

Martin Göttlicher

Einfluss von Serotonin auf die Temperaturregulation: Dolasetron verhindert postanästhetisches Kältezittern

Geboren am 4.5.1973 in Bückeberg

Reifeprüfung am 19.5.1992 in Rinteln

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 94/95 bis SS 2001

Physikum am 17.9.1996 an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena

Klinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena und der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Praktisches Jahr in Frauenfeld/Schweiz, Los Angeles/USA und Heidelberg

Staatsexamen am 17.05.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

Promotionsfach: Anästhesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. J. Motsch

Anästhesieverfahren können die Wärmeregulation beim Menschen beeinflussen und durch eine Verbreiterung des sehr engen Kontrollbereiches für die Körperkerntemperatur die Entstehung von unbeabsichtigten Wärmeverlusten während Operationen begünstigen.

Um in der postanästhetischen Phase nach Wärmeverlusten wieder Normothermie zu erreichen, reagiert der Körper mit Vasokonstriktion, Muskelzittern oder Verhaltens-thermoregulation. Dadurch treten in dieser Phase gehäuft myokardiale Ischämien, eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches um bis zu 40% und eine deutliche Verminderung des Wohlbefindens des Patienten durch starkes Kältegefühl und Muskelzittern auf. Auswirkungen im Sinne einer längeren Krankenhausverweildauer mit die daraus resultierenden Kosten sind die Folge.

Das Zusammenspiel von Neurotransmittern bei der Vermittlung der Temperaturregulation ist komplex und für einzelne Spezies sehr unterschiedlich. Tierexperimentelle Studien haben nachgewiesen, dass Serotonin und Noradrenalin als antagonistisch wirkende Transmittersubstanzen bei der Sollwert-Regulation der Körperkerntemperatur eine wesentliche Rolle spielen.

Zudem gibt es eine Reihe klinischer Fallbeschreibungen von Intoxikationen mit MDMA ("Ecstasy") und nach Neuroleptika-Behandlung aufgetretener Zwischenfälle, die mit einer Erhöhung der Serotonin-Konzentration einhergehen und als wichtiges Symptom eine Hyperthermie aufweisen.

Mit der vorliegenden Studie haben wir untersucht, ob eine Blockade von Serotonin-Rezeptoren mit dem 5-HT₃-Antagonisten Dolasetron postanästhetisches thermoregulatorisch-bedingtes Shivering unterdrücken kann und welche Auswirkungen dabei auf die Körperkern- und Hauttemperaturen zu beobachten sind. Wir führten eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie durch. Aus einer Gruppe von 51 Patienten, welche sich elektiv einer HNO- oder neuro-chirurgischen Operation unterziehen mussten, wurde 25 Patienten Dolasetron und 26 Patienten ein Placebo verabreicht.

Wir konnten zeigen, dass Dolasetron, appliziert 30 Minuten vor Ende der Anästhesie, in der Dosierung 1mg/kg KG, die Inzidenz von Shivering bei Erwachsenen um 45% reduziert: 18 Patienten aus der Kontrollgruppe wiesen postnarkotisches Muskelzittern auf, dagegen 6 Patienten aus der Dolasetrongruppe ($p < 0,01$). Postoperativen Schmerz als Ursache von Shivering konnten wir ausschliessen, da in beiden Studiengruppen übereinstimmende Schmerzscores gemessen wurden. Wir können aber auch in unserer Studie eine nicht-thermoregulatorische Genese des Shiverings nicht gänzlich ausschliessen.

Nach Einleitung der Allgemeinnarkose beobachteten wir das typische Absinken der Körperkerntemperaturen um 1°C in den ersten 30 Minuten, sowie ein langsames Absinken derselben im weiteren Narkoseverlauf. Am Ende der Narkose wiesen Patienten der Dolasetrongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine im Mittel um 0,3°C niedrigere Körperkerntemperatur auf. Diese niedrigere Kerntemperatur in der Dolasetrongruppe setzte sich in der Phase der Wiedererwärmung über die

gesamte Beobachtungszeit im Aufwachraum fort, so dass Normothermie erst verzögert erreicht wurde.

Zudem waren die Hauttemperaturen in der postanästhetischen Phase in der Dolasetrongruppe um 3,6°C höher, wobei auch dieser Temperaturunterschied über die Dauer des Beobachtungszeitraumes erhalten blieb.

Wir wiesen mittels VAS-Scores für "thermisches Empfinden" nach, dass Patienten der Dolasetrongruppe eine niedrigeren Körperkerntemperatur besser tolerieren. Es zeigte sich, dass 5 Patienten (20%) nach Dolasetronapplikation deutliches "thermisches Missempfinden" aufwiesen, dagegen 14 Patienten (54%) aus der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Aus den in dieser Studie ermittelten Ergebnissen lässt sich ableiten, dass Serotonin einen zentralen Einfluss auf die Temperaturregulation beim Menschen ausübt. Möglicherweise bewirkt eine vorübergehende Blockade von 5-HT₃-Rezeptoren ein Absinken des Sollwertes für die Körperkerntemperatur. Daraus resultiert eine Erhöhung des Schwellenwertes, ab dem thermoregulatorische Abwehrreaktionen aktiviert werden und Shivering einsetzt.

Daher könnte bei der Prophylaxe von postanästhetischem Shivering Dolasetron als nebenwirkungsarme und hämodynamisch neutrale Substanz eine Alternative zu den etablierten Substanzen wie Pethidin oder Clonidin darstellen.

Diese Erkenntnis erschliesst neue Aspekte zur Erklärung zentraler Mechanismen bei der menschlichen Temperaturregulation und eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung sowohl postanästhetischer als auch nicht-anästhetisch bedingter Störungen der Temperaturregulation.