

**Aus der Abteilung Anaesthesiologie I  
(Prof. Dr. med. D. Kettler)  
im Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin  
des Fachbereichs Medizin der Universität Göttingen**

---

**ANAESTHESIE MIT S-(+)-KETAMIN/PROPOFOL  
UND DEREN AUSWIRKUNG AUF PERIOPERATIVE  
STRESSPARAMETER**

**EINE UNTERSUCHUNG BEI ABDOMINELLEN  
HYSTEREKTOMIEN**

---

**INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereichs Medizin  
der Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von Johann-Eberhardt Sumpf  
aus Kassel**

**Göttingen 1996**

**Dekan: Prof. Dr. med. M. Oellerich**

**I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T.A. Crozier**

**II. Berichterstatter:**

**III. Berichterstatter:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

## INHALTSVERZEICHNIS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>I. EINLEITUNG</b> .....  | <b>1</b>  |
| I. 1. EINFÜHRUNG IN DEN THEMENSCHWERPUNKT „STRESS“ .....          | 4         |
| <i>I. 1. 1. Hormonelles Konzept des Adaptationssyndroms</i> ..... | 5         |
| <i>I. 1. 2. Fight or flight</i> .....                             | 5         |
| <i>I. 1. 3. Distress und Eustress</i> .....                       | 6         |
| I. 2. STRESS-DEFINITION .....                                     | 7         |
| I. 3. STRESSPARAMETER .....                                       | 7         |
| I. 4. PERIOPERATIVE STRESSOREN .....                              | 8         |
| <b>II. MATERIAL UND METHODEN</b> .....                            | <b>11</b> |
| II. 1. VORBEMERKUNG .....   | 11        |
| II. 2. AUSWAHL DER PATIENTEN .....                                | 11        |
| II. 3. VORBEREITUNGEN .....                                       | 13        |
| II. 4. MESSANORDNUNG .....  | 14        |
| <i>II. 4. 1. Monitordaten</i> .....                               | 15        |
| <i>II. 4. 2. Medikamentenparameter</i> .....                      | 17        |
| <i>II. 4. 3. Laborparameter</i> .....                             | 17        |
| <i>II. 4. 4. Geräte und Probenaufbereitungen</i> .....            | 18        |
| II. 5. ZUR TIVA VERWENDETE MEDIKAMENTE .....                      | 20        |
| <i>II. 5. 1. Propofol</i> .....                                   | 20        |
| <i>II. 5. 2. S-(+)-Ketamin</i> .....                              | 20        |
| II. 6. NARKOSEFÜHRUNG UND ZEITLICHER VERSUCHSABLAUF .....         | 21        |
| <i>II. 6. 1. Narkoseeinleitung</i> .....                          | 21        |
| <i>II. 6. 2. Narkoseaufrechterhaltung und -ende</i> .....         | 21        |
| <i>II. 6. 3. Meßzeitpunkte</i> .....                              | 23        |
| II. 7. AUSWERTUNGEN UND BERECHNUNGEN .....                        | 23        |
| <b>III. ERGEBNISSE</b> .....                                      | <b>26</b> |
| III. 1. DEMOGRAPHISCHE DATEN .....                                | 26        |
| III. 2. HÄMODYNAMIK .....   | 26        |
| III. 3. TEMPERATUREN .....  | 28        |
| III. 4. WÄRMEVERLUST .....  | 30        |
| III. 5. ZEITEN .....  | 31        |
| III. 6. DOSIERUNGEN .....   | 33        |
| III. 7. NARKOSEAKZEPTANZ UND BESONDERHEITEN .....                 | 34        |

|   |           |
|---|-----------|
| III. 8. SÄURE/ BASEN-HAUSHALT .....   | 36        |
| III. 9. HORMONE .....   | 37        |
| III. 10. PLASMAMETABOLITE .....   | 41        |
| <b>IV. DISKUSSION .....</b>   | <b>45</b> |
| IV. 1. VALIDITÄT DER GEMESSENEN STRESSPARAMETER .....                       | 45        |
| IV. 2. DISKUSSION DER PARAMETER IM EINZELNEN .....                          | 47        |
| <i>IV. 2. 1. Körpertemperatur .....</i>                                     | <i>47</i> |
| <i>IV. 2. 2. Herzfrequenz, Blutdruck, zentraler Venendruck, Hb, HK.....</i> | <i>48</i> |
| <i>IV. 2. 3. Blutgase, pH .....</i>   | <i>49</i> |
| <i>IV. 2. 4. Hormone .....</i>  | <i>51</i> |
| <i>IV. 2. 5. Metabolite .....</i>   | <i>57</i> |
| <i>IV. 2. 6. INTERLEUKIN-6.....</i>   | <i>58</i> |
| IV. 3. NARKOSEFÜHRUNG UND AKZEPTANZ.....                                    | 59        |
| <b>V. SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>  | <b>61</b> |
| <b>VI. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>63</b> |
| <b>VII. ANHANG: LISTE DER ABKÜRZUNGEN .....</b>                             | <b>64</b> |
| <b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                                     | <b>66</b> |

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

|                        |    |
|------------------------|----|
| ABBILDUNG II-1:.....   | 15 |
| ABBILDUNG II-2:.....   | 17 |
| ABBILDUNG II-3:.....   | 18 |
| ABBILDUNG II-4:.....   | 20 |
| ABBILDUNG II-5:.....   | 25 |
| ABBILDUNG III-1:.....  | 27 |
| ABBILDUNG III-2:.....  | 28 |
| ABBILDUNG III-3:.....  | 29 |
| ABBILDUNG III-4:.....  | 31 |
| ABBILDUNG III-5.....   | 33 |
| ABBILDUNG III-6:.....  | 36 |
| ABBILDUNG III-7:.....  | 37 |
| ABBILDUNG III-8:.....  | 37 |
| ABBILDUNG III-9:.....  | 38 |
| ABBILDUNG III-10:..... | 39 |
| ABBILDUNG III-11:..... | 40 |
| ABBILDUNG III-12:..... | 41 |
| ABBILDUNG III-13:..... | 42 |
| ABBILDUNG III-14:..... | 43 |
| ABBILDUNG III-15:..... | 44 |
| ABBILDUNG IV-1:.....   | 50 |

**VERZEICHNIS DER TABELLEN**

|                     |    |
|---------------------|----|
| TABELLE III-1:..... | 26 |
| TABELLE III-2:..... | 32 |
| TABELLE III-3:..... | 34 |
| TABELLE III-4:..... | 35 |

# I. EINLEITUNG

---

Mit zunehmender Anwendung der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) als Routineverfahren wächst auch das Interesse an einer differenzierteren Anwendung der unterschiedlichen denkbaren Medikamentenkombinationen, besonders bezüglich der kurzwirksamen Substanzen.

Die gebräuchlichsten TIVA-Methoden beruhen auf der Kombination eines Opioides mit einem Hypnotikum. Ein solches Verfahren mit dem Hypnotikum Propofol und dem Opioid Alfentanil wurde in vorangegangenen Studien mit einer reinen Inhalationsanästhesie hinsichtlich der Auswirkungen auf perioperative Streßparameter (CROZIER et al. (1994b)) und immunologischer Parameter (CROZIER et al. (1994a)) verglichen, wobei abhängig vom Narkoseverfahren deutliche Unterschiede in der Streßreaktion und bei den Interleukin-6 (IL-6)-Plasmaspiegeln festgestellt werden konnten. Als Ursache dafür kommen sowohl das Analgetikum als auch das Hypnotikum in Frage.

Die vorliegende Untersuchung soll zur Klärung dieser Kausalität beitragen, indem bei ansonsten identischem Studienprotokoll das Hypnotikum Propofol beibehalten, das Opioid jedoch durch ein anderes potentes Analgetikum ersetzt wurde.

Propofol ist ein kurz wirksames Medikament. Als Analgetikum bietet sich bei dieser Fragestellung das derzeit als Prüfsubstanz zur Verfügung stehende S-(+)-Ketamin aus folgenden Gründen an:

- Es ist ein starkes Analgetikum und ein Nicht-Opioid.
- Im Vergleich zum razemischen Ketamin (Ketanest<sup>®</sup>) wird es schneller hepatisch eliminiert (KHARASCH und LABROO (1992)) und erlaubt eine schnellere Rückkehr der Vigilanz in der Aufwachphase. Damit ist es ähnlich gut steuerbar wie das Opioid Alfentanil. Zudem treten psychomimetische Nebenwirkungen (SCHÜTTLER et al.(1987), WHITE et al.(1985)) seltener auf und es ist um den Faktor 2- 3 stärker analgetisch wirksam als das Racemat (WAY et al.(1978), RYDER et al.(1978)).

Ketamin entfaltet vermutlich einen Teil seiner Wirkung an Phencyclidin (PCP)-Bindungsstellen des postsynaptischen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorkomplexes. Dieser bildet einen Ionenkanal für die Kationen  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{++}$ , welcher durch exzitatorische Aminosäuren wie L-Glutamat aktiviert wird. Liganden an der PCP- Bindungsstelle blockieren diesen Ionenkanal und hemmen den Ioneneinstrom. Es kommt dadurch also zur *nicht kompetitiven* Hemmung der Wirkung excitatorischer Neurotransmitter. Der NMDA-Rezeptor ist zwar in die Schmerzperzeption involviert (KLEPSTAD et al.(1990)), es werden aber zusätzliche Ketamin-Bindungsstellen diskutiert, u.a. am GABA-Rezeptorenkomplex (LIN et al.(1992)) und an  $\mu$ - und  $\kappa$ -Opiatrezeptoren (SMITH DJ et al.(1980), FINCK und NGAI (1982)), die möglicherweise für das unterschiedliche Wirkspektrum der beiden Stereoisomere verantwortlich sind.

Zur besseren Beurteilung der perioperativen Streß- und Immunreaktionen wurde die postoperative Phase mit in die Beobachtung einbezogen, denn gerade in dieser Zeit spielen sich deutliche Veränderungen im Sinne einer Anpassung des Organismus an das stattgehabte Trauma ab. Ein Beobachtungszeitraum, der sich sechs Stunden über die reine Operationszeit hinaus erstreckt, erschien als praktikabel und wurde auch in den genannten Studien von CROZIER et al.(1994a,b) eingehalten. Andere Autoren, die sich mit Auswirkungen von Narkosen auf den Operationsstreß befassen, sparen demgegenüber die 6-stündige postoperative Phase aus (ADAMS et al.(1994), KUMAR et al. (1978)).

Verschiedene Untersucher beobachteten den Einfluß von S-(+)-Ketamin auf endokrine Streßparameter bei Probanden. Hier entfallen die Begleiteffekte durch den Kombinationspartner Propofol und des Operationstraumas (DOENICKE et al.(1992 a), ADAMS et al.(1992)).

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß chirurgische Eingriffe auch zu Reaktionen des Immunsystems führen. Wegen ihrer zentralen Rolle als Mediatoren der Abwehr- und Entzündungsreaktionen sind dabei die Interleukine von besonderem Interesse. CRUICKSHANK et al.(1990) wiesen zwar einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der IL-6- Antwort und der Schwere des Eingriffs nach, CROZIER et al.(1994a) zeigten erstmalig, daß die Wahl des Narkoseverfahrens einen Einfluß auf die IL-6-Plasmaspiegel während der Operation hat.

Im Rahmen dieser Arbeit wird versuchsweise die terminologische Trennung zwischen „Streßreaktion“ und „Entzündungsreaktion“ verlassen. Diese Vorgehensweise leitet sich aus einer historisch geführten Definition des Begriffes „Streß“ ab und wird im Abschnitt „Streßparameter“ S.7. näher begründet.

Es lassen sich also zwei thematische Schwerpunkte abgrenzen:

1. Fragestellungen hinsichtlich des Verlaufs der Streßreaktion unter Verwendung von S-(+)-Ketamin und Einordnung der wichtigsten Ergebnisse in den Kontext der vorangegangenen Studien von CROZIER et al. (1994a und b).
2. Fragestellungen zur Narkoseführung unter Berücksichtigung allgemeiner Begleitwirkungen und der Akzeptanz bei der Verwendung dieser neuen Medikamentenkombination.

## I. 1. Einführung in den Themenschwerpunkt „Streß“

Der heute zur Umgangssprache gehörende Begriff „Streß“ ist seit seiner Einführung in die Physiologie durch Selye (s.u.) ständig angepaßt und erweitert worden. Selbst in der wissenschaftlichen Terminologie ist seine Verwendung nicht einheitlich. Es bedarf hier deshalb zunächst einer kurzen Standortbestimmung:

Die Beobachtung, daß ganz unterschiedliche Noxen *einheitliche* Auswirkungen auf den Sexualzyklus von Ratten hatten, gaben Anlaß, einen Zustand *unspezifischer* Spannung zu postulieren, der diesen Symptomen zugrunde liegen müsse (SELYE und MCKEOWN (1935)) \*. Hierfür wurde der Begriff Streß aus der Physik [„innere Materialspannung“] als Metapher übernommen. Selye verließ diesen Begriff jedoch wieder, indem er unter der Bezeichnung „*Alarmreaktion*“ eine Triade aus Symptomen beschrieb, welche *stets in gleicher Weise* gefunden werden konnten, wenn Versuchstiere schädigenden Reizen ausgesetzt worden waren (z.B. nach Kälteexposition, Immobilisierung oder Injektion unterschiedlicher Substanzen), und zwar *unabhängig* von der Art des Reizes (SELYE (1936)):

1. Vergrößerung und verstärkte Aktivität der Nebennieren.
2. Atrophie von Thymus und Lymphdrüsen.
3. Auftreten von Magen- und Darmgeschwüren.

Verfolgte man den Zeitverlauf dieser Veränderung, ließen sich zudem *drei Phasen* der Anpassung des Individuums an schädigende Reize abgrenzen. Sie wurden bezeichnet als *die drei Phasen des General Adaptation Syndrome (G-A-S)*.

---

\*) In einer Zeit, in der sich die Wissenschaft darauf konzentrierte, beobachtete Wirkungen möglichst präzise auf Einzelursachen zurückzuführen, d.h. spezifische Zusammenhänge aufzudecken, lag das Revolutionäre in dem Postulat der Unspezifität, also in der Erkenntnis, daß es so etwas wie „Kranksein an sich“ geben müsse, das unabhängig vom Ort und der speziellen Art einer einwirkenden Noxe sei.

### **I. 1. 1. Hormonelles Konzept des Adaptationssyndroms**

Selye erkannte, daß hormonelle Einflüsse im Mittelpunkt der Adaptation stehen, und so die oben aufgeführten Organveränderungen zumindest teilweise erklären (SELYE (1953)). Die lokale Einwirkung eines „*Stressors*“ auf ein Körperareal führt nach seinem Konzept sowohl zu *spezifischen* Reaktionen, als auch zu einer *unspezifischen* Antwort, die dadurch charakterisiert ist, daß sie mit Rückwirkungen sowohl auf das sog. *Rezeptorgebiet (RA)* selbst, als auch auf andere Bereiche des Organismus verbunden ist. Dieser unspezifische Teil wird über die Hypophyse vermittelt, wobei STH (heute HGH) und ACTH maßgeblich beteiligt sind. HGH wirkt *prophlogistisch* auf das RA und den Organismus, ACTH über Vermittlung der Nebennierenrinde, und zwar über die Ausschüttung sog. *prophlogistischer* und *antiphlogistischer* Kortikoide.

HUME und EGDAHL (1959) wiesen anhand von Nervendurchtrennungen auf den verschiedenen Ebenen zwischen Traumagebiet (Verbrennung an einer Extremität beim Hund) und Hypothalamus nach, daß (zumindest für das Schmerztrauma) eine intakte neuronale Verbindung zwischen Rezeptor-Areal und Hypothalamus Voraussetzung für die ACTH- Ausschüttung ist.

### **I. 1. 2. Fight or flight**

Die teleologische Betrachtungsweise Cannons führte zur Entwicklung einer Theorie zur Adaptation des Organismus an von außen einwirkende Belastungen (CANNON (1929)): Aufbauend auf dem Konzept des „inneren milieus“ (BERNARD (1878)) prägte Cannon den Begriff der *Homöostase*. Er verstand die Aktivierung des *sympathischen Nervensystems* und die damit verbundene *Adrenalinausschüttung* als eine *zielgerichtete* Reaktion des Organismus, die eine Anpassung an Verteidigung oder Flucht erfordernde äußere Situationen ermöglicht und damit letzten Endes dem Ziel dient, ein inneres Gleichgewicht oder die Integrität des Individuums zu schützen. Sie schaltet den Organismus von einer trophotropen zu einer ergotropen Reaktionslage um. Cannons Überlegungen zur „Alarmreaktion“ fließen in neuere Streßkonzepte ein, ohne daß Cannon den Begriff „Streß“ zunächst selbst terminologisch einführte. In späteren Betrachtungen

definierte er den Begriff „Streß“ als den von außen auf den Organismus einwirkenden *Stimulus* (entsprechend dem „*Stressor*“ in der Terminologie Selye’s (sic!)).

### I. 1. 3. Distress und Eustress

Die Beobachtung, daß auch ganz alltägliche Dinge — das Spielen einer Partie Schach oder auch eine herzliche Umarmung — durchaus meßbare Veränderungen im Sinne der „Alarmreaktion“ erzeugen können, ohne daß daraus eine Schädigung des Organismus resultieren müßte, führte zu der Hypothese, daß eine nichtspezifische Spannung je nach ihrem Kontext zwar schädigend wirken könne („*Distress*“), aber auch positive Auswirkungen haben könne („*Eustress*“). Diese Überlegung führte zu der Annahme, daß die völlige Abwesenheit von *Eustress* gleichzusetzen sei mit dem Fehlen jeglicher Anforderung an das Individuum und den Tod nach sich ziehe (SELYE (1974/1988)). In diesem Sinne ließ sich das SELYE’sche Postulat der *strikten Unspezifität* (s. Fußnote Seite 4) durchaus in Frage stellen:

So fragte MASON (1975), ob die beobachteten Veränderungen nicht eher *spezifische* Auswirkung eines Stimulus seien, der dadurch charakterisiert sei, daß er *emotionale* Beteiligung einschließe. Unter diesem Betrachtungswinkel könnte man auch die von Selye zwar postulierte, jedoch nie klar definierte Achse zwischen Stimulus und Hypothalamus/Hypophyse als die einer *emotionalen* Strecke identifizieren. Danach würden höhere neuronale Zentren über ihre Steuerung der neuroendokrinen Organe die von Selye und Cannon beobachteten physischen Veränderungen auslösen\*).

Die Ebenen der Emotionen werden durch Umwelt und Gesellschaft maßgeblich beeinflußt. So liegt es nahe, auch ein Konzept der *sozialen* Verursachung von Krankheiten zu entwickeln und damit die Brücke zwischen Gesellschaft und Physis zu schlagen (NIEMANN (1992)).

---

\* Die Beziehung zu den Konzepten der psychosomatischen Medizin wird hier deutlich. Allerdings vernachlässigt MASON, daß beim Hund nach Entfernung aller Hirnregionen oberhalb des Hypothalamus die ACTH- Antwort auf ein peripheres Trauma **nicht** unterdrückt ist (EGDAHL et al. (1958))

## I. 2. Streß-Definition

Selye selbst hat den Begriff „Streß“ in seinen Schriften nicht einheitlich verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit gelten –in Anlehnung an Selye *spätere* Fassung– folgende Definitionen:

- 
1. Die *Streßreaktion*, kurz „Streß“, ist die *regelmäßige, unspezifische Anpassung* des Organismus auf verschiedene Anforderungen (nach: SELYE (1975)).
  2. Je nachdem, in welchem Kontext eine Streßreaktion abläuft, kann sie als *Distress* oder *Eustress* unterschiedliche Folgen für den Organismus haben (SELYE (1974/1988)).
  3. Die auf den Organismus einwirkende Anforderung wird als **Stressor** bezeichnet.
  4. Physikalisch oder chemisch meßbare Variablen, die sich unter Streß in charakteristischer Weise ändern, werden als *Streßparameter* bezeichnet.
  5. Mit den Methoden der Beobachtung und Befragung erhebbare Variablen der subjektiven Befindlichkeit einer Person werden als *psychische Streßreaktion* bezeichnet. Hiervon ließen sich noch Variablen der kognitiven *Streßverarbeitung* abgrenzen. Beide können im Rahmen dieser Beobachtung nur gestreift werden.
- 

## I. 3. Streßparameter

Im Sinne dieser Definition erfüllt ein „Streßparameter“ drei wichtige Kriterien:

1. Er ist *unspezifisch*, d.h., Veränderungen finden sich bei einer Vielzahl - möglicherweise bei jeder Form - von erhöhter Anforderung an den Organismus.
2. Seine Veränderungen sind *regelmäßig*, d.h., ein vergleichbares Trauma führt zu einer vergleichbaren und *nicht zufälligen* Veränderung dieses Parameters.
3. Seine Veränderungen zeigen eine *Anpassungsreaktion* an oder sind deren Folge.

Die Komplexität der Streßreaktion ist nicht vollständig erfaßbar. Wegen der Regelmäßigkeit der Veränderungen besteht jedoch weitgehend Einigkeit darüber, daß die Beobachtung einiger Marker stellvertretend für die Regelkreise, in die sie eingebunden

sind, eine post-hoc-Beurteilung stattgehabten Stresses erlauben. Hierbei handelt es sich in erster Linie um die Plasmaspiegel der Hormone des *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems*, des *sympathoadrenalen Systems* und des *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems*, sowie um Metabolite des katabolen Stoffwechsels. Zusätzlich spielen weitere Peptidhormone des Hypophysenvorderlappens wie z.B. das Prolactin eine Rolle. Direkte Auswirkungen auf die Erfolgsorgane sind z.B. anhand der Veränderungen der Kreislaufparameter und der Urinausscheidung abschätzbar.

Die o.g. Kriterien werden in weiten Teilen auch von vielen Mediatoren der *Immunreaktion*, speziell der Interleukine, erfüllt. Aufgrund der Vielfalt der Auslösbarkeit einer Interleukin-Ausschüttung und ihrer Wechselwirkung mit den endokrinologischen Systemen tragen sie *regelmäßig* zur *Anpassung* des Organismus an *verschiedene* Traumata bei. In den letzten Jahren sind die Zytokine immer mehr in das Zentrum medizinischen Interesses gelangt. Aufgrund ihrer Einbindung in ein komplexes Netzwerk von Steuerungsvorgängen ist die Deutung ihrer Plasmaspiegel bisher nur in Einzelaspekten möglich. Die offensichtliche Verzahnung zwischen humoral- endokrinem System und immunologischem System (soweit man hier überhaupt von zwei getrennten Systemen reden darf), spiegelt sich z. B. in der Beobachtung wider, daß einerseits Interleukin-6 (IL-6) die ACTH/Cortisol-Ausschüttung stimuliert (NAITOH et al. (1988)), andererseits Kortikoide die Genexpression für verschiedene Zytokine - so auch für IL-6 - supprimieren (TOBLER et al. (1992)). Obwohl die Zytokine bislang nicht zu den klassischen Streßparametern gezählt werden, läßt sich deshalb mutmaßen, daß ihnen auch in der Streßreaktion eine zentrale Rolle beizumessen ist.

#### **I. 4. Perioperative Stressoren**

In der präoperativen Phase im weitesten Sinne wirken verschiedenste Stressoren auf die Patienten ein. Sie waren nicht a priori Gegenstand dieser Untersuchung, interessieren jedoch insofern, als angenommen werden muß, daß ein *präoperativ* hohes Maß an Stressoren die *intraoperative Schwelle* für Streßreaktionen senkt.

Eine große Zahl von Studien befaßt sich mit der Rolle von Gewebstraumatisierung als Stressor. Das chirurgische Trauma im Rahmen einer Operation führt allein schon zu einem

signifikanten Anstieg der Streßparameter, wobei offensichtlich dem neuronal vermittelten Reiz eine vornehmliche Rolle zukommt (HUME und EGDAHL (1959), aaO.). Aber auch alle anderen Noxen, die während einer Operation auftreten, kommen als Stressoren in Frage: Flüssigkeitsverschiebungen, Elektrolyt-Säure/Basenverschiebungen, (auch lokale) Hypoxie, Hyperkapnie, Hypoglykämie sowie akustische- und Schmerzreize (auch wenn sie subjektiv nicht erinnert werden können). Hinzu kommen Auswirkungen durch Auskühlung, Einschwemmung von Toxinen aus der der Umgebung des Operationsgebietes und von Mediatoren sowie die Einwirkung von Fremdstoffen einschließlich der Medikamente. Die Narkose selbst führt demnach ebenfalls zu Veränderungen im Bereich der Streßparameter. Inwiefern Narkosemedikamente unterschiedlicher Art jedoch den Distress des chirurgischen Eingriffs modulieren, ist noch weitgehend unklar.

Weiterer Blutverlust, Verschiebungen im Säure/Basenhaushalt, Hypoxie, Hypothermie, Übelkeit, Erbrechen, Frieren, Schmerz, Träume, sowie unruhige Umgebung und menschliche Kälte: Dies sind nur einige der „*Stressoren des Aufwachraumes*“, von denen viele in Regelkreise eingebunden sind, die sich selbst verstärken können: Erbrechen als Folge z.B. chemischer Stressoren wirkt selbst als Schmerzauslöser und als psychischer Stressor. Kältezittern führt zu Verspannungen und erzeugt Schmerzen, die wiederum Verspannungen verstärken. Außerdem kann es darunter zu vermehrter Lactat-Produktion, Verschiebungen im Elektrolyt-Säure/Basenhaushalt und vermehrter Atemarbeit kommen. Die durch Streßreaktionen erhöhte Anforderung an das Kardiozirkulatorische System und die Atmung kann den Organismus an Kompensationsgrenzen bringen und dadurch Streß verstärken usw.

Im Rahmen der Studie wurde versucht, große Unterschiede in der Qualität und Quantität der perioperativen Stressoren zu vermeiden. Darauf wurde insbesondere auch in der prä- und postoperativen Situation Rücksicht genommen. Alle beteiligten Patientinnen wurden der gleichen Operation unterzogen. Im Rahmen einer abdominellen Hysterektomie ist eine weitestgehende Standardisierung des Operationsverfahrens zu erwarten. Eine Einschwemmung z.B. von Toxinen aus dem Darmlumen ist dabei vermutlich deutlich weniger relevant als beispielsweise bei Darm- oder Gallenoperationen, wenn sie auch nicht gänzlich auszuschließen ist. Wie in der Einleitung zu Abschnitt II. näher erläutert, wurde diese Patientengruppe ausgewählt, auch um eine Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien zu erreichen.

Im Aufwachraum wurde darauf geachtet, für alle Patientinnen ähnliche, möglichst schonende Bedingungen zu schaffen, indem bereits am OP-Ende ein potentes Analgetikum (NSAID) verabreicht wurde und im Aufwachraum ein eher ruhiger Platz vorbereitet wurde. Der betreuende Arzt blieb hier weitere sechs Stunden anwesend, um den genannten zusätzlichen Stressoren möglichst im Vorfeld zu begegnen. Alle Patientinnen erhielten routinemäßig eine O<sub>2</sub>-Inhalationsmaske für mindestens 1 h postoperativ.

## II. MATERIAL UND METHODEN

---

### II. 1. Vorbemerkung

Die vorliegende Untersuchung sollte u.a. einige Fragen beantworten, die sich aus den Resultaten vorangegangener Studien ergeben hatten (CROZIER et al. (1994 a, b)). Diesbezügliche Ergebnisse sollten also möglichst untereinander vergleichbar sein. Nach Beratung durch die Abteilung Medizinische Statistik erfolgte deshalb die Auswahl der Patienten, das Operationsverfahren und der Versuchsaufbau (einschließlich der Behandlung der Serumproben durch dieselben Laborantinnen) vergleichbar zu den bisher durchgeführten Studien. Auch die Reihenfolge der Medikamentengaben (erst Analgetikum, dann Hypnotikum) entsprach der Handhabung in o.g. Untersuchung. Durchführung der Studie und Narkoseführung wurden von verschiedenen Personen vorgenommen. Beteiligte Pflegekräfte und Anaesthesisten wurden in den Ablauf schriftlich und mündlich eingewiesen. Der die Studie durchführende Arzt war während des Vorbereitungs- und Beobachtungszeitraumes jederzeit anwesend, hatte für die eigentliche Behandlung im OP und im Aufwachraum jedoch nur beratende Funktion. Die Studie wurde mit Einverständnis der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen durchgeführt.

### II. 2. Auswahl der Patienten

Anhand einer Checkliste wurden Patientinnen ausgewählt, die sich einer abdominalen Hysterektomie unterziehen mußten. Nach ausführlicher schriftlicher und mündlicher Aufklärung spätestens am Vortage der Untersuchung gaben 14 Patientinnen die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Folgende Kriterien wurden angesetzt:

- Einschlußkriterien: Alter zwischen 30 und 60 Jahren.  
ASA Klasse I oder II.  
Voraussichtliche OP-Dauer unter 3 Stunden.
- Ausschlußkriterien: schwere KHK (Angina pectoris in der Anamnese),  
mehr als ein Herzinfarkt in der Anamnese oder  
Herzinfarkt vor weniger als einem halben Jahr,  
manifeste Herzinsuffizienz.  
Herzrhythmusstörungen (Tachy- Bradyarrhythmie, VES > 4/Minute, Bigeminus, polytope VES.)  
Respiratorische Insuffizienz ( $VC < 2\text{ l}$ ,  $FEV_1 < 50\%$ ), Asthma bronchiale, COPD.  
Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (Gesamteiweiß < 6 g/l; Kreatinin > 2 mg%).  
Endokrine Erkrankungen einschließlich Diabetes mellitus, Hyperthyreose, M. Cushing.  
Hormontherapie (außer Thyroxinsubstitution und Kontrazeptiva).  
Anämie (Ausgangs-Hb < 11 mg/ dl).  
Körpergewicht über 140% des Normalgewichtes.  
Schwangerschaft.  
Chronische Opioid- oder Benzodiazepin-Therapie.  
Alkohol-oder Medikamentenabusus.

Die Daten wurden für die Auswertung anonymisiert und mit einer Codierung (KA bis KO) versehen. Aus labortechnischen Gründen konnten die Serumproben KI und KK nicht ausgewertet werden. Von diesen beiden Patientinnen liegen deshalb nur demographische Daten und die während des Beobachtungszeitraumes erhobenen Kreislaufdaten sowie subjektive Befunde vor. Die Tabelle III. -1 gibt Aufschluß über die demographischen Daten aller Patientinnen.

### II. 3. Vorbereitungen

Die anaesthesiologische Prämedikationsvisite einschließlich der Aufklärung über die Studienteilnahme erfolgten spätestens am Mittag des 1. präoperativen Tages durch den Arzt, der die Studie durchführte. Der jeweils beteiligte Anaesthesist wurde anhand eines Handzettels über die Besonderheiten in der Durchführung der geplanten Narkose informiert und besuchte anschließend die Patientin noch einmal persönlich.

Den Patientinnen wurden folgende Medikamente verordnet:

1. zur Nacht 20 mg Temazepam p.o.
2. am OP-Tag, spätestens 1h vor OP-Beginn, 15 mg Piritramid und 50 mg Promethazin i.m.

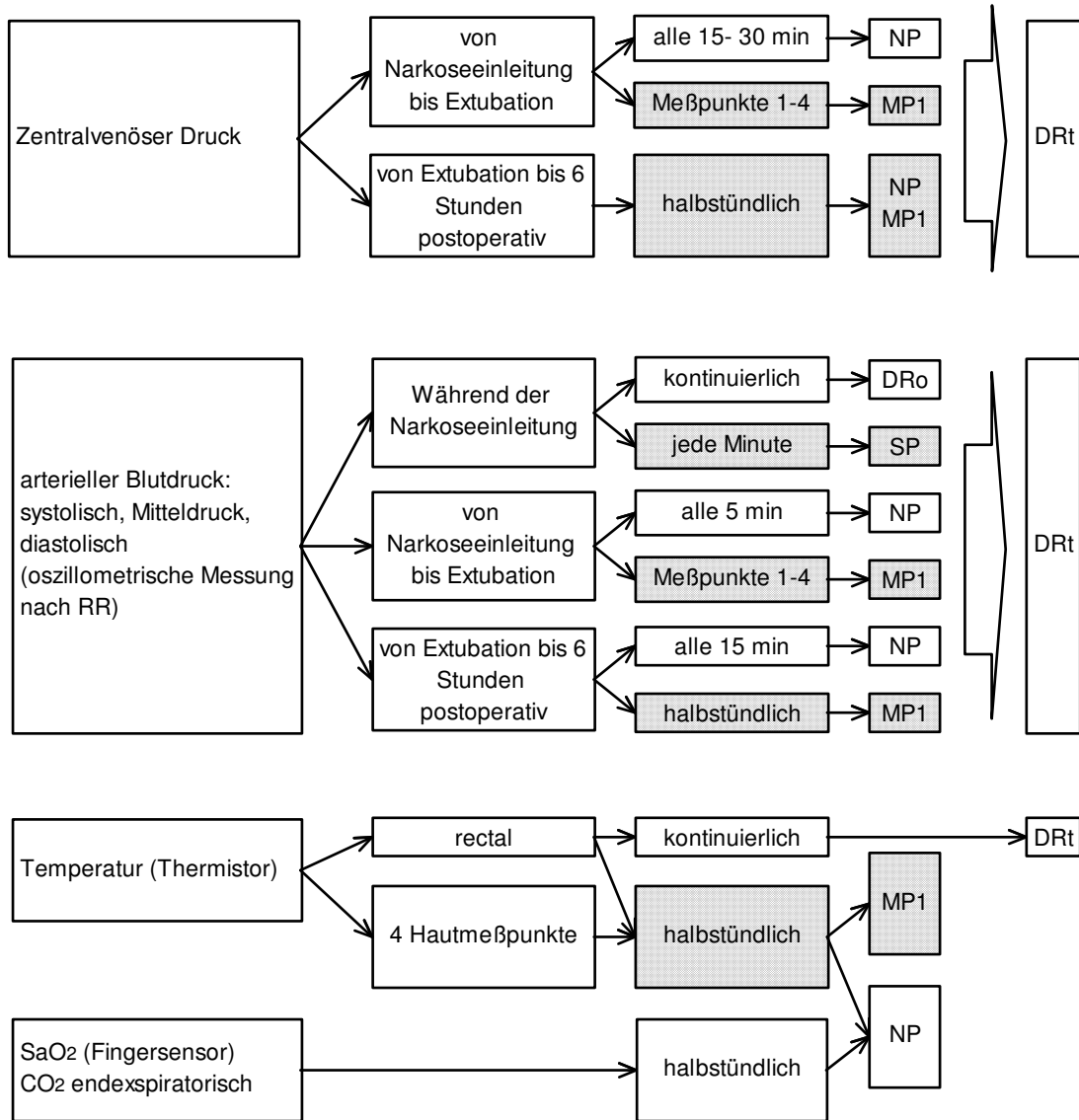
Nach Ankunft in der OP-Vorbereitung wurde zunächst ein erster Blutdruckwert (RR) gemessen und anschließend ein 5-Kanal-EKG angelegt. Danach wurden unter Lokalanästhesie eine Verweilkanüle in eine periphere Vene und ein zentralvenöser Katheter eingeführt, dessen Lage mittels EKG-Kontrolle überprüft wurde. Während der weiteren Vorbereitungen wurden 10 ml /kg KG einer gewärmten glukosefreien Vollelektrolytlösung infundiert. Zusätzlich wurden fünf Temperatursonden (Thermistoren T<sub>1</sub> -T<sub>5</sub>) angebracht und mit Pflasterstreifen an der Haut fixiert, und zwar jeweils links an den Innenseiten von Oberarm, Oberschenkel und Wade sowie an der Mamille und rektal. Anschließend wurde die Patientin in den OP-Saal gefahren, wo die vorbereiteten Monitore und die fertig justierten Medikamenten-Spritzenpumpen konnektiert wurden. Auch hier wurde auf eine möglichst ruhige Umgebung geachtet; es befanden sich nur der zuständige Anaesthesist und die Anaesthesiepflegekraft, sowie ein oder zwei Ärzte zur Studienbetreuung im Saal. Zu diesem Zeitpunkt wurden die *Ausgangsdaten* (1.-Meßpunkt) für die Studie erhoben. Im direkten Anschluß begann die Narkoseeinleitung (s. Abschnitt II. . II. 6. .II. 6. 3. ).

## II. 4. Meßanordnung

Im folgenden werden die Meßparameter und die jeweilige Methode ihrer Erfassung stichwortartig aufgeführt. Die Protokollierung der Meßwerte geschah entsprechend der folgenden Codierung:

- NP** = Narkoseprotokoll des Anaesthesisten und des Aufwachraumes, Eintragung direkt nach Vorliegen des Meßwertes, Fotokopie nach Abschluß des Protokolls, Später Übertragung relevanter Daten in das Meßprotokoll (**MP**).
- MP x** = Meßprotokoll (Formularausdruck einer Tabellenkalkulation, (s. Abbildung II. -5) mit **x =0**: Eintrag und eventuelle Berechnung am *Vortage* anhand anamnestischer Daten. Sowie mit handschriftlicher Eintragung für **x =1**: sofort, **x =2**: nach sofortiger Auswertung durch das Anaesthesie-Labor des Zentral-Op' s, **x =3**: nach Auswertung durch das Anaesthesie-Forschungslabor am folgenden Tag, **x =4**: Nach gesammelter Auswertung durch das Forschungslabor nach Studien-Ende.  
Anonymisierte Übertragung aller **MP**-Werte in die Tabellenkalkulation zur elektronischen Weiterverarbeitung.
- SP** = Sonderprotokoll für die engmaschige Aufzeichnung in 1-min.-Schritten.
- DRo** = Online-Ausdruck über Thermoschreiber, anschließende Auswertung und Übertragung in das **SP**.
- DRt** = Trend-Ausdruck der erfaßten Monitordaten zur Absicherung der handschriftlichen Aufzeichnungen.

## II. 4. 1. Monitordaten



**Abbildung II. -1:** Erfassung der Monitordaten nach Methode, Zeitpunkt und Protokollierungsverfahren. Zusätzlich zu den hier aufgeführten Parametern wurde eine Volumenbilanzierung durchgeführt. (Zu den Abkürzungen s. Text.)

Aus den Temperaturdaten wurden folgende abgeleitete Größen berechnet:

$$\text{Mittlere Hauttemperatur } [^{\circ}\text{C}] \quad MHT = 0,2 \cdot (T_M + T_{OA}) + 0,3 \cdot (T_{OS} + T_W)$$

mit  $T_M$  bis  $T_W$  Temperaturen an den 4 Hautmeßpunkten in der Reihenfolge: Mamille,

Innenseiten v. Oberarm, Oberschenkel und Wade (nach RAMANATHAN (1964) (s. auch Abschnitt III.II. 3. ).

$$\text{Mittlere Körpertemperatur } [^{\circ}\text{C}] \quad MBT = 0,66 \cdot T_R + 0,34 \cdot MHT$$

mit  $T_R$  Rektaltemperatur in  $[^{\circ}\text{C}]$  (nach COLIN et al. (1971)

$$\text{Wärmebilanz } [kcal] \quad \Delta W = 0,83 \cdot G \cdot (MBT_n - MBT_0)$$

mit  $G$  Körpergewicht  $[kg]$   $MBT_n$  Mittl. Körpertemperatur am Meßpunkt  $n$  in  $[^{\circ}\text{C}]$

$$\text{Intraoperative Wärmebilanz } [kcal] \quad \Delta W_{\text{Gesamt}} = \Delta W_3$$

Wärmeverlust zwischen Ausgangswert und OP-Ende

$$\text{spezifische Intraoperative Wärmeleistung } \left[ \frac{kcal}{kgh} \right] \quad \Delta W / KG / h = \frac{\Delta W_{\text{Gesamt}}}{G(t_E - t_0)}$$

mit  $t_E$  Zeitpunkt OP-Ende und  $t_0$  Zeitpunkt des ersten Meßpunktes.

## II. 4. 2. Medikamentenparameter

Am Tag vor der Operation wurden die Patientinnen gemessen und gewogen. Anhand der Ergebnisse wurden die Medikamentendosierungen und Einstellungen für die Spritzenpumpen berechnet. Gegebenenfalls erforderliche Nachdosierungen erfolgten über die Spritzenpumpen, so daß sie als Endsumme ablesbar waren.

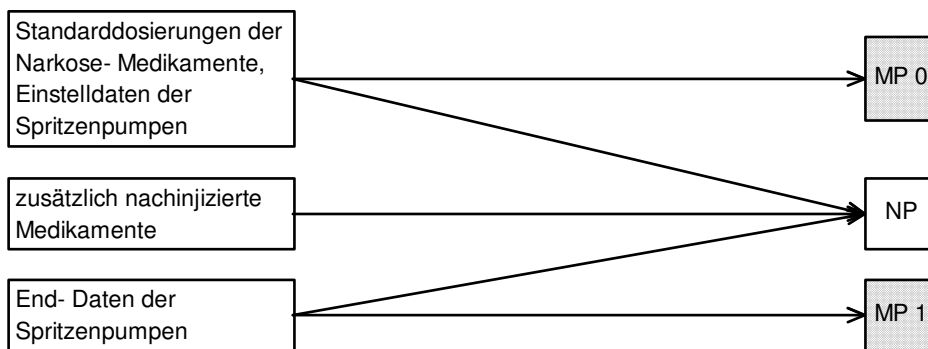
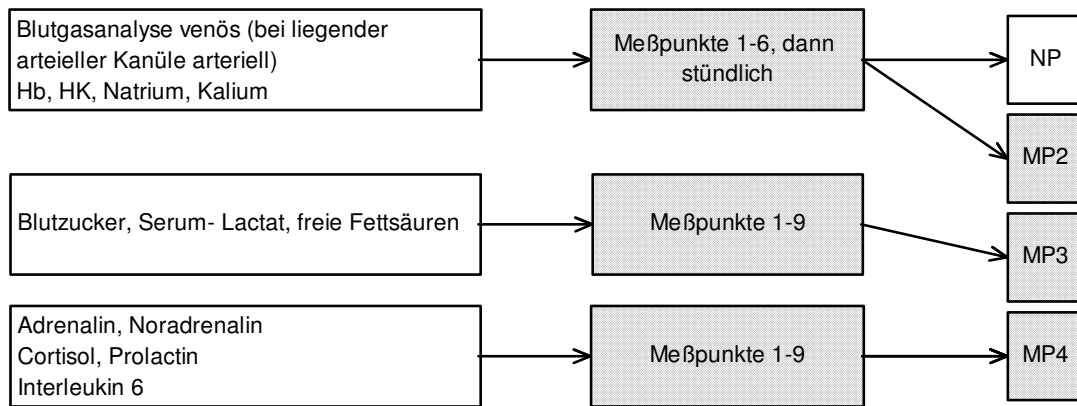


Abbildung II. -2 Erfassung der Medikamentendaten. (Zu den Abkürzungen s. Text.)

## II. 4. 3. Laborparameter

Die Zeitpunkte für die Blutentnahmen lassen sich aus dem Abschnitt III.II. 6. und aus dem in Abbildung II. -5 wiedergegebenen Versuchsprotokoll entnehmen. An jedem Meßpunkt wurde nach Vorziehen von 5 ml Blut eine festgelegte Reihenfolge von Probenentnahmen eingehalten. Die Bestimmung der Blutgasanalysen einschließlich des Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hk) sowie  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$  geschah sofort nach Entnahme im anaesthesiologischen Akutlabor des Zentral-Op's nach den dortigen Richtlinien, während die Proben für Lactat und Blutzucker sofort nach Entnahme mit eiskalter 0,6%iger Perchlorsäure deproteinisiert und umgehend abzentrifugiert wurden, um dann bei  $-8^\circ\text{C}$  bis zum nächsten Tag aufbewahrt und ausgewertet zu werden. Den Proben für Peptidhormone wurden 500 KE Aprotinin (Trasylol®) zugesetzt. Sie wurden zusammen mit allen anderen Proben sofort nach Entnahme bei  $4^\circ\text{C}$  abzentrifugiert, abpipettiert und anschließend bei  $-80^\circ\text{C}$  bis zur gesammelten Auswertung in den jeweiligen Speziallabors aufbewahrt.



**Abbildung II. -3** Erfassung der Labordaten nach Zeitpunkt und Protokollierungsverfahren.  
(Zu Methoden und Abkürzungen s. Text)

#### II. 4. 4. Geräte und Probenaufbereitungen

##### a) Geräte im OP

Zur Erfassung der Monitordaten wurden folgende Geräte verwendet (s. auch Diagramme S. 15):

1. Alle Parameter außer enddexpiratorischer. CO<sub>2</sub>-Messung: Sirecust 1281<sup>®</sup> (Siemens Elema, München).
2. Thermoschreiber Siredoc<sup>®</sup> (Siemens Elema, München).
3. Endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Messung (patientennahe Probenabsaugung, Infrarotabsorption) sowie FiO<sub>2</sub>-Messung (paramagnetisches Meßprinzip): Multicap<sup>®</sup> (Hoyer/Datex, Bremen.)

Die Beatmung der Patientinnen geschah im halbgeschlossenen System mit einem AV 1<sup>®</sup> (Dräger, Lübeck). (Frischgasflow 1, 8 l/ min., PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O, Standardmonitoring der Volumina und Drücke, Atemgasanfeuchtung über „künstliche Nase“).

## **b) Probenaufbereitungen**

Zur Entnahme und Aufbewahrung der Proben s. Abschnitt „Laborparameter“ S.17.

Für die Bestimmung der *Katecholamine* wurde den Plasmaproben Dihydroxybenzamin als interner Standard zugesetzt. Nach Adsorption an Aluminiumoxid und Elution mit Perchlorsäure wurden Adrenalin und Noradrenalin mittels elektrochemischer Detektion nach HPLC-Auftrennung (Nucleosil® C8) quantifiziert. Die Wiederfindungsrate bei dieser Methode beträgt 70-80%. Die Nachweisgrenze unseres Labors liegt bei 10 pg/ml. Der Variationskoeffizient im physiologischen Konzentrationsbereich liegt bei 5-7%. Als Normalbereich werden Konzentrationen unter 100 pg/ml für Adrenalin und 150-400 pg/ml für Noradrenalin angegeben.

Plasmakonzentrationen von *Cortisol* wurden mit einem handelsüblichen Radioimmunoassay (Coat-A-Count Cortisol RIA, Diagnostic Product Corp.) bestimmt. *Prolactin* und *Interleukin-6* wurden mit einem kommerziell erhältlichen, hochempfindlichen spezifischen enzyme-linked immunosorbant amplified Assays (ELISA) bestimmt (Enzym-Test Prolactin, Boehringer Mannheim bzw IL-6 EASIA, Medgenix Diagnostics). Als Normwerte gelten für Cortisol Werte zwischen 50 und 250 ng/ml mit höheren Werten in den frühen Morgenstunden. Der Normbereich für Prolactin liegt bei 120-450 µE/ml (7-25 ng/ml). Der IL-6-Assay hat eine Nachweisgrenze von 3 pg/ml, einen intraassay Variationskoeffizienten von 8% und einen interassay VK von 8% bei 68 pg/ml.

Die Bestimmungen von *Glucose* und *Lactat* erfolgten mit handelsüblichen Methoden (Boehringer Mannheim). *Freie Fettsäuren* wurden nach der Methode von JAMES (1960) bestimmt.

## II. 5. Zur TIVA Verwendete Medikamente

### II. 5. 1. Propofol

Als Hypnotikum wurde die handelsübliche Zubereitung einer 10% ige Emulsion von 2,6-Diisopropylphenol in Sojaöl/Eiphosphatid und Glycerin (Disoprivan<sup>®</sup>, Zeneca) verwendet. Der Wirkstoff ist zu 98% an Plasmaeiweiß gebunden. Propofol findet breite klinische Anwendung im Rahmen der TIVA und zeichnet sich durch seine sehr kurze Wirkdauer (Halbwertszeit der  $\alpha$ -Phase= 1,8- 4,1min) und gute Verträglichkeit aus. Wichtigste Nebenwirkungen sind Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle während der Narkoseeinleitung.

### II. 5. 2. S-(+)-Ketamin

In der handelsüblichen Form (Ketanest<sup>®</sup> Parke Davis) liegt Ketamin als Racemat vor. Beide Stereoisomere sind darin zu 50% enthalten. In der Studie kam das S-(+)-Enantiomer in Reinform zur Anwendung, dessen zu erwartende Vorteile gegenüber dem Racemat in der Einleitung, S.1 erwähnt werden.

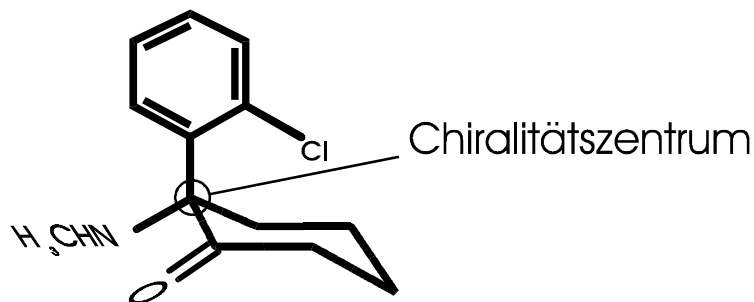


Abbildung II. -4: S-(+)-Ketamin

## II. 6. Narkoseführung und zeitlicher Versuchsablauf

Die Wiedergabe des Meßprotokolls in Abbildung II. -5 gibt einen Gesamtüberblick über den Versuchsablauf. Ein Abweichen von den Versuchsrichtlinien aus medizinischen Gründen war gestattet und führte zum Abbruch des Versuchs. Die Dosierungsvorschrift der Medikamente Propofol und S-(+)-Ketamin orientierten sich an dem von SCHÜTTLER et al. (1991) für Ketamin-Racemat/ Propofol vorgeschlagenen einfachen Dosierungsschema, wobei die Erfahrungen aus den Vorversuchen (CROZIER et al.(1993)) insbesondere in Hinblick auf die Dosierung von S-(+)-Ketamin berücksichtigt wurden.

### II. 6. 1. Narkoseeinleitung

Unter Ruhe im OP-Saal erhielten die Patientinnen eine Präoxygenierung über Sauerstoffmaske. Nach etwa 1 min. wurde durch eine programmierbare Motorspritzenpumpe ein

- **S-(+)-Ketaminbolus** von 2 mg/kgKG verabreicht. Danach schaltete die Pumpe auf eine kontinuierliche **Ketamininfusion** von 1 mg/kgKG/h um. Mit Ende des Ketamin-Bolus' wurde, ebenfalls über eine Motorspritzenpumpe, ein
- **Propofolbolus** von 1 mg/kgKG injiziert, gefolgt von einer **Propofolinfusion** von 15 mg/kgKG/h für die ersten 30 min. Nach Erlöschen des Lidreflexes wurde
- **Vecuronium** in einer Dosis von 0,06 mg/kgKG/h verabreicht.  
Nach Erreichen einer Vollrelaxierung (Kontrolle über Relaxometer) erfolgte die
- **orotracheale Intubation** und Normoventilation mit einem Sauerstoff/Luftgemisch (40% O<sub>2</sub>)

### II. 6. 2. Narkoseaufrechterhaltung und -ende

Nach der Einleitung begannen die üblichen operativen Vorbereitungen, in deren Rahmen auch ein Urin-Dauerkatheter gelegt wurde.

- Nach 30 min. wurde die **Propofolinfusion** reduziert auf **5 mg/kgKG/h**.

- Nach Schnitt konnte bei Bedarf ein **Ketaminbolus von 15 mg** gegeben werden.
- Nach Relaxometrie bzw. nach Bedarf konnte mit Einzeldosen von **1-2 mg Vecuronium** nachrelaxiert werden.
- Bei Anzeichen ungenügender Narkosetiefe wurde zunächst ein
- **Ketaminbolus von 15 mg** verabreicht. Hatte dieser keinen Effekt, wurde von einer zu geringen Hypnose ausgegangen.
- Es wurde dann ein zusätzlicher **Propofolbolus ( 40 mg)** injiziert, gefolgt von einer Erhöhung der **Propofolinfusionsrate auf 5,5 mg/kgKG/h**.
- Etwa **30 min. vor OP-Ende** (definiert als Ende der Peritonealnaht) wurde die **Ketamin**-Infusion gestoppt und die Medikamenten-Summe protokolliert.
- **Mit Beendigung der Hautnaht** wurde die **Propofolinfusion** gestoppt.
- Bei Aufheben der Steinschnitt-Lagerung erhielten die Patientinnen 50 mg Diclofenac rektal.

Die Zeitpunkte einsetzender Spontanatmung und des Öffnens der Augen wurden protokolliert. Als Zeitpunkt der Wachheit wurde die Fähigkeit, das Geburtsdatum zu nennen, definiert.

Die Patientinnen wurden anschließend in den Aufwachraum gebracht und dort weitere 6 Stunden beobachtet. Besonderheiten in der postoperativen Phase, insbesondere Übelkeit, Schmerzen, Muskelzittern und Medikamentengaben wurden protokolliert.

Am nächsten Tag wurden die Patientinnen noch einmal besucht und zur Akzeptanz der Narkose befragt. Dabei wurden insbesondere auch Nebenwirkungen wie Träume berücksichtigt.

### **II. 6. 3. Meßzeitpunkte**

An 9 definierten Zeitpunkten (Hauptmeßpunkte) wurden zentralvenöse Blutentnahmen vorgenommen sowie Kreislauf- und Temperaturdaten erhoben (s. auch hierzu Abbildung II. -5):

1. Unmittelbar vor Narkoseeinleitung
2. etwa 20 min. nach Narkoseeinleitung, unmittelbar vor OP. Beginn
3. intraoperativ 30 min. nach Schnitt
4. am OP-Ende bei Hautnaht
5. -9. jeweils 30 min., 1h, 2h, 4h und 6h nach OP-Ende.

Zusätzlich wurden z.B. Kreislaufparameter während der Narkoseeinleitung in einminütigen Intervallen in einem Sonderprotokoll verzeichnet (s. auch hierzu Abschnitt Monitordaten, S.15).

### **II. 7. Auswertungen und Berechnungen**

Die Ermittlung der Werte für Hormone und Mediatoren geschah durch Doppelbestimmung und Mittelwertbildung.

Meßwerte unterhalb des Referenzbereichs der Methode wurden gleich der jeweiligen halben Referenzgrenze gesetzt, sofern sie plausibel waren.

Standardabweichungen wurden nur dort berechnet und in den Abbildungen dargestellt, wo von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Ansonsten wurden Median, Mittelwert und Perzentile als deskriptive Größen verwendet und in Form von Boxplots dargestellt. (s. hierzu das erläuternde Beispiel in Abbildung III. -7).

Bei fehlender Normalverteilung wurden die Meßergebnisse zunächst mit dem Friedman-Test auf Mittelwerthomogenität im Zeitverlauf getestet. Bei Ablehnung der Nullhypothese wurden anschließend mit dem Wilcoxon-Test Rangvergleiche zwischen den jeweiligen

Ausgangswerten und den einzelnen Meßzeitpunkten vorgenommen. Signifikante Veränderungen wurden in den Diagrammen gekennzeichnet.

Daten, bei denen von einer annähernden Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden nach einer einfaktoriellen ANOVA für Veränderungen im Zeitverlauf dem STUDENT-t-Test für verbundene Stichproben unterzogen. Auch hier wurden signifikante Veränderungen in den Diagrammen gekennzeichnet.

Folgende Signifikanzniveaus wurden festgelegt:  $p \leq 0,05$  (**†**),  $p \leq 0,01$  (**‡**) sowie  $p \leq 0,0001$  (**#**) (letzteres Niveau nur für normalverteilte Daten).

|                                     |    |           |                   |       |                        |                                     |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
|-------------------------------------|----|-----------|-------------------|-------|------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------------------------|------------------|-------|-----------|------|-------|------|--------|---|----|
| Pat.Nr.:                            |    | Alter:    | 37,7              | Jahre | Körper-OF:             | 1,79                                | m <sup>2</sup> | Narkosemedikamente:              |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Name:                               |    | Größe:    | 170               | cm    | Code:                  | KA                                  |                | Komplikationen (z.B. shivering): |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Geb.Dat.:                           |    | Gew.:     | 68                | kg    | Einl.-OP.Ende:         | *                                   | Std.           | Besonderheiten:                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Op.Dat.:                            |    | OP.Dauer: | *                 | Std.  |                        |                                     |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Patientenaufkleber                  |    |           |                   |       |                        |                                     |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Drug1 = Propofol                    |    |           |                   |       | Drug2 = Ketamin        |                                     |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Konzentration= 10 mg/ml             |    |           |                   |       | Konzentration= 5 mg/ml |                                     |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Wirkspiegel T1/2β                   | 3  | µg/ml     | Infusionsdauer:   | *     | Std.                   | Wirkspiegel T1/2β                   |                | µg/ml                            | Infusionsdauer:  | *     | Std.      |      |       |      |        |   |    |
| Clearance                           |    | ml/kg/h   | theor. Gesamt mg  | *     | ,gemessen              | Clearance                           |                | ml/kg/h                          | theor. Gesamt mg | *     | ,gemessen |      |       |      |        |   |    |
| Q1-Dauer:                           | 30 | Min.      | /kg               | *     | ,gemessen              | Q1-Dauer:                           | 00             | Min.                             | /kg/h            | *     | ,gemessen |      |       |      |        |   |    |
| Q2-Dauer:                           | *  | Std.      | /kg/h             | *     | ,gemessen              | Q2-Dauer:                           | *              | Std.                             | /kg/h            | *     | ,gemessen |      |       |      |        |   |    |
| gemessene Erhaltungsrates [mg/kg/h] |    |           |                   |       |                        | gemessene Erhaltungsrates [mg/kg/h] |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Initialbolus:                       | 1  | mg/kg=    | 68                | mg=   | 6,8                    | ml                                  | Initialbolus:  | 2                                | mg/kg=           | 136   | mg=       | 27,2 | ml    |      |        |   |    |
| Anfangsrate Q1:                     | 15 | ng/kg/h=  | 1020              | mg/h= | 102                    | ml/h =                              | 510            | mg                               | Anfangsrate Q1:  | keine | ng/kg/h=  | 0    | mg/h= | 0    | ml/h = | 0 | mg |
| Erhaltungsrates:                    | 5  | ng/kg/h=  | 340               | mg/h= | 34                     | ml/h=                               | *              | mg                               | Erhaltungsrates: | 1     | ng/kg/h=  | 68   | mg/h= | 13,6 | ml/h=  | * | mg |
| Zusatzmenge:                        |    |           |                   |       |                        | Zusatzmenge:                        |                |                                  |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |
| Propofol bis Atmen:                 | *  | Std.      | bis Extub.:       | *     | Std.                   | Ketamin bis Atmen:                  | *              | Std.                             | bis Extub.:      | *     | Std.      |      |       |      |        |   |    |
| Propofol bis Wach:                  | *  | Std.      | Ketamin bis Wach: | *     | Std.                   | Ketamin bis OP-Ende:                | *              | Std.                             |                  |       |           |      |       |      |        |   |    |

|            |         |          |         |          |        |             |       |
|------------|---------|----------|---------|----------|--------|-------------|-------|
| Beginn:    | Ketamin | Propofol | Intub.? | Schnitt? | Atmen? | Extubation? | Wach? |
| Abstellen: | Ketamin | Propofol |         |          |        |             |       |

| Meßpunkt          | Vor   |         |    |      | post-OP |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
|-------------------|-------|---------|----|------|---------|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|---|-----------|
|                   | Einl. | Schnitt | OP | Ende | 0,5     | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | 4,5 | 5 | 5,5 | 6 |   |           |
| Zeit (h:mm)       |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | 1 / min   |
| HR                |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mm Hg     |
| SAP               |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mm Hg     |
| MAP               |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mm Hg     |
| DAP               |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mm Hg     |
| ZVD               |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Hauptmeßpunkt- Nr | 1     | 2       | 3  | 4    | 5       | 6 | 7   |   |     |   |     | 8 |     |   |     | 9 |   |           |
| Hb                |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| SaO2              |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| pH                |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| PaO2              |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| PaCO2             |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| BE                |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Na                |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| K                 |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Meßpunkt          | Vor   |         |    |      | post-OP |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
|                   | Einl. | Schnitt | OP | Ende | 0,5     | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | 4,5 | 5 | 5,5 | 6 |   |           |
| Adrenalin         |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | pg/ml     |
| Noradr.           |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | pg/ml     |
| Cortisol          |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | µg/dl     |
| NEFA              |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mM/l      |
| Glukose           |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mg/dl     |
| Laktat            |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | mM/l      |
| IL-6              |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | pg/ml     |
| Prolaktin         |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | µE/ml     |
| Meßpunkt          | Vor   |         |    |      | post-OP |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
|                   | Einl. | Schnitt | OP | Ende | 0,5     | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | 4,5 | 5 | 5,5 | 6 |   |           |
| Urinvol           |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Temperaturen:     |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Maniile           |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Oberarm           |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| O-schenkel        |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| Wade              |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| MHT               | *     | *       | *  | *    | *       | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | * |           |
| Rektal            |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   |           |
| MBT               | *     | *       | *  | *    | *       | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | * |           |
| ΔW (kcal)         | *     | *       | *  | *    | *       | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | *   | * | * |           |
| ΔW Gesamt         | *     |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | kcal/kg   |
|                   |       |         |    |      |         |   |     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |   | kcal/kg/h |

**Abbildung II. -5: verkleinerte Darstellung des Meßprotokolls [MP1] der ersten Versuchsperson mit den bereits berechneten Daten für die Medikamentendosierung. Der Meßpunkt 3 („OP“) lag 30 min. nach Schnitt. Für die gerasterten Flächen wurden keine Daten erhoben. In Zellen, die mit “\*” gekennzeichnet sind, finden Berechnungen statt.**

### III. ERGEBNISSE

---

#### III. 1. Demographische Daten

In die Studie wurden vierzehn Patientinnen aufgenommen, deren biometrische Daten in Tabelle III. -1 wiedergegeben werden. Versuchsabbrüche waren nicht notwendig. Bei zwei Patientinnen fanden aus labortechnischen Gründen keine Hormonbestimmungen statt.

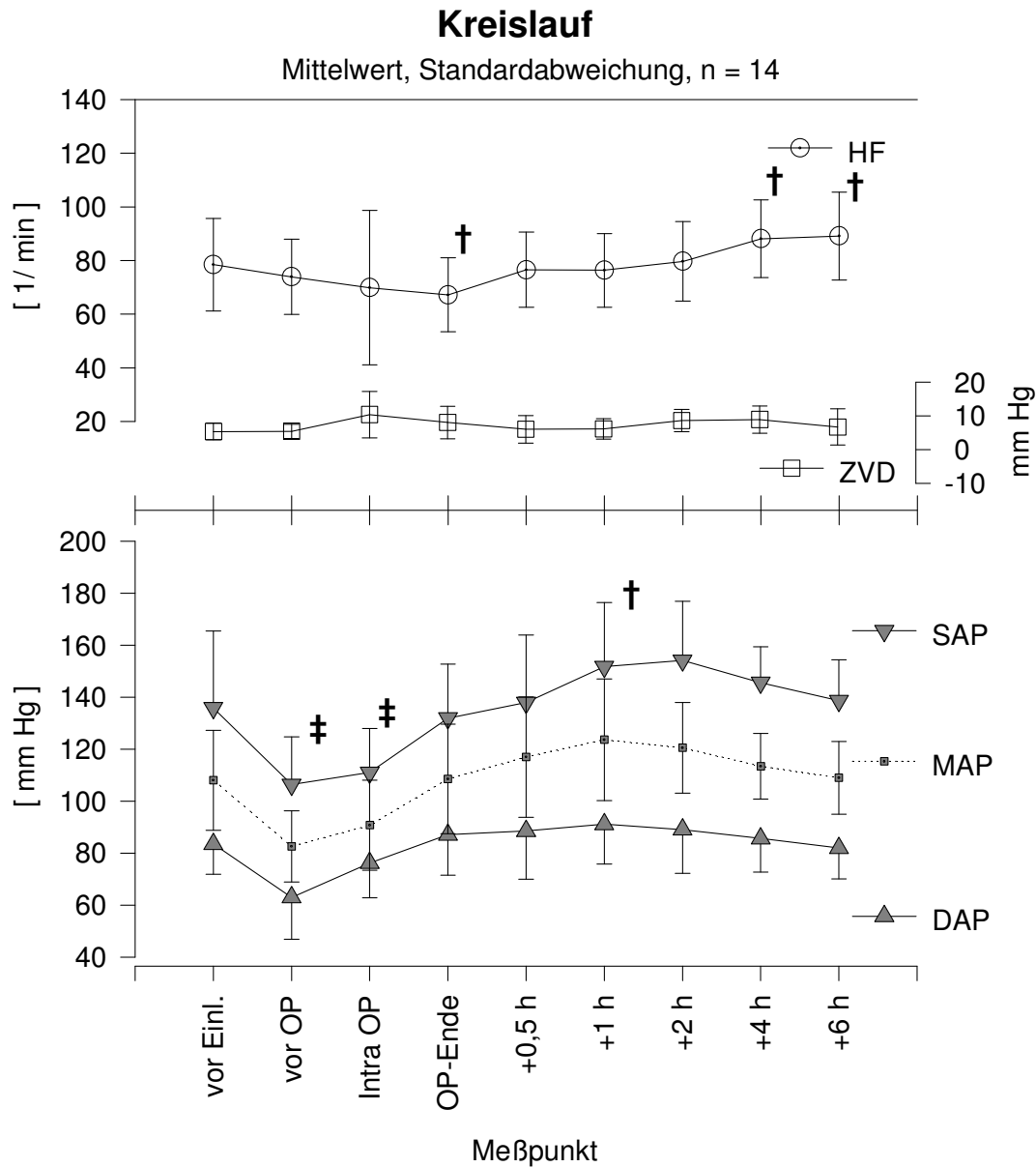
| Patientinnen   | Gewicht [kg] | Größe [cm]   | Körper-Oberfläche [m <sup>2</sup> ] | Alter [Jahre] |
|----------------|--------------|--------------|-------------------------------------|---------------|
| KA             | 68           | 170          | 1,8                                 | 37,7          |
| KB             | 80           | 164          | 1,9                                 | 44,2          |
| KC             | 65           | 164          | 1,7                                 | 46,4          |
| KD             | 70           | 171          | 1,8                                 | 55,4          |
| KE             | 64           | 160          | 1,7                                 | 55,1          |
| KF             | 80           | 164          | 1,9                                 | 53,6          |
| KG             | 61           | 160          | 1,6                                 | 49,0          |
| KH             | 52           | 166          | 1,6                                 | 41,2          |
| KI*            | 52           | 152          | 1,5                                 | 44,2          |
| KK*            | 62           | 167          | 1,7                                 | 35,0          |
| KL             | 51           | 159          | 1,5                                 | 47,5          |
| KM             | 78           | 172          | 1,9                                 | 49,7          |
| KN             | 71           | 171          | 1,8                                 | 49,7          |
| KO             | 62           | 161          | 1,7                                 | 51,5          |
|                |              |              |                                     |               |
| <b>Anzahl</b>  | <b>14</b>    | <b>14</b>    | <b>14</b>                           | <b>14</b>     |
| Median         | 64,5         | 164          | 1,7                                 | 48,3          |
| <b>Mittelw</b> | <b>65,4</b>  | <b>164,4</b> | <b>1,7</b>                          | <b>47,2</b>   |
| Stabw.         | 9,8          | 5,7          | 0,1                                 | 6,2           |

**Tabelle III. -1: Demographische Daten.** Bei den mit „, \* “ gekennzeichneten Patientinnen fanden keine Hormonbestimmungen, sondern lediglich Auswertung von Metabolitenkonzentrationen, physikalischen Meßwerten und subjektive Beurteilungen statt. (s. Abschnitt II. II. 2. )

#### III. 2. Hämodynamik

Abbildung 2 und 3 zeigen die hämodynamischen Verläufe über den Gesamtbeobachtungszeitraum sowie in engem Zeitraster während der Narkoseeinleitung. Während der Ketaminbolusgabe kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg des Blutdrucks, der während der anschließenden Propofolgabe wieder zu den Ausgangswerten zurückkehrte. Die anschließende Intubation verursachte einen erneuten Blutdruck- und

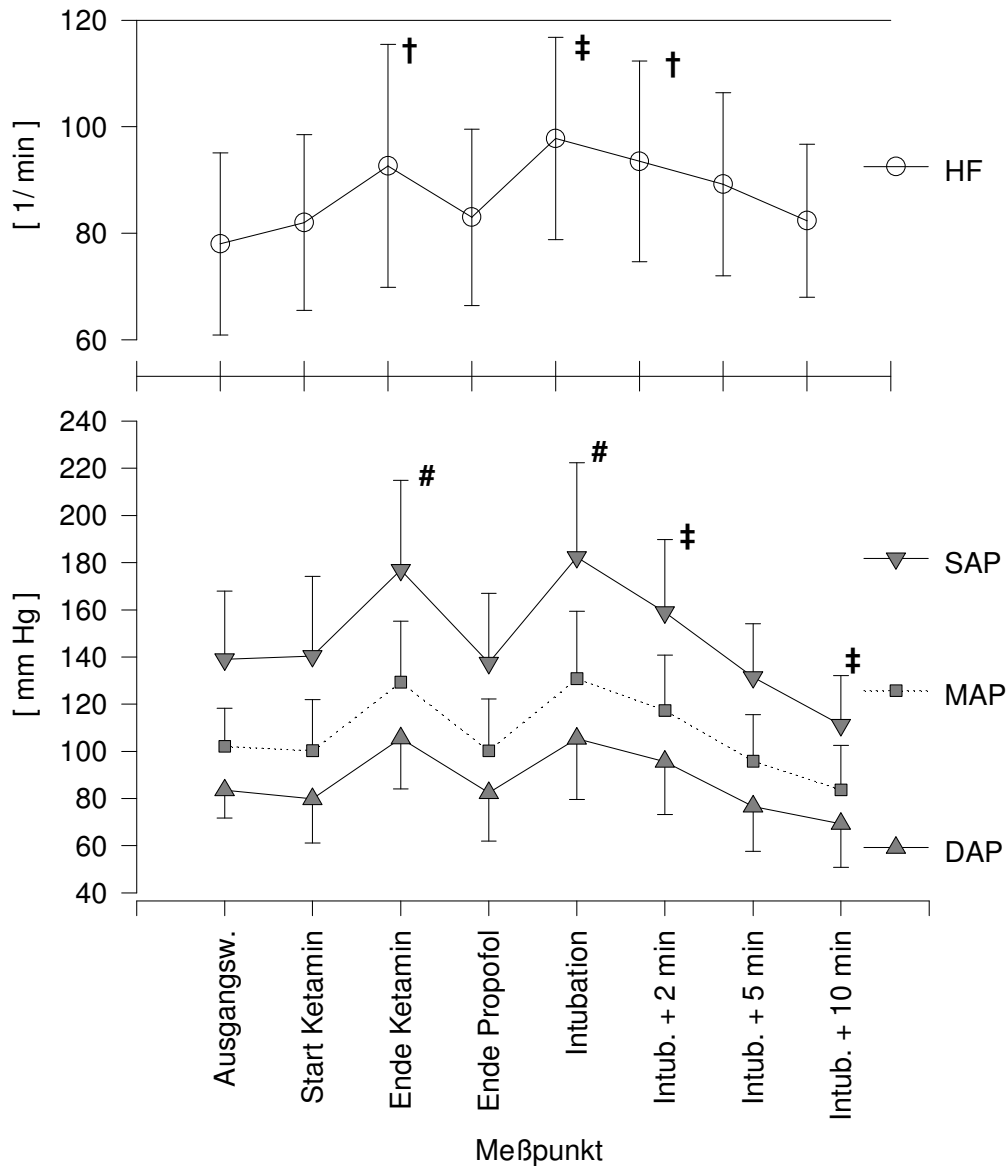
Herzfrequenzanstieg. Etwa zehn Minuten nach der Intubation waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Postoperativ stieg der Blutdruck im Mittel auf Werte deutlich über den Ausgangswerten an, die bei sechs Patientinnen therapeutische Interventionen erforderlich machten.



**Abbildung III. -1:** Die Patientinnen hatten, über den Gesamtzeitraum gesehen, eine ausgeglichene Herzfrequenz. Die Blutdruckwerte lagen während der Narkose unter den Ausgangswerten und stiegen postoperativ an. Sie erreichten ihren Gipfel 2h postoperativ. Am Ende des Beobachtungszeitraumes lagen sie wieder im Anfangsniveau. Eine Kreislaufreaktion während der Medikamenteninjektion wird von diesem Zeitraster nicht erfaßt. (**Mittelwerte und Standardabweichungen.** **Signifikanzen : Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, t-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡)**)

### Kreislauf bei Narkoseeinleitung

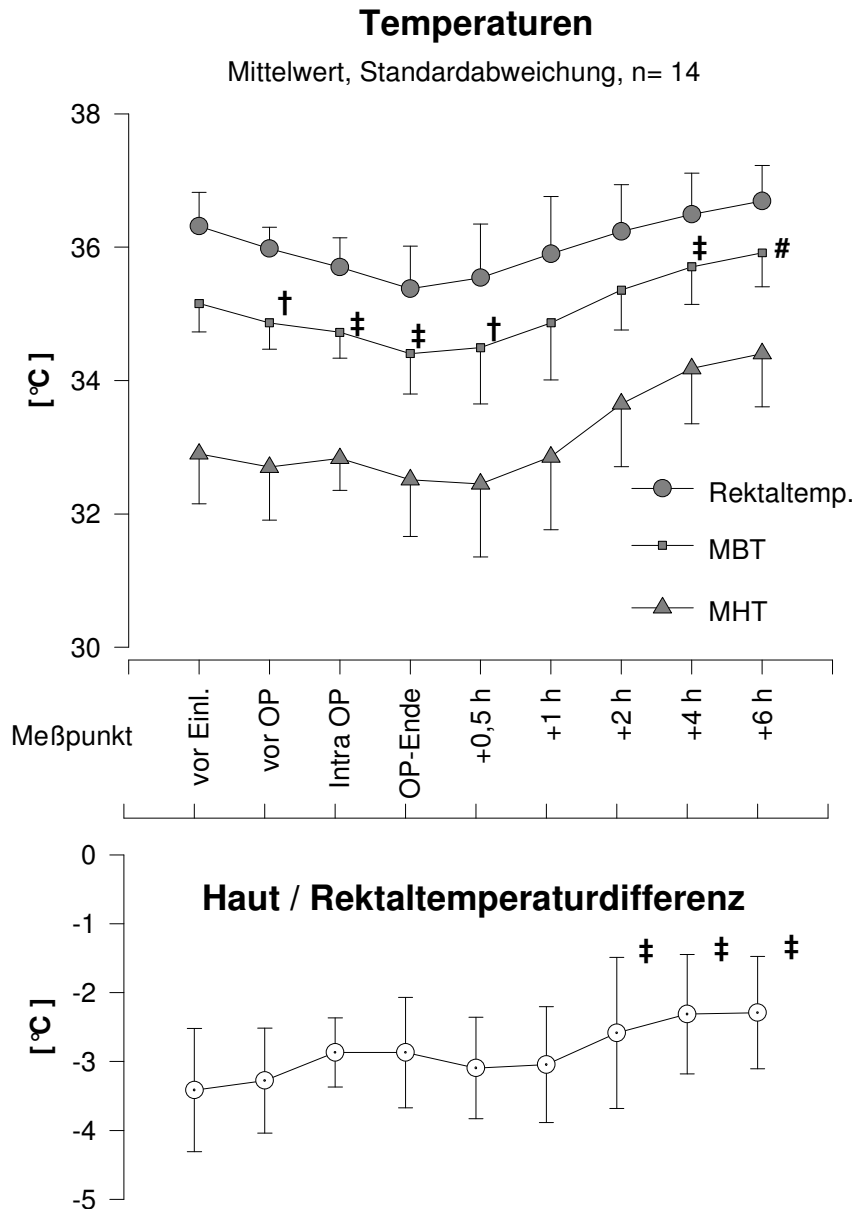
Mittelwert, Standardabweichung, n = 14



**Abbildung III. -2:** Diese Auswertung der Kreislaufwerte während der Narkoseeinleitung zeigt einen hochsignifikanten Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg im Verlauf der Ketamin-Bolusinfusion. Der anschließende Propofol-Bolus führte die Kreislaufparameter kurzfristig wieder in die Nähe der Ausgangswerte. Jedoch kam es unter dem anschließenden Intubationsreiz zu noch höheren Blutdruckspitzen. Erst 10 min. nach der Intubation waren ungefähr jene Kreislaufwerte erreicht, die auch vor Schnitt gemessen wurden (entsprechend Meßpunkt 2 in **Abbildung III. -1**). Bis zu diesem Meßpunkt fanden lt. Narkoseprotokollen keine wesentlichen Kreislaufveränderungen mehr statt. (**Mittelwerte und Standardabweichungen. Signifikanzen : Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, t-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡)  $p \leq 0,0001$  (#)**)

### III. 3. Temperaturen

Die Patientinnen hatten bereits im Vorbereitungsraum eine erniedrigte Rektaltemperatur. Deren *Mittelwert* lag bei Ankunft in der OP-Vorbereitung bei 36,3°C. In dem folgenden Diagramm wurden die Signifikanzen gegenüber dem Ausgangswert für die mittlere Körpertemperatur (*MBT*) bestimmt. Danach fiel die Körpertemperatur während der OP-Vorbereitungen weiter um 0,3°C ab ( $p=0,029$ ). Der weitere intraoperative



**Abbildung III. -3:** Die Patientinnen hatten eine durchschnittliche perioperative Temperaturerniedrigung von 0,75°C (MBT). Vier Stunden postoperativ lagen die Temperaturen signifikant über den Ausgangswerten. Im unteren Teil des Diagramms wird die starke Differenz zwischen Hauttemperatur an den 4 Körperpunkten gegenüber der Rektaltemperatur verdeutlicht. (Postoperative Werte durch externe Wärme beeinflusst) (**Mittelwerte und Standardabweichungen. Signifikanzen : Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, t-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡)  $p \leq 0,0001$  (#)**)

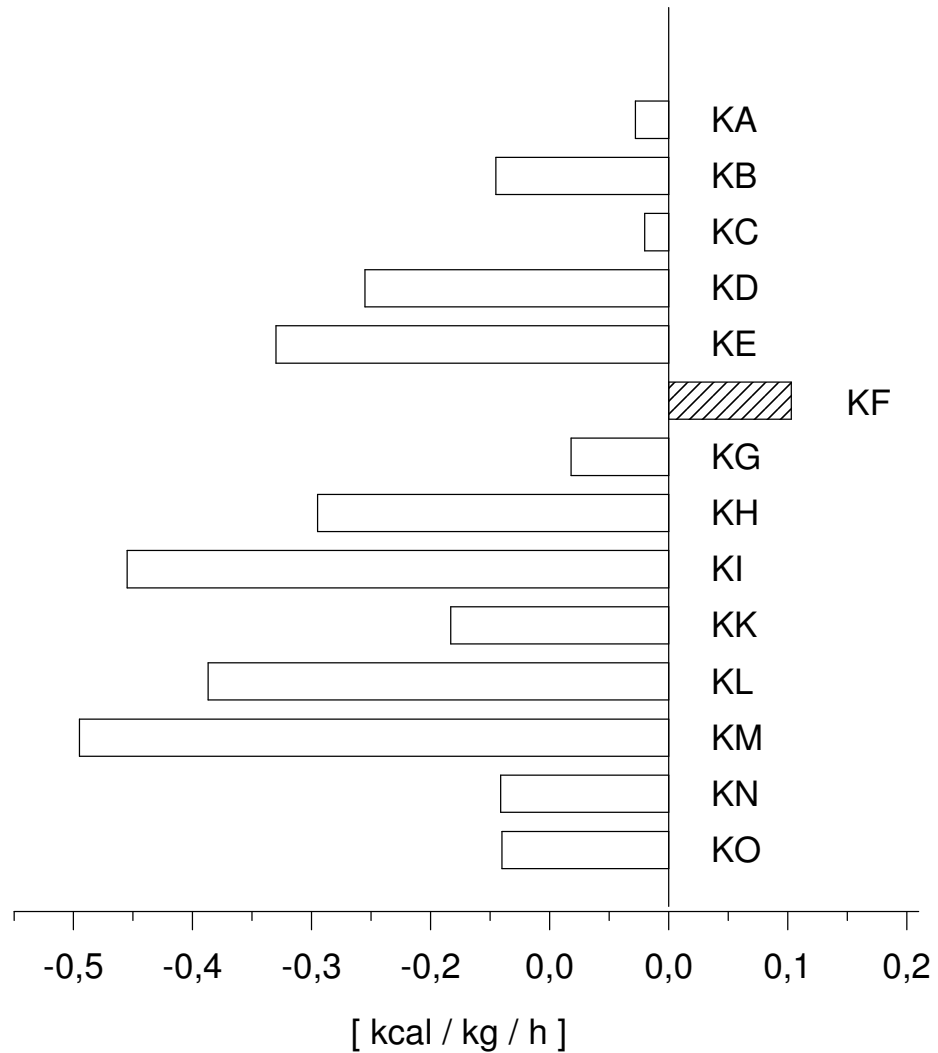
Temperaturverlust wurde im Aufwachraum innerhalb von 1-2 h ausgeglichen. Die Patientinnen waren jedoch erst nach knapp 4h wieder normotherm. Mehrere Patientinnen erhielten im Aufwachraum eine externe Wärmezufuhr (Bair Hugger®).

### **III. 4. Wärmeverlust**

Nach dem in der Tabelle auf Seite 16 angegebenen Verfahren wurde der intraoperative Wärmehaushalt für die Zeit zwischen Ankunft der Patientinnen in der OP.-Vorbereitung und dem OP.-Ende abgeschätzt. Danach hatten die Patientinnen einen Energieverlust  $\Delta W$  aufgrund perioperativer **Wärmeabgabe** von durchschnittlich **39,3 kcal** entsprechend **0,20 kcal / kgKG / h**.

Postoperative Werte wurden hier wegen der unterschiedlichen Regimes im Aufwachraum (externe Wärme) nicht berücksichtigt.

## Spezifische perioperative Wärmebilanz



**Abbildung III. -4:** 13 von 14 Patientinnen hatten einen deutlichen intraoperativen Wärmeverlust bezogen auf Körpergewicht und Stunde. Lediglich bei einer Patientin nahm der Wärmeenergiegehalt perioperativ zu. Dieser Befund findet seine Entsprechung in einer Absolutzunahme der Rektaltemperatur bei dieser Patientin.

### III. 5. Zeiten

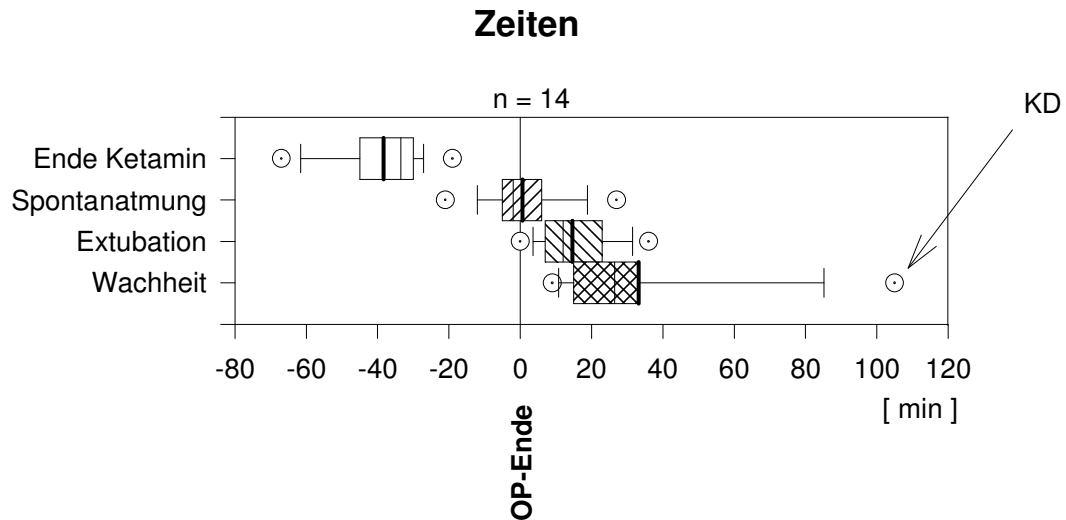
Tabelle III. -2 und Abbildung III. -5 geben Aufschluß über die gemessenen Narkose- und Operationszeiten.

Als Wachheit wurde der Zustand der Patientinnen definiert, in welchem sie in der Lage waren, ihren Namen und ihr Geburtsdatum zu nennen.

Die Patientin KD wirkte noch fast zwei Stunden nach Abstellen der Propofol-Infusion verwirrt und war nicht imstande, koordinierte Antworten zu geben. Sie berichtete später über intensive Träume.

| <b>Zeiten:</b>                                | <b>Mittelwert</b> | <b>Bereich</b>          |
|---|-------------------|-------------------------|
| Narkoseeinleitung (Start Ketamin) bis OP-Ende | 3 h 16 '          | ( 1 h 59 ' - 4 h 17 ' ) |
| OP-Dauer (Schnitt bis OP-Ende)                | 2 h 38 '          | ( 1 h 16 ' - 3 h 45 ' ) |
| Abstellen Ketamin bis OP-Ende                 | 38 '              | ( 19 ' - 67 ' )         |

**Tabelle III. -2:** Die Operationszeiten betragen im Mittel 158 min. (n=14). Das Abstellen der Ketamininfusion erfolgte üblicherweise am Ende der Peritonealnaht in Rücksprache mit dem Operateur. Nach weiteren 30 min. sollte die Operation beendet sein. Diese Zeit wurde im Durchschnitt leicht überschritten. Allerdings war in mehreren Fällen das OP-Ende früher erreicht. In einem Fall kam es zu einer Verzögerung des angestrebten OP-Endes um 37 min.



**Abbildung III. -5 Aufwachzeiten relativ zum OP-Ende:** Gleichzeitig mit dem OP-Ende wurde auch die Propofolzufuhr beendet. Vier Patientinnen atmeten vorher bereits spontan. Auch bei den anderen Patientinnen war die Atmung innerhalb weniger Minuten ausreichend. Die Extubation konnte nach durchschnittlich 15 min. (0' bis 36') erfolgen. Patientin **KD** war bei guter Spontanatmung lange Zeit schläfrig und nicht orientiert. Sie berichtete später über intensive Träume. (**Darstellung von Mittelwert, Median, 50%-Bereich, 80%-Bereich und Extremwerten gemäß der Erklärung in Abbildung III. -7).**

### III. 6. Dosierungen

Die in der vorangegangenen Dosisfindungsstudie ermittelten Richtwerte für die Medikamentendosierungen wurden von den Anaesthesisten nur geringfügig abgeändert: Bei 3 von 14 Patientinnen waren nicht nur zusätzliche Bolusgaben, sondern auch zeitweise Erhöhungen der Infusionsraten für Propofol nötig, um nach klinischen Gesichtspunkten eine genügende Narkosetiefe zu erreichen.

| <b>Medikamenten-Dosierungen:</b>                  |          | <b>Bereich</b>          |
|---|----------|-------------------------|
| Q2- Dauer Propofol                                | 2 h 42 ' | ( 1 h 27 ' - 3 h 45 ' ) |
| gemessene Erhaltungsrate Propofol [ mg/ kgKG/ h ] | 5,11     | ( 4 - 5,84 )            |
|   |          |                         |
| Q2- Dauer Ketamin                                 | 2 h 37 ' | ( 1 h 28 ' - 3 h 35 ' ) |
| gemessene Erhaltungsrate Ketamin [ mg/ kgKG/ h ]  | 1,08     | ( 0,94 - 1,36 )         |

**Tabelle III. -3:** Aufgrund der Gabe von Zwischenboli lagen die Dosierungen für beide Medikamente leicht über den vorausberechneten Standarddosierungen. Die Differenz von -222 mg Propofol zwischen theoretischer Gesamtdosis von 1768 und gemessener Dosis von 1546 mg bei einer Patientin führte hier zu einer Erhaltungsrate von 4 mg/kgKG/h.

### **III. 7. Narkoseakzeptanz und Besonderheiten**

Die Tabelle III. -4 listet Besonderheiten auf, die perioperativ verzeichnet wurden.

Außerdem wird hier das Ergebnis der Befragung der Patientinnen am ersten postoperativen Tag ausgewertet.

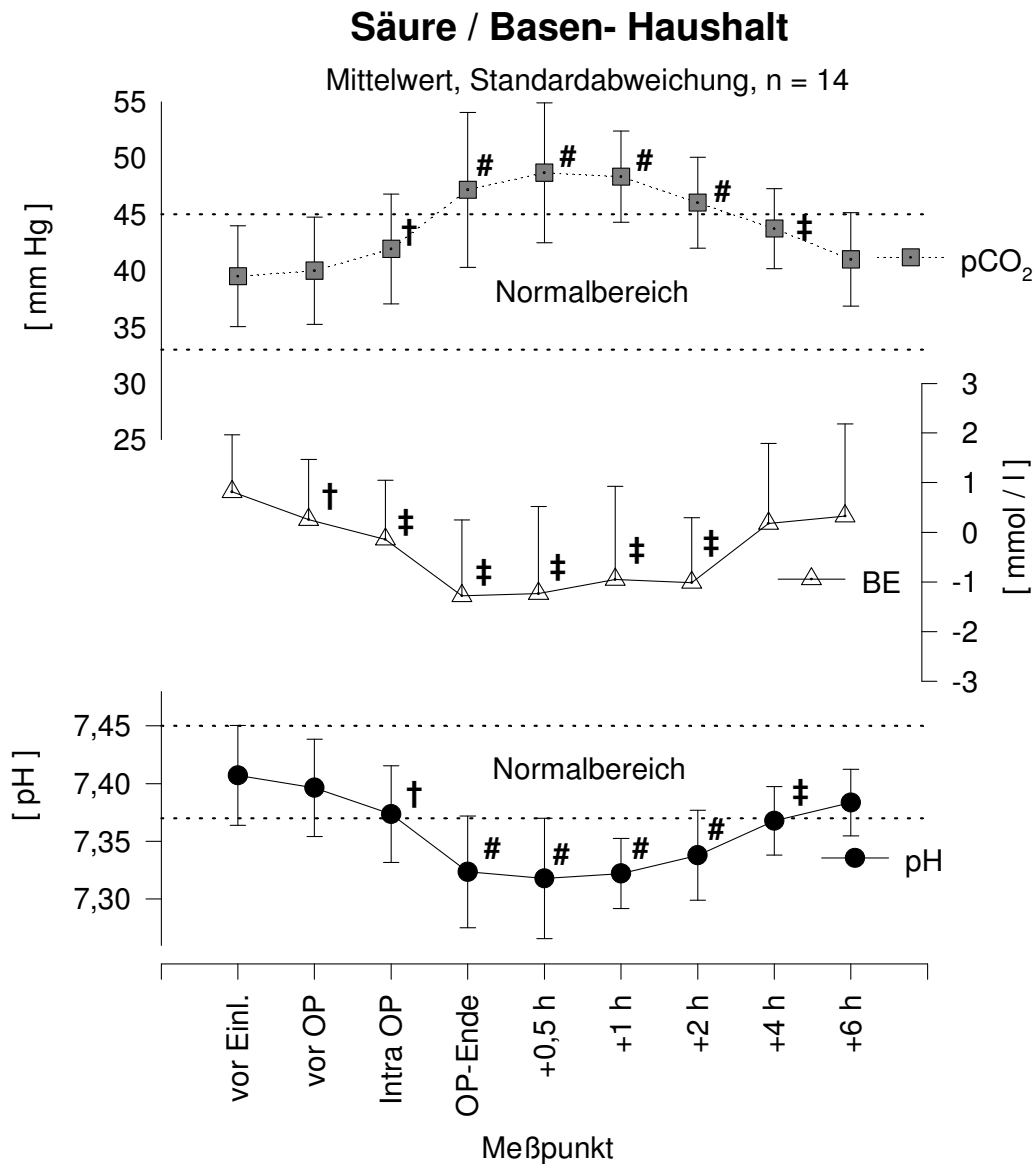
36% der Patientinnen hatten zumindestens kurzfristig Übelkeit, ebenfalls in 36% der Fälle wurden postoperative Hypertensionen mit Nifedipin behandelt. Behandlungsbedürftige Hypersalivation wurde nicht beobachtet. Hingegen wurde Atropin in zwei Fällen bei Herzfrequenzen  $\leq 50/\text{min.}$  verabreicht. In jeweils einem Fall kam es zu intensiven Träumen angenehmer bzw. unangenehmer Art. In keinem der Fälle mußte das Studienprotokoll verlassen werden, so daß alle Patientinnen in diese Auswertung einbezogen werden konnten.

| Patientinnen                   | Atropingabe<br>intraoperativ<br>wegen<br>Bradycardie<br>[mg i.v.] | postoperatives<br>Zittern | postoperative<br>Übelkeit | postoperatives<br>Erbrechen | angenehme<br>Träume | unangenehme<br>Träume | Beurteilung am<br>nächsten Tag.<br>a = angenehm,<br>u = unangenehm,<br>i = indifferent | Dipidolol i.v. im<br>Aufwachraum<br>[mg] | Hypertension im<br>Aufwachraum<br>[mg] | Bemerkung  |
|--------------------------------|---|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|--|--|--|--|
| KA                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 6  | 0                                      |  |
| KB                             | 0,5   | ●                         | ●                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 15                                       | 10                                     | Atropin intraoperativ bei HF 50/min. Pat erinnert sich an<br>Übelkeit und Schmerz postoperativ                               |
| KC                             | 0   | ○                         | ●                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 24                                       | 10                                     | Direkt nach Aufwachen Schmerz. Pat dosiert Dipidolol selbst<br>über PCA 24 mg innerhalb 1,5 h postoperativ, dann schmerzfrei |
| KD                             | 0,5   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ●                     | u  | 6  | 20                                     | Bradycardie intraoperativ ( 45/ min). Postoperativ verwirrt,<br>unangenehme Träume. Pat möchte nicht wieder solche Narkose   |
| KE                             | 0   | ○                         | ●                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 7,5                                      | 10                                     | Verzögerte Extubation bei Relaxansüberhang   |
| KF                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 7,5                                      | 0                                      |  |
| KG                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 7,5                                      | 10                                     |  |
| KH                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 3  | 0                                      | Athetotische Bewegung bei Einleitung. Externe Wärme ( Bair-<br>Hugger postoperativ 2,5 h.)                                   |
| KI                             | 0   | ○                         | ●                         | ●                           | ○                   | ○                     | i  | 9  | 0                                      | Athetotische Bewegung bei Einleitung. Externe Wärme ( Bair-<br>Hugger postoperativ 2, h.)                                    |
| KK                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | i  | 12                                       | 0                                      |  |
| KL                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 18                                       | 0                                      | Flush bei Einleitung. Externe Wärme ( Bair- Hugger<br>postoperativ 2. h.)  |
| KM                             | 0   | ●                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 3  | 0                                      | Pat. ist postoperativ lange schläfrig (2h)   |
| KN                             | 0   | ○                         | ●                         | ●                           | ○                   | ○                     | i  | 0  | 10                                     | Mehrfach kleine Mengen schleimig erbrochen. Übelkeit bis<br>zum Ende des Beobachtungszeitraumes.                             |
| KO                             | 0   | ○                         | ○                         | ○                           | ○                   | ○                     | a  | 9  | 0                                      | Angst während Narkoseeinleitung.   |
| Häufigkeit der<br>Komplikation | 14%   | 14%                       | 35%                       | 14%                         | 7%                  | 7%                    | 7%   |  | 36%                                    |  |

**Tabelle III. -4:** Besonderheiten perioperativ und Akzeptanz der Narkose durch die Patientinnen.  
Symbole: λ= Ereignis eingetreten, μ= Ereignis nicht eingetreten.

### III. 8. Säure/ Basen-haushalt

Abbildung III. -6 zeigt in der Synopsis den Verlauf von pH, BE und PCO<sub>2</sub> der Patientinnen. Postoperativ wurden zentralvenöse pCO<sub>2</sub>-Spitzenwerte von 59 bzw 58 mm Hg am OP-Ende und 30 min. nach OP-Ende gemessen. Der pH-Verlauf war quasi spiegelbildlich zum pCO<sub>2</sub>, zusätzlich war nahezu parallel zum pH ein Basenmangel zu verzeichnen.



**Abbildung III. -6:** Der Serum-pH der Patientinnen war bei Ankunft in der OP-Vorbereitung und nach Narkoseeinleitung im Normalbereich. Zum intraoperativen Meßpunkt war der Wert deutlich abgefallen. Ab OP-Ende hatten alle Patientinnen eine Azidose. Daran war ein erhöhter venöser pCO<sub>2</sub> ursächlich beteiligt. Auch ein paralleler Abfall des BE war zu verzeichnen, dieser war zwar hoch signifikant, blieb jedoch im physiologischen Bereich zwischen -3 und +2 mmol/l. Erst sechs Stunden postoperativ befand sich der pH wieder im Normbereich. (Mittelwerte und Standardabweichungen. Signifikanzen : Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, t-Test. p ≤ 0,05 (†), p ≤ 0,01 (‡) p ≤ 0,0001 (#))

### III. 9. Hormone

Die Bedeutung der Elemente der in den Abbildungen verwendeten Boxplots wird nebenstehend erklärt. Ober- und Unterrand der schraffierten Fläche werden durch die Quartilenwerte gebildet. Die *feine* horizontale Linie innerhalb der Box markiert den Median. Außerdem ist der arithmetische Mittelwert durch eine *fette* Linie hervorgehoben. Die Ausläufer markieren den 10% bis 90%-Bereich. Zusätzlich werden die jeweiligen Extremwerte unter der 10. und über der 90. Perzentile durch Punkte dargestellt.

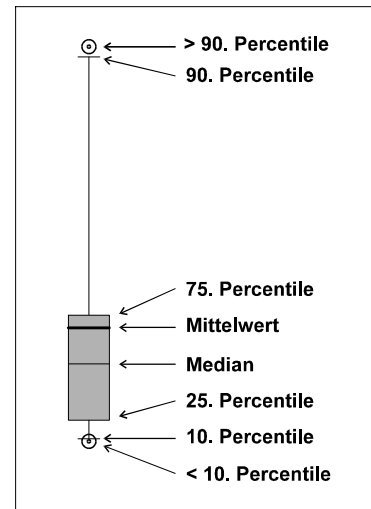


Abbildung III. -7: Boxplot

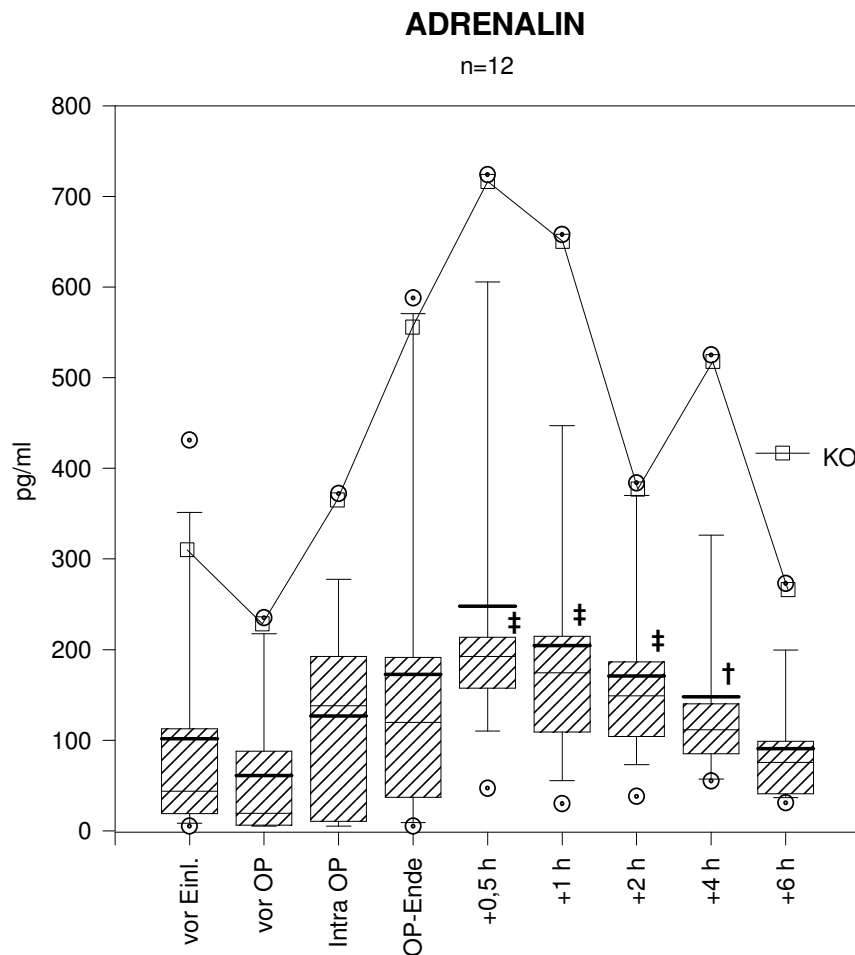


Abbildung III. -8: Nach Narkoseeinleitung fielen die Adrenalin-Spiegel auf das niedrigste Niveau innerhalb des Beobachtungszeitraumes ab. Dieser Abfall war nicht signifikant. Nach OP-Beginn stieg die Adrenalin-Konzentration rasch an und erreichte ihr Maximum etwa ½ h nach OP-Ende. In den folgenden 6 Stunden fielen die Plasmaspiegel langsam wieder auf eine Höhe, die im Bereich der Ausgangswerte vor Narkoseeinleitung lag. Die Adrenalin-Spiegel der Patientin KO lagen deutlich oberhalb derer der anderen Patientinnen und sind hier als Kurvenzug hervorgehoben. (Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡))

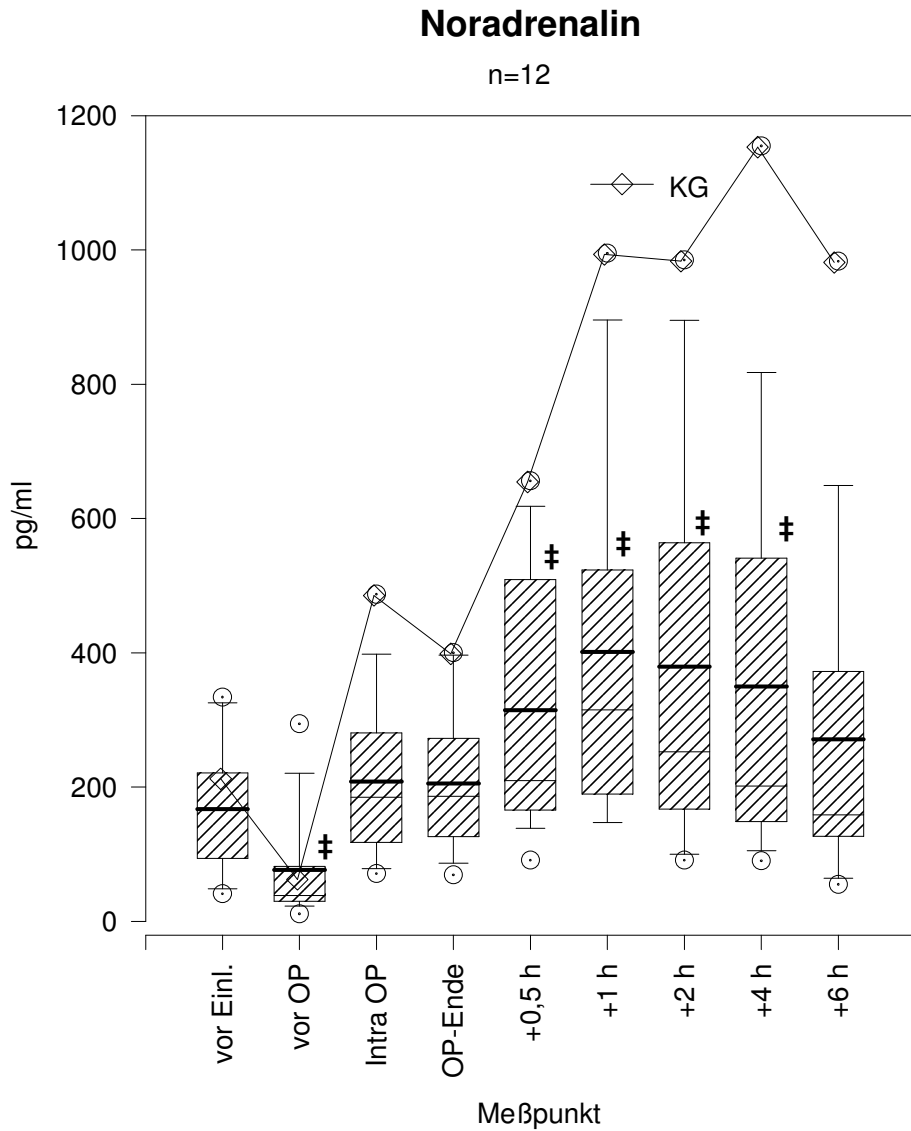
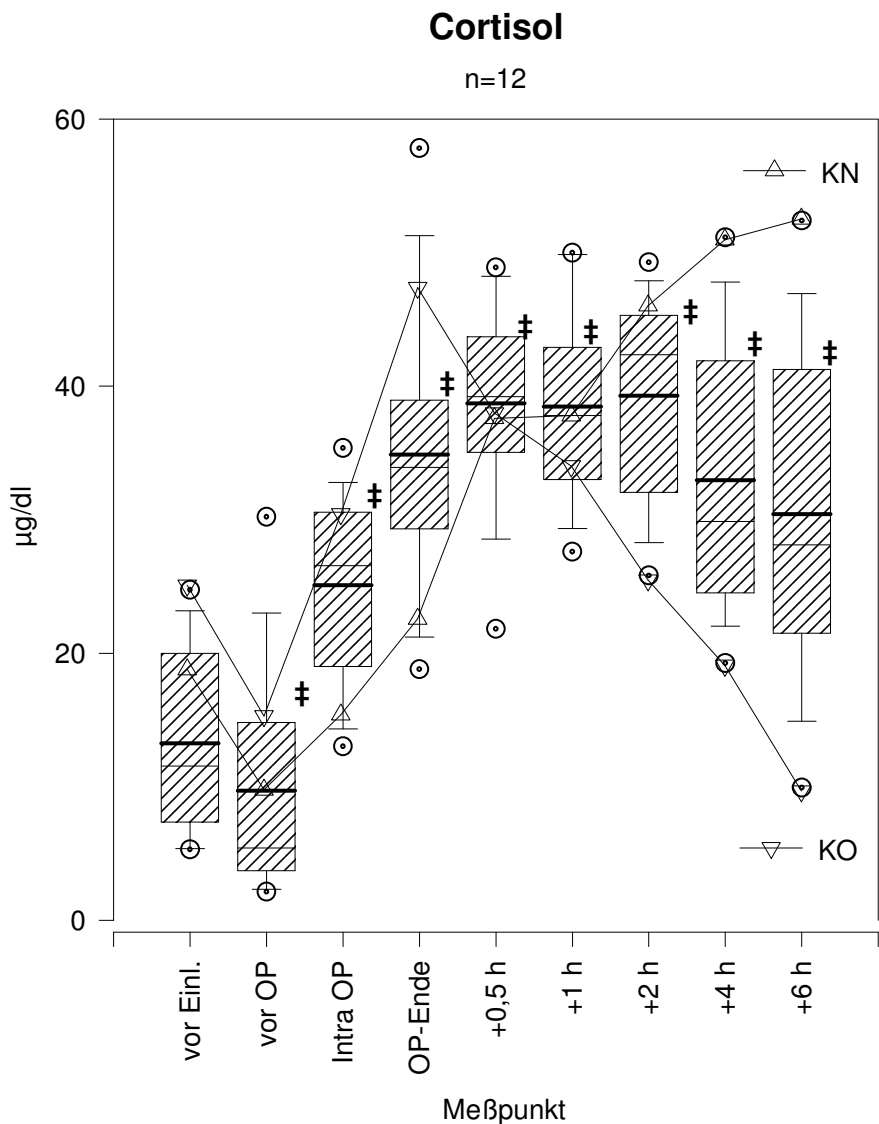
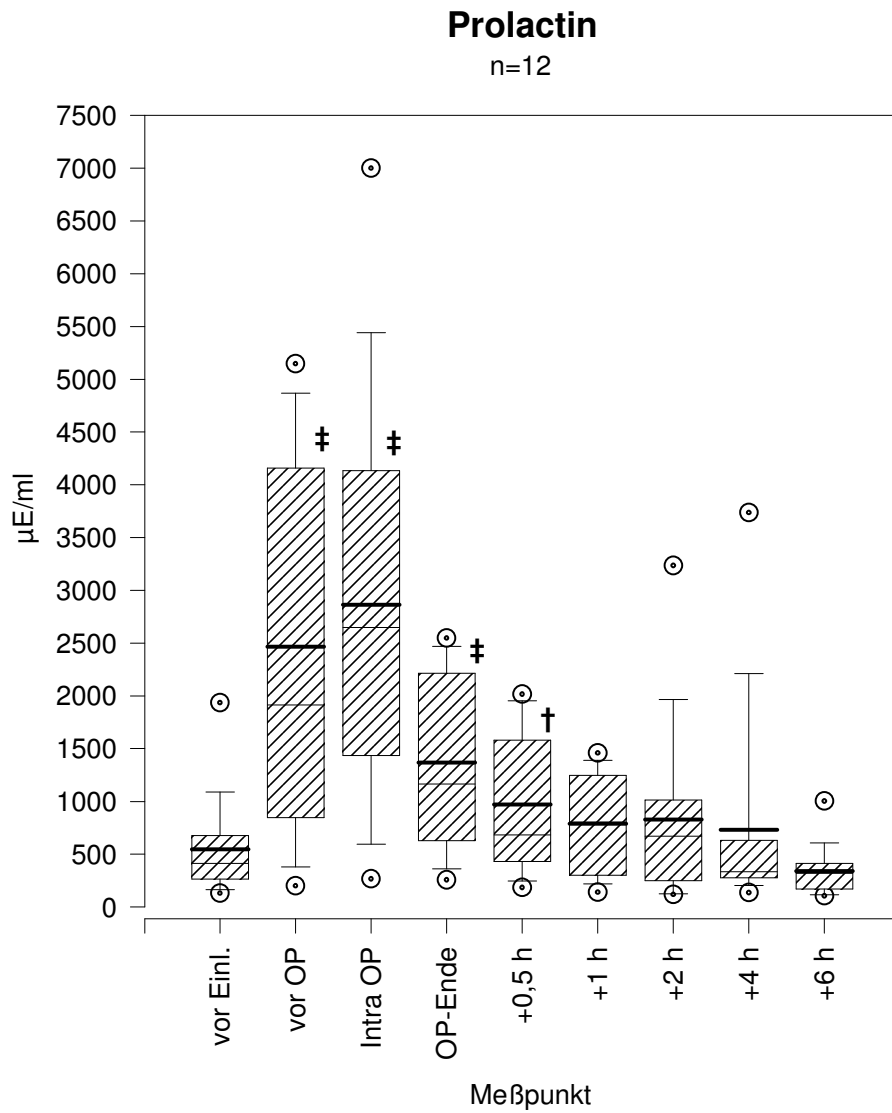


Abbildung III. -9: Die Noradrenalin-Spiegel hatten einen ähnlichen Verlauf wie die Adrenalin-Konzentrationen. Hier war der präoperative Abfall unter Narkose hochsignifikant. Auch hier erfolgte der Anstieg primär nach Operationsbeginn und erreichte erst in der frühen postoperativen Phase Signifikanzniveau. Ein abweichender Verlauf bei Pat. KG mit weiterem Noradrenalin-Anstieg ist als Kurvenzug hervorgehoben. (**Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (+),  $p \leq 0,01$  (‡)**)

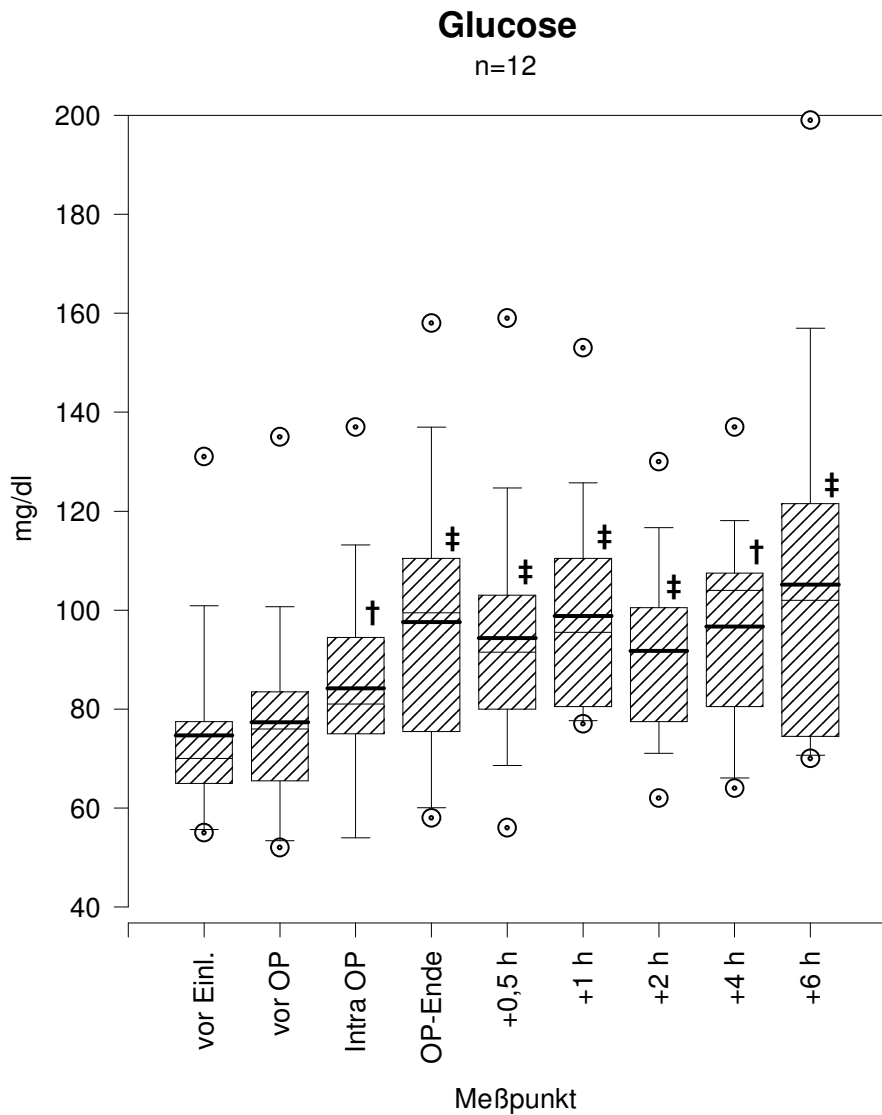


**Abbildung III. -10:** Die Cortisol-Spiegel fielen nach Narkoseeinleitung signifikant unter den Ausgangswert, um dann nach OP-Beginn sehr stark anzusteigen. Bei OP-Ende erreichte der Mittelwert das Vierfache des präoperativen Niveaus. Das Serum-Cortisol stieg auch in der frühen postoperativen Phase weiter an, erreichte etwa 2 h postoperativ sein Maximum und fiel dann allmählich wieder ab. Dabei nahm die Streuung der Meßergebnisse postoperativ zu. Bei fast allen Patientinnen lagen die Werte auch 6 h postoperativ noch über den Ausgangswerten. Von dem beschriebenen Verlauf gab es zwei Ausnahmen, die in dem Diagramm als Kurvenzüge hervorgehoben wurden:  
Bei Patientin KN war der Scheitelpunkt der Cortisol-Werte auch am Ende des Beobachtungszeitraumes noch nicht erreicht  
Patientin KO hatte zwar den höchsten Ausgangswert für Cortisol und erreichte außerdem den zweithöchsten Spiegel am OP-Ende, jedoch fielen ihre Werte danach rasch ab, so daß sie postoperativ nach 2 h unter denen der anderen Patientinnen und nach 4 h unter dem eigenen Ausgangswert lagen. **(Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test,  $p \leq 0,01$  (+))**

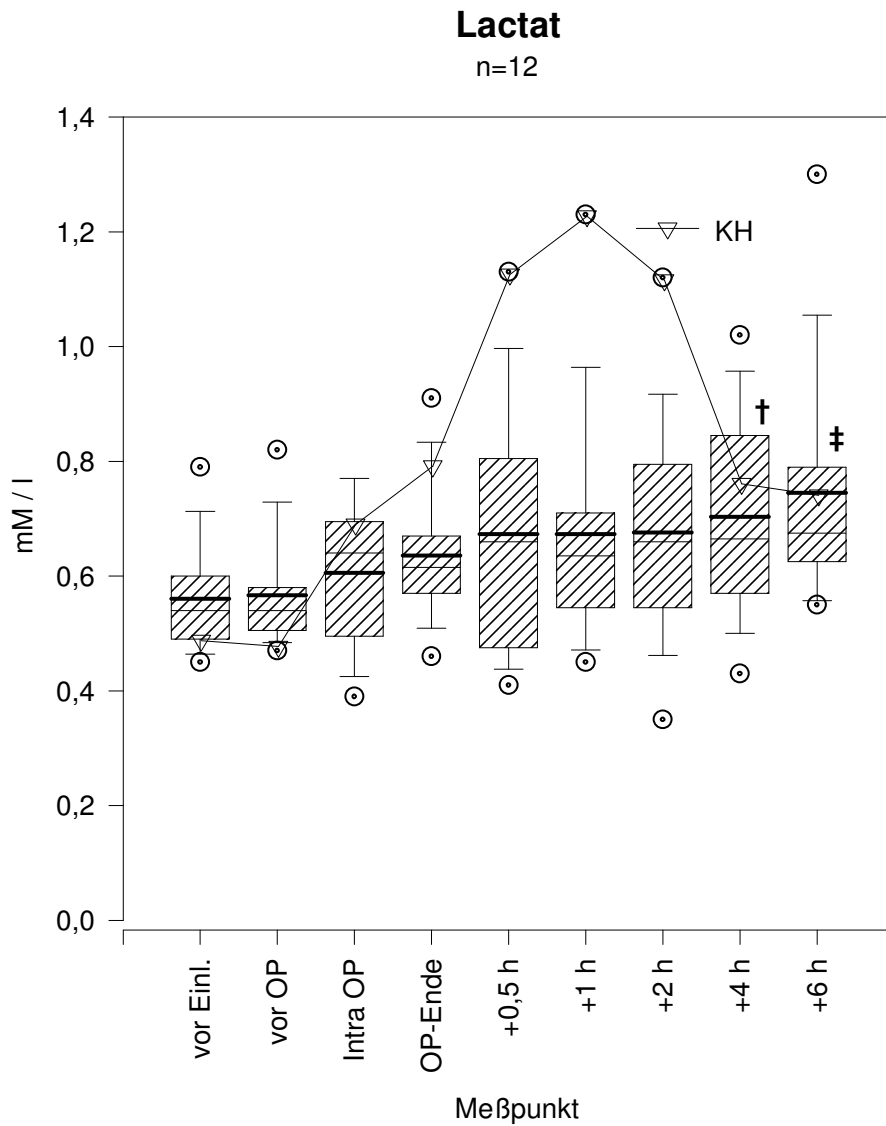


**Abbildung III. -11:** Die Prolactin-Plasmaspiegel stiegen bereits nach Narkosebeginn an und wurden während der Operation nicht wesentlich erhöht. Am OP-Ende waren sie bereits wieder deutlich niedriger, als nach Narkosebeginn. Am Ende des Beobachtungszeitraumes erreichten sie das Ausgangsniveau. (**Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡)**)

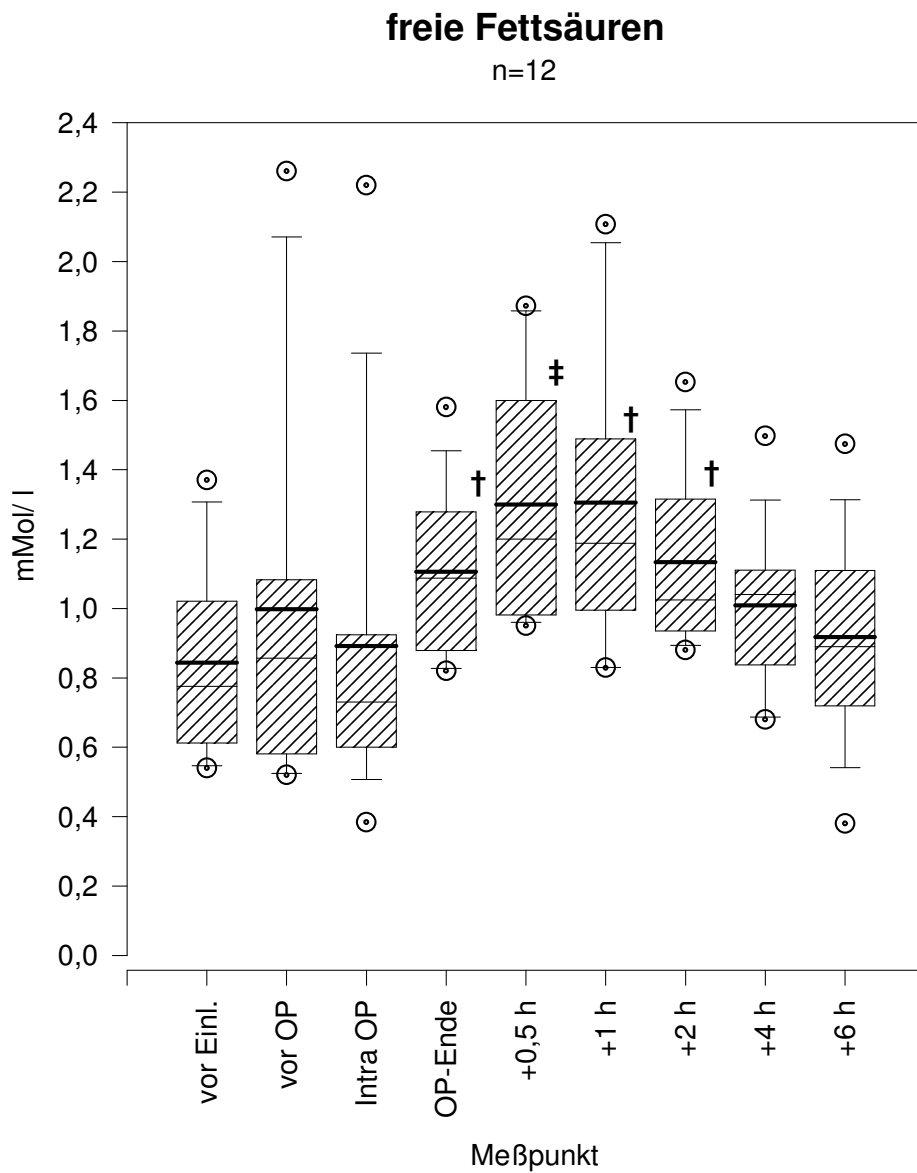
### III. 10. Plasmametabolite



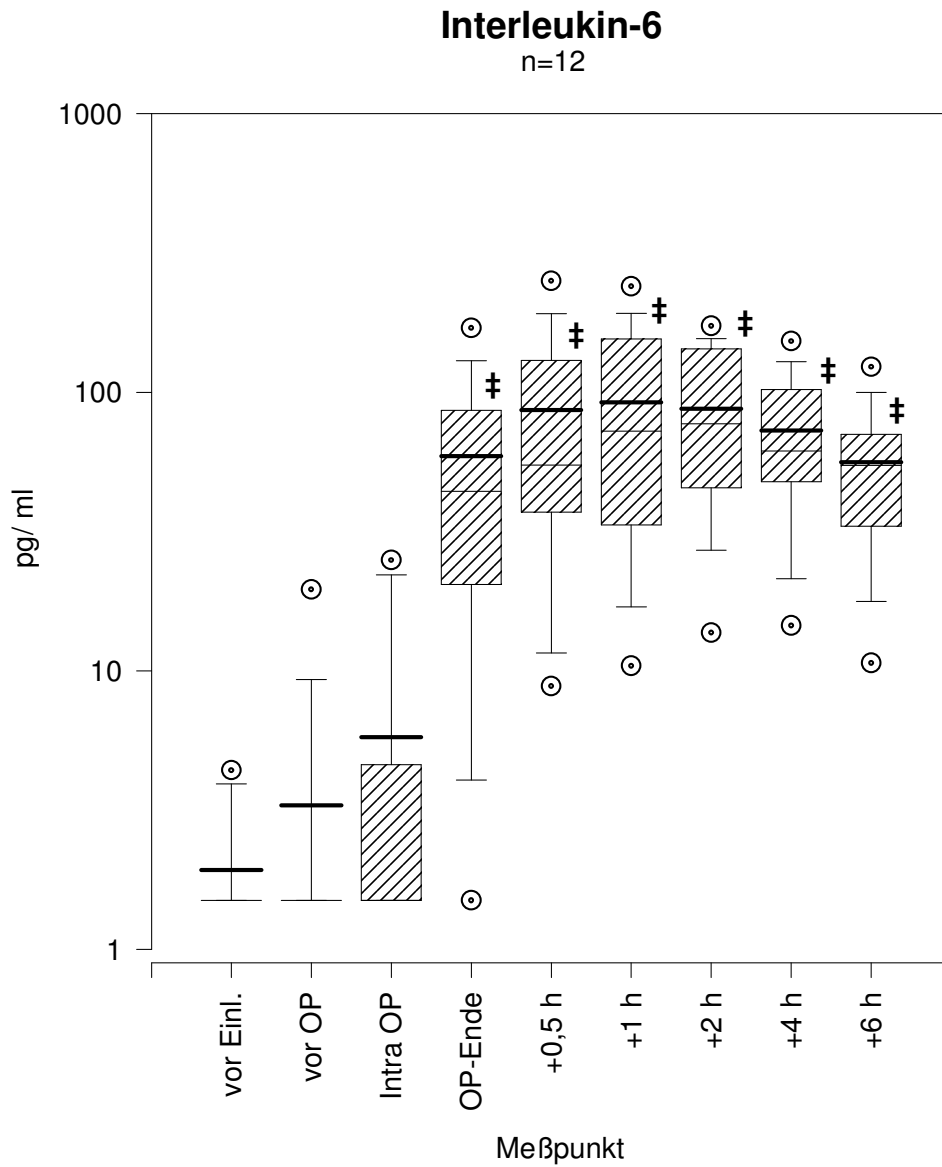
**Abbildung III. -12:** Die Werte der Glucose-Spiegel stiegen im Operationsverlauf signifikant an und lagen auch 6 h postoperativ noch über den Ausgangswerten. Die Mittelwerte und Mediane lagen jedoch stets innerhalb des Normalbereichs. (Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡))



**Abbildung III. -13:** Intraoperativ stiegen die Lactat-Spiegel geringfügig an. Der Anstieg setzte sich auch postoperativ fort und erreichte an den beiden letzten Meßpunkten Signifikanzniveau. Bei Patientin KH war davon abweichend nach niedrigen Ausgangswerten ein deutlicher postoperativer Lactatanstieg zu beobachten. Die obere Normgrenze für Lactatspiegel liegt bei 2 mmol/l und wurde in keinem Fall überschritten. **(Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡))**



**Abbildung III. -14:** Die Spiegel der freien Fettsäuren im Serum stiegen erst am Ende der Operation an und erreichten ihren Maximalwert etwa 1 h postoperativ. In den folgenden 5 Stunden fielen sie wieder auf das Niveau der Ausgangswerte. (**Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,05$  (†),  $p \leq 0,01$  (‡)**)



**Abbildung III. -15:** Die IL-6-Plasmaspiegel zeigten von allen gemessenen Laborparametern den stärksten Anstieg, und zwar beginnend mit dem Anfang der Operation. Bis zum OP-Ende lag der Median um den Faktor  $10^4$  über den Ausgangswerten. Nach 2 Stunden war der höchste Wert überschritten, 6 Stunden postoperativ waren die IL-6-Spiegel nur geringfügig gefallen. (Logarithmische Darstellung, (Signifikanzen: Meßzeitpunkt vs. Ausgangswert, Wilcoxon-Test.  $p \leq 0,01$  (‡)))

## IV. DISKUSSION

---

### IV. 1. Validität der gemessenen Streßparameter

Von der Laboranalyse einzelner Parameter und Erfassung einfacher Meßwerte wird in der anästhesiologischen Forschung auf den stattgehabten Streß zurückgeschlossen. Aus den Ausführungen im Rahmen der Einleitung läßt sich jedoch folgern, daß bei dieser Vorgehensweise wesentliche Aspekte des Streßbegriffs vernachlässigt werden.

Insbesondere würde der Versuch, aus dem Verhalten jeweils eines *einzelnen* Parameters Rückschlüsse auf eine vermeintliche Streßdämpfung zu ziehen, sicher zu Fehlinterpretationen führen. Nichtmeßbarkeit einzelner Streßparameter kann also nicht gleichgesetzt werden mit der Abwesenheit von Streß. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich bei Messungen während der Narkose, weil Interaktionen mit den Anaesthetika hierbei zusätzlich eine Rolle spielen können. Aussagen über die Validität der verschiedenen „Streßparameter“ d.h. letzten Endes über die Korrelation zwischen Streßparametern und dem Ausmaß eines Traumas sind kritisch zu werten. Sie können bestenfalls für scharf umgrenzte Experimentalbedingungen gelten und sind nicht unbedingt auf die Verhältnisse eines jeden chirurgischen Eingriffs übertragbar. Insbesondere ist der umfassendere Begriff „Trauma“ keinesfalls gleichzusetzen mit rein somatischer „Verletzung“ (Die primäre Streßreaktion auf eine kleine Prellung wird z.B. wegen einer höheren Schmerzintensität vermutlich ausgeprägter sein, als die Streßreaktion auf eine größere Schnittverletzung).

Weitgehende Einigkeit herrscht darüber, daß sowohl dem sympathoadrenalen als auch dem adrenocorticalen System eine *zentrale* Bedeutung in der Streßreaktion zukommt. Deshalb wird allgemein angenommen, daß Veränderungen der Plasmaaktivitäten der zugehörigen Hormone Rückschlüsse auf die Streßintensität zulassen. Insbesondere für die *Katecholamine* konnte eine positive Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln und Intensität des Traumas auch nachgewiesen werden. (FRAYN et al. (1985)) und ebenfalls für *Cortisol* können ähnliche Aussagen getroffen werden (STONER et al. (1979)). Man

könnte diese Hormone vielleicht auch als „*primäre Streßhormone*“ bezeichnen, denn Veränderungen der meisten anderen hier gemessenen Parameter können als Begleit- oder Folgeeffekte von Katecholamin- oder Cortisolwirkungen interpretiert werden.

VON BORMANN et al. (1985) ziehen jedoch die Wertigkeit dieser und nahezu aller „klassischen“ humoralen Streßparameter in Zweifel und stellen AVP (syn ADH/ Vasopressin) als einzigen validen Parameter in den Vordergrund. Bei genauerer Betrachtung ihrer Daten scheint AVP in der Tat ein zuverlässiger *Streßparameter auch dann noch* zu sein, wenn die Inkretion anderer Hormone durch hohe Benzodiazepin- und Opioid-Spiegel bereits gehemmt wurde\*. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden hingegen nur minimale Mengen Opiode (morgendliche Prämedikation) und Benzodiazepine (Prämedikation am Vorabend) angewendet. Andererseits setzt eine sichere Bewertung des Hormones AVP erstens ein invasives Monitoring zur Beurteilung des linken Vorhofdruckes voraus, seine Plasmahalbwertszeit von *unter 1 min.* macht es zweitens *störanfällig* für punktuelle Stimuli und erfordert deshalb ein sehr engmaschiges Raster an Meßzeitpunkten. Beide Bedingungen machen die AVP-Bestimmung inpraktikabel für größere Meßzeiträume bei mittelgroßen operativen Eingriffen (Invasivität, hohe Blutentnahmemenge).

Im Abschnitt „Streßparameter“ S. 7 wird dargelegt, daß auch Anstiege der Interleukin-6-Plasmakonzentration wichtige Kriterien der Streßreaktion erfüllen. Zumindest für das Operationstrauma konnte zudem auch die Validität dieses Parameters gezeigt werden (NAITOH (1988)). Stellvertretend wurde im Rahmen dieser Studie IL-6 beobachtet, weil sich in den vorangegangenen Untersuchungen von CROZIER et al (1994a) gezeigt hatte, daß IL-6-Konzentrationsanstiege möglicherweise Opioid-abhängig unterdrückt werden können. Da in der vorliegenden Untersuchung S-(+)-Ketamin als Analgetikum eingesetzt wurde, sollte man erwarten, daß Opioid-bedingte Wirkungen hier nicht auftreten (s. auch Einleitungstext S.1).

---

\*In der zitierten Arbeit sind dies: Am Vorabend 2 mg Flunitrazepam oral. Am Op- Tag 0,02mg/kgKG Flunitrazepam oral + 0,1mg/kgKG Morphin i.m.; die Narkoseeinleitung erfolgte mit 20 mg Etomidat sowie 0,01 mg/kgKG(!) Fentanyl i.v. In der Narkose wurden 50% N<sub>2</sub>O appliziert.

## IV. 2. Diskussion der Parameter im einzelnen

Im folgenden werden die hier gemessenen Parameter jeweils einer kurzen allgemeinen Bewertung unterzogen. Dabei wird eine Einteilung in „*Streßparameter*“ und „*Stressoren*“ im Sinne der eingangs aufgeführten Definitionen versucht. Anschließend erfolgt dann die Interpretation der gemessenen Daten.

### IV. 2. 1. Körpertemperatur

RICHARDS und EGDAHL (1956) zeigten die Wirkung von künstlicher *Hyperthermie* als *Stressor*. In der Bilanz überwiegen bei Laparotomien intraoperativ allerdings regelmäßig die *Wärmeverluste*. Schon die ersten Untersuchungen zum G-A-S identifizierten *Kälte* als einen *Stressor* (SELYE (1936)).

In einer vergleichbaren Studie mit anderen Medikamentenkombinationen CROZIER et al.(1994 b)) kühlten die Patientinnen deutlich stärker aus (-68 bis-84 kcal) als in der vorliegenden Untersuchung (-39kcal). Während der OP-Phase kamen keine Wärmematten oder andere extern wärmezuführenden Geräte zur Anwendung. Lediglich locker aufgeschlagene OP-Tücher auch im Kopf- und Schulterbereich sowie angewärmte Infusionslösungen wurden zur Wärmeprotektion verwendet. Die Saaltemperatur lag bei 17°C. Es ist demnach relativ unwahrscheinlich, daß der geringere Wärmeverlust unter S-(+)Ketamin/Propofol allein auf das OP-Management zurückzuführen ist. Eine Kreislaufzentralisation kann über einen gewissen Zeitraum die Auskühlung verlangsamen. Als Indiz dafür ließe sich die gemessene hohe Differenz zwischen Haut- und Rektaltemperatur werten. Jedoch war ein nennenswerter Anstieg der Lactatkonzentration als Indikator regionaler Mangeldurchblutung nicht zu verzeichnen. Die Befunde wären eher mit der Hypothese vereinbar, daß bei gleichem absoluten Wärmeverlust eine *erhöhte Stoffwechselaktivität* die Auskühlung teilweise kompensiert haben könnte. Auffällig ist die geringe Inzidenz postoperativen Zitterns (2 von 14 Patientinnen), obwohl die Patientinnen am OP-Ende niedrige Körpertemperaturen hatten und weder vom Propofol noch vom

Ketamin angenommen wird, daß sie im Sinne einer „Sollwertverschiebung“ der Körpertemperatur wirken. Um genauer differenzieren zu können, welche Faktoren in diesem Zusammenhang eine entscheidende Rolle spielen, muß eine randomisierte Vergleichsstudie mit unterschiedlichen Medikamentenkombinationen unter Anwendung eines Temperatur- und Stoffwechselmonitorings durchgeführt werden.

#### **IV. 2. 2. Herzfrequenz, Blutdruck, zentraler Venendruck, Hb, HK**

Veränderungen der basalen Kreislaufwerte können nur in Zusammenschau mit anderen Parametern betrachtet werden. Unter nichtinvasivem Monitoring sind die jeweiligen Ursachen nur klinisch zu vermuten. Es muß im Einzelfall interpretiert werden, ob eine Veränderung als *Streßparameter* oder als *Stressor* gewertet werden kann: Zusammen mit den Kreislaufwerten und der Flüssigkeitsbilanz ergeben sich aus dem roten Blutbild Rückschlüsse auf das effektive zirkulierende Blutvolumen. Schon die einfache Orthostasereaktion wird über Katecholamine vermittelt. *Volumenmangel* ist ein starker *Stressor* (CUBEDDU et al.(1977)). Eine *isovolämische Hämodilution* bis zu 7,5ml/ kg KG (Haes 200/0,5) führt dagegen *nicht* zu meßbarem Streß (ADAMS et al.(1990)). Es wäre demnach anzunehmen, daß ein isolierter Hb/Hk-Abfall in gewissen Grenzen *kein Stressor* ist\*.

Durch Streß freigesetzte Zytokine erzeugen ein „Kapillarleck“, das zu

---

\*Es bleibt folgendes anzumerken:

- 1.Adams gibt lediglich an, daß der Ausgangs- Hb der Patienten über 12 g/dl lag. Absolute Werte zum Hb-Verlauf fehlen.
- 2.Das verwendete Kolloid hat nicht die gleiche Viskosität wie Blut: Scheinbare Kreislaufneutralität, gemessen an Blutdruck und Herzfrequenz bedingt jedoch Regulationsvorgänge beim peripheren Gefäßwiderstand oder beim HZV. Diese sind im allgemeinen Sympathikus- vermittelt.
- 3.Die Messungen erfolgten nach Setzen einer lumbalen PDA- Testdosis von 5 ml Carbostesin 0,5%. Wirkungen auf den Grenzstrang und systemische Wirkungen werden von den Autoren als unwahrscheinlich angenommen, sind jedoch nicht auszuschließen. Plasmaspiegel des Lokalanaesthetikums wurden nicht bestimmt.

Flüssigkeitsverschiebungen in den „dritten Raum“ führt. Insofern können die genannten Parameter auch zu den *indirekten Streßparametern* gezählt werden.

SCHÜTTLER et al. (1991) führten eine Narkose mit Ketamin-Racemat und Propofol durch. Sie heben eine Reihe von Vorteilen einer solchen Narkose hervor und berichten, daß sich die unerwünschten kreislaufwirksamen Effekte der beiden Wirkstoffe gegenseitig aufheben. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden hingegen recht deutliche *Kreislaufwirkungen* mit teilweise extremen Blutdruckspitzen in der Einleitungsphase registriert. Diese Beobachtung läßt sich damit erklären, daß hier der Propofol-Einleitungsbolus erst nach vollständiger Applikation des S-(+)-Ketamin-Einleitungsbolus' begonnen wurde, während SCHÜTTLER et al. die Boli unter laufender Propofol-Basisinfusion unter Einhaltung eines einminütigen Zeitabstandes gaben. Aber auch intra- und postoperativ lagen bei unseren Messungen Blutdruck und Herzfrequenz auf einem relativ hohen Niveau, was die Anwendbarkeit dieser Narkoseform bei Hypertonikern evtl. einschränken könnte.

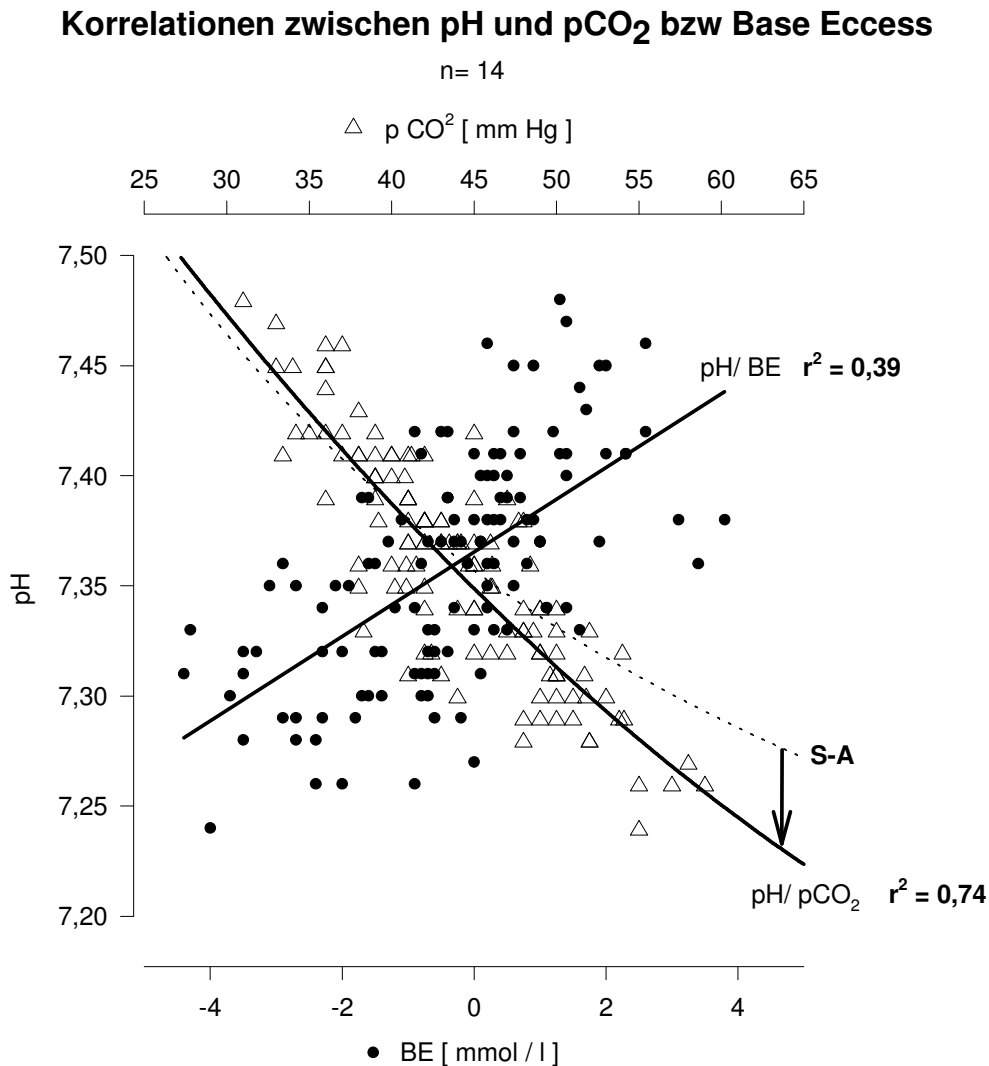
#### **IV. 2. 3. Blutgase, pH**

Imbalancen des Säure/Basen- und Blutgashaushalts sind starke *Stressoren*. Sie lösen über Chemorezeptoren der Aorta und der Carotiden eine Stimulation des Sympathikus aus.

**Intraoperativ** können bei einem Eingriff wie der Hysterektomie Sauerstoff- und CO<sub>2</sub> - Spannung über Einstellungen des Respirators konstant gehalten werden. Damit wird auch eine respiratorische Azidose verhindert. Metabolische Einflüsse jedoch werden auf diesem Wege nicht automatisch korrigiert. Sie würden, z.B. als Ausdruck anaeroben Stoffwechsels mit fallendem Serum-pH, als *Streßparameter* gewertet werden müssen.

**Postoperativ** im Aufwachraum gehören respiratorische Azidosen zu den häufig nachzuweisenden Komplikationen mit zum Teil fatalen Folgen.

Eine *Atemdepression* in der postoperativen Phase wird nach Ketamin-Racemat/ Propofol *nicht* erwartet (SCHÜTTLER et al.(1991)). Das macht die Kombination mit dem kurzwirksamen S-(+)-Ketamin für die ambulante Anästhesie besonders interessant. Die Patientinnen der Studie hatten jedoch signifikante pH- und pCO<sub>2</sub>-Veränderungen im Sinne einer



**Abbildung IV. -1:** Die Korrelation zwischen dem gemessenen venösen pH und dem Base-Ecess war nur schwach. Demgegenüber bestand eine deutliche negative Korrelation zwischen den pH-und pCO<sub>2</sub>-Werten. Die eingezeichnete Kurve „S-A“ markiert den *theoretischen* Verlauf des Serum-pH als Funktion des pCO<sub>2</sub>, wenn sowohl der Hb als auch der BE und die O<sub>2</sub>-Sättigung konstant gehalten werden. (Die Kurve wurde anhand des Siggaard-Andersen-Diagramms ermittelt ). Interpretation im Text.

respiratorischen Azidose über immerhin 4-5 Stunden postoperativ (s. Abbildung III. -6 und Abbildung IV. -1). Die Vermutung, daß evtl. eine erhöhte Stoffwechselaktivität vorgelegen haben könnte, die einen verstärkten CO<sub>2</sub>-Anfall erklären könnte, wird durch die Daten der Temperaturmessungen gestützt (s. dort). Zwar handelt es sich bei den Blutgasanalysen um zentralvenöse Messungen, die keine letztendlich sichere Differenzierung der ventilatorischen, pulmonal zirkulatorischen und metabolischen Einflußgrößen ermöglichen; da der Venenkatheter jedoch nach Lagekontrolle in der V. cava superior lag, sind *alleinige* Einflüsse durch einen evtl erhöhten CO<sub>2</sub>-Anfall aus dem Stoffwechsel eher unwahrscheinlich.

Es muß deshalb in Betracht gezogen werden, daß die Patientinnen zumindest relativ zum CO<sub>2</sub>-Anfall *hypoventilieren*. Auch FREYE et al.(1992) registrierten eine dosisabhängige Atemdepression unter S-(+)-Ketamin im Tierversuch. Möglicherweise spielen von SMITH DJ et al.(1980) sowie FINCK und NGAI (1982) postulierte Wirkungen des Ketamins an  $\mu$ -Opiatrezeptoren dabei eine Rolle.

Bei hohen pCO<sub>2</sub>-Werten war die Azidose ausgeprägter, als nach dem Siggaard-Andersen-Diagramm theoretisch zu erwarten gewesen wäre (Pfeil in Abbildung IV. -1). Als additive Effekte kommen u.a. ein zusätzlicher Anfall saurer Stoffwechselprodukte, ein Hb-Abfall und eine verringerte O<sub>2</sub>-Sättigung in Frage. Sicher ist jedoch anzunehmen, daß die beobachteten Säure-Basenveränderungen als zusätzliche Stressoren in der postoperativen Phase zu betrachten sind.

#### **IV. 2. 4. Hormone**

##### **a) Katecholamine**

Veränderungen der Plasma-Katecholamin-Spiegel sind eng mit dem Ausmaß eines Traumas korreliert (FRAYN et al. (1985)). Dabei scheint der Adrenalin-Spiegel Rückschlüsse auf Inkretionsaktivität des Nebennierenmarkes zu erlauben, wohingegen Noradrenalin eher den Overflow aus den sympathischen Neuronen —und damit die Sympatikusaktivität— widerspiegelt (CRYER (1976)). Beide Hormone gelten als *valide*

*Streß-Parameter*, wobei Adrenalin stärker die Kriterien der „unspezifischen Streßantwort“ im Sinne der hier verwendeten Streßdefinition erfüllt, während Noradrenalin entsprechend seiner lokalen Verfügbarkeit direkt am Wirkort die „Feinregulation“ in einzelnen Körperarealen widerspiegelt, bzw. —als Plasmaspiegel gemessen— damit die *quantitative* Summation *lokaler* Regulationen. Die direkte Bestimmung dieser Hormone im Plasma bietet einerseits den Vorteil hoher Spezifität und —aufgrund ihrer kurzen Verweildauer— den des Fehlens von *temporalen* Summationseffekten, andererseits ist zu erwarten, daß (ähnlich, wie bei AVP, s.o.) punktuelle Stimuli, die auf den Gesamtstreß möglicherweise wenig Einfluß haben, als hohe Katecholaminspiegel imponieren und Fehlinterpretationen begünstigen. Doppelbestimmungen in kurzen Zeitabständen zur Vermeidung solcher Störungen hätten eine deutlich höhere Blutentnahmemenge erfordert und wurden deshalb nicht durchgeführt. Die alternative Messung der Metabolite im Urin ist für die vorliegende Fragestellung ungeeignet, da die perioperative Urinausscheidung vielen störenden Einflüssen, die z.T. selbst streßbedingt sind, unterliegt (SCHRIER (1974)) und die Methode zudem nicht spezifisch ist.

In Probandenstudien von ADAMS et al. (1992) wurden nach einmaliger Bolusgabe von S-(+)-Ketamin bzw. Ketamin-Racemat signifikante Anstiege der Plasma-Katecholaminspiegel mit einem Gipfel etwa 3-5 min. nach Injektion nachgewiesen. Innerhalb eines Zeitraumes von 120 min. fielen die Konzentrationen von Adrenalin kontinuierlich wieder auf das Niveau der Ausgangswerte, jene von Noradrenalin waren noch leicht erhöht. Die Plasmakonzentrationen der injizierten Medikamente waren im gleichen Zeitraum um 90% (von etwa 1000 ng/ml auf 100 ng/ml für S-(+)-Ketamin) abgefallen. DOENICKE et al. (1992 a)) bestätigen diese Ergebnisse für Noradrenalin, finden jedoch nur geringe Anstiege der Adrenalinpiegel nach S-(+)-Ketamin. Eine TIVA mit S-(+)-Ketamin /Midazolam bei größeren orthopädischen Eingriffen führt zu anhaltend erhöhten Katecholaminspiegeln, die auch bei einer Kontrollmessung am ersten postoperativen Tag noch nicht auf die Ausgangswerte abgefallen sind ADAMS et al. (1994). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten hingegen signifikante Anstiege der Katecholaminkonzentrationen erst *postoperativ*; in der Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Operation fielen die Werte sogar unter das Ausgangsniveau. Da während der Narkoseeinleitung keine engmaschigen Serumproben entnommen wurden, können *initiale*

Katecholaminanstiege nur anhand der Kreislaufwerte vermutet, jedoch nicht bestätigt werden (s. dort), demgegenüber muß für den Gesamtzeitraum bis zum OP-Ende von einer Suppression der sonst unter Ketamin zu beobachtenden Katecholaminanstiege ausgegangen werden. Da Sedierung allein nicht in der Lage ist, eine solche Wirkung auszuüben (ADAMS et al. (1994)), kann am ehesten ein direkter pharmakologischer Effekt vermutet werden. Befunde von KIETZMANN et al. (1995) weisen nach, daß Propofol *in vitro* die Katecholaminfreisetzung aus den Zellen des Nebennierenmarks vom Hund hemmt und daß sich diese Hemmung *in vivo* bei Ratten bestätigen läßt. Dieser Nachweis wurde sowohl für die basale Katecholaminausschüttung als auch für die Nikotin-stimulierte Ausschüttung geführt. Diese Hemmung ist eine direkte pharmakologische *Wirkung im Nebennierenmark*, was dadurch nachgewiesen wurde, daß Propofol direkt in die Nebenniere infundiert wurde, so daß systemisch keine relevanten Plasmaspiegel entstehen konnten. Im Nebennierenmark hingegen herrschten übliche therapeutische Propofolkonzentrationen. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist anzunehmen, daß diese Wirkung auch *beim Menschen* unter therapeutischen Propofolspiegeln eine Rolle spielt und für eine perioperative Suppression der S(+)-Ketamin-induzierten Katecholaminausschüttung verantwortlich ist. Es ist nicht zu vernachlässigen, daß ein initialer Abfall der Katecholaminspiegel auch darauf zurückzuführen sein kann, daß eine präoperative psychische Spannung mit der Narkoseeinleitung und dem damit verbundenen Bewußtseinsverlust unwirksam wird; zumindest für Noradrenalin wird dieser Effekt jedoch durch den anfänglichen Ketamin-induzierten Hormonanstieg kompensiert (ADAMS et al. (1994)).

Die Einordnung der für S(+)-Ketamin/Propofol (PS) gefundenen Ergebnisse in den *Kontext der Voruntersuchungen* von CROZIER et al.(1994 b) mit den Medikamentenkombinationen Methohexital/Alfentanil (MA), Propofol/Alfentanil (PA) und Lachgas/Isofluran(LI) ergibt für die Katecholaminspiegel folgendes Bild:

1. *Zeitraum Einleitung bis OP-Beginn:* Bei allen genannten Narkosen kommt es nach Narkoseeinleitung zu einem Abfall der Katecholaminspiegel (Vergleich der Mediane). Dieser ist für Noradrenalin ausgeprägter als für Adrenalin und in den TIVA- Gruppen stärker als in der LI-Gruppe. Innerhalb der TIVA-Gruppe unterscheiden sich die Mediane nach Narkoseeinleitung nicht wesentlich.

2. *Intraoperativer und postoperativer Zeitraum:* Ab dem 7. Meßpunkt (2h postoperativ) sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Alle Katecholaminspiegel haben zu diesem Zeitpunkt ihren Scheitelpunkt erreicht oder überschritten. Unterschiede gibt es vor allen Dingen intra- und früh postoperativ. Für *Adrenalin* lassen sich zwei Verlaufstypen unterscheiden: Unter der Inhalationsanästhesie kommt es wie auch unter PS zu einem intraoperativen Anstieg bis zum Ausgangsniveau und zu einem anschließenden Plateau. Postoperativ erfolgt ein weiterer Anstieg bis zu den Maxima. Während der Alfentanil-haltigen TIVAs bleiben die Adrenalin Spiegel unter den Ausgangswerten und steigen erst postoperativ an. Für *Noradrenalin* lassen sich drei Verlaufstypen voneinander abgrenzen: Unter der Inhalationsnarkose kommt es zu einem sofortigen intraoperativen Anstieg auf die Maximalwerte, die sich bis 1h postoperativ nicht wesentlich ändern. PA führt hingegen zu deutlich verminderten Noradrenalin- Plasmaspiegeln bis in die frühe postoperative Phase. Ein steiler Anstieg erfolgt erst am Ende der ersten postoperativen Stunde. Dazwischen liegen die zwei (intraoperativ nahezu identischen) Verläufe für die MA und SP-TIVA, unter denen es zwar bereits intraoperativ zu Anstiegen der Noradrenalin Spiegel kommt, bei denen der Anstieg jedoch moderater verläuft als bei der Inhalationsnarkose.

Dieser Vergleich spricht dafür, daß *Propofol* in der gewählten Dosierung zumindest die *Noradrenalin*-Antwort auf das operative Trauma ebenso wirksam unterdrückt wie Alfentanil in der Vergleichsstudie von CROZIER et al. (1994b). Unter der Kombination Propofol/Alfentanil kommt es danach zu einer *verstärkten* Unterdrückung der Noradrenalinausschüttung durch die Überlagerung der diesbezüglichen Wirkungen. Die von CROZIER et al. getroffene Annahme, daß die Katecholaminsuppression *allein* durch Alfentanil verursacht werde, muß insofern revidiert werden.

## **b) Cortisol**

Abgesehen von bekannten direkten Medikamentenwirkungen an der Nebennierenrinde (LAMBERT et al. (1984)) unterliegt die Cortisolsekretion dem im Abschnitt I. skizzierten

Regelkreis. Die physiologische circadiane Rhythmik von Cortisol ist postoperativ aufgehoben. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt etwa 90 min. Daraus und aus der Korrelation zum Ausmaß eines Traumas (s.o.) ergibt sich ein gewisser Memory-Effekt, der auch bei einem größeren Meßzeitpunktraum Rückschlüsse auf das stattgehabte Trauma erlaubt. Zwischen Cortisol und verschiedenen Punkten seiner Steuerung besteht eine negative Rückkopplung (z.B. werden sowohl Freisetzung als auch Synthese von CRF und ACTH durch Cortisol gehemmt). CRF wird durch Noradrenalin und GABA gehemmt, durch Acetylcholin, 5-Hydroxytryptamin und Hypoglycämie verstärkt.

Notwendiger Stimulus für die Cortisolsekretion ist ACTH. Versuche von HUME und EGDAHL (1959) haben die Abhängigkeit der durch Trauma verursachten primären ACTH-Sekretion von der Notwendigkeit einer neuronalen Verbindung zwischen Rezeptorgebiet und Hypothalamischen Arealen belegt. Interleukine steigern die ACTH-Sekretion.

Inwiefern *in vivo* eine CRF-abhängige *ir-ACTH*-Expression durch *Leukozyten* eine Rolle spielt (SMITH EM et al.(1986)), ist noch nicht geklärt.

Die basalen ACTH-Spiegel sowie die durch Trauma verursachten ACTH-Anstiege beim decerebrierten Hund liegen deutlich über denen von Kontrolltieren (EGDAHL et al. (1958)). Psychische Stimuli können stresstypische Anstiege von Cortisolspiegeln verursachen.

Das Serumcortisol steigt mit etwa einer zehn Minuten Verzögerung nach der Injektion therapeutischer Ketamin-Racematdosen bei Probanden an und erreicht seinen Gipfel nach etwa 60 min. Für S-(+)-Ketamin in äquianalgetischen Dosierungen gelten entsprechende Effekte mit einem schnelleren Anstieg des Serumcortisols (DOENICKE et al. (1992a)). Dieser Effekt ist tierexperimentell durch zentrale  $\beta$ -Blockade hemmbar (FAHRINGER et al.(1974)). Opioide (VON BORMANN et al. (1985)) und Midazolam (DOENICKE et al.(1992a)) unterdrücken wirksam die Cortisol-Antwort auf Ketamininjektionen. Unter üblichen Dosierungen von Midazolam innerhalb einer Narkose mit S-(+)-Ketamin bleiben Anstiege der Cortisolspiegel mit ihrem typischen zeitlichen Verzug zwar erhalten (ADAMS et al. (1994)), sind in ihrer Ausprägung jedoch deutlich abgeschwächt gegenüber den vorliegenden Daten mit dem Hypnotikum Propofol.

Die vorliegenden Ergebnisse unter S(+)-Ketamin/Propofol bestätigen insgesamt die Daten aus der Literatur. Die Mediane der Plasmaspiegel haben einen nahezu identischen Verlauf wie bei einer Isofluran/Lachgas-Narkose (CROZIER et al. (1994b)). Dies spricht gegen die dort geäußerte Annahme, daß Propofol maßgeblich zu den niedrigeren Cortisol-Plasmaspiegeln unter einer Propofol/*Alfentanil*- Narkose beigetragen haben könne. Andererseits ist deshalb anzunehmen, daß es sich dabei in erster Linie um eine *Opioidwirkung* gehandelt hat. Offensichtlich führen die durch *Propofol* reduzierten *Noradrenalin*spiegel unter Ketamin nicht zu einer gleichzeitigen Erhöhung der *Cortisolausschüttung*, sondern es überwiegen andere Steuerungsmechanismen.

Die Meßergebnisse einer Patientin (Pat. KO) zeigen bereits präoperativ die höchste Cortisolausschüttung in der Patientengruppe. Auch intraoperativ liegen ihre Cortisolwerte oberhalb der 75. Perzentile. Diese Beobachtung ist im Zusammenhang mit den ebenfalls bei ihr gemessenen Extremwerte von AdrenalinKonzentrationen (s. Meßwertdiagramme) zu sehen. Die Überprüfung der Narkose-und Untersuchungsprotokolle dieser Patientin ergab keine Besonderheiten, außer der Tatsache, daß diese Patientin präoperativ starke Angst äußerte (s. Tabelle III. -4). Da es sich hier um eine Einzelbeobachtung handelt, soll sie nicht überbewertet werden, ein Zusammenhang zwischen präoperativer psychischer Streßsituation und den Befunden unter Narkose muß jedoch in Betracht gezogen werden.

### **c) Prolactin**

Prolactin wurde im Rahmen dieser Studie als Vertreter jener Hypophysen-Vorderlappen-Hormone ausgewählt, die unter Streß ansteigen (NOEL et al.(1972)). Die Ausschüttung wird über einen hypothalamischen Hemmfaktor (PIF) geregelt, der wahrscheinlich mit Dopamin identisch ist. Es muß deshalb berücksichtigt werden, daß allein die Prämedikation mit Promethazin über antidopaminerge Wirkung zu Prolaktinanstiegen führen kann. Auch andere direkte Einflüsse durch Narkotika sind zu vermuten.

So verzeichnen schon die vorangegangenen Studien von CROZIER et al.(1994b) Anstiege des Hormones nach Narkoseeinleitung sowohl mit Isofluran/ Lachgas, als auch mit Propofol/ *Alfentanil*. Unter S-(+)-Ketamin/ Propofol war der initiale Anstieg auf das Fünf-

fache des Ausgangswertes nicht ganz so ausgeprägt wie in der o.g. Untersuchung (Faktor 10) und der Rückgang setzte bereits nach Abstellen der Ketamininfusion intraoperativ (unter noch laufender Propofolinfusion) ein. Bereits eine Stunde nach OP-Ende war der Unterschied zum Ausgangswert nicht mehr signifikant. In beiden Untersuchungen lagen die Ausgangswerte nach Promethazin-Prämedikation noch im Normbereich (75 -480  $\mu\text{E/ml}$ ). Von Ketamin-Racemat sind indirekt dopaminerge Wirkungen bekannt. Der Verlauf der Plasmaspiegel läßt deshalb mindestens drei Schlußfolgerungen zu:

1. Es ist anzunehmen, daß die Promethazin-Prämedikation keinen nennenswerten Einfluß auf die Prolactin-Plasmaspiegel zu Versuchsbeginn hatte
2. Propofol ist in den hier gewählten Dosierungen wahrscheinlich wenig oder gar nicht ursächlich an den Anstiegen des Serumprolactins beteiligt.
3. Prolactin ist in diesem Zusammenhang kein valider Streßparameter.

#### **IV. 2. 5. Metabolite**

Die Stoffwechselprodukte *Glucose*, *Lactat* und *freie Fettsäuren* unterliegen starken Veränderungen im Streß, die locker mit dem Ausmaß des Traumas korreliert sind. Sie werden deshalb auch als *Streßmetabolite* bezeichnet. Die Umschaltung des Organismus in eine ergotrophe Stoffwechsellage im Streß bewirkt eine gesteigerte Gluconeogenese bei relativer Insulin-Resistenz. Beim immobilisierten Patienten resultiert zumindest in den ersten Stunden des Streß ein erhöhter Blutglucosespiegel. Cortisol und Adrenalin stimulieren die Gluconeogenese. Umgekehrt ist ein erniedrigter Glucosespiegel ein starker *Stressor* und führt zu Catecholamin-Anstiegen (CRYER (1980)), wobei Adrenalin gegenüber Noradrenalin überwiegt (GARBER et al. (1976)).

Lactat aus dem Muskelstoffwechsel (oder aus anaerobem Stoffwechsel) sowie aus dem Abbau glukotroper Aminosäuren kann hepatisch für die Gluconeogenese verwendet werden (Cori-Zyklus, Alanin-Zyklus). Bei nicht vorhandener Muskelarbeit können Lactatanstiege als Kriterium für regionale Gewebhypoxie gelten.

Sympathikus-Stimulation steigert die Lipolyse im Speichergewebe.

Anstiege der Plasmaspiegel der drei Metabolite erfolgen im Sinne der Energiebereitstellung („fight or flight“-Reaktion, s.o.).

Infolge des Anstieges der Katecholamin- und Kortisolkonzentrationen kam es erwartungsgemäß auch zu erhöhten Glucose- und Fettsäurespiegeln. Insgesamt waren die Schwankungen jedoch nicht sehr ausgeprägt. Die Werte für freie Fettsäuren lagen höher als bei einer Propofol/Alfentanil-TIVA und sind in etwa vergleichbar mit den Meßwerten bei einer Isofluran-Narkose (CROZIER et al. (1994b)). Insbesondere gab es keinen Hinweis auf nennenswerte Gewebhypoxie, die einen deutlichen Anstieg der Lactatkonzentrationen hätte bewirken müssen.

#### **IV. 2. 6. INTERLEUKIN-6**

Stimulierte Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen gehören zu den wichtigsten IL-6-sezernierenden Zellen. Makrophagen, T- und B-Lymphozyten, Mastzellen, Gliazellen und Keratinozyten sind ebenfalls in der Lage, nach Stimulation IL-6 zu exprimieren. Bekannte Stimuli für die IL-6-Synthese durch Monozyten sind verschiedene humorale Faktoren wie TNF und PDGF, IL-1 und Endotoxine. Insgesamt sind die Regelmechanismen noch nicht vollständig geklärt.

Die IL-6-Plasmaspiegel steigen abhängig vom Ausmaß eines Operationstraumas unterschiedlich stark an (CRUICKSHANK et al. (1990)). Im Gegensatz zur ACTH/Cortisol-Antwort kann dieser Anstieg durch Unterbrechung der Schmerzleitung auf spinaler Ebene nicht beeinflusst werden (MOORE et al. (1994)). Das spricht dafür, daß IL-6 für die primäre Cortisol-Antwort im Streß keine Rolle spielt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß die spätere Aufrechterhaltung der Cortisolsekretion durch IL-6 beeinflusst wird (NAITOH et al. (1988)). Im Kontext der Streßhormone ist zu beachten, daß einerseits IL-6 auch die eigene Produktion im Sinne einer positiven Rückkopplung stimulieren kann, andererseits Glucocorticoide die IL-6-Produktion hemmen.

Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung für die S-(+)-Ketamin/Propofol-TIVA nachgewiesen, wurden bereits in einer vorangegangenen Studie (CROZIER et al. (1994a)) perioperative IL-6-Anstiege beobachtet und ausführlich diskutiert. Bei dem Vergleich zwi-

schen einer Isofluran-Narkose und einer Propofol/Alfentanil-TIVA waren deutlich niedrigere *intraoperative* IL-6-Plasmaspiegel unter der TIVA gemessen worden. Ein Anstieg erfolgte in der TIVA- Gruppe später als in der Isofluran- Gruppe. Es wurde u.a. die These vertreten, daß eine direkte Medikamentenwirkung die wahrscheinlichste Ursache für diesen Effekt sei. Obwohl ein Medikamenteneinfluß durch Propofol nicht ausgeschlossen werden konnte, sprachen viele Argumente dafür, daß Alfentanil z.B. über eine Interaktion mit Opiatrezeptoren an Monozytenoberflächen und cAMP als second messenger die IL-6-Expression unterdrücken könne (PETERSON et al. (1987), KAVELAARS et al. (1990), ZHANG et al.(1988)). Die vorliegenden Meßergebnisse stützen diese These, da unter der Einwirkung von Propofol und Ersatz des Opioides durch Ketamin keine vollständige Hemmung des intraoperativen IL-6-Anstieges zu beobachten ist. Zwar erreichen die Medianwerte nicht das Niveau wie bei Isoflurannarkosen, aber der zeitliche Verlauf ist sehr ähnlich. Die Befunde decken sich auch mit den Beobachtungen von SHIMANDA et al. (1993), die unter einer Ketamin-Racemat/Barbiturat- TIVA allein keine IL-6-Reaktion beobachteten, unter zusätzlicher Laparotomie und intestinaler Traumatisierung jedoch deutliche Anstiege der IL-6- Plasmaspiegel registrierten. Ob auch Ketamin mit monozytären  $\mu$ -Rezeptoren interagiert, ist nicht bekannt, aufgrund der Befunde von SMITH DJ et al.(1980) sowie FINCK und NGAI (1982) jedoch denkbar. Dies würde erklären, daß die IL-6- Reaktion unter Ketamin etwas schwächer ausfällt, als unter der Inhalationsnarkose.

### **IV. 3. Narkoseführung und Akzeptanz**

Bei der Verwendung von Ketamin-Racemat als Analgetikum ist heute die Kombination mit einem Benzodiazepin (meistens Midazolam) zur Vermeidung psychomimetischer Begleitwirkungen obligat. Auch die Kombination mit Propofol ist in dieser Hinsicht wirksam. So heben SCHÜTTLER et al. (1991) hervor, daß Halluzinationen und Traumerlebnisse unter Ketamin-Racemat/Propofol nicht aufgetreten seien. Obwohl S-(+)-Ketamin bei äquianalgetischen Dosierungen kürzer wirkt als das Racemat und seine Zufuhr in der vorliegenden Studie früher beendet wurde als bei Schüttler et al., berichteten zwei von 14 Patientinnen

über intensive *Träume*\*. Auffällig ist dabei, daß bei einer der beiden betroffenen Patientinnen der Zeitraum zwischen Ende der Peritonealnaht (=Ketamin-Ende) und OP-Ende nur 20 min. betrug. Die Vermutung liegt nahe, daß deshalb bei dieser Patientin ein abweichendes Verhältnis zwischen Propofol- und Ketamin-Plasmaspiegeln in der Aufwachphase eine Rolle gespielt haben könnte. Da Medikamenten-Plasmaspiegel nicht bestimmt wurden, kann über deren Höhe und Einfluß auf die Aufwachphase hier jedoch keine Aussage getroffen werden. Bei alleiniger Anwendung von S-(+)-Ketamin ist die Inzidenz von Träumen allerdings deutlich höher als hier gemessen. (ADAMS et al.(1992), DOENICKE et al.(1992 b)). Insgesamt erwies sich die Steuerbarkeit der Narkose mit S-(+)-Ketamin und Propofol als ausgesprochen praktikabel, besonders muß das frühe Einsetzen der Spontanatmung, teilweise bereits vor OP-Ende, hervorgehoben werden. In der Praxis ließe sich der Extubationszeitpunkt sicherlich noch dichter an das OP-Ende heranbewegen, da im Rahmen der Studie die Propofol-Infusion abweichend von der klinischen Praxis erst mit dem Ende der Hautnaht abgestellt wurde. Die Aufwachzeit (Definition s. S. 32.) lag mit durchschnittlich 33 min. (Bereich 9-105 min.) zwischen den Zeiten für Propofol/Alfentanil und Methohexital/Alfentanil-TIVA (CROZIER et al. (1994b)). Von dem vorgegebenen Dosierungs-Grundschemata mußte –abgesehen von der Gabe einzelner Zwischenboli– nicht abgewichen werden, wie aus den gemessenen Erhaltungsraten zu ersehen ist (Tabelle 1). Auch die Beurteilung dieser Narkoseform durch die Patientinnen war akzeptabel. Nur eine von vierzehn Patientinnen war mit der Narkose nicht zufrieden, dies allerdings wegen einer als typisch anzunehmenden Nebenwirkung (unangenehme Träume und Verwirrtheit in der Aufwachphase).

---

\* Es muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß bei SCHÜTTLER et al. (1991) eine Prämedikation mit je 1mg Flunitrazepam p.o. am Vorabend sowie 1h präoperativ appliziert wurde.

## V. SCHLUSSFOLGERUNGEN

---

1. Im Verlauf einer Unterbauchlaparotomie unter einer Narkose mit S-(+)-Ketamin/Propofol kommt es zu deutlichen Anstiegen verschiedener Streßparameter. Diese sind ausgeprägter als bei einer vergleichbaren TIVA mit Alfentanil/Propofol oder Alfentanil/Methohexital und hinsichtlich des Cortisols am ehesten vergleichbar mit denen unter einer Isofluran/Lachgas Inhalationsanästhesie.
2. Die etwa 20 min. nach Narkoseeinleitung gemessenen Katecholaminspiegel vor OP-Beginn liegen tiefer, die postoperativen Spiegel höher als bei Isofluran/Lachgas. Hieraus und aus Literaturdaten wird gefolgert, daß Propofol in therapeutischen Dosierungen die Katecholaminausschüttung reduziert.
3. Die Prolactinspiegel zeigen einen vermutlich Ketamininduzierten Anstieg nach Narkoseeinleitung und fallen unter noch laufender Propofolinfusion bereits wieder ab. Für diesen Effekt werden indirekte Medikamentenwirkungen verantwortlich gemacht.
4. Insgesamt kommt es unter diesem Medikamentenregime zu einer deutlichen Kreislaufstimulation. Zum Teil als gefährlich zu wertende Blutdruckspitzen während der Narkoseeinleitung sind jedoch nach Literaturangaben vermeidbar, wenn die zeitliche Abfolge der Medikamentengaben modifiziert wird.
5. Narkosen mit der gewählten Medikamentenkombination sind unter der Verwendung programmierbarer Spritzenpumpen problemlos steuerbar und werden von den Patientinnen gut toleriert.
6. Es wurde in dieser Studie eine geringere perioperative Auskühlung der Patientinnen registriert, als in vergleichbaren Untersuchungen mit anderen Medikamentenregimen.
7. Postoperativ waren Säure-Basen-Veränderungen im Sinne einer respiratorischen Azidose über mindestens vier Stunden nachweisbar.
8. Die Interleukin-6-Serumkonzentration sind ebenfalls vergleichbar mit denen unter einer Inhalationsanästhesie. Die These, daß niedrigere IL-6 Plasmaspiegel während einer

Alfentanil/ Propofol-TIVA auf eine Medikamentenwirkung des Opioides zurückzuführen seien, wird durch diese Ergebnisse gestützt.

Insbesondere die letzten drei Punkte und Punkt 2 bedürfen weiterer Abklärung durch Folgeuntersuchungen. Die Fragen zur Wärmebilanz und zu Einflüssen der Narkoseform auf respiratorische Parameter im Aufwachraum könnten durch randomisierte Vergleichsstudien genauer beleuchtet werden, Aufklärung über Opioid- oder Ketamineinflüsse auf die monozytäre IL-6-Produktion könnten noch ausstehende Rezeptorstudien verschaffen.

Auch wenn z.Z. noch keinerlei Aussagen darüber möglich sind, in welcher Weise hohe perioperative IL-6-Plasmaspiegel den Heilungsverlauf beeinflussen, sollte künftig ein größeres Augenmerk darauf verwendet werden, daß unterschiedliche Narkoseformen verschieden hohe IL-6 Plasmaspiegel bedingen können. Aufgrund der zentralen Rolle dieses Mediators im Entzündungsgeschehen sind insbesondere bei polytraumatisierten Patienten, bei septischen Komplikationen und bei Langzeit-Analgosedierungen Auswirkungen zu erwarten. Dafür spricht die Tatsache, daß z.B. die Anwendung monoklonaler anti-IL-6-Antikörper die Mortalität des septischen Schocks senken kann (LIBERT et al. (1992) und daß IL-6 einen brauchbaren Prädiktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen darstellt (OKA et al.(1992)).

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

---

Mit S-(+)-Ketamin liegt das wirksamere Stereoisomer des Ketamin vor, dessen Wirkungen in der Kombination mit einem kurzwirksamen Hypnotikum hinsichtlich seiner Wirkungen auf hämodynamische, respiratorische, endokrine und immunologische Parameter untersucht werden sollte.

Bei 14 Patientinnen wurden im Rahmen einer abdominalen Hysterektomie die perioperativen Verläufe der Katecholamin-, Cortisol-, Prolactin-, Interleukin-6- und Metabolitenkonzentrationen im Plasma untersucht, sowie Blutdruck, Herzfrequenz, Wärmebilanz gemessen und Blutgasanalysen durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum schloß eine 6-stündige postoperative Phase mit ein.

Zur Anästhesie wurde Ketamin als Initialbolus von 2mg/kgKG und einer kontinuierlichen Infusion mit 1 mg/kgKG/Std sowie Propofol als Initialbolus von 1 mg/kgKG und einer Zweistufeninfusion mit 15mg/kgKG/std, die nach 30 min. auf 5mg/kgKG/Std reduziert wurde, gegeben. Die Intubation erfolgte nach Relaxation mit 0,06 mg/kgKG Vecuronium. Blutproben für Hormon- und Metabolitenbestimmungen wurden an festgelegten Zeitpunkten entnommen.

Der Ketaminbolus und die Intubation verursachten vorübergehende Blutdruckanstiege. Die Katecholaminkonzentrationen fielen innerhalb der ersten 20 min. nach Narkoseeinleitung nicht signifikant von 55 auf 29 pg/ml (Adrenalin(A)) bzw. signifikant von 166 auf 39 pg/ml (Noradrenalin NA) ab. Intraoperativ stieg A auf 142pg/ml und NA auf Ausgangswerte (186 pg/ml). Erst nach Beendigung der Propofolinfusion kam es zu signifikanten Anstiegen mit Spitzenkonzentrationen von 193 (A) und 315 (NA) pg/ml. Cortisol stieg intraoperativ von 12 auf 34 µg/dl und postoperativ auf 42 µg/dl an.

Die TIVA mit S(+)-Ketamin/Propofol dämpft intraoperative Kreislaufreaktionen schwächer als eine vergleichbare TIVA mit Propofol/Alfentanil. Die Adrenalinspiegel werden nur gering, die Noradrenalinspiegel deutlich beeinflusst. Die Cortisol- und Interleukin-6-Verläufe werden nicht beeinflusst und verhalten sich wie bei einer Inhalationsanästhesie.

## VII. ANHANG: LISTE DER ABKÜRZUNGEN

---

| <b>Abkürzung</b>        | <b>Bedeutung</b>   |
|-------------------------|--|
| ACTH-----               | Adrenocorticotropes <b>H</b> ormon   |
| ANOVA -----             | <b>A</b> nalysis of <b>v</b> ariance.  |
| A-R-----                | <b>A</b> larm- <b>R</b> eaktion  |
| ASA-----                | Einteilung der Patienten in fünf Risi-<br>kogruppen nach dem Vorschlag der<br><b>A</b> merican <b>S</b> ociety of <b>A</b> nesthesiologists.<br>(ASA (1963)) Hier die Gruppen I: "gesunder<br>Patient" und II: "Patient mit leichter<br>Allgemeinerkrankung" |
| AVP -----               | <b>A</b> rginin- <b>V</b> asopressin syn. ADH/Vasopressin  |
| CRF-----                | <b>C</b> orticotropin <b>R</b> eleasing <b>F</b> actor   |
| FEV <sub>1</sub> %----- | Quotient aus dem unter forciertes<br><b>E</b> xpiration in der <b>1.</b> sec. ausgeatmeten<br>Volumen und der <sup>T</sup> VC in Prozent der VC,<br>Norm:<70%.   |
| G-A-S-----              | <b>G</b> eneral <b>A</b> daptation <b>S</b> yndrom   |
| HGH-----                | <b>H</b> uman <b>G</b> rowth <b>H</b> ormone   |
| IL -----                | <b>I</b> nterleukin  |
| ir-----                 | <b>i</b> mmunoreactive.  |
| KHK-----                | <b>K</b> oronare <b>H</b> erzkrankheit   |
| NSAID-----              | <b>N</b> onsteroidal <b>a</b> nti <b>i</b> nflammatory <b>d</b> rug  |

|       |       |   |
|-------|-------|---|
| PDGF  | ----- | <b>Platelet-Derived Growth Factor</b>   |
| PIF   | ----- | <b>Prolactin inhibiting factor.</b> Syn. Dopamin:<br>hier in seiner Funktion als Regulator der<br>Prolactinsekretion durch den<br>Hypophysenvorderlappen. |
| Q1    | ----- | Dosierungsrate für Medikamente  |
| Q2    |       |   |
| R-(x) | ----- | <b>rectus</b> -Stellung am Chiralitätszentrum,<br>optisch rechtsdrehend (x=+) oder<br>linksdrehend (x=-)  |
| RR    | ----- | nicht-invasive Blutdruckmessung nach <b>Riva</b><br><b>Rocci</b> . Hier mittels automatischer<br>oszillatorischer Manschette                              |
| S-(x) | ----- | <b>Sinister</b> -Stellung am Chiralitätszentrum,<br>optisch rechtsdrehend (x=+) oder<br>linksdrehend (x=-)  |
| t.    | ----- | Zeit  |
| TIVA  | ----- | <b>totale intravenöse Anaesthesie</b>   |
| TNF   | ----- | <b>Tumor Nekrose Faktor</b>   |
| VC    | ----- | Vitalkapazität= Summe aus Atemvolumen+<br>in-und expiratorischen Reservevolumina.<br>Norm= 3,5-5 l.   |
| VES   | ----- | <b>Ventrikuläre Extrasystolen</b>   |

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

---

- ADAMS HA, RATTHEY K, RUPP D, HEMPELMANN G (1990): Endokrine Reaktionen bei akuter normovolämischer Hämodilution (ANH). *Anaesthesist* 39, 269-274
- ADAMS HA, THIEL A, JUNG A, FENGLER G, HEMPELMANN G (1992): Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden. Endokrine- und Kreislaufreaktionen, Aufwachverhalten und Traumerlebnisse. *Anaesthesist* 41, 588-596
- ADAMS HA, BAUER R, GEBHARDT B, MENKE W, BALTES-GÖTZ B (1994): TIVA mit S-(+)-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie, endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. *Anaesthesist* 43, 92-100
- ASA (1963) New classification of physical status. (Verbandsmitteilung der American Society of Anesthesiologists, Inc.) *Anesthesiology* 24 111
- BERNARD C: Les phénomènes de la vie. vol 1. Libraire J-B Baillere et Fils Paris 1878
- CANNON WB (1929): Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 9, 399-431
- COLIN J, TIMBAL J, HOUDAS Y, BOUTELIER C, GUIEU JD (1971): Computation of mean body-temperature from rektal and main skin temperatures. *J Appl Physiol* 31, 484-489
- CROZIER TA, SUMPFF E, DRAVECZ M, SYDOW M, KETTLER D (1993): S-(+)-Ketamin / Propofol zur totalen intravenösen Anästhesie (TIVA): Dosisfindung, sowie endokrine, hämodynamische und klinische Aspekte. *Anaesthesist* 42, Suppl 358
- CROZIER TA, MÜLLER AJ, QUITTKAT D, SYDOW M, WUTTKE W, KETTLER D (1994 a): Effect of Anesthesia on the Cytokine Responses to Abdominal Surgery. *Br J Anaesth* 72, 280-285
- CROZIER TA, MÜLLER JE, QUITTKAT D, SYDOW M, WUTTKE W, KETTLER D (1994 b): Totale intravenöse Anästhesie mit Methohexital-Alfentanil oder Propofol-Alfentanil bei Unterbauchlaparotomien. Klinische Aspekte und Einfluß auf die Streßreaktion. *Anaesthesist* 43, 594 -604
- CRUICKSHANK AM, FRASER WD, BURNS HJ, VAN DAMME J, SHENKIN A (1990): Response of serum interleukin-6 in Patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 79, 1616-165

- CRYER PE (1976): Isotope-derivate measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes* 25, 1071-1082
- CRYER PE (1980): Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303, 436-444
- CUBEDDU L, SANTIAGO, E, TALMACIU, R, PINARDI, G (1977): Adrenal origin of the increase in plasma dopamine b-hydroxylase and catecholamines induced by hemorrhagic hypotension in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 203, 587-97
- DOENICKE A, ANGSTER R, MAYER M, ADAMS HA, GRILLENBERGER G, NEUBAUER AE (1992 a): Die wirkung von S-(+)-Ketamin auf Katecholamine und Cortisol im Serum. Vergleich zu Ketamin-Razemat. *Anaesthesist* 41, 597-603
- DOENICKE A, KUGLER M, MAYER M, ANGSTER R, HOFFMANN P(1992 b): Ketamin-Razemat oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden. *Anaesthesist* 41, 610-618
- EGDAHL RH, STORY JL, MELBY,CJ (1958): Effect of progressive removal of the brain on adrenal cortical hypersecretion due to operative trauma. *Fed Proc* 17, 435
- FAHRINGER EE, FOLEY EL, REDGATE ES (1974): Pituitary adrenal response to ketamine and the inhibition of the response by catecholaminergic blockade. *Neuroendocrinology* 14(3), 151-164
- FINCK DA, NGAI MD (1982): Opiate receptor mediation of Ketamine analgesia. *Anesthesiology* 56, 291-297
- FRAYN KN, LITTLE RA, MAYCOCK PF, STONER HB (1985): The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses in man. *Circ Shock* 16, 229-240
- FREYE E, LATASCH L, SCHMIDHAMMER H (1992): Pharmakodynamische Effekte von S-(+)-Ketamin auf EEG, evoziertes Potential und Atmung. *Anaesthesist* 41, 527-533
- GARBER AJ, CRYER PE, SANTIAGO JV, HAYMOND MW, PAGLIARA AS, KIPNIS DM (1976): The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 58, 7
- HUME DM, EGDAHL, RH (1959): The importance of the brain in the endocrine response to injury. *Ann Surg* 150, 697

- JAMES AT: Qualitative and quantitative determination of the fatty acids by gas-liquid chromatography. In: GLICK D (ed.): Methods of biochemical analysis vol VIII, Interscience, New York, 1960, 1-59
- KAVELAARS A, BALLIEUX FE, HEJINEN CJ (1990): Differential effects of beta-endorphin on cAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. *Brain Behav Immun* 4, 171-179
- KHARASCH ED, LABROO R (1992): Metabolism of Ketamine Stereoisomers by Human Liver Microsomes. *Anesthesiology* 77, 1201-1207
- KIETZMANN D, HADLER M, MASCHER C, JARRY H, LEONHARDT S, CROZIER TA, KETTLER D (1995): Direkte Inhibition der adrenalen Katecholaminsekretion durch Propofol: In vitro- und in vivo- Untersuchungen. *Anaesthesist* 44, 899-900
- KLEPSTAD P, MAURSET A, RATTI MORBERG E, ØYE I (1990): Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol* 187, 513-518
- KUMAR SM; KOTHARY SP, ZSIGMONT EK (1978): Plasma free norepinephrine and epinephrine concentrations following diazepam-ketamine induction in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 22, 593-600
- LAMBERT A, FROST J, MITCHELL R, WILSON AU, ROBERTSON WR (1984): On the site of action of the anti-adrenal steroidogenic effect of etomidate and megestrol acetate. *Clin Endocrinol* 21, 721-727
- LIBERT C, VINK A, COULIE P, BROUCKAERT P, EVERAERDT B, VAN SNICK J, FIERS W (1992): Limited involvement of interleukin-6 in the pathogenesis of lethal septic shock as revealed by the effect of monoclonal antibodies against interleukin-6 or its receptor in various murine models. *Eur J Immunol* 22, 2625-2630
- LIN LH, CHEN LL, ZIRROLI JA, HARRIS RA (1992): General anesthetics potentiate  $\gamma$ -aminobutyric acid actions on  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 569-578
- MASON JW (1975): A Historical View of the Stress Field, Part II. *J Hum Stress* 1, 24
- MOORE CM, DESBOROUGH JP, POWELL H, BURRIN JM, HALL GM (1994): Effects of extradural anaesthesia on interleukin-6 and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 72, 272-279
- NAITOH Y, FUKATA J, TOMINAGA T, NAKAI Y, TAMAI S, MORI K, IMURA H (1988): Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 155, 1459-1463

- NIEMANN R: „STREß“ und das Programm einer Theorie der sozialen Verursachung von Krankheiten -Zum Verhältnis medizinsoziologischer, sozialepidemiologischer und streßtheoretischer Krankheitserklärungen. Soziol. Diss. Frankfurt 1992
- NOEL GJ, SUH HK, STONE JG, FRANTZ AG (1972): Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 35, 840-845.
- OKA Y, MURATA A, NISHIJIMA J, YASUDA T, HIRAOKA N, OHMACHI Y, KITAGAWA K, YASUDA T, TODA H, TANAKA N (1992): Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine* 4, 298-304
- PETERSON PK, SHARP B, GECKER G, BRUMMITT C, KEANE WF (1987): Opioid-mediated suppression of interferon-gamma production by cultured peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 80, 824-831
- RAMANATHAN NL (1964): A new weighting system for mean surface temperature of the human body. *J Appl Physiol* 19, 531-533
- RICHARDS JB, EGDAHL, RH (1956): The effect of hyperthermia on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in the dog. *Am J Physiol* 186, 435
- RYDER S, WAY W L, TREVOR AJ, (1978): Comparative Pharmacology of the Optical Isomers of Ketamine in Mice. *Eur J Pharmacol* 49, 15-23
- SCHRIER RW (1974): Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion. *Kidney Int* 6, 291
- SCHÜTTLER J, STANSKI PR, WHITE PF, TREVOR AJ, HORAI Y, VEROTTA D, SHEINER LB (1987): Pharmacodynamic modelling of the EEG effects on ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokinetics Biopharm* 15, 241-253
- SCHÜTTLER J, SCHÜTTLER M, KLOOS S, NADSTAWEK J, SCHWILDEN H (1991): Optimierte Dosierungsstrategien für die totale intravenöse Anaesthesie mit Propofol und Ketamin. *Anaesthesist* 40, 199-204
- SELYE H (1936): A Syndrome Produced by Diverse Noxious Agents. *Nature* 138, 32, 33
- SELYE H :Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Georg Thieme, Stuttgart 1953, 148-164

- SELYE H: STRESS-Bewältigung und Lebensgewinn. Aus dem Englischen von Hans Th Asbeck. Piper, München Neue Ausgabe 1988, 62-64; englische Originalausgabe: Stress without distress. J.B. Lippincott company, Philadelphia 1974
- SELYE H (1975): Confusion and Controversy in the stress field. J Hum Stress 1, 9
- SELYE H, MCKEOWN T (1935): Studies on the physiologie of the maternal placenta in the rat. Proc R Soc series B. 119, 1, London
- SHIMANDA M, WINCHURCH RA, BELOUCIF S, ROBOTHAM JL (1993): Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels. J Crit Care 8(2), 109-116
- SMITH DJ, PEKOE GM, MARTIN LL, COALGATE B (1980): The interaction of Ketamine with the opiate receptor. Life Sci 26,789-795
- SMITH EM, MORRILL AC, MEYER WJ, BLALOCK JE (1986): Corticotropin releasing factor induction of leukocyte derived immunoreactive ACTH and endorphins. Nature 321, 881-882
- STONER HB, FRAYN KN, BARTON RN; THRELFALL CJ; LITTLE RA (1979): The relationship of plasma substrates and hormones and the severity of injury in 277 recently injured patients. Clin Sci 56, 563-573
- TOBLER A, MEIER R, SEITZ M, DEWALD B, BAGGIOLINI M, FEY MF (1992): Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. Blood 79, 45-51
- VON BORMANN B, STURM G, KLING D, SCHELD HH, BOLDT J, HEMPELMANN G (1985): Wertigkeit endokriner Streßparameter. Anaesthesist 34, 280-286
- WAY W L, TREVOR A J, CERRETA KV, RYDER S (1978): Pharmakological Properties of the Optical Isomers of Ketamine. Arch Toxicol Suppl 1, 363, (Abstract)
- WHITE PF, SCHÜTTLER J, SHAFER A, STANSKI DR, HORAY Y, TREVOR AJ (1985): Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Br J Anaesth 57,197-203
- ZHANG Y, LIN J-X, VILCEK J (1988) Synthesis of interleukin 6 (interferon-2 2/B-cell stimulatory factor2) in human fibroblasts is triggered by an increase of intracellular cyclic AMP. J Biol Chem 263, 6177-6182

## Lebenslauf

Am 9. Dezember 1956 wurde ich als Sohn von Carl-Christian Sumpf und Mechthild Sumpf, geb. v. Eberhardt, in Kassel geboren.

Meine schulische Ausbildung begann in der Grundschule Volkmarshausen und im neusprachlich mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium Hann. Münden. 1976 wechselte ich an das Corvinianum Northeim (mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium), wo ich 1978 das Abitur ablegte.

Bis zum Beginn des Medizinstudiums 1980 an der RWTH Aachen absolvierte ich eine Zivildienstzeit im Krankentransport und Rettungsdienst sowie in der Intensivpflege des Nephrologischen Zentrums Niedersachsen. Während des Praktischen Jahres in der Universitätsklinik der RWTH legte ich den Wahlschwerpunkt auf das Fach Kinderheilkunde und arbeitete in dieser Zeit vornehmlich auf der Frühgeborenen-Intensivstation. 1987 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

In der Zeit von 1988 bis 1991 arbeitete ich in den Abteilungen Anaesthesie und Intensivmedizin des ev. Vereinskrankenhauses Hann Münden (Chefarzt Dr. W. Wurm) und der Städtischen Kliniken Braunschweig (Chefarzt Prof. Dr. Teichmann). Seit September 1991 bin ich in der Abteilung Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin (Chefarzt Prof. Dr. Kettler) der Georg-August-Universität Göttingen als Assistenzarzt tätig.

Seit 1981 bin ich verheiratet mit der Musiktherapeutin Birgit Helga Sumpf, wir haben vier Kinder im Alter von 6- 12 Jahren.

Hann. Münden, im Juni 1996