133>
 57. Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, Singh H. Intraocular pressure changes during muscular hyperactivity after general anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1987 Mar 1;66(3):419–21. Available from:

- <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/66/3/419/29062/Intraocular-Pressure-Changes-during-Muscular>
58. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which Clinical Anesthesia Outcomes Are Important to Avoid? The Perspective of Patients. *Anesth Analg* [Internet]. 1999 Sep;89(3):652. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-199905000-00023>
 59. Zhou PW, Ge SJ, Wang Y Di, Xiong WX, Wang TT, Xue ZG. Novamin infusion: A new method to cure postoperative shivering with hypothermia. *J Surg Res* [Internet]. 2014;188(1):69–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2013.11.1117>
 60. Sessler DI, McGuire J, Sessler AM. Perioperative thermal insulation. *Anesthesiology* [Internet]. 1991 May 1;74(5):875–9. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/74/5/875/32026/Perioperative-Thermal-Insulation>
 61. Morris RH. Operating room temperature and the anesthetized, paralyzed patient. *Arch Surg* [Internet]. 1971 Feb 1;102(2):95–7. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
 62. Plattner O, Ikeda T, Sessler DI, Christensen R, Turakhia M. Postanesthetic vasoconstriction slows peripheral-to-core transfer of cutaneous heat, thereby isolating the core thermal compartment. *Anesth Analg* [Internet]. 1997 Oct;85(4):899–906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322477>
 63. Alfonsi P, Nourredine KEA, Adam F, Chauvin M, Sessler DI. Effect of postoperative skin-surface warming on oxygen consumption and the shivering threshold. *Anaesthesia* [Internet]. 2003 Dec;58(12):1228–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2044.2003.03409.x>
 64. Zink RS, Iaizzo PA. Convective warming therapy does not increase the risk of wound contamination in the operating room. *Anesth Analg* [Internet]. 1993 Jan;76(1):50–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8418740>
 65. Camus Y, Delva E, Just B, Lienhart A. Leg warming minimizes core hypothermia during abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1993;77(5):995–9.
 66. Weyland W, Weyland A, Hellige G, Fritz U, Neumann H, Martens S, et al. Efficiency of a new radiant heater for postoperative rewarming. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 1994 Aug;38(6):601–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7976152>
 67. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* [Internet]. 2001 Aug;95(2):531–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11506130>
 68. Bickler PE, Sessler DI. Efficiency of airway heat and moisture exchangers in anesthetized humans. *Anesth Analg* [Internet]. 1990 Oct;71(4):415–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2400121>
 69. Camus Y, Delva E, Sessler DI, Lienhart A. Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* [Internet]. 1995 Aug;7(5):384–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576673>
 70. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal Duration and Temperature of Prewarming. *Anesthesiology* [Internet]. 1995 Mar 1;82(3):674–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879936>
 71. Horn E-P, Schroeder F, Gottschalk A, Sessler DI, Hiltmeyer N, Standl T, et al. Active Warming During Cesarean Delivery. *Anesth Analg* [Internet]. 2002 Feb;94(2):409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812709>
 72. Bohringer C, Liu H. Is It Time for an Expanded Role of Dexmedetomidine in Contemporary Anesthesia Practice? - A Clinician's Perspective. *Transl Perioper*

- pain Med [Internet]. 2018;5(3):55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31595218>
73. File:Pethidin Strukturformel.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pethidin_Structurformel.svg
 74. Jaafarpour M, Taghizadeh Z, Shafiei E, Vasigh A, Sayehmiri K. The effect of intrathecal meperidine on maternal and newborn outcomes after cesarean section: A systematic review and meta-analysis study. *Anesthesiol Pain Med*. 2020;10(2).
 75. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-58304-3>
 76. Bhukal I, Solanki SL, Kumar S, Jain A. Pre-induction low dose pethidine does not decrease incidence of postoperative shivering in laparoscopic gynecological surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(3):349–53.
 77. Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69(5):438–42.
 78. Kelsaka E, Baris S, Karakaya D, Sarihasan B. Comparison of ondansetron and meperidine for prevention of shivering in patients undergoing spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(1):40–5.
 79. Hasannasab B, Banihashem N, Khoshbakht A. Prophylactic effects of doxapram, ketamine and meperidine in postoperative shivering. *Anesthesiol Pain Med*. 2016;6(1):1–4.
 80. Kose EA, Dal D, Akinci SB, Saricaoglu F, Aypar U. The efficacy of ketamine for the treatment of postoperative shivering. *Anesth Analg*. 2008;106(1):120–2.
 81. Mahoori A, Noroozinia H, Hasani E, Soltanahmadi M. Comparison of ondansetron and meperidine for treatment of postoperative shivering: a randomized controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2014 Aug 5;16(8):e13079. Available from: <https://sites.kowsarpub.com/ircmj/articles/16076.html>
 82. Sessler DI. Opioids and postoperative shivering. *J Clin Anesth* [Internet]. 2016;31:42–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.11.006>
 83. Eydi M, Golzari SE, Aghamohammadi D, Kolahdouzan K, Safari S, Ostadi Z. Postoperative Management of Shivering: A Comparison of Pethidine vs. Ketamine. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2014 Mar 14;4(2):e15499. Available from: <http://www>.
 84. Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* [Internet]. 2005 Aug;95(2):189–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei148>
 85. Nasiri A, Akbari A, Sharifzade GR, Derakhshan P. The effects of warmed intravenous fluids, combined warming (warmed intravenous fluids with humid-warm oxygen), and pethidine on the severity of shivering in general anesthesia patients in the recovery room. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2015;20(6):712–6.
 86. Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF. Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. *Anesth Analg*. 1987;66(8):751–5.
 87. File:(1R,2R)-& (1S,2S)-Tramadol Enantiomers Structural Formulae.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 27]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:\(1R,2R\)-%26_\(1S,2S\)-Tramadol_Enantiomers_Structural_Formulae.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:(1R,2R)-%26_(1S,2S)-Tramadol_Enantiomers_Structural_Formulae.svg)
 88. Bozgeyik S, Mizrak A, Kiliç E, Yendi F, Ugur B. The Effects of Preemptive Tramadol and Dexmedetomidine on Shivering during Arthroscopy. *Saudi J Anaesth*.

- 2014;8(2):238–43.
89. Adinehmehr L, Salimi S, Majedi MA, Alizadeh A, Sane S. Comparison the Effects of Oral Tizanidine and Tramadol on Intra- and Post-operative Shivering in Patients Underwent Spinal Anesthesia. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2018;7(1):140. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30505811>
 90. Mathews S, Al Mulla A, Varghese PK, Radim K, Mumtaz S. Postanaesthetic shivering - a new look at tramadol. *Anaesthesia* [Internet]. 2002 Apr;57(4):387–403. Available from: http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2044.2002.2457_3.x
 91. Mohta M, Kumari N, Tyagi A, Sethi AK, Agarwal D, Singh M. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: a randomised double-blind comparison with pethidine. *Anaesthesia* [Internet]. 2009 Feb [cited 2021 Apr 30];64(2):141–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143690>
 92. Li S, Li P, Lin X. Efficacy of the prophylactic administration of tramadol against postoperative shivering: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(1):79–87.
 93. Gupta P, Gupta M. Intrathecal tramadol for prevention of postanesthesia shivering after subarachnoid block: A prospective randomized placebo-controlled comparison of two different doses (10 and 20 mg). *Anesth Essays Res* [Internet]. 2018;12(2):495–500. Available from: <http://www.aeronline.org/text.asp?2018/12/2/495/234443>
 94. File:Fentanyl.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fentanyl.svg>
 95. Grundmann U, Berg K, Stamminger U, Juckenhöfel S, Wilhelm W. Vergleichende Untersuchung von Pethidin und Clonidin zur Prophylaxe des postoperativen Kältezitterns. - Eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* [Internet]. 1997 Jan 22;32(01):36–42. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-995005>
 96. Sadegh A, Tazeh-Kand NF, Eslami B. Intrathecal fentanyl for prevention of shivering in spinal anesthesia in cesarean section. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2012 May;26(2):85–9. Available from: www.cdc.gov/epiinfo/
 97. Onk D, Akarsu Ayazoğlu T, Kuyruklyıldız U, Aksüt M, Bedir Z, Küpeli İ, et al. Effects of Fentanyl and Morphine on Shivering During Spinal Anesthesia in Patients Undergoing Endovenous Ablation of Varicose Veins. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 Feb 12;22:469–73. Available from: <http://www.medsimonit.com/abstract/index/idArt/897256>
 98. File:Nalbuphine.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nalbuphine.svg>
 99. Sun J, Zheng Z, Li Y-L, Zou L-W, Li G-H, Wang X-G, et al. Nalbuphine versus dexmedetomidine for treatment of combined spinal-epidural post-anesthetic shivering in pregnant women undergoing cesarean section. *J Int Med Res* [Internet]. 2019 Sep 29;47(9):4442–53. Available from: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
 100. File:Sufentanil 200.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sufentanil_200.svg
 101. de Figueiredo Locks G. Incidence of shivering after cesarean section under spinal anesthesia with or without intrathecal sufentanil: a randomized study. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2012;62(5):676–84. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70166-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70166-6)
 102. File:Clonidine Structural Formulae V.1.svg – Wikimedia Commons [Internet].

- [cited 2021 Nov 21]. Available from:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clonidine_Structural_Formulae_V.1.svg?uselang=de
103. Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* [Internet]. 2017;38:140–53. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.02.003>
 104. Matsota, PK, Koliantzaki, IK, Kostopanagiotou GG. Pharmacological Approach for the Prevention of Postoperative Shivering: A Systematic Review of Prospective Randomized Controlled Trials. *Asian J Anesthesiol*. 2019;57(3):66–84.
 105. Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Aug 10;2014(8):CD011107. Available from:
<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011107.pub2>
 106. Joris J, Banache M, Bonnet F, Sessler DI, Lamy M. Clonidine and Ketanserin Both Are Effective Treatment for Postanesthetic Shivering. *Anesthesiology* [Internet]. 1993 Sep 1;79(3):532–9. Available from:
<https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/79/3/532/33708/Clonidine-and-Ketanserin-Both-Are-Effective>
 107. Jeon YT, Jeon YS, Kim YC, Bahk JH, Do SH, Lim YJ. Intrathecal clonidine does not reduce post-spinal shivering. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(10):1509–13.
 108. Mohammad W, Mir SA, Mohammad K, Sofi K. A randomized double-blind study to evaluate efficacy and safety of epidural magnesium sulfate and clonidine as adjuvants to bupivacaine for postthoracotomy pain relief. *Anesth essays Res* [Internet]. 2015;9(1):15–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886415>
 109. File:Dexmedetomidine Structural Formula V.1.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dexmedetomidine_Structural_Formula_V.1.svg
 110. Davy A, Fessler J, Fischler M, Le Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: A narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(12):1294–308.
 111. Wang J, Wang Z, Song X, Wang N. Dexmedetomidine versus magnesium sulfate as an adjuvant to local anesthetics in spinal anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res* [Internet]. 2020 Aug 10;48(8):1–9. Available from:
<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
 112. Kim Y, Kim Y-I, Seo K-H, Kang H-R. Optimal Dose of Prophylactic Dexmedetomidine for Preventing Postoperative Shivering. *Int J Med Sci* [Internet]. 2013;10(10):1327–32. Available from: <http://www.medsci.org>
 113. Paramasivan A, Lopez-Olivo MA, Foong TW, Tan YW, Yap APA. Intrathecal dexmedetomidine and postoperative pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2020;24(7):1215–27.
 114. Zhang X, Wang D, Shi M, Luo YG. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine as an Adjuvant in Epidural Analgesia and Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017;37(4):343–54.
 115. Bi Y-H, Cui X-G, Zhang R-Q, Song C-Y, Zhang Y-Z. Low dose of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in cesarean surgery provides better intraoperative somato-visceral sensory block characteristics and postoperative analgesia. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 8;8(38):63587–95. Available from:

- www.impactjournals.com/oncotarget
116. Bi Y, Wu J, Zhang Y, Zhang R. Effect of Different Doses of Intrathecal Dexmedetomidine as an Adjuvant Combined With Hyperbaric Ropivacaine in Patients Undergoing Cesarean Section. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Mar 20;11:342. Available from: <http://www.chictr.org.cn/edit.aspx?pid=24613&htm=4>
 117. Hoffman J, Hamner C. Effectiveness of dexmedetomidine use in general anesthesia to prevent postoperative shivering: a systematic review protocol. *JB database Syst Rev Implement reports*. 2015;13(2):37–48.
 118. File:(RS)-Ketamine-Structural Formulae V2.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:\(RS\)-Ketamine-Structural_Formulae_V2.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:(RS)-Ketamine-Structural_Formulae_V2.svg)
 119. Zhou Y, Mannan A, Han Y, Liu H, Guan HL, Gao X, et al. Efficacy and safety of prophylactic use of ketamine for prevention of postanesthetic shivering: A systematic review and meta analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):1–11.
 120. Xue X, Lv Y, Zhao Y, Leng Y, Zhang Y. Efficacy of prophylactic epidural ketamine for reducing shivering in patients undergoing caesarean section with combined spinal-epidural anesthesia. *Biomed reports* [Internet]. 2018 May 7;8(5):485–90. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2018.1072>
 121. Hidayah MN, Liu CY, Joanna OSM. Ketamine and tramadol for the prevention of shivering during spinal anaesthesia. *Clin Ter*. 2014;165(4):193–8.
 122. Thangavelu R, George SK, Kandasamy R. Prophylactic low dose ketamine infusion for prevention of shivering during spinal anesthesia: A randomized double blind clinical trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2020;36(4):506–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33840932>
 123. File:Magnesium sulfate.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Magnesium_sulfate.svg
 124. Naghibi K, Rezae M, Taefnia A. Effect of pre-emptive magnesium sulfate infusion on the post-operative pain relief after elective cesarean section. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2014;3(1):164. Available from: <http://www.advbiores.net/text.asp?2014/3/1/164/139127>
 125. Kawakami H, Nakajima D, Mihara T, Sato H, Goto T. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2019;129(3):689–700.
 126. Wang J, Wang Z, Shi B, Wang N. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22524.
 127. Schubert. Perioperativ verabreichtes Magnesium verhindert Shivering. *J Club AINS* [Internet]. 2020 Mar 20;09(01):22–4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1068-0849>
 128. File:Ondansetron Enantiomers Structural Formulae.png - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ondansetron_Enantiomers_Structural_Formulae.png
 129. He K, Zhao H, Zhou HC. Efficiency and safety of ondansetron in preventing postanaesthesia shivering. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(6):358–66.
 130. Aoki Y, Aoshima Y, Atsumi K, Kaminaka R, Nakau R, Yanagida K, et al. Perioperative Amino Acid Infusion for Preventing Hypothermia and Improving Clinical Outcomes during Surgery under General Anesthesia: A Systematic Review

- and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(3):793–802.
131. File:Tizanidine.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tizanidine.svg>
 132. File:Dexamethasone Structural Formula V1.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dexamethasone_Structural_Formula_V1.svg
 133. Entezariasl M, Isazadehfar K. Dexamethasone for prevention of postoperative shivering: A randomized double-blind comparison with pethidine. *Int J Prev Med*. 2013;4(7):818–24.
 134. File:Ramosetron.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ramosetron.svg>
 135. Song YK, Lee C. Effects of ramosetron and dexamethasone on postoperative nausea, vomiting, pain, and shivering in female patients undergoing thyroid surgery. *J Anesth*. 2013;27(1):29–34.
 136. File:Granisetron.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Granisetron.svg>
 137. Abdel-Ghaffar HS, Moeen SM. Prophylactic granisetron for post-spinal anesthesia shivering in cesarean section: A randomized controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(3):381–8.
 138. File:Physostigmine.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2021 Nov 24]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Physostigmine.svg>
 139. Haase U, Rundshagen I. Pharmakotherapie - Physostigmin post OP. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* [Internet]. 2007 Mar;42(3):188–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366438>
 140. Latasch L, Müller B, Freye E. Routinemäßige Gabe von Physostigmin hat für die postoperative Phase keine Bedeutung. *ains · Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie* [Internet]. 2003 Aug;38(8):528–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905110>
 141. Khezri MB, Mosallaei MA-S, Ebtehaj M, Mohammadi N. Comparison of preemptive effect of intravenous ketorolac versus meperidine on postoperative shivering and pain in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective, randomized, double-blind study. *Casp J Intern Med* [Internet]. 2018 Feb 4;9(2):151–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29732033>
 142. Ebrahim AJ, Mozaffar R, Nadia BH, Ali J. Preoperative prescription of suppository diclofenac for spinal anesthesia. *Ann Afr Med*. 2013;12(1):53–4.
 143. Kang P, Park SK, Yoo S, Hur M, Kim WH, Kim JT, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions to prevent shivering after surgery: A network meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(1):60–70.