

## KLINISCHE ANÄSTHESIE

# Der Einfluß von S<sup>(+)</sup>-Ketamin auf die endokrine Reaktion und das Kreislaufverhalten während totaler intravenöser Anästhesie mit Etomidat und Propofol\*

*Influence of S<sup>(+)</sup>-ketamine on endocrine and cardiovascular reaction during total intravenous anaesthesia with etomidate and propofol*

J. Thiemicke<sup>1</sup>, A. Doenicke<sup>2</sup>, H. Mückter<sup>3</sup>, R. Hoernicke<sup>2</sup> und J. Soukup<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

<sup>2</sup> Institut für Anästhesiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter)

<sup>3</sup> Walter-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. W. Forth)

**Zusammenfassung:** Die vorliegende Untersuchung vergleicht den Einfluß von S<sup>(+)</sup>-Ketamin während einer sechzigminütigen TIVA in Kombination mit Etomidat oder Propofol auf die endokrine Reaktion (Cortisol, ACTH) sowie auf das Kreislaufverhalten bei acht gesunden jungen Probanden im Rahmen eines Cross-over-Studiendesigns.

Trotz statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den drei Narkosearten zu den jeweiligen Meßzeitpunkten lagen alle gemessenen Cortisol- und ACTH-Spiegel innerhalb der physiologischen Grenzen. Gleiches gilt für die Parameter Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck.

Die Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, daß sich aus der Kombination von S<sup>(+)</sup>-Ketamin insbesondere mit Etomidat positive Synergieeffekte hinsichtlich der kardiovaskulären Stabilität als auch Cortisol synthese ergeben.

**Summary:** The present study compares the influence of S<sup>(+)</sup>-ketamine during 60 minutes of total intravenous

anaesthesia (TIVA) induced either in combination with etomidate or propofol on the endocrine (i.e. cortisol and ACTH levels) and cardiovascular reaction in 8 healthy young volunteers using a cross-over design. Despite statistically significant differences between the three anaesthetic procedures, the measured cortisol and ACTH levels remained within the physiological limits, and so did the heart rate and mean arterial blood pressure.

The results confirm our hypothesis that the combination of S<sup>(+)</sup>-ketamine with etomidate or propofol produces positive synergistic effects regarding cardiovascular stability and endocrine function.

**Schlüsselwörter:** Ketamin – Etomidat – Propofol – Intravenöse Anästhesie – Endokrines System – Herz-Kreislauf-System

**Keywords:** Ketamine – Etomidate – Propofol – Intravenous Anaesthesia – Endocrine System – Cardiovascular System.

## Einleitung

Etomidat – ein barbituratfreies, kurzwirksames, intravenöses Hypnotikum – wurde 1964 von Janssen entwickelt (23) und Anfang der siebziger Jahre in die klinische Praxis eingeführt (10). In bezug auf die kardiovaskulären Nebenwirkungen hat sich Etomidat im Vergleich zu anderen intravenösen Hypnotika als unbedenkliche Substanz während der Narkoseeinleitung erwiesen (19, 20, 25). Allerdings führt die Anwendung dieser Substanz zu einer direkten reversiblen Hemmung der 11-Betahydroxylase in der Nebennierenrinde (15, 17, 18, 26, 33).

Mit der Entwicklung von S<sup>(+)</sup>-Ketamin und der damit verbundenen Verbesserung des pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Profils könnte diese Substanz

in Verbindung mit Etomidat eine neue Variante einer Totalen Intravenösen Anästhesie (TIVA) werden. Die Stimulation der endokrinen Stressantwort dürfte eine positive Beeinflussung der Nebenwirkungen von Etomidat auf diese Parameter durch S<sup>(+)</sup>-Ketamin erwirken (2, 8, 11, 34, 35, 36).

Mit dieser Studie sollte der Einfluß von S<sup>(+)</sup>-Ketamin während einer sechzigminütigen TIVA in Kombination mit Etomidat und Propofol auf die endokrine Reaktion sowie auf das Kreislaufverhalten bei gesunden jungen Probanden untersucht werden.

\* Herrn Prof. Dr. Joachim Radke zum 60. Geburtstag.

## Material und Methode

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurden acht Probanden der ASA-Risikoklassifikation I in die kontrollierte, randomisierte Cross-over-Studie aufgenommen. An insgesamt drei Versuchstagen erhielt jeder Proband eine intravenöse Anästhesie über jeweils eine Stunde. Zwischen den einzelnen Untersuchungen wurde ein zeitlicher Mindestabstand von zwei Wochen eingehalten.

### Narkoseablauf

Nach Plazierung von zwei 16 Gauge-Venenverweilkanülen, wovon eine der Medikamentenapplikation und die andere der Vollblutentnahme diente, sowie der kardiovaskulären Überwachung (EKG, Pulsoximeter, nicht-invasiver Blutdruck) erfolgte nach einer 10-minütigen Ruhephase die Entnahme der ersten Blutprobe zur Bestimmung der Cortisol- und ACTH-Ausgangswerte. Anschließend erfolgte die intravenöse Prämedikation mit 2 mg Midazolam, 1,25 mg Droperidol und 0,5 mg Atropin.

Nach 10 Minuten wurde die Priming-Dosis von 0,05 mg/kg KG Etomidat (Etomidat®-Lipuro, Fa. B. Braun Melsungen AG) bzw. 0,2 mg/kg KG Propofol (Disoprivan®, Fa. AstraZeneca) als Pretreatment intravenös appliziert. Nach 1 Minute folgte die i.v. Bolusgabe von S<sup>(+)</sup>-Ketamin (0,5 mg/kg KG) und des Hypnotikums (0,3 mg/kg KG Etomidat oder 2 mg/kg KG Propofol). Die Narkose wurde für 30 Minuten kontinuierlich mit 0,6 mg/kg/h Etomidat bzw. 6 mg/kg/h Propofol und 0,25 mg/kg/h S<sup>(+)</sup>-Ketamin (Ketamin S, Fa. Pfizer) aufrechterhalten. Nach 30 Minuten endete die Applikation von S<sup>(+)</sup>-Ketamin. Die Narkose wurde für weitere 10 Minuten mit einer Etomidatdosierung von 0,4 mg/kg/h bzw. 4 mg/kg/h Propofol fortgesetzt. Für die letzten 10 Minuten erfolgte eine weitere Dosisreduktion auf 0,3 mg/kg/h Etomidat und entsprechend auf 3 mg/kg/h Propofol. Bei Probanden, die eine S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose erhielten, wurde die Narkose mit einer S<sup>(+)</sup>-Ketamin Bolusapplikation von 1 mg/kg KG i.v. begonnen und kontinuierlich mit 0,5 mg/kg/h i.v. für 30 Minuten aufrechterhalten. Alle Narkosen erfolgten in Spontanatmung mit Sauerstoffinsufflation via Nasensonde in Intubationsbereitschaft.

### ACTH und Cortisol

Zur Bestimmung der ACTH- und Cortisolspiegel im Plasma wurde den Probanden zu folgenden Zeitpunkten 5 ml venöses Blut entnommen:

- Unmittelbar vor der Prämedikation
- 10 Min nach Midazolam-, Droperidol- und Atropinapplikation, vor Anästhesiebeginn
- 30 Min nach Bolusgabe Etomidat oder Propofol
- 60 Min nach der Narkoseinduktion
- 3 und 8 Stunden nach Beendigung der kontinuierlichen Etomidat-/Propofolzufuhr oder S<sup>(+)</sup>-Ketamin-mononarkose.

Um die tageszeitlichen Schwankungen der ACTH- und Cortisolspiegel weitgehend auszuschließen, wurden alle Narkosen in der Zeit von 7.00 Uhr bis 10.00 Uhr vormittags durchgeführt. Das Plasma wurde mittels einer Kühlzentrifuge (Megafuge 1.0, RZB: 1.500 x g, Fa. Heraeus, Hanau) bei einer Temperatur von 2 - 4°C separiert. Anschließend wurde das Plasma abdekantiert und die mit Probandennummer und Abnahmzeitpunkt versehenen Probenröhrchen bei -20°C im Gefrierschrank bis zur Durchführung der Analytik, maximal jedoch 24 Stunden gelagert. Beide Parameter sind mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) bestimmt worden. Der Normbereich für ACTH reicht bis 37 pg/ml mit einer unteren Nachweisgrenze für den verwendeten Test von 0,8 pg/ml (Intra-Assay Variationskoeffizient 3,2% - 10%). Für Cortisol beträgt der Normalbereich 20 - 250 ng/ml. Die untere Nachweisgrenze wird für den verwendeten Assay mit 2 ng/ml angegeben (Intra-Assay Variationskoeffizient unter 5%).

### Kardiovaskuläre Überwachung

Die Bestimmung des systemischen Blutdruckes erfolgte nichtinvasiv oszillometrisch im Abstand von fünf Minuten mit einem automatischen Blutdruckmeßgerät (DINAMAP™ VITAL Daten Monitor 8.100, Fa. Critikon). Die EKG- und Herzfrequenzaufzeichnung wurde über einen kontinuierlich registrierenden Monitor (SIRECUST 404 - 1, Fa. Siemens) durchgeführt und zeitgleich zu den ermittelten Blutdruckwerten dokumentiert. Die Messung der peripheren Sauerstoffsättigung erfolgte mittels Pulsoximetrie. Die Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden auf klinisch signifikante Änderungen hin bewertet. Als Ruheausgangswert wurde der Mittelwert der zu den Zeitpunkten vor der i.v. Prämedikation sowie vor dem Pretreatment ermittelten Parameter definiert, d.h. fünf und zehn Minuten vor der Narkoseinduktion.

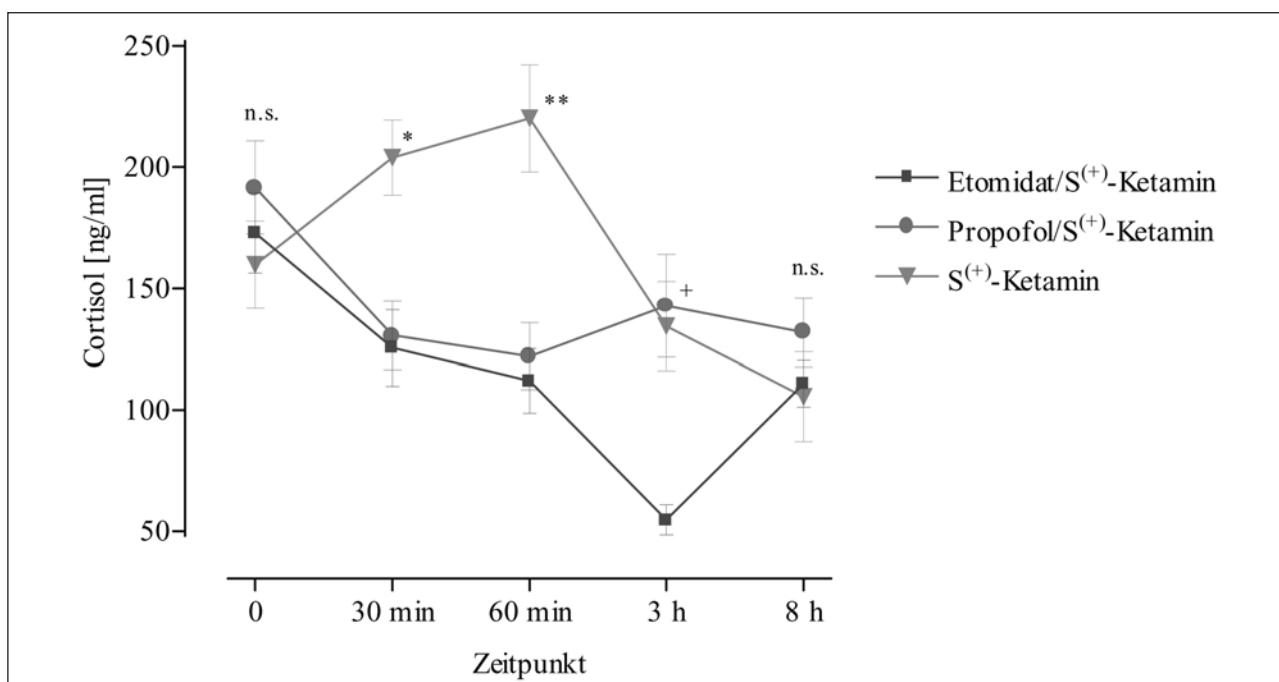
### Meßzeitpunkte:

- unmittelbar vor i.v. Prämedikation
- unmittelbar vor Pretreatment
- unmittelbar nach initialem Etomidat-, Propofol- oder S<sup>(+)</sup>-Ketaminbolus
- weiter alle 5 Min. bis zum Narkoseende.

### Statistik

Für die statistische Analyse und Darstellung der Werteparameter wurden die arithmetischen Mittelwerte ( $\pm$  SEM) sowie Minimal- und Maximalwerte verwendet. Die Prüfung auf Signifikanz ( $p < 0,05$ ) erfolgte mittels gepaartem t-Test und multifaktorieller Varianzanalyse. Für die statistische Analyse kam das Computerprogramm SPSS (Version für Windows) zur Anwendung. Für die Analyse der Wirkung auf die Zielparameter Blutdruck, Herzfrequenz, ACTH und Cortisol wurden die Ruheausgangswerte als Referenz herangezogen. Die ACTH- und Cortisolspiegel der einzelnen Gruppen an den definierten Meßzeitpunkten wurden miteinander und mit den physiologischen

## Klinische Anästhesie



**Abbildung 1:** Cortisolspiegel (ng/ml) während der drei total intravenösen Anästhesien Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin (E/K), Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin (P/K) und S<sup>(+)</sup>-Ketamin (K) zu den Meßzeitpunkten 0 (= vor der Narkoseinduktion), 30 und 60 Minuten nach Ende der Narkoseeinleitung sowie 3 und 8 Stunden nach Ende der Narkose, MW  $\pm$  SEM.

\*) K p < 0,05 vs. E/K und P/K

\*\*) K p < 0,001 vs. E/K und P/K.

+) E/K p < 0,05 vs. K und P/K.

Werten unter Berücksichtigung des circadianen Rhythmus verglichen und analog zu den Zielparametern Blutdruck und Herzfrequenz auf statistisch signifikante Änderungen hin untersucht. Die ermittelten Differenzen zu den einzelnen Meßzeitpunkten sind als spezielle Wirkung der Prüfsubstanzen anzusehen.

## Ergebnisse

Die an der Studie teilnehmenden Probanden waren in Hinblick auf Alter, Körpergröße, Body-Mass-Index (BMI) und Broca-Index vergleichbar (Tab. 1).

### ACTH und Cortisol

Die unmittelbar vor der Narkoseeinleitung bestimmten Cortisolwerte für die einzelnen Gruppen zeigten keinen Unterschied und lagen alle im Normbereich von 20 - 250 ng/ml. Nach 30 und 60 Minuten Narkosedauer war ein Anstieg der Cortisolkonzentration (Abb. 1) bei den Probanden der S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe zu beobachten. Dieser Anstieg ist zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zur Etomidat-/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe und auch zur Propofol-/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe statistisch signifikant (30 min p < 0,05; 60 min p < 0,001). 3 Stunden nach Ende der Narkose fand sich bei der Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe ein deutlicher Abfall der Cortisolplasmakonzentration ( $54,7 \pm 6,2$  ng/ml; min: 28,5 ng/ml, max: 86,8 ng/ml). Dieser Abfall der Plasmakonzentration ist im Vergleich zur S<sup>(+)</sup>-Ketamin- und zur Propofol-/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe statistisch

signifikant ( $p < 0,05$ ). Acht Stunden nach Ende der Anästhesie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen TIVA-Verfahren. Trotz statistisch signifikanter Unterschiede lagen alle gemessenen Cortisolwerte innerhalb der physiologischen Grenzen.

Alle ACTH-Werte (Abb. 2) lagen vor der Narkoseeinleitung im physiologischen Bereich bis zu 37 pg/ml. Es fand sich kein Unterschied zwischen den drei Probandengruppen. Dreißig Minuten nach Ende der Einleitung stieg die ACTH-Konzentration der S<sup>(+)</sup>-Ketamin-Gruppe im Vergleich zur Etomidat-/S<sup>(+)</sup>-Ketamin- und auch zur Propofol-/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe statistisch signifikant an ( $p < 0,05$ ). Sechzig Minuten nach Einleitung und drei Stunden nach Ende der Narkose fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Acht Stunden nach Beendigung der Narkose war die ACTH-Konzentration bei der Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin-Gruppe im Vergleich zur Propofol-/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Ungeachtet dieser signifikanten Unterschiede lagen alle gemessenen ACTH-Spiegel unter Berücksichtigung des circadianen Rhythmus im physiologischen Bereich.

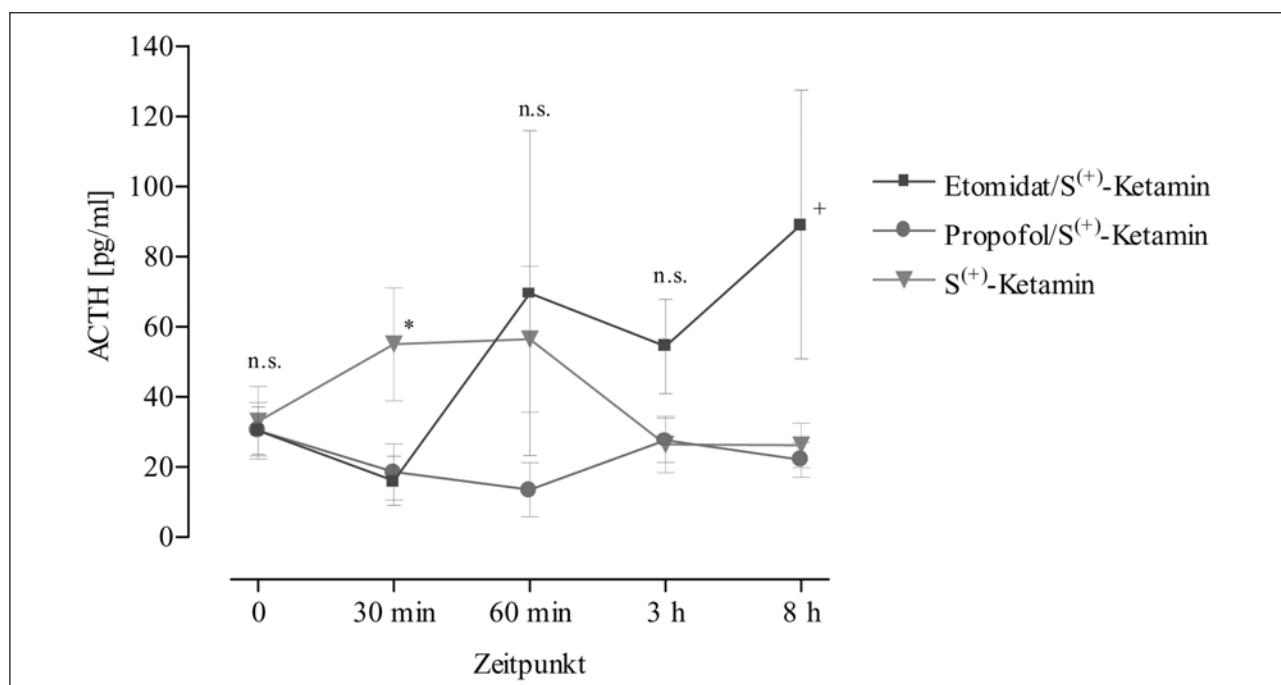
### Kreislaufverhalten

Die Veränderungen der Herzfrequenz waren während der drei Allgemeinanästhesien nur geringfügig (Abb. 3). Zehn Minuten nach Narkoseinduktion kam es zu einem Anstieg der Herzfrequenz von  $57 \pm 5$  Schläge/min auf  $74 \pm 7$  Schläge/min nach Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin als auch von  $60 \pm 5$  Schläge/min auf

# Seite 587

## Anzeige Ketanest 4c von Film (bei FT)

## Klinische Anästhesie



**Abbildung 2:** ACTH-Spiegel (pg/ml) während der drei total intravenösen Anästhesien Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin (E/K), Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin (P/K) und S<sup>(+)</sup>-Ketamin (K) zu den Meßzeitpunkten 0 = vor der Narkoseinduktion, 30 und 60 Minuten nach Ende der Narkoseeinleitung sowie 3 und 8 Stunden nach Ende der Narkose; MW ± SEM,

\*) K p < 0,05 vs. E/K und P/K.

+) E/K p < 0,05 vs. P/K.

**Tabelle 1:** Alter, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Broca-Index der Probanden, MW ± SEM.

Proband	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Broca- Index
1	26	188	90	25	88
2	25	172	74	25	72
3	34	172	95	32	72
4	36	185	86	25	85
5	29	183	85	25	83
6	36	186	78	23	86
7	32	180	60	18	80
8	21	177	78	25	77
MW ± SEM	30 ± 2	180 ± 2	81 ± 4	25 ± 1	80 ± 2

75 ± 7 Schläge/min nach Propofol / S<sup>(+)</sup>-Ketamin und von 55 ± 5 Schläge/min auf 70 ± 7 Schläge/min nach S<sup>(+)</sup>-Ketamin. Ein statistisch signifikanter Einfluß der Narkoseart auf die Herzfrequenz über den Untersuchungszeitraum konnte nicht nachgewiesen werden.

Demgegenüber zeigte der mittlere arterielle Blutdruck deutliche Unterschiede (Abb. 4). Unmittelbar nach der Narkoseeinleitung kam es bei S<sup>(+)</sup>-Ketamin zu einem signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes (78 ± 7 mmHg vs. 93 ± 4 mmHg). Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin und Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin zeigten nach Narkoseinduktion keine signifikante Veränderung. Trotz deutlicher Unterschiede lagen alle

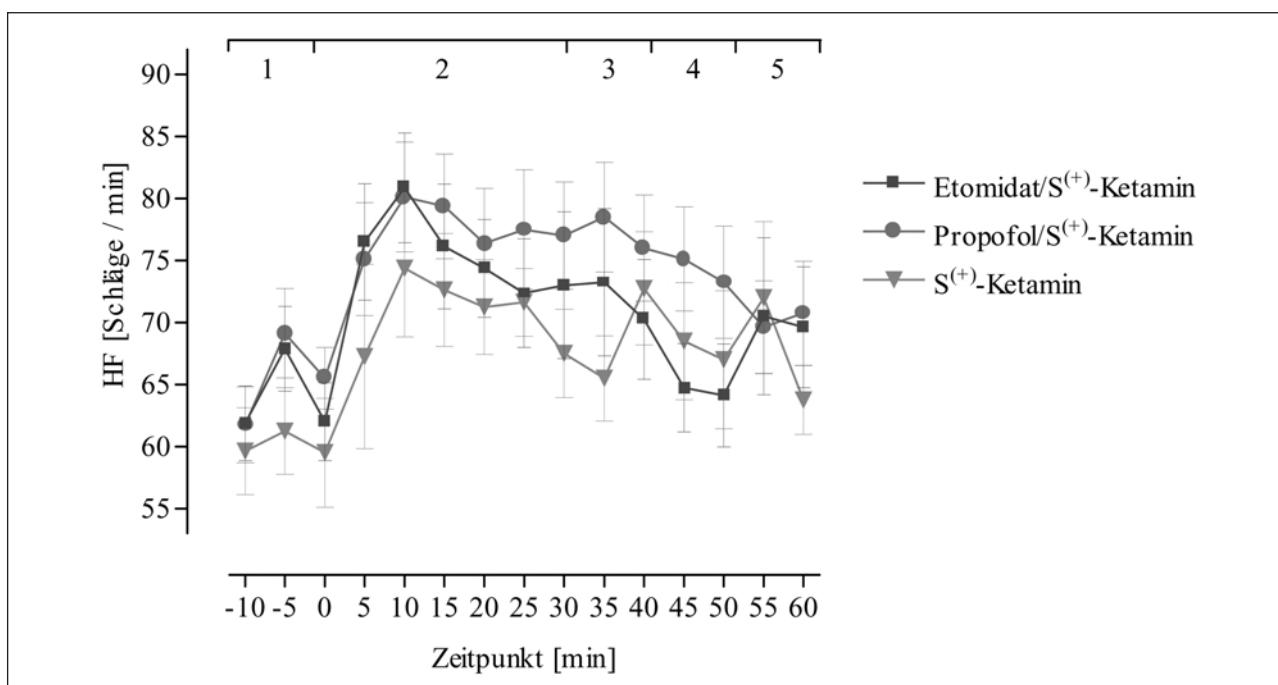
ermittelten Werte innerhalb der physiologischen Grenzen. Zu keinem Zeitpunkt war eine therapeutische Intervention erforderlich.

## Diskussion

Ketamin nimmt unter den für eine intravenöse Anästhesie verwendeten Substanzen eine Sonderstellung ein. Es ist das einzige verwendete Hypnotikum, das eine Stimulation des Herz-Kreislaufsystems bewirkt (1, 2, 8, 31). Nach Auf trennung der Enantiomere beobachtete man beim rechtsdrehenden S<sup>(+)</sup>-Isomer gegenüber dem Racemat eine doppelte und im Vergleich zum linksdrehenden S<sup>(-)</sup>-Isomer eine dreifach höhere analgetische und hypnotische Potenz bei deutlich verminderten Nebenwirkungen wie Halluzinationen und heftigen Aufwachreaktionen (1, 12, 33, 34, 36). Keine Unterschiede zeigten sich bei der Wirkung auf den Kreislauf sowie auf die Plasmakatecholamine (11). Unter diesem Aspekt erscheint S<sup>(+)</sup>-Ketamin als eine geradezu "ideale" Substanz für die Kombination mit Etomidat.

## ACTH und Cortisol

Etomidat beeinflußt über eine direkte reversible Hemmung der 11-Betahydroxylase die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde. Diese Cortisol synthese hemmung wurde invitro und bei Untersuchungen an Probanden und Patienten nachgewiesen (15, 18, 24, 26, 33).

S<sup>(+)</sup>-Ketamin bei TIVA

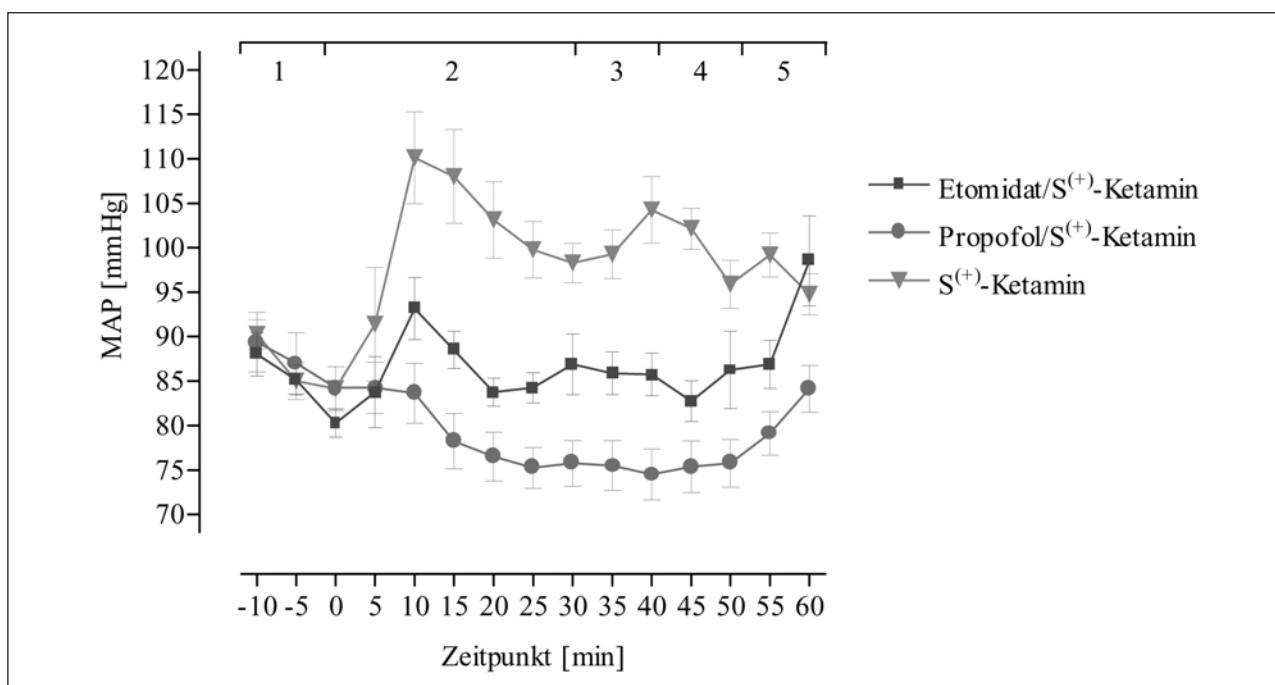
**Abbildung 3:** Herzfrequenz (HF, Schläge/min) während der drei total intravenösen Anästhesien Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin, Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin, S<sup>(+)</sup>-Ketamin, MW ± SEM.

1. Prämedikation/Narkoseinduktion durch i.v. Bolusgabe von S<sup>(+)</sup>-Ketamin 0,5 mg/kg KG und 0,3 mg/kg KG Etomidat bzw. 2 mg/kg KG Propofol, bei S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose 1,0 mg/kg KG
2. Narkoseaufrechterhaltung mit 0,6 mg/kg/h Etomidat bzw. 6 mg/kg/h Propofol und 0,25 mg/kg/h S<sup>(+)</sup>-Ketamin, bei S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose 0,5 mg/kg/h
3. Fortsetzung der Narkose nach Dosisreduktion auf 0,4 mg/kg/h Etomidat bzw. 4 mg/kg/h Propofol
4. weitere Dosisreduktion auf 0,3 mg/kg/h Etomidat und 3 mg/kg/h Propofol
5. Applikationsende, Ausleitungsphase.

Crozier et al. untersuchten den Einfluß von Etomidat auf die Cortisol synthese als Bestandteil einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Fentanyl während koronarchirurgischer Eingriffe im Vergleich zu Midazolam. Die Plasmakonzentration von Cortisol zeigte vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation einen Abfall um 50%, erreichte aber bereits eine Stunde nach Ende der Anästhesie den Ausgangswert. Nach sechs und nach zwanzig Stunden waren die Cortisolwerte im Vergleich zur TIVA mit Midazolam-Fentanyl signifikant höher. Die Stimulation von ACTH ließ sich in einer sehr hohen Plasmakonzentration nachweisen. Nach sechs Stunden war der ermittelte Wert der Etomidat-Fentanyl-Gruppe achtmal höher als bei der Midazolam-Fentanyl-Gruppe. Die Autoren folgerten aus dieser Studie, daß der Stress während des herzchirurgischen Eingriffs und die ausgeprägte Stimulation und Sekretion von ACTH die Etomidat bedingte Cortisol synthese hemmung überwinden (7). Eine Studie mit Etomidat während Kurznarkosen im Rahmen tageschirurgischer orthopädischer Eingriffe ergab eine optimale Erhaltungsdosis von 0,6 mg/kg/h. Außerdem konnte gezeigt werden, daß es sowohl nach 0,85 mg/kg/h als auch nach 0,6 mg/kg/h Etomidat lediglich zu einer passageren Suppression der Serum-Cortisolkonzentrationen kam. Diese lagen zu jedem Meßzeitpunkt im Rahmen physiologischer Normalbereiche. Eine statistische Signifi-

kanz konnte nicht nachgewiesen werden (13). Auch bei Propofol ist eine Hemmung der Cortisol synthese beschrieben. Propofol beeinflußt die Bindung von ACTH oder die Aktivität der Cholesterin desmolase (26). Allerdings sind die für eine solche Hemmung notwendigen Plasmakonzentrationen mit 110 - 170 µmol/l bis zu zehnmal höher als die hypnotische Konzentration mit 15 - 25 µmol/l (6, 24). Untersuchungen an mit Propofol sedierten Intensivpatienten zeigten keine klinisch relevante Beeinflussung der Corticosteroidsynthese (27). Die Verwendung von Ketamin als Mono-Substanz führt zur „dissoziativen Anästhesie“ mit guter Analgesie bei nicht vollständig ausgeschaltetem Bewußtsein und regelmäßigem Auftreten von Traumerlebnissen (14). Diese spezielle Form der Anästhesie bewirkt im Organismus eine endokrine Reaktion im Sinne einer Stressantwort. Neben erhöhten Plasmaspiegeln für Adrenalin und Noradrenalin zeigen sich auch deutlich erhöhte ACTH- und Cortisolwerte (1, 2, 11, 28, 30). Diese Reaktion findet sich ohne Unterschied sowohl beim Ketaminracemat als auch beim S<sup>(+)</sup>-Ketamin (1, 2, 11). Untersuchungen an Probanden und Patienten ergaben, daß diese Wirkung von S<sup>(+)</sup>-Ketamin durch Kombination mit einem Benzodiazepin abgeschwächt wird. Die Ergebnisse von Adams et al. zeigten bei dieser Narkose immer noch eine deutliche endokrine Stimulation mit einer Erhöhung der ACTH- und Cortisolspiegel, während in einer ähn-

## Klinische Anästhesie



**Abbildung 4:** MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) der Probanden (mmHg) während der drei total intravenösen Anästhesien Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin (E/K), Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin(P/K), S<sup>(+)</sup>-Ketamin (K), MW ± SEM.

1. Prämedikation/Narkoseinduktion durch i.v. Bolusgabe von S<sup>(+)</sup>-Ketamin 0,5 mg/kg KG und 0,3 mg/kg KG Etomidat bzw. 2 mg/kg KG Propofol 1%, bei S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose 1,0 mg/kg KG;
2. Narkoseaufrechterhaltung mit 0,6 mg/kg/h Etomidat bzw. 6 mg/kg/h Propofol 1% und 0,25 mg/kg/h S<sup>(+)</sup>-Ketamin über 30 Minuten, bei S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose 0,5 mg/kg/h
3. Fortsetzung der Narkose nach Dosisreduktion auf 0,4 mg/kg/h Etomidat bzw. 4 mg/kg/h Propofol für 10 Minuten
4. weitere Dosisreduktion auf 0,3 mg/kg/h Etomidat und 3 mg/kg/h Propofol
5. Applikationsende, Ausleitungsphase.

lichen Untersuchung an Probanden nur geringe Änderungen der Plasmacortisolspiegel beobachtet werden konnten (1, 2, 3). Im Unterschied zur Midazolam/S<sup>(+)</sup>-Ketamin Narkose beschrieben Adams et al. die Kombination aus S<sup>(+)</sup>-Ketamin und Propofol als dezent endokrin stimulierend. Die sympathomimetischen Eigenschaften von S<sup>(+)</sup>-Ketamin wurden hier durch die sympatholytische Wirkung des Hypnotikums Propofol ausbalanciert. Aber auch bei der Kombination mit Propofol konnten erhöhte Werte für ACTH und Cortisol gemessen werden (2, 3, 4).

Die vorliegende Untersuchung bestätigt den positiven Einfluß von S<sup>(+)</sup>-Ketamin auf die ACTH- und Cortisolspiegel. Die S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose führte während der Narkose, dreißig und sechzig Minuten nach Ende der Einleitung zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der ACTH- und Plasmacortisolkonzentration. Dies ist auf die bekannte spezifische streßinduzierende Wirkung von S<sup>(+)</sup>-Ketamin zurückzuführen. Während der total intravenösen Anästhesie mit Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin zeigten sich nach dreißig Minuten geringe Abnahmen der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner weiteren Veränderung der gemessenen ACTH- und Cortisolwerte. Eine für S<sup>(+)</sup>-Ketamin typische Stimulation der Hormonsekretion fehlte. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den von Adams bei Patienten beobachteten ACTH- und Corti-

solwerten (4). Ursächlich hierfür könnte der Unterschied zwischen Probanden- und Patientenuntersuchungen sein. Die hier durchgeführte Untersuchung war eine Experimentalnarkose ohne chirurgischen Stimulus. Ein chirurgischer Eingriff als Streß-Situation führt an sich zu einer Beeinflussung der Sekretion von ACTH und Cortisol. Des Weiteren waren alle eingeschlossenen Probanden mit dem Procedere der Untersuchung vertraut und hatten ein Vertrauensverhältnis zu den immer gleichen Untersuchern, so daß im Vergleich zu Patienten auch der psychische Streß deutlich geringer war. Die Kombination Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin zeigte nach dreißig Minuten im Vergleich zum Ausgangswert einen geringen Abfall der ACTH- und Cortisolkonzentrationen. Die stimulierende Wirkung von S<sup>(+)</sup>-Ketamin wurde durch die Kombination mit Etomidat vergleichbar mit Propofol unterdrückt. Nach sechzig Minuten Narkose kam es zu einem deutlichen Anstieg von ACTH bei einer geringen Abnahme der Cortisolkonzentration. Drei Stunden nach Ende der Anästhesie zeigte sich ein statistisch signifikanter Abfall der Cortisolplasmakonzentration, der auf die Etomidat bedingte Cortisolsynthesehemmung zurückgeführt werden kann.

Die gemessenen Werte für ACTH zeigten nach acht Stunden ein im Vergleich zu Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamin und zur S<sup>(+)</sup>-Ketamin Mononarkose statistisch signifikantes Maximum, während die Cortisolkonzentratio-

**S<sup>(+)</sup>-Ketamin bei TIVA**

nen der drei untersuchten total intravenösen Anästhesien keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Etomidat und auch Propofol unterdrückten die durch S<sup>(+)</sup>-Ketamin bedingte Stimulation von ACTH und Cortisol. Die Cortisol synthese hemmung als Nebenwirkung von Etomidat zeigte sich auch in dieser Untersuchung. Trotz eines statistisch signifikanten Abfalls der Cortisolplasmakonzentration drei Stunden nach Ende der Narkose und nachfolgendem kompensatorischen Anstieg von ACTH lagen jedoch alle ermittelten Cortisolwerte in der achten Stunde innerhalb der physiologischen Grenzen.

**Kardiovaskuläre Veränderungen**

In Untersuchungen an Probanden und Patienten verursachten sowohl das Ketaminracemat als auch S<sup>(+)</sup>-Ketamin deutliche Ansteige von Blutdruck und Herzfrequenz (3, 12). Ivankovich et al. konnten im Tierexperiment nachweisen, daß für die Kreislaufveränderungen ein direkter zentraler sympathomimetischer Effekt von Ketamin verantwortlich ist, der nicht mit erhöhten Katecholaminspiegeln im Plasma einhergehen muß (22). Unter Berücksichtigung der häodynamischen Wirkung von Ketamin ergibt sich eine Anwendungseinschränkung für Patienten mit einer eingeschränkten myokardialen Pumpfunktion (19, 31, 34, 36).

Etomidat führt bei Patienten ohne Herz-Kreislauf-erkrankungen zu einer Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes um 10%, einer Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes um 12% und einer Zunahme von Herzfrequenz sowie des Herzindex um 10% (20, 21, 25, 31). Propofol führt zu einer deutlichen Abnahme von systolischem und diastolischem Blutdruck. Dieser Blutdruckabfall ist Folge der direkt negativ inotropen Wirkung und der ausgeprägten peripheren Vasodilatation nach Propofolgabe (5, 29). In einer Untersuchung an Patienten mit einer guten linksventrikulären Funktion, die zur elektiven Koronar bypass-Operation anstanden, führte Propofol mit 1,5 mg/kg KG zu einer Abnahme des systolischen Blutdruckes um 28 % und zu einer Abnahme des diastolischen Blutdruckes um 23%. Des weiteren wurde eine Senkung des peripheren systemischen Widerstandes beobachtet (32). In einer tierexperimentellen Untersuchung zeigte Propofol eine deutlich ausgeprägte negativ inotrope Wirkung auf einen Papillarmuskel als Thiopental oder Etomidat (5). Die Senkung der Herzfrequenz lässt sich auf die propofolvermittelte Unterdrückung des Barorezeptorreflexes zurückführen (9, 16).

Es ergibt sich die Hypothese, daß S<sup>(+)</sup>-Ketamin in Kombination mit Etomidat oder Propofol einen synergistischen Effekt auf die Herzfrequenz und das Blutdruckverhalten während einer TIVA ausübt. In der Analyse der Mittelwerte der Herzfrequenz fanden sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die zu erwartende Zunahme der Herzfrequenz bei den Probanden während der Mononarkose mit S<sup>(+)</sup>-Ketamin blieb aus. Auch eine

deutliche Abnahme der Herzfrequenz nach Propofolgabe konnte nicht beobachtet werden. Anders verhielten sich die Mittelwerte für den mittleren arteriellen Druck. Nach der Narkoseinduktion kam es zu einem deutlichen Anstieg bei den Probanden, die S<sup>(+)</sup>-Ketamin als Monosubstanz erhalten hatten. Nach zehn Minuten erreichte hier der mittlere arterielle Druck sein Maximum. Es kam zu einem Anstieg von  $84,1 \pm 2,48$  auf  $110,1 \pm 5,15$  mmHg. Dieser Anstieg ist im Vergleich zu Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin ( $p < 0,05$ ) und Propofol ( $p < 0,005$ ) statistisch signifikant. Auch die arteriellen Mittelwerte der Gruppe mit Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin zeigten einen Anstieg von  $80,2 \pm 1,57$  mmHg auf  $93,1 \pm 3,48$  mmHg (Abb. 4). Bei den Probanden der Propofol/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe verringerte sich der arterielle Mitteldruck. Ab der 25. Minute ergab sich im Vergleich zur Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamingruppe eine statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ).

Der arterielle Mitteldruck aller drei Gruppen zeigte im Gegensatz zur Herzfrequenz deutliche statistisch signifikante Unterschiede. Die Kombination von Propofol und S<sup>(+)</sup>-Ketamin hob die gegensätzlichen Wirkungen auf (Abb. 3 und 4). Es fand sich weder eine auf Propofol zurückzuführende deutliche Hypotension noch eine S<sup>(+)</sup>-Ketamin vermittelte Hypertension. Auch die Etomidat/S<sup>(+)</sup>-Ketamin Gruppe zeigte keinen deutlichen sympathischen Effekt. Hier verhinderte die Kombination mit Etomidat ebenfalls einen deutlichen Blutdruckanstieg.

**Schlußfolgerungen**

Die Ergebnisse bestätigen unsere Hypothese, daß sich aus der Kombination von S<sup>(+)</sup>-Ketamin insbesondere mit Etomidat positive Synergieeffekte hinsichtlich der kardiovaskulären Stabilität als auch Kortisol synthese ergeben.

Unter Beachtung von Kontraindikationen (z.B. Nebennierenrinden-Insuffizienz) ist Etomidat in Kombination mit S<sup>(+)</sup>-Ketamin für eine total intravenöse Anästhesie bis zu 60 Minuten geeignet. Weitere Studien sind notwendig, um zu zeigen, inwiefern die Anwendung von Etomidat in Kombination mit S<sup>(+)</sup>-Ketamin oder mit kurzwirksamen Opioiden (Remifentanil) über einen längeren Zeitraum oder auch an kritisch kranken Patienten möglich ist.

**Literatur**

1. Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G, Hempelmann G: Untersuchungen mit S<sup>(+)</sup>-Ketamin an Probanden. Endokrine- und Kreislaufreaktionen, Aufwachverhalten und Traumerlebnisse. Anaesthesia 1992, 41: 588-596
2. Adams HA: Endokrine Reaktion nach S<sup>(+)</sup>-Ketamin. Anaesthesia 1997, 46 (Suppl 1: S30-S37)
3. Adams HA, Bauer R, Gebhard B, Menke W, Baltes-Götz B: TIVA mit S<sup>(+)</sup>-Ketamin in der orthopädischen Alterschirurgie: endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwachverhalten. Anaesthesia 1994, 43: 92-100
4. Adams HA, Beigl B, Schmitz CS, Baltes-Götz B: Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in der Alterschirurgie. S<sup>(+)</sup>-Ketamin versus Alfentanil. Anaesthesia 1995, 44 (Suppl 3): S540-S548

## Klinische Anästhesie

5. Boyle WA, White PF, Rendig SV: Negative inotropic effects of propofol versus etomidate and thiopental on rabbit papillary muscle. *Anesth Analg* 1989, 68: S35
6. Cockshott ID: Propofol (Diprivan) pharmacokinetics and metabolism – an overview. *Postgrad Med J* 1985, 61 (Suppl 3): 45-50
7. Crozier TA, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D: TIVA mit Etomidat-Fentanyl versus Midazolam-Fentanyl. Der peroperative Stress der Koronarchirurgie überwindet die Cortisol synthesehemmung nach einer totalen intravenösen Anästhesie mit Etomidat-Fentanyl. *Anaesthesist* 1994, 43: 605-613
8. Crozier TA, Sumpf E: Der Einfluß einer totalen intravenösen Anästhesie mit S-(+)-Ketamin/Propofol auf hämodynamische, endokrine und metabolische Stressreaktionen im Vergleich zu Alfentanil/Propofol bei Laparotomien. *Anaesthesist* 1996, 45, 1015-1023
9. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J: Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987, 66: 1115-1120
10. Doenicke A, Kugler J, Penzel G, Laub M, Kalmar L, Killian I, Bezevcny H: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidat, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum. *Anaesthesist* 1973, 22: 353-356
11. Doenicke A, Angster R, Mayer M, Adams HA, Grillenberger G, Neubauer AE: Die Wirkung von S-(+)-Ketamin auf Katecholamine und Cortisol im Serum. Vergleich zu Ketamin-Razemat. *Anaesthesia* 1992, 41: 597-603
12. Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P: Ketamin-Racem oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. Die Einflüsse auf Vigilanz, Leistung und subjektives Befinden. *Anaesthesist* 1992, 41: 610-618
13. Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Harbauer K, Schubert S, Zaba Z: TIVA with etomidate in day-case surgery: is inhibition of cortisol secretion by etomidate a limiting factor? *Anesth Analg* 1999, 88: S9
14. Domino EF, Chodoff P, Corssen G: Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965, 6: 279-291
15. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS: Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985, 57: 156-159
16. Ebert TJ, Muzy M, Berens R et al.: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 76 (1992) 725-733
17. Engelhardt D, Doenicke A, Suttmann H, Kupper FJ, Braun S, Müller OA: Der Einfluß von Etomidat und Thiopental auf ACTH- und Cortisolspiegel im Serum. Eine prospektive kontrollierte Vergleichsuntersuchung an gesunden Probanden. *Anaesthesist* 1984, 33: 583-587
18. Fry DE, Griffiths H: The inhibition by etomidate of the 11 beta-hydroxylation of cortisol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984, 20: 625-629
19. Gooding JM, Corssen G: Effect of etomidate on cardiovascular system. *Anaesth Analg* 1977, 56: 717-719
20. Hempelmann G, Hempelmann W, Oster W, Piepenbrock S, Karliczek G: Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidat bei myokardial vorgeschädigten Patienten. *Anaesthesist* 1974, 23: 423-429
21. Hempelmann G, Oster W, Piepenbrock S, Karliczek G: Haemodynamic effects of etomidate - a new hypnotic in patients with myocardial insufficiency. In: Doenicke A (Hrsg.) Etomidate. *Anästhesiologie und Wiederbelebung* S. 72, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1977
22. Ivankovich AD, Miletich DJ, Reimann C, Albrecht AF, Zahed B: Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974, 53: 924-933
23. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM: Etomidate, R-(+)-ethyl-1-( $\alpha$ -methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung* 1971, 21: 1234-1243
24. Kenyon CJ, McNeil LM, Fraser R: Comparison of the effects of etomidate, thiopentone and propofol on cortisol synthesis. *Br J Anaesth* 1985, 57: 509-511
25. Kettler D, Sonntag H, Donath U, Regensburger D, Schenk HD: Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidat. *Anaesthesist* 1974, 23: 116-121
26. Lambert A, Mitchell R, Robertson WR: Effect of propofol, thiopentone and etomidate on adrenal steroidogenesis in vitro. *Br J Anaesth* 1985, 57: 505-508
27. Newman LH, McDonald JC, Wallace PGM, Ledingham IM: Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anesthesia* 1987, 42: 929-937
28. Oyama T, Matsumoto F, Kudo T: Effects of ketamine on adrenocortical function in man. *Anesth Analg* 1970, 49: 697-700
29. Pagel PS, Warltier DC: Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993, 78: 100-108
30. Takki S, Nikki P, Jäättelä A, Tammisto T: Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anaesth* 1972, 44: 1318-1322
31. Tarnow J, Heß W, Schmidt D, Eberlein HJ: Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin, Fentanyl. *Anaesthesist* 1979, 28: 9-19
32. Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, Beeckman CP, Hanegreets GH: Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth* 1987, 59, 1115-1120
33. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D: Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984, 310: 1415-1421
34. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ: Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985, 57: 197-203
35. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ: Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980, 52: 231-239
36. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine – it's pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982, 56: 119-136.

### Korrespondenzadresse:

Jens Thiemicke

Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Ernst-Grube-Straße 40 D-06097 Halle.