

Ropivacain (Naropin[®]) zur Epiduralanästhesie beim Hund

Susanne Flatzek



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin, Klinik für Kleintiere, Chirurgie
Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuerin: apl. Prof. Dr. Sabine Tacke

Ropivacain (Naropin®) zur Epiduralanästhesie beim Hund

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Susanne Flatzek
Tierärztin aus Bergisch Gladbach

Gießen 2014

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Professor Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

apl. Prof. Dr. Sabine Tacke

apl. Prof. Dr. Kornelia Ziegler

Tag der mündlichen Prüfung: 01.07.2014

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Selbständigkeitserklärung.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung und Fragestellung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Lokalanästhetika	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Chemische Struktur der Lokalanästhetika	3
2.1.3 Optische Isomere.....	4
2.1.4 Physikochemische Eigenschaften.....	5
2.1.4.1 Molekularmasse, pK _a -Wert, pH-Wert.....	6
2.1.4.2 Lipophilie.....	7
2.1.4.3 Wasserlöslichkeit	7
2.1.4.4 Proteinbindung.....	8
2.1.4.5 Besondere physikochemische Eigenschaften von Enantiomeren.....	8
2.1.5 Mechanismus der Nervenblockade.....	9
2.1.6 Ropivacain	11
2.1.6.1 Pharmakokinetik	11
2.1.6.1.1 Absorption, Verteilung.....	11
2.1.6.1.2 Plasmakonzentration	12
2.1.6.1.3 Metabolisierung und Ausscheidung	12
2.1.6.2 Pharmakodynamik	14
2.1.6.2.1 Vaskulärer Effekt.....	14
2.1.6.2.2 Sensorische und motorische Blockade	14
2.1.6.2.3 Toxizität von Ropivacain	18

Inhaltsverzeichnis

2.1.6.2.3.1	Kardiotoxizität	18
2.1.6.2.3.2	Neurotoxizität.....	21
2.1.6.2.3.3	Therapeutische Breite.....	22
2.1.6.2.4	Wirkung auf Leber und Niere	23
2.1.6.2.5	Wirkung auf die Plättchenfunktion.....	23
2.1.6.2.6	Beeinflussung der Blutgase und des pH-Wertes	23
2.2	Epiduralanästhesie	23
2.2.1	Definition.....	23
2.2.2	Indikationen und Kontraindikationen	24
2.3	Sevofluran.....	24
2.4	I-Methadon	25
2.5	Diazepam.....	26
2.6	Propofol	27
3	Eigene Untersuchungen	29
3.1	Material und Methode	29
3.1.1	Untersuchte Hunde	29
3.1.2	Untersuchte Parameter und Messmethoden	33
3.1.2.1	Herz-Kreislauf	33
3.1.2.2	Atmung	33
3.1.2.3	Körperinnentemperatur	34
3.1.2.4	Sensorische und motorische Blockade	34
3.1.2.5	Laboruntersuchungen	35
3.1.2.5.1	Hämatologie.....	35
3.1.2.5.2	Gesamteiweiß, Albumin, Enzyme, Plasma Biochemie.....	36
3.1.2.5.2.1	Gesamteiweiß.....	36
3.1.2.5.2.2	Albumin.....	36

Inhaltsverzeichnis

3.1.2.5.2.3	Enzyme	37
3.1.2.5.2.4	Plasma-Biochemie	38
3.1.2.5.3	Phosphor und Magnesium	39
3.1.2.5.4	Natrium, Kalium, Chlorid und Kalzium	39
3.1.2.5.5	Säure-Basen-Haushalt.....	39
3.1.3	Untersuchungsablauf, Untersuchungsgruppen und Messzeitpunkte	40
3.1.3.1	Untersuchungsablauf	40
3.1.3.2	Untersuchungsgruppen.....	42
3.1.3.3	Messzeitpunkte	43
3.1.3.4	Nebenwirkungen, postoperative Komplikationen	46
3.1.4	Datenerfassung, statistische Auswertung und grafische Darstellung.....	46
3.1.4.1	Datenerfassung.....	46
3.1.4.2	Statistische Auswertung und grafische Darstellung	46
3.2	Ergebnisse	48
3.2.1	Herz-Kreislauf	48
3.2.1.1	Herzfrequenz	48
3.2.1.2	Blutdruck.....	48
3.2.1.2.1	Systolischer Blutdruck.....	48
3.2.1.2.2	Diastolischer Blutdruck	53
3.2.2	Arterielle Sauerstoffsättigung	53
3.2.3	Atmung	58
3.2.4	Körperinnentemperatur	58
3.2.5	Intraoperativer Bedarf des volatilen Anästhetikums	63
3.2.6	Sensorische und motorische Blockade	66

Inhaltsverzeichnis

3.2.6.1	Ausfall des Patellarsehnenreflexes	66
3.2.6.2	Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes	68
3.2.6.3	Ausfall des Flexorreflexes	70
3.2.6.4	Ausfall des Analreflexes.....	72
3.2.6.5	Ausfall des Schmerzempfindens.....	73
3.2.7	Einsetzen der Reflexe.....	75
3.2.7.1	Einsetzen des Patellarsehnenreflexes	75
3.2.7.2	Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes	76
3.2.7.3	Einsetzen des Flexorreflexes	78
3.2.7.4	Einsetzen des Analreflexes.....	79
3.2.7.5	Einsetzen des Schmerzempfindens.....	81
3.2.7.6	Stehen p.OP	83
3.2.8	Hämatologie.....	85
3.2.8.1	Erythrozytenzahl (Ery)	85
3.2.8.2	Hämatokrit (Htk).....	85
3.2.8.3	Hämoglobingehalt der Erythrozyten (Hb).....	89
3.2.8.4	Thrombozyten (PLT).....	89
3.2.9	Leukozytenzahl (Leuko).....	93
3.2.10	Gesamteiweiß (Pro-T), Albumin (Alb)	93
3.2.11	Enzyme.....	99
3.2.12	Aspartat-Amino-Transferase (AST).....	99
3.2.12.1	Alanin-Amino-Transferase (ALT)	99
3.2.12.2	Alkalische Phosphatase (ALP).....	100
3.2.12.3	Alpha-Amylase (α -Amyl).....	101
3.2.12.4	Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)	102
3.2.12.5	Glutamat-Dehydrogenase (GLDH).....	103

Inhaltsverzeichnis

3.2.12.6	Kreatinphosphokinase (CPK).....	104
3.2.12.7	Laktatdehydrogenase (LDH).....	105
3.2.13	Plasma Biochemie	106
3.2.13.1	Gesamtbilirubin (Bil-T), Blutglukose (Glu), Gesamtcholesterin (Chol-T), Triglyzeride (TG).....	106
3.2.13.2	Harnstoff (Urea), Kreatinin (Crea).....	111
3.2.14	Phosphor (IP), Magnesium (Mg).....	113
3.2.15	Kalium (K), Kalzium (Ca)	115
3.2.16	Natrium (Na), Chlorid (Cl)	117
3.2.17	Säure-Basen-Haushalt.....	119
3.2.17.1	Blut pH (venös) (pH)	119
3.2.17.2	Sauerstoffsättigung (venös) (SO ₂)	120
3.2.17.3	Sauerstoffpartialdruck (venös) (pO ₂).....	121
3.2.17.4	Kohlendioxidpartialdruck (venös) pCO ₂	122
3.2.17.5	Basenabweichung Blut	123
3.2.17.6	Bikarbonat.....	124
4	Diskussion	126
4.1	Herz-Kreislaufsystem.....	126
4.1.1	Herzfrequenz, Herzrhythmus und Blutdruck	126
4.1.2	Atemfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung	128
4.1.3	Körperinnentemperatur	130
4.1.4	Intraoperativer Bedarf des volatilen Anästhetikums	131
4.1.5	Sensorische und motorische Blockade	131
4.1.6	Leber.....	133
4.1.7	Niere	133
4.1.8	Wasserhaushalt	134

Inhaltsverzeichnis

4.1.9	Elektrolyte	134
4.1.10	Leukozyten, Gesamtcholesterin und Triglyzeride	134
4.1.11	Kreatinkinase	135
4.1.12	Blutglukose	136
4.1.13	Blutgase	136
5	Klinische Schlussbetrachtung	138
6	Zusammenfassung	139
7	Summary	143
8	Literaturverzeichnis.....	147
9	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....	171
9.1	Verzeichnis der Tablellen.....	171
9.2	Verzeichnis der Abbildungen	173
	Danksagung	175

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
Alb	Albumin
ALT	Alanin-Amino-Transferase
α -Amy	Alpha-Amylase
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartat-Amino-Transferase
BB	Hämatologie
BE	Basenabweichung
BEEC	Bikarbonatkonzentration
BGA	Blutgasanalyse
Bil-T	Gesamtbilirubin
BPA	Blutchemischen Parameter
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
Chol-T	Gesamtcholesterin
Cl ⁻	Chlorid
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CO ₂	Kohlendioxid
CPK	Kreatinphosphokinase
Crea	Kreatinin
EDA	Epiduralanästhesie
EKG	Elektrokardiogramm
Ery	Erythrozyten
EtCO ₂	Endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt
EtO ₂	Endexpiratorischer Sauerstoffgehalt

Abkürzungsverzeichnis

FiCO ₂	Inspiratorischer Kohlendioxidgehalt
FiN	Inspiratorische Narkosegaskonzentration
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffgehalt
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Glu	Glukose
g/dl	Gramm pro Deziliter
g/l	Gramm pro Liter
g/mol	Gramm pro Mol
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
h.s.	hoch signifikant
Htk	Hämatokrit
IP	anorganisches Phosphor
Intra OP	intra operationem
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
KT	Körperinnentemperatur
LA	Lokalanästhetikum
LDH	Laktatdehydrogenase
Leuko	Leukozyten
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
Me	Methylgruppe

Abkürzungsverzeichnis

MG	Molekularmasse
Mg	Magnesium
mg/kg KM	Milligramm pro Kilogramm Körpermasse
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
Min	Minute
ml	Milliliter
ml/kg KM	Milliliter pro Kilogramm Körpermasse
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
$\mu\text{mol/l}$	Mikromol pro Liter
n	Stichprobenumfang
Na^+	Natrium
NADH	Nikotinamidadenindinucleotid
NIBD	Nichtinvasiver Blutdruck
NIBDdia	diastolischer, nichtinvasiver Blutdruck
NIBDsys	systolischer, nichtinvasiver Blutdruck
n.s.	nicht signifikant
O_2	Sauerstoff
PaO_2	arterielle Sauerstoffkonzentration
PaCO_2	arteriellen Kohlendioxidkonzentration
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
PF	Pulsfrequenz
pH	Blut-pH
pK_a	Blut- pK_a
PLT	Thrombozyten

Abkürzungsverzeichnis

pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
post OP	post operationem
PPB	Plasmaproteinbindung
prä OP	prä operationem
Prot	Gesamteiweiß
Q	Quartil
s	Standardabweichung
s.	signifikant
s.s.	schwach signifikant
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SF	Streufaktor
SO ₂ %	Sauerstoffsättigung
SSL	Scheitel-Steiss-Länge
s: \sqrt{n}	Standardfehler
s:x	Variationskoeffizient
t _{1/2}	Eliminationshalbwertszeit
TG	Triglyzeride
U/l	Units pro Liter
Urea	Harnstoff
VK	Verteilungskoeffizient
Vol%	Volumenprozent
\bar{x}	Mittelwert
$\bar{\bar{x}}$	Mean
x _{Max}	Maximum
x _{Min}	Minimum
x _g	geometrischer Mittelwert
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung und Fragestellung

Die Epiduralanästhesie (EDA) wurde erstmals 1901 beim Hund durchgeführt (KLIDE und SOMA 1968). Seitdem unterliegt die Häufigkeit der Nutzung dieser Anästhesietechnik starken Schwankungen. Die EDA ist dennoch die am häufigsten eingesetzte Regionalanästhesie beim Kleintier, geeignet für alle chirurgischen Eingriffe kaudal des Nabels (SKARDA 1996). Der Vorteil der Kombination einer Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie liegt in verschiedenen Punkten. Die präoperativ durchgeführte Epiduralanästhesie reduziert durch die Schmerzausschaltung im Blockadegebiet die intraoperative Stressreaktion und vermindert dadurch die Ausschüttung endogener Katecholamine und die Bildung freier Fettsäuren. Die EDA erhöht die postoperative Analgesie und trägt durch Sympathikusblockade zur Verminderung des postoperativen Kältezitterns bei. Die Reduktion des Kältezitterns in der Aufwachphase verkleinert wiederum den postoperativen Sauerstoffverbrauch, der, vor allem bei kardialen Risikopatienten, zur arteriellen Hypoxie führen kann (HEINRICHS und WEILER 1993).

Mit Ropivacain steht erstmal das reine (S)-Enantiomer eines Lokalanästhetikums zum routinemäßigen, klinischen Einsatz zur Verfügung. Ropivacain weist im Vergleich mit verschiedenen Langzeitlokanästhetika ähnliche analgetische Wirkung aber geringere motorische Blockade und geringere kardiotoxische Nebenwirkungen auf. Die Sicherheitspanne bis zum Auftreten neurotoxischer und kardiotoxischer Nebenwirkungen ist ebenfalls größer (MORTON 1997).

Die vorliegende Arbeit soll die Eignung von Ropivacain zur Epiduralanästhesie beim Hund prüfen. Besondere Berücksichtigung sollen dabei folgende Punkte finden:

1. Der Einfluss der Epiduralanästhesie mit Ropivacain, in unterschiedlichen Dosierungen auf das Herz-Kreislauf-System. Besonders berücksichtigt werden die Herzfrequenz, der nichtinvasive systolische und diastolische Blutdruck und die periphere Sauerstoffsättigung.

2. Wie verhält sich der intraoperative Narkosegasverbrauch bei den Gruppen mit Epiduralanästhesie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Epiduralanästhesie?
3. Übt Ropivacain einen Einfluss auf die intra- und postoperative Leber- und Nierenfunktion aus und treten Veränderungen entsprechender Laborparameter insbesondere im Vergleich mit der Kontrollgruppe auf?
4. Sind Abweichungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt im Vergleich der Gruppen mit Epiduralanästhesie untereinander und im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten?
5. Wie verläuft die Aufwachphase und in welchem Zeitraum erlangen die Hunde das Stehvermögen wieder?

2 Literaturübersicht

2.1 Lokalanästhetika

2.1.1 Definition

Lokalanästhetika unterbrechen, partiell oder vollständig, reversibel und örtlich begrenzt die Erregungsleitung afferenter Nerven (BENZER et al. 1982, MARKHAM und FAULDS 1996). Sie verhindern die Schmerzweiterleitung ohne das Bewusstsein auszuschalten (BÜSCHEL und RUMMEL 1996).

2.1.2 Chemische Struktur der Lokalanästhetika

Lokalanästhetika (LA) sind schlecht wasserlösliche, schwach basische, aromatische Aminoamide oder Aminoester. Die klinisch eingesetzten Lokalanästhetika des Aminoamid- und des Aminoestertyps zeigen einen gemeinsamen Grundaufbau. Sie setzen sich aus aromatischen Ringstrukturen und tertiären Aminen, verbunden über kurze Hydrokarbonketten zusammen (SMITH 1994, SIDEBOTHAM und SCHUG 1997). Durch ihren Aufbau sind Lokalanästhetika aliphatische Substanzen, das heißt sie sind lipid- und wasserlöslich. Die aromatische Gruppe ist für die lipophilen Eigenschaften verantwortlich und trägt dazu bei, dass Lokalanästhetika durch die aus Phospholipiden zusammengesetzten Nervenzellmembranen an ihren Wirkort gelangen (BENZER et al. 1982). Das tertiäre Amin beeinflusst die hydrophilen Eigenschaften des Lokalanästhetikums und ist von Bedeutung bei der Blockade der Reizleitung des Nervens (LARSEN 2001a).

Die Verbindung der Zwischenkette mit der aromatischen Gruppe erfolgt bei den Aminoamiden über Bindungen des Amidtyps (-NHC-) und bei den Aminoester über Bindungen des Estertyps (-COO-) (COVINO 1972, LIPFERT 1995). Kokain, ein Aminoester und Abkömmling der Benzoesäure, wurde 1884 von Koller als erstes Lokalanästhetika zur Hornhautanästhesie eingesetzt (COVINO 1986). Andere Lokalanästhetika vom Estertyp sind Procain, Tetracain, Benzocain und Chlorprocain. Zu den Aminoamiden gehören Prilocain, Etidocain, Lidocain, Mepivacain und Bupivacain. Heute sind für die Lokalanästhesie von den Aminoamiden vor allem Lidocain, Mepivacain und Bupivacain von Bedeutung

(COVINO 1986, LARSEN 2001a). 1996 wurde das Aminoamid Ropivacain für die klinische Anwendung zugelassen (RANDALL und CARPENTER 1996, RUETSCH et al. 2001).

Die Strukturformel der eng verwandten Lokalanästhetika Mepivacain, Bupivacain und Ropivacain sind in Abbildung 1 dargestellt. Die drei Substanzen unterscheiden sich lediglich in der Seitenkette der Aminogruppe (NIESEL et al. 1990a, NIESEL et al. 1990b, WAHEDI et al. 1990a, NIESEL et al. 1993, WAHEDI et al. 1996). Mepivacain besitzt eine Methylgruppe als Substituenten am Stickstoffatom des Piperidinrings, Ropivacain eine Propyl- und Bupivacain eine Butylgruppe als Alkylrest (WULF 1997, SZTARK et al. 1998). Der unterschiedliche strukturelle Aufbau der verschiedenen Lokalanästhetika beeinflusst ihre physiko-chemischen und pharmakologischen Eigenschaften (BENZER et al. 1982).

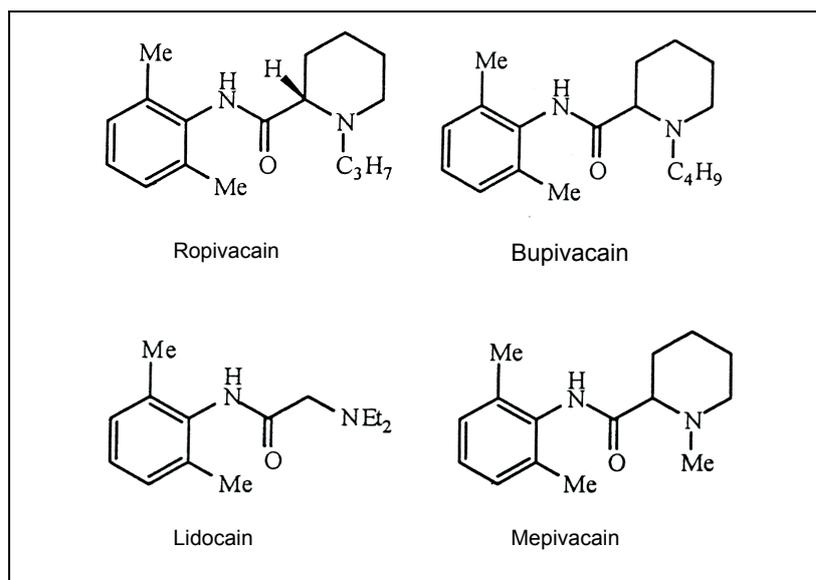


Abbildung 1: Strukturformeln von Ropivacain, Bupivacain, Lidocain und Mepivacain mit Methylgruppe (Me) (nach RUETSCH et al. 2001).

2.1.3 Optische Isomere

Ropivacain, Bupivacain, Mepivacain und Lidocain sind chirale Moleküle, das heißt sie besitzen asymmetrische Kohlenstoffatome (MCCLURE 1996). An diesen Kohlenstoffatomen sind vier verschiedenen Liganden gebunden. Es existiert keine Symmetrieebene, an der die eine Hälfte des chiralen Moleküls in die andere überführt werden kann (DE JONG 1995, SIDEBOTHAM und SCHUG 1997). Moleküle mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom werden als

Enantiomere bezeichnet. Es liegen zwei gleichartig aufgebaute Moleküle vor, die sich wie Bild und Spiegelbild oder wie die rechte zur linken Hand zueinander verhalten (KRIEG 1999, WACHTER und HAUSER 2002).

Enantiomere besitzen identische physikalische und chemische Eigenschaften. Ausgenommen davon ist das Verhalten gegenüber polarisierendem Licht. Tritt linear polarisiertes Licht durch die Lösung des Enantiomers, wird die Polarisationssebene des Lichtes gedreht. Entsprechend der Drehung des Lichtes mit oder gegen den Uhrzeigersinn, wird die Verbindung durch (+) für rechtsdrehend oder (-) für linksdrehend vor dem Namen gekennzeichnet. Aufgrund ihres Verhaltens gegenüber polarisiertem Licht werden Enantiomere auch als optische Isomere oder optische Antipoden bezeichnet. Die äquimolare Mischung beider Enantiomere dreht die Polarisationssebene des Lichtes nicht und wird *Razemat* genannt (MORTIMER 1996). Für die Nomenklatur der Verbindung entwickelten CAHN, INGOLD und PRELOG das *RS-System* (PRELOG 1976, SIDEBOTHAM und SCHUG 1997, WALTER und FRANCKE 1998). R steht für *rectus* (rechts) und S für *sinister* (links). Die Festlegung der Konfiguration erfolgt nach der Anordnung der Substituenten in abnehmender Priorität. Ist die Anordnung der Substituenten in abnehmender Priorität im Uhrzeigersinn, wird dem asymmetrisch substituierten C-Atom die (R)-Konfiguration zugewiesen. Bei Anordnung gegen den Uhrzeigersinn liegt die (S)-Konfiguration vor (MORTIMER 1996).

Im Gegensatz zu Mepivacain und Bupivacain, die als *Razemat* vorliegen, enthält das Handelspräparat des Lokalanästhetikums Ropivacain nur (S)-Enantiomere (MCCLURE 1996, SIDEBOTHAM und SCHUG 1997, WULF 1997, SZTARK et al. 1998, EKATODRAMIS und BERGEAT 2001).

2.1.4 Physikochemische Eigenschaften

Die Eigenschaften des Lokalanästhetikums werden durch die verschiedenen physikalischen und chemischen Faktoren wie Molekularmasse, Ionisationsgrad, Lipophilie, Proteinbindung und Wasserlöslichkeit geprägt. Sie beeinflussen die Pharmakologie und damit die für den klinischen Einsatz wichtigen Komponenten wie Wirkstärke, Wirkungseintritt und Wirkdauer. Geringe Differenzen in der Struktur der Lokalanästhetika ziehen entscheidende Veränderungen der

physikochemischen Eigenschaften nach sich (COVINO 1986). Die verschiedenen physikochemischen Daten von Lidocain, Mepivacain, Ropivacain und Bupivacain sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1:

Physikochemische Daten von Lokalanästhetika (nach LIPFERT 1995)

Angegeben sind die Molekularmasse (MG) in g/mol, der pK_a -Wert, der Verteilungskoeffizient (VK) und die Plasmaproteinbindung (PPB) von Lidocain, Mepivacain, Ropivacain und Bupivacain.

LA	MG (g/mol)	pK_a (bei 25°C)	VK	PPB (%)
Lidocain	234	7.91	2.90*	64.00
Mepivacain	246	7.76	0.80*	77.50
Ropivacain	274	8.07	9.00*	92.00
Bupivacain	288	8.16	27.00*	95.00

* in n-Oktanol und Phosphat-Puffer (pH 7,4 bei 25°C)

2.1.4.1 Molekularmasse, pK_a -Wert, pH-Wert

Die Molekularmasse (Tabelle 1) kann die Zeit bis zum Wirkungseintritt beeinflussen. Unterschiede in der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts der verschiedenen Lokalanästhetika lassen sich aber, aufgrund der geringen Differenz, nicht allein auf die Molekularmasse zurückführen (LIPFERT 1995). Für die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts sind der Konzentrationsgradient und der pK_a -Wert des Lokalanästhetikums von größerer Bedeutung (COVINO 1986, MCELLISTREM et al. 1993).

Das Lokalanästhetikum liegt in Lösung sowohl als geladenes, quartäres Ammonium-Kation als auch als neutrale Aminobase vor (LARSEN 2001a). Der pK_a -Wert des Lokalanästhetikums bestimmt in Abhängigkeit von pH-Wert das Verhältnis von Kation zu Base (LIPFERT 1995).

Da der pK_a -Wert der meisten Lokalanästhetika zwischen 7.5 und 9.0 liegt und der physiologische pH-Wert des Gewebes 7.4 beträgt, überwiegt entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung sowohl in der Lösung des Handelspräparates als auch im Körper der Anteil der geladenen, wasserlöslichen Kationen (SMITH 1994, LARSEN 2001a).

Die Base ist in der Lage durch die polare Lipidmembran der Nervenzelle zu diffundieren und damit an den Wirkort zu gelangen, während das Kation die aktive, blockierende Form des Lokalanästhetikums darstellt. Daher ist der pK_a -Wert des Lokalanästhetikums, als wichtigster Faktor neben dem Konzentrationsgradienten, für die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts verantwortlich. Liegt der pK_a -Wert nahe des physiologischen pH-Wertes, nehmen der Anteil der diffusionsfähigen Basen und die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts zu (COVINO 1986, HAEVNER 1996, TETZLAFF 2000, WANG et al. 2001).

2.1.4.2 Lipophilie

Die Lipophilie beschreibt die Affinität des Pharmakons zum lipid- bzw. fettreichen Gewebe (LIPFERT 1995). Da das Neurolemm, die Membran, die das erregungsleitende Axon umgibt, aus einer Doppelschicht von Phospholipiden aufgebaut ist, sind Substanzen mit hoher Lipidlöslichkeit leichter in der Lage die Nervenmembran zu penetrieren (HAEVNER 1996). Die Lipidlöslichkeit steht daher in direktem Verhältnis zur Wirkstärke der Substanz (STRICHARTZ et al. 1990, SMITH 1994).

Neben der Wirkstärke beeinflusst die Lipophilie die Toxizität des Lokalanästhetikums. Lokalanästhetika verhindern wahrscheinlich mit demselben Mechanismus, mit dem sie periphere Nervenblockaden bewirken, zentral die Reizweiterleitung und verursachen so die Symptome der zentralnervösen Intoxikation (HAEVNER 1996). Dementsprechend gilt, dass je stärker die anästhetische Wirksamkeit des Lokalanästhetikums, desto ausgeprägter die toxische Wirkung auf das Gehirn (TETZLAFF 2000).

2.1.4.3 Wasserlöslichkeit

Die Wasserlöslichkeit steigt mit abnehmender Lipophilie und zunehmendem Ionisationsgrad des Lokalanästhetikums (LIPFERT 1995). In der Regel sind Lokalanästhetika schwache Basen, die in Wasser schwer löslich und nicht stabil sind. Damit das Lokalanästhetikum als klinisch verwendbare Injektionslösung zur Verfügung steht, liegt es als wasserlösliches, saures Hydrochlorid- oder Hydrocarbon-Salz vor. Der pH-Wert der Lokalanästhetika ist aus diesem Grund

zwischen 4.0 bis 6.0 eingestellt (BENZER et al. 1982, WANG et al. 2001). Im alkalischen Milieu nimmt die Löslichkeit der Lokalanästhetika ab (LIPFERT 1995).

2.1.4.4 Proteinbindung

Die Lokalanästhetika werden, in unterschiedlicher Ausprägung, reversibel an Plasmaproteine gebunden (FICHTEL et al. 1996). Der pH-Wert, dem das Lokalanästhetikum ausgesetzt ist, beeinflusst die Bindung der Lokalanästhetika an Plasmaproteine. Bei Zunahme des pH-Werts und daraus resultierender Erhöhung des nicht ionisierten, freien Basenanteils steigt die Proteinbindung, bei Azidose fällt sie (LIPFERT 1995).

Die Proteinbindung hat Einfluss auf die Wirkdauer, Pharmakokinetik und Toxizität des Lokalanästhetikums. Die Blockadedauer nimmt mit steigender Eiweißbindung zu. Substanzen mit hoher Proteinbindung haften an perineuralen Eiweiß- und Fettstrukturen und stehen so über längere Zeit am Wirkort in der Nervenmembran zur Verfügung (LIPFERT 1995, TETZLAFF 2000). Gleichzeitig verlängert sich die Zeitspanne bis zum Eintritt der Blockade, weil das Pharmakon auf dem Weg vom Injektions- zum Wirkort an eiweißreichen Strukturen haften bleibt (COVINO 1986).

Durch die reversible Bindung an Gewebsproteine werden Lokalanästhetika mit hoher Eiweißbindung langsamer ins Blut aufgenommen und nur verzögert aus dem Körper eliminiert. Parallel dazu ist nur der im Plasma freie, ungebundene Anteil des Pharmakons systemisch und toxisch wirksam. Dem zu Folge sind Lokalanästhetika mit hoher Proteinbindung weniger toxisch. Die Bindungskapazität an Plasmaproteine ist allerdings begrenzt, so dass höhere Dosen mit mehr freier Substanz im Plasma und größerem toxischen Potential einhergehen (TUCKER 1986, LARSEN 2001a).

2.1.4.5 Besondere physikochemische Eigenschaften von Enantiomeren

In der Anästhesie wird eine Vielzahl von Razematen eingesetzt (NIESEL et al. 1990a). Die Unterschiede in der dreidimensionalen Struktur der Enantiomere haben unterschiedliche Wirkungen am Wirkort zur Folge (DE JONG 1995, MCCLURE 1996).

Von Bedeutung ist bei der Bindung an Rezeptoren mit stereoselektiven Eigenschaften die dreidimensionale Struktur des Liganden. Während ein Enantiomer nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip intrinsische Aktivität am Rezeptor entwickelt, kann das spiegelbildliche Enantiomer entgegengesetzt pharmakodynamische Effekte verursachen. Dadurch kann der Einsatz der entsprechenden Enantiomeren Auftreten und Ausprägung von Nebenwirkungen des Lokalanästhetikums senken, bei gleichzeitiger Erhaltung der erwünschten Blockade (WULF 1997, WACHTER und HAUSER 2002).

2.1.5 Mechanismus der Nervenblockade

An der semipermeablen Membran aller Nervenzellen wird durch die ungleiche Verteilung von Ionen im Extra- und Intrazellularraum ein elektrisches Potential aufgebaut. Dies ist die Voraussetzung für die Entstehung und Weiterleitung eines elektrischen Impulses, des Aktionspotentials, entlang der Nervenmembran (HODGIN und KATZ 1994).

Lokalanästhetika blockieren reversibel die in der Wand des Neurons lokalisierten Natriumkanäle und führen zu einem Nichtdepolarisationsblock (LIPFERT 1995, LIU et al. 2000).

Die Moleküle des Lokalanästhetikums durchdringen, nach perineuraler Applikation, in Form der freien, neutralen Base die Nervenmembran und wandeln sich intrazellulär aufgrund des niedrigen pH-Wertes in die kationische Form um. Als Kation gelangen sie von der Innenseite der Membran an den Wirkort im Natriumkanal. Zusätzlich gelangen lipophile Lokalanästhetika als neutrale Base direkt von der Nervenmembran aus an den Rezeptor im Bereich des Natriumkanals (CHERNOFF und STRICHARTZ 1990, BRÄU et al. 1995, ODA et al. 2000).

Motorische und sensorische Nervenfasern werden in unterschiedlicher Ausprägung von Lokalanästhetika blockiert. Dies führt zur Differentialblockade. Hierbei kommt es zur Unterbrechung der Impulsleitung sensorischer Fasern während die Impulsleitung motorischer Fasern erhalten bleibt oder nur im geringeren Ausmaß beeinflusst wird. Verschiedene Faktoren scheinen zur Differentialblockade beizutragen (COVINO 1986, WILDSMITH et al. 1987, JAFFE und ROWE 1996, REID 1998).

Von Bedeutung für die Differentialblockade sind der Kanalzustand (geöffnet oder geschlossen) (CHERNOFF und STRICHARTZ 1990), die Entladungsfrequenz der Nervenfasern (RAYMOND und STRICHARTZ 1989, BUTTERWORTH und STRICHARTZ 1990, HAEVNER 1996, BRÄU et al. 1998), der Faserdurchmesser, der internoduläre Abstand und die Expositionsstrecke (BENZER et al. 1982, RAYMOND und STRICHARTZ 1989, DE JONG 1994). Weiterhin spielen die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften der Lokalanästhetika eine wichtige Rolle (LEE et al. 1989).

Neben den Na⁺-Kanälen, können auch K⁺-Kanäle durch Lokalanästhetika blockiert werden. Die Blockade des K⁺-Kanal scheint ein Faktor der Unterbrechung der Schmerzleitung durch Lokalanästhetika zu sein. (OLSCHEWSKI et al. 1998). Sie kann zur Verstärkung der neuronalen Blockade, vor allem dünner Nervenfasern, und damit zur Differentialblockade, beitragen (BRÄU et al. 1995, RAYMOND und GISSEN 1987).

2.1.6 Ropivacain

Ropivacain ist seit 1996 mit dem Handelsnamen Naropin^{®1} zur klinischen Anwendung beim Menschen in Deutschland zugelassen. Naropin[®] enthält fast ausschließlich das S-Enantiomer des Lokalanästhetikums (MCCLURE 1996, SIDEBOTHAM und SCHUG 1997, SZTARK et al. 1998).

Die physikochemischen Daten von Ropivacain im Vergleich zu Lidocain, Mepivacain und Bupivacain sind in Tabelle 1 dargestellt.

2.1.6.1 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ropivacain und Bupivacain beim Hund sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2:

Pharmakokinetische Daten von Ropivacain und Bupivacain nach intravenöser Infusion und epiduraler Injektion beim Hund (nach ARTHUR et al. 1988).

Angegeben sind die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), die totale Körperclearance (Clearance) und die maximale arterielle Plasmakonzentration (C_{max}).

Intravenöse Injektion	ROPIVACAIN 3.0 mg/kgKM	BUPICAVAIN 3.4 mg/kgKM
$t_{1/2}$ (min)	25.9	39.1
Clearance (ml/min/kg)	41.1	32.3
C_{max} (µg/ml)	2.4	3.4
Epidurale Injektion 3 ml	ROPIVACAIN 0.75%	BUPICAVAIN 0.75%
$t_{1/2}$ (min)	201	168
Clearance (ml/min/kg)	25.3	35.5
C_{max} (µg/ml)	0.50	0.36

2.1.6.1.1 Absorption, Verteilung

Für Ropivacain gilt wie für andere Lokalanästhetika, je höher die Dosis, umso höher die Absorption und Plasmakonzentration. Die Körpermasse scheint dies

¹ Naropin[®], ASTRA GmbH, Wedel

nicht signifikant zu verändern. Variation der Konzentration und des Volumens bei gleicher Gesamtdosis beeinflusst die maximale Plasmakonzentration kaum (SMITH 1994). Die Absorption erfolgt rascher in gut durchblutetem Gewebe, wie aus dem Epiduralraum (MCCLELLAN und FAULDS 2000).

Lokalanästhetika des Amidtyps, wie Ropivacain, durchlaufen nach intravenöser Injektion eine biphasische Umverteilung. In der ersten Phase kommt es zum raschen Abfall der Plasmakonzentration (α -Phase), während der die Lokalanästhetika in gut durchblutete Gewebe (Herz, Lunge, Leber, Nieren, Gehirn) rasch absorbiert werden, um dann in der zweiten Phase (β -Phase) langsam in Fett und Muskel aufgenommen zu werden (FELDMAN et al. 1997b, OWEN und DEAN 2000).

Das Verteilungsvolumen von Ropivacain und Bupivacain ist nur für den Menschen bestimmt und liegt für Ropivacain, abhängig von der Studie, zwischen 42 und 59 Litern und für Bupivacain bei 73 Litern (MORRISON et al. 1994, ARDVIDSSON et al. 1995, WANG et al. 2001).

2.1.6.1.2 Plasmakonzentration

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) ist abhängig von Dosis, Volumen und Ort der Injektion. Sie ist in Studien an Hunden nach intravenöser Injektion für Bupivacain höher als für Ropivacain. Umgekehrte Ergebnisse ergeben die epidurale Injektion. Hier ist C_{max} aufgrund der geringeren Lipophilie und des geringeren Verteilungsvolumens für Ropivacain höher als für Bupivacain (ARTHUR et al. 1988, TUCKER 1994, EMANUELSSON et al. 1995).

Nach epiduraler Injektion oder Infusion von Ropivacain bei Menschen und Hund steigt die maximale Plasmakonzentration proportional zur verabreichten Dosis. Ropivacain zeigt demnach eine dosisabhängige Kinetik, bei der die Plasmakonzentration innerhalb eines bekannten Bereiches voraussagbar ist (ARTHUR et al. 1988, KATZ et al. 1990, EMANUELSSON et al. 1995).

2.1.6.1.3 Metabolisierung und Ausscheidung

Ropivacain wird sowohl vom Mensch als auch vom Tier fast vollständig metabolisiert (ARDVIDSSON et al. 1995). Nur 1% wird unverändert über die Niere ausgeschieden (HALLDIN et al. 1996, MCCLELLAN und FAULDS 2000).

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber und zum geringeren Teil in Niere und Darm (RUTTEN et al. 1990, OWEN und DEAN 2000). Die Metabolisierung ist daher, neben der Enzymaktivität, abhängig von der Leberdurchblutung (TUCKER 1994, SCOTT et al. 1997, OWEN und DEAN 2000). Die Ausscheidung der Metaboliten findet hauptsächlich (86%) über die Niere statt. Die Metaboliten werden meist in der hydrolysierten Form ausgeschieden (OWEN und DEAN 2000). Ropivacain wird durch zwei Isoenzyme des Enzyms Cytochrom P450, Cytochrom P1A2 und Cytochrom P3A4, in der Leber hydroxyliert und zum geringeren Teil dealkyliert (EKSTRÖM und GUNNARSSON 1996, ARLANDER et al. 1998, MCCLELLAN und FAULDS 2000). Die Metaboliten von Ropivacain sind in geringerem Maße lokalanästhetisch aktiv (OWEN und DEAN 2000). Das Isoenzym Cytochrom P3A4 ist außerdem von entscheidender Bedeutung bei der Oxidation von Medikamenten, wie Alfentanyl und Midazolam. Es dealkyliert Lidocain, Mepivacain und Bupivacain. Werden Medikamente, die der Metabolisierung von Cytochrom 3A4 unterliegen, in Kombination mit Ropivacain eingesetzt, können sie mit Ropivacain konkurrieren (ODA et al. 1995).

Die totale Körperclearance von Ropivacain ist nach der intravenösen Injektion beim Hund höher als von Bupivacain. Die höhere Clearance von Ropivacain nach intravenöser Injektion und die damit kürzere Eliminationszeit können, im Falle der versehentlichen intravaskulären Injektion, zur Minderung der Gefahr des Auftretens systemischer Nebenwirkungen beitragen (ARTHUR et al. 1988).

Das pharmakologische Profil nach epiduraler Injektion ist in human- und veterinärmedizinischen Studien für Ropivacain und Bupivacain gleich. Nach epiduraler Injektion verlängert sich für beide Lokalanästhetika die Eliminationshalbwertszeit und die totale Körperclearance im Vergleich zur intravenösen Injektion (ARTHUR et al. 1988, MCCLURE 1996, OWEN und DEAN 2000). Die Verlängerung der Halbwertszeit nach epiduraler Injektion kann Folge der Umverteilung der Lokalanästhetika in das epidurale Fettgewebe sein. Die Umverteilung in das epidurale Fettgewebe bedingt langsamere systemische Aufnahme und damit verlängerte Eliminationszeit (FELDMAN et al. 1997a).

2.1.6.2 Pharmakodynamik

2.1.6.2.1 Vaskulärer Effekt

Die epidurale Injektion von Ropivacain in einer Konzentration von 0.5% führt, im Gegensatz zu Bupivacain 0.5%, beim Menschen zur lokalen Vasokonstriktion (DAHL et al. 1990, JANSSON 2008). Untersuchung an spinalen Gefäßen des Hundes bestätigen die vasokonstriktorisches Eigenschaften von Ropivacain im Gegensatz zu den vasodilatativen Eigenschaften von Bupivacain während der zentralen Nervenblockade (IIDA et al. 1997). Der Mechanismus, der zur Änderung des Gefäßdurchmessers führt ist bisher unklar (DAHL et al. 1990, IIDA et al. 2001).

Damit tragen die vasokonstriktorisches Eigenschaften von Ropivacain, zumindest in niedrigen Konzentrationen, zur langen Wirkdauer bei der Blockade der nervalen Impulsleitung bei (MCCLELLAN und FAULDS 2000).

2.1.6.2.2 Sensorische und motorische Blockade

Von Bedeutung sind vor allem das Einsetzen, die Qualität und die Dauer der motorischen und sensorischen Blockade (MARKHAM und FAULDS 1996). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die motorische Blockade bei Ropivacain kürzer als bei Bupivacain ist. Die sensorische Blockade ist bei Ropivacain und Bupivacain gleich lang ausgeprägt oder aber kürzer bei Ropivacain (AKERMAN et al. 1988, FELDMAN und COVINO 1988, WAHEDI 1990b, FELDMAN et al. 1996, MCCLURE 1996).

Das Einsetzen der motorischen Blockade nach epiduraler Injektion von Ropivacain oder Bupivacain beim Hund ist unter anderem abhängig von der verwendeten Konzentration. Je niedriger die Konzentration umso später setzt die motorische Blockade ein (FELDMAN et al. 1996). Die Dauer der motorischen Blockade nimmt beim Hund dagegen mit steigender Konzentration zu. Zwischen den verschiedenen Lokalanästhetika gleicher Konzentration existieren dagegen kaum Unterschiede. (FELDMAN und COVINO 1988) (Tabelle 3). Die Ausprägung der motorsichen Blockade ist gleichfalls abhängig von der verwendeten Konzentration. Dabei verursachen Ropivacain 0.25% und Bupivacain 0.25% beim Hund keine komplette motorische Blockade, sondern lediglich Ataxie (FELDMAN

et al. 1986). Ropivacain 0.5% hat in geringerer Anzahl als Bupivacain 0.5% den kompletten motorischen Block zur Folge. In der Ropivacaingruppe entwickeln in einer frühen Studie von FELDMAN und COVINO (1988) 47% der Hunde und in der Bupivacaingruppe 70% der Hunde eine komplette motorische Blockade. In einer weiteren Studie zeigen 75% der Hunde in der Ropivacaingruppe und 100% der Hunde in der Bupivacaingruppe den vollständigen Verlust des Stehvermögens und damit den kompletten motorischen Block (FELDMAN et al. 1996). Konzentrationen von beiden Lokalanästhetika die über 0.5% liegen führen in allen Fällen zur motorischen Blockade (FELDMAN und COVINO 1988). LACASSIE und Mitarbeiter (2002) geben im Vergleich die Stärke der motorischen Blockade für Ropivacain mit 66% von Bupivacain an.

Tabelle 3:

Einsetzen und Dauer der motorischen Blockade nach Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Bupivacain, durchgeführt an Beageln (nach FELDMAN et al. 1996)

Dargestellt sind das Einsetzen, die Dauer und die Zeitspanne bis zur vollständigen Wiederherstellung der Motorik für Ropivacain und Bupivacain in unterschiedlichen Konzentrationen beim Hund. Angegeben ist der Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Anzahl wird als „n“ wiedergegeben.

LA	Einsetzen (Min)	Dauer (Min)	vollständige Wiederherstellung (Min)
Ropivacain 0.5%	5.0 \pm 2.0 (n=9)	69 \pm 35 (n=9)	136 \pm 35 (n=9)
Bupivacain 0.5%	3.2 \pm 2.0 (n=12)	81 \pm 42 (n=12)	193 \pm 58 (n=12)
Ropivacain 0.75%	2.9 \pm 0.8 (n=12)	133 \pm 32 (n=12)	210 \pm 32 (n=ohne Angabe)
Bupivacain 0.75%	2.2 \pm 0.9 (n=12)	198 \pm 44 (n=12)	306 \pm 34 (n=10)

Das Einsetzen der Blockade wird mit dem Auftreten motorischer Ausfälle gleichgesetzt. Die motorische Blockade ist beendet wenn das Tier sein Körpergewicht selbständig auf den Hintergliedmaßen tragen kann. Mit der Aufhebung der Ataxie nach dem Erlangen des Stehvermögens ist die vollständige Wiederherstellung abgeschlossen.

Das Einsetzen und die Dauer der sensorischen Blockade können beim Hund durch Kneifen mit der Arterienklemme in die Zehen der Hintergliedmaße, dem Perineum, der Flanke, dem kaudalen Rippenbogen oder durch Auslösen des Panniculusreflexes überprüft werden (FELDMAN et al. 1996, DUKE et al. 2000). Dabei dient der Panniculusreflex zur Beurteilung der entsprechenden Dermatomblockade (FELDMAN et al. 1996). FELDMAN und Mitarbeiter (1996) messen das Einsetzen und die Dauer der sensorischen Blockade bei Hunden anhand des Schmerzempfindens an den Zehen der Hintergliedmaße und der Dermatomblockade (Tabelle 4). Sie setzen Ropivacain und Bupivacain in der Konzentration von 0.5% und 0.75% ein. Im Vergleich der verschiedenen Lokalanästhetika und Konzentration zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dauer der sensorischen Blockade der verschiedenen Messpunkte. Der Ausfall des Panniculusreflexes tritt aber insgesamt schneller ein als der Ausfall des Schmerzempfindens an den Zehen der Hintergliedmaße. Im Hinblick auf das Schmerzempfinden an der Hintergliedmaße, kann nur in der Ropivacaingruppe 0.75% bei allen Tieren eine sensorische Blockade festgestellt werden. Die Dauer der Blockade des Schmerzempfindens an der Hintergliedmaße ist in der Konzentration von 0.5% in der Bupivacaingruppe länger als in der Ropivacaingruppe. Dagegen kann in der Konzentration von 0.75% kein Unterschied zwischen den verschiedenen Lokalanästhetika festgestellt werden. Bei der Dermatomblockade zeigt Bupivacain 0.75% die längste Blockadedauer aller Gruppen. DUKE und Mitarbeiter (2000) überprüfen das Schmerzempfinden zusätzlich an Perineum, Flanke und kaudalem Rippenbogen. Sie verwenden Ropivacain und Bupivacain in gleicher Konzentration wie FELDMAN und Mitarbeiter (1996). Die jeweiligen Konzentrationen werden in zwei unterschiedlichen Volumina injiziert (0.15 ml/kg und 0.22 ml/kg). In dieser Studie nimmt der Erfolg der Blockade und –höhe mit steigendem Injektionsvolumen und Konzentration zu. Keine der Gruppen zeigt Ausfall des Schmerzempfindens an allen Messpunkten. Die höchste Erfolgsrate findet sich bei Ropivacain und Bupivacain 0.75% mit einem Injektionsvolumen von 0.22 ml/kg. Dabei scheint die Dauer der Blockade für Ropivacain in der Regel kürzer als für Bupivacain zu sein.

Tabelle 4:

Einsetzen und Dauer der sensorischen Blockade bei Beageln mit Ropivacain und Bupivacain nach Epiduralanästhesie (FELDMAN et al. 1996)

Dargestellt sind die Zeit bis zum Einsetzen und die Dauer der sensorischen Blockade. Angegeben ist der Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Anzahl der Patienten wird mit „n“ wiedergegeben.

LA	Zehenkneifen		Dermatomblock	
	Einsetzen (Min)	Dauer (Min)	Einsetzen (Min)	Dauer (Min)
Ropivacain 0.5%	6.3 \pm 2.9 (n=6)	37 \pm 28 (n=6)	3.9 \pm 1.6 (n=11)	81 \pm 32 (n=11)
Bupivacain 0.5%	5.2 \pm 2.8 (n=11)	49 \pm 25 (n=11)	3.4 \pm 1.7 (n=10)	105 \pm 49 (n=10)
Ropivacain 0.75%	7.5 \pm 5.1 (n=12)	108 \pm 39 (n=12)	3.5 \pm 1.4 (n=11)	128 \pm 35 (n=11)
Bupivacain 0.75%	3.8 \pm 1.5 (n=8)	110 \pm 64 (n=8)	3.6 \pm 1.9 (n=11)	188 \pm 57 (n=10)

Auch bei der sensorischen Blockade hat die Konzentration des Lokalanästhetikums keinen Einfluss auf die Zeitspanne bis zum Einsatz, erhöht aber sowohl beim Hund als auch beim Menschen die Erfolgsrate und verlängert die Dauer der Blockade (CEDERHOLM et al. 1994, DUKE et al. 2000). Die Blockadehöhe wird durch die unterschiedlichen Konzentrationen ebenfalls nicht beeinflusst (BROCKWAY et al. 1991, CEDERHOLM et al. 1994).

In humanmedizinischen Untersuchungen zeigt Ropivacain eine ausgeprägtere Differentialblockade mit längerer sensorischer Blockade im Vergleich zur motorischen Blockade (CARPENTER et al. 1990, HURLEY 1991, CEDERHOLM 1997). Dies kann in der Studie von FELDMAN und Mitarbeiter (1996) beim Hund nicht deutlich bestätigt werden. Die Dauer der sensorischen und motorischen Blockade variiert mit den Messpunkten und der verwendeten Konzentration. Lediglich in der Ropivacaingruppe 0.5% zeigt sich eine ausgeprägte Differentialblockade mit signifikant längerer sensorischer Blockade. Die Unterschiede zwischen Mensch und Hund im Hinblick auf die Differentialblockade von Ropivacain können jedoch speziesbedingt sein oder in Zusammenhang mit

der Methode zur Feststellung der sensorischen Blockade stehen (HURLEY et al. 1991).

Das fast zeitgleiche Einsetzen der neuronalen Blockade bei Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain lässt sich durch die ähnlichen physikochemischen Eigenschaften der Lokalanästhetika erklären. Das Einsetzen der Leitungsblockade ist in erster Linie von dem pK_a -Wert des Lokalanästhetikums abhängig. Da der pK_a -Wert von Ropivacain (8.0) und Bupivacain (8.1) nahezu gleich ist, sind auch keine wesentlichen Unterschiede in der Zeitspanne bis zum Beginn der neuronalen Blockade zu erwarten (SKARDA 1996).

2.1.6.2.3 Toxizität von Ropivacain

Lokalanästhetika können, nach versehentlicher, intravasaler Injektion hoher Dosen, zu toxischen Reaktionen führen. Unterschieden werden im Wesentlichen kardiotoxische und neurotoxische Nebenwirkungen (MCCLELLAN und FAULDS 2000).

2.1.6.2.3.1 Kardiotoxizität

Die kardiotoxischen Wirkungen von Lokalanästhetika sind vielfältig. Sie wirken auf zellulärer Ebene am Herzen an Natrium-, Kalium- und Kalzium-Kanälen, an Myofilamenten, β_2 -Rezeptoren und greifen in den mitochondrialen Metabolismus ein (GROBAN und DOLINSKI 2001, WANG et al. 2001). Neben den direkten toxischen Einflüssen des Lokalanästhetikums auf den Herzmuskel sind indirekte, über das zentrale Nervensystem (ZNS) vermittelte kardiale Effekte von Bedeutung (HAEVNER 1986, DENSON et al. 1992, GRAF 2001, Bazerbachi et al. 2013).

Zur Kardiotoxizität von Ropivacain und anderen Amid-Lokalanästhetika sind in vitro Studien am isolierten Herzen und in vivo Studien an Tier und Mensch durchgeführt worden. In allen Studien ist Ropivacain geringer kardiotoxisch als Bupivacain, besitzt aber ein höheres kardiotoxisches Potential als Lidocain (MOLLER und COVINO 1990, SMITH 1994, MARKHAM und FAULDS 1996, WANG et al. 2001).

Dromotrope Wirkung

Der wichtigste Faktor für die negativ dromotrope Wirkung von Lokalanästhetika ist die Blockade kardialer Natrium- und Kaliumkanäle (GRAF 2001, DING et al. 2002). Das höhere negativ dromotrope Potential von Bupivacain im Vergleich zu Ropivacain lässt sich auf einen wesentlichen Faktor zurückführen. Bupivacain blockt während der Systole kardiale Natriumkanäle sehr schnell und dissoziiert nur langsam von ihnen. Da die Dauer der Diastole nicht ausreicht, um alle besetzten Natriumkanäle wieder freigeben zu können, kommt es zur Akkumulation (CLARKSON und HONDEGHEM 1985, WHEELER et al. 1988, RANDALL und CARPENTER 1996). Zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Tierarten zeigen, dass Ropivacain schneller von den kardialen Natriumkanälen dissoziiert, geringer akkumuliert und damit geringer kardiotoxisch als Bupivacain ist (MOLLER und COVINO 1986, ARLOCK 1988, MOLLER und COVINO 1990, CARPENTER 1996, WULF 1997). Auch zum Kaliumkanal besitzt Ropivacain geringere Bindungsaffinität als Bupivacain (VALENZUELA et al. 1995, VALENZUELA et al. 1997).

Das unterschiedliche Verhalten von Ropivacain und Bupivacain am kardialen Natrium- und Kaliumkanälen ist auf die stereoselektiven Eigenschaften der Kanäle zurückzuführen. Dem zu Folge geht das R-Enantiomer und das Razemat von Bupivacain, aber auch das R-Enantiomer von Ropivacain festere Verbindungen mit den Rezeptoren ein als S-Ropivacain (GRAF 2001). Ropivacain hat, als Folge der geringeren Bindungsaffinität an kardiale Natrium- und Kaliumkanäle, in der Beeinflussung der Erregungsleitung am Herzen in jeder Hinsicht deutliche Vorteile gegenüber Bupivacain (MOLLER und COVINO 1990, GRAF 2001).

Inotrope Wirkung

Im Gegensatz zur stereoselektiv beeinflussten Erregungsleitung am Herzen, scheinen für die negative inotrope Wirkung der Lokalanästhetika andere Ursachen vorzuliegen (GRAF 2001). Die negative inotrope Wirkung von Ropivacain und Bupivacain wird vielmehr durch physikochemische Komponenten der Lokalanästhetika bestimmt. Bei der Beeinflussung der Kontraktilität spielt die Wirkung der Lokalanästhetika auf die Mitochondrienfunktion und die ATP-Synthese eine Rolle. Sowohl Ropivacain als auch Bupivacain greifen in den

Energiestoffwechsel der myokardialen Mitochondrien ein und stören damit die Energiegewinnung der Mitochondrien in Form des Adenosintri-phosphates (SZTARK et al. 1998, SZTARK et al. 2000). Unterschiede im Ausmaß der Störung des mitochondrialen Energiehaushaltes zwischen Ropivacain und Bupivacain haben wahrscheinlich ihren Ursprung in der höheren Lipophilie von Bupivacain. Dadurch gelangt Bupivacain leichter durch die Zellmembran an den mitochondrialen Wirkort (FLORIDI et al. 1999).

Ein weiterer Pathomechanismus, der zur negativ inotropen Wirkung von Lokalanästhetika beitragen kann, ist die Beeinflussung des Kalziumstroms (HIROTA et al. 1997). In vitro und in vivo Untersuchungen weisen Verbindungen zwischen der kardiodepressiven Wirkung von Bupivacain und Ropivacain und dessen Eigenschaften als Ca^{2+} -Kanalblocker nach (HIROTA et al. 1997, GRAF 2001). Das Ausmaß der Wirkung an den Ca^{2+} -Kanälen steht, unter anderem, in Korrelation mit der Lipophilie des Lokalanästhetikums. Daher blockt Bupivacain Ca^{2+} -Kanäle stärker als Ropivacain (HIROTA et al. 1997). Stereoselektive Eigenschaften können auch hier nicht nachgewiesen werden (MORRISON et al. 2000, GRAF 2001).

Chronotrope Wirkung

Die chronotrope Wirkung von Lokalanästhetika ist beim Hund am Tiermodell experimentell ermittelt worden. Bei Studien an anästhesierten Hunden ist nach der intravenösen Infusion von Ropivacain die Erhöhung der Herzfrequenz bis zum Tod der Tiere zu beobachten (GROBAN et al. 2000). Tachykardien, die durch die Gabe von Lokalanästhetika bedingt sind, können Folge der veränderten Kontraktilität des Myokards sein. Zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei reduzierter Kontraktilität, erhöht sich die Herzfrequenz bedingt durch die Barorezeptor-vermittelte Reflexantwort (CHANG et al. 2001).

Beeinflussung des mittleren arteriellen Blutdrucks

In vivo Studien an Hunden gehen sowohl mit der Zunahme als auch der Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks unter Infusion oder Injektion von Lokalanästhetika einher.

Die periphiervenöse Infusion von Lidocain, Ropivacain und Bupivacain an anästhesierten Hunden bis zum Eintritt des Todes führt zunächst zur Zunahme,

dann zur Abnahme des Blutdrucks. Zum Zeitpunkt des kardiovaskulären Kollapses treten Tachykardie verbunden mit einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks auf. In der Untersuchung erweist sich Bupivacain als stärkstes kardiodepressives Lokalanästhetikum, gefolgt von Ropivacain und Lidocain (GROBAN et al. 2000). Auch bei FELDMAN und Mitarbeiter (1989a) steigt der Blutdruck unter intravenöser Injektion konvulsiver und suprakonvulsiver Dosen beim wachen Hund an. In dieser Studie kann kein signifikanter Unterschied zwischen Ropivacain und Bupivacain festgestellt werden.

Wirkung der Epiduralanästhesie auf Herzkreislaufparameter

Neben den direkten und indirekten kardiotoxischen Wirkungen der Lokalanästhetika kann die Epiduralanästhesie den Herzkreislaufapparat beeinflussen. Untersuchungen an wachen Beageln zeigen für Lidocain einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks um bis zu 30% und für Bupivacain um bis zu 20% (BONATH 1986). Die kardiovaskulären Effekte der epiduralen Anästhesie werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Auswahl und Dosierung des Lokalanästhetikums, die Zugabe von Vasokonstriktoren, die Höhe und Dauer der sympathischen Blockade und der physiologischen Zustand des Patienten spielen eine Rolle. Die epidurale Injektion von Bupivacain oder Ropivacain kann beim Hund mit der Absenkung des mittleren arteriellen Blutdrucks einhergehen. Dies ist in einigen Untersuchungen in der Bupivacaingruppe stärker ausgeprägt (FELDMAN et al. 1989b, KERKAMP et al. 1991). Andere Studien finden nach der epiduralen Injektion von Ropivacain und Bupivacain keinen wesentlichen Unterschied beim Hund (DUKE et al. 2000). In einer Studie an mit Azepromazin prämedizierten Hunden treten in beiden Gruppen geringe, klinisch nicht relevante Absenkungen des arteriellen Blutdrucks auf (DUKE et al. 2000).

Vergleichbares gilt für Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzauswurfleistung unter Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Bupivacain (KERKAMP et al. 1991).

2.1.6.2.3.2 Neurotoxizität

Lokalanästhetika verursachen systemische und lokale neuronale Nebenwirkungen (HOGAN 1996). Auch wenn lokale Reaktionen selten sind, können mechanische Faktoren, wie Gewebeverletzungen durch die Nadel oder

das Volumen der Injektion, hohe Konzentrationen, vorübergehende Ischämie, längere Exposition und verzögerte Resorption zu Gewebeschäden an der Injektionsstelle führen. Treten lokale, neurotoxische Reaktionen auf, ist dies in der Regel Folge der Kombination verschiedener Faktoren (DE JONG 1980, SELANDER 1993). In vitro und in vivo Studien zur lokalen Neurotoxizität von Ropivacain, Bupivacain und Lidocain, zeigen für Lidocain, abhängig von der Konzentration, lokale neurotoxische Reaktion. Ropivacain verursacht in der Konzentration von 0.2 bis 2.0% keine Reaktion und ist mit der lokalen Neurotoxizität von Bupivacain vergleichbar (MALINOVSKY et al. 2002).

Die zentralnervösen Nebenwirkungen der Lokalanästhetika nach intravenöser Injektion stehen in Korrelation zur Plasmakonzentration. Je höher der Blutspiegel, umso ausgeprägter die Symptome (DE JONG 1980). Die Inzidenz zentralnervöser Nebenwirkungen während des klinischen Einsatzes ist abhängig vom Ort der Injektion. Das geringste Risiko besteht für die Epiduralanästhesie (0 bis 0.09%). Der Mechanismus, der Lokalanästhetika induzierten Konvulsionen zu Grunde liegt, ist unbekannt. Vermutlich ist die Blockade von neuronalen Ca^{2+} -Kanälen von Bedeutung. Das Vermögen diese Kanäle zu blockieren ist bei Bupivacain stärker ausgeprägt als bei Ropivacain (LIU et al. 2001). Die höhere Neurotoxizität von Bupivacain bestätigt sich in Untersuchungen an Hunden (FELDMAN et al. 1991). RUTTEN und Mitarbeiter geben das Verhältnis der krampfauslösenden Dosis für Lidocain, Ropivacain und Bupivacain mit 2.4:1.3:1.0 wieder (RUTTEN et al. 1989).

2.1.6.2.3.3 Therapeutische Breite

Nach intravasaler Applikation des Lokalanästhetikums treten zunächst zentralnervöse Nebenwirkungen auf. Erst wenn die Dosis weiter erhöht wird, kommen Kreislaufkomplikationen hinzu. Die Differenz zwischen der Dosis die zu Konvulsionen führt und der Dosis die kardiotoxische Nebenwirkungen hervorruft, bestimmt die Sicherheit des Lokalanästhetikums. Je größer die Differenz, umso größer die Sicherheitsspanne bzw. die therapeutische Breite des Lokalanästhetikums (LIPPFER 1995).

Die therapeutische Breite ist für Ropivacain größer als für Bupivacain. Die größere Differenz zwischen neurotoxischer und kardiotoxischer Dosis trägt bei

Ropivacain zur Erhöhung der Patientensicherheit während der Lokalanästhesie bei (FELDMAN et al. 1989a, RANDALL und CARPENTER 1996, VALENZUELA et al. 1997).

2.1.6.2.4 Wirkung auf Leber und Niere

Die Verminderung der Leberdurchblutung tritt während der Epiduralanästhesie unabhängig vom Lokalanästhetikum auf. Ursache dafür ist der Blutdruckabfall, der durch die Blockade sympathischer Fasern während der Epiduralanästhesie vorkommen kann (TANAKA et al. 1997).

2.1.6.2.5 Wirkung auf die Plättchenfunktion

Lokalanästhetika des Amidtyps, wie Ropivacain, beeinflussen die Blutgerinnung negativ in Abhängigkeit von ihrer Konzentration. Sie hemmen die Plättchenfunktion und fördern die Fibrinolyse (PORTER et al. 1999). Dies tritt nicht bei Konzentrationen auf die nach epiduraler Injektion im Blut erreicht werden (PORTER et al. 2001).

2.1.6.2.6 Beeinflussung der Blutgase und des pH-Wertes

FELDMAN und Mitarbeiter (1989a) fanden heraus, dass sowohl krampfauslösende Dosen von Ropivacain und Bupivacain, als auch Lidocain beim wachen Hund zur kurzfristigen Senkung der partiellen arteriellen Sauerstoffkonzentration (PaO_2) und Erhöhung der arteriellen Kohlendioxidkonzentration (PaCO_2) führen. Als Folge sinkt der pH-Wert im Blut ab. Im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Krampfanfälle nimmt der PaO_2 ab, während der PaCO_2 ansteigt. Beide Werte kehren nach Beendigung der Krampfanfälle zu ihren Ausgangswerten zurück.

2.2 Epiduralanästhesie

2.2.1 Definition

Die Epiduralanästhesie (EDA) führt nach epiduraler Injektion des Lokalanästhetikums zur temporären, segmentalen, sympathischen, sensorischen und motorischen Blockade der Spinalnervenwurzeln (PSCHYREMBEL 2007).

2.2.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die lumbosakrale Epiduralanästhesie ist für alle chirurgischen Eingriffe kaudal des Zwerchfells geeignet (KLIDE und SOMA 1968). Hunde sollten vor Punktion des Epiduralraumes anästhesiert werden, um Angst und Abwehrbewegungen auszuschalten (SKARDA 1996). Die Kombination der Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie führt zur Beeinflussung der intraoperativen Schmerzmodulation, Verminderung der intraoperativen Stressreaktion und des postoperativen Schmerzempfindens. Die Patienten weisen geringere Konzentrationen von Katecholaminen und freien Fettsäuren auf. Der postoperative Sauerstoffverbrauch wird aufgrund der geringeren Schmerzen reduziert und das Herz-Kreislauf-System entlastet. Die positive Wirkung der präoperativen Anästhesie durch die Epiduralanästhesie über den Zeitraum der Operation hinaus ist bei alleiniger postoperativer Schmerztherapie nicht zu erwarten (HEINRICHS und WEILER 1993).

Kontraindikationen umfassen lokale Infektionen im Bereich der Punktionsstelle, nicht ausgeglichene Hypovolämie, Störungen der Blutgerinnung, degenerative, zentrale oder periphere axonale Erkrankungen, anatomische Abnormalitäten. Bei Bakteriämie, neurologischen Erkrankungen und vorhergehender Therapie mit Heparin in geringen Dosen müssen Nutzen und Risiko genau abgewogen werden (SKARDA 1996). Für das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen unter Epiduralanästhesie ist die Blockade der sympathischen Fasern von Bedeutung. Durch die Sympathikolyse kann es zur Weitstellung der Gefäße im Blockadegebiet kommen. Folge ist das Versacken des Blutvolumens in der Peripherie und dadurch bedingter Blutdruckabfall (STANEK et al. 1980, BONATH 1986, WULF 1997, DUKE et al. 2000).

2.3 Sevofluran

Sevofluran (Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)-ethylether), ist ein nicht brennbares, halogeniertes, gasförmiges Anästhetikum. Durch seinen niedrigen Blut:Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,63 flutet Sevofluran in der Einleitphase rasch an und geht mit einer kurzen Aufwachphase einher (JOHNSON et al. 1998). Die Aufwachphase nach Einleitung mit *l*-Polamivet und Diazepam und

Erhaltung mit Sevofluran ist beim Hund kürzer und ruhiger als nach Isofluran- oder Halothan-Narkose (XIONG 1999).

Sevofluran wirkt am Herzen negativ inotrop (MANABE et al. 1989, HARKIN et al. 1994). Es senkt dosisabhängig den arteriellen Mitteldruck (BIEBUYCK und PHIL 1994). Die Herzfrequenz bleibt beim Tier gleich oder steigt geringfügig an (BERNARD et al. 1990, CONZEN 1996). HARKIN und Mitarbeiter (1994) beobachten den Anstieg der Herzfrequenz bei nicht prämedizierten Hunden, während XIONG (1999) eine geringfügige, nicht therapiebedürftige Abnahme der Herzfrequenz bei mit *l*-Methadon und Diazepam prämedizierten Hunden feststellt.

Sevofluran wirkt atemdepressiv und kann zur Apnoe führen. Es vermindert die Reaktion des Atmungszentrums auf die Erhöhung des Kohlendioxids in der Atemluft (EGER 1994). Kompensatorisch steigt die Atemfrequenz an (GREEN 1995). Es wirkt, im Gegensatz zu anderen gasförmigen Anästhetika, nicht atemwegsreizend (DOI und IKEDA 1993).

Die Perfusion und Sauerstoffsättigung der Leber wird beim Hund unter der Inhalationsanästhesie mit Sevofluran nicht beeinflusst (BERNARD et al. 1992). XIONG (1999) fand in seiner Untersuchung an Hunden keinen Hinweis auf Leberzellschädigungen unter Sevoflurannarkose.

Weder SUN und Mitarbeiter (1997) noch XIONG (1999) konnten in ihren Untersuchungen eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion unter Sevoflurananästhesie feststellen.

2.4 *l*-Methadon

l-Methadon ist ein synthetisches Opioid, das als *l*-Polamivet^{®2} in Deutschland im Handel ist. Seine Wirkung ist zehnmal stärker als die Wirkung von Morphin (LÖSCHER 1994, SCHMIDT-OECHTERING und ALEF 1995). Die analgetische Wirkung hält beim Hund zwei bis sechs Stunden an (THURMON et al. 1996).

l-Methadon führt nach Injektion zur Abnahme der Herzfrequenz. Um der durch die zentrale, vagale Stimulation verursachten Bradykardie entgegen zu wirken, ist *l*-Polamivet[®] die atropin ähnliche Substanz Fenpipramid zugesetzt (LÖSCHER

² *l*-Polamivet[®], Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

1994). Die Kontraktilität des Herzmuskels wird durch *I*-Polamivet nur geringgradig beeinflusst (PADDELFORD und ERHARDT 1992).

I-Methadon wirkt zentral atemdepressiv. Das Atemzugvolumen nimmt ab während die Atemfrequenz ansteigt (SCHMID-OECHTERING und ALEF 1995).

Metabolisiert wird *I*-Methadon überwiegend in der Leber (MISRA et al. 1974). Die intravenöse Injektion bewirkt beim Hund keine Veränderung der blutchemischen Leber- und Nierenparameter (KRAMER et al. 1996)

2.5 Diazepam

Diazepam verstärkt als Benzodiazepin den Effekt des hemmenden Neurotransmitters γ -Amino-Buttersäure (GABA) und erhöht die Verfügbarkeit des hemmenden Neurotransmitters Glyzin (HELLYER et al. 2001). Dadurch wirkt Diazepam dosisabhängig hypnotisch, muskelrelaxierend, anxiolytisch und antikonvulsiv (DUDZIAK 1985, LARSEN 2001b). Die Kombination von Opioiden mit Diazepam verstärkt den anxiolytischen Effekt und erhöht die sedierende Wirkung (HELLYER et al. 2001). Die maximale Wirkung tritt, aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Diazepam, innerhalb von zwei Minuten nach Injektion ein (HALL und CLARKE 1991). Die Wirkung hält beim Hund 15 bis 20 Minuten an (PAPICH und ALCORN 1995). Die Halbwertszeit beträgt zwei bis fünf Stunden (LÖSCHER und FREY 1981).

Die kardiovaskulären Wirkungen von Diazepam sind nach intravenöser Injektion gering (COTE et al. 1974). Herzfrequenz und mittlerer Aortendruck können geringgradig abfallen oder bleiben gleich. Die Kontraktilität des Myokards vermindert sich geringfügig. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch und die Koronardurchblutung bleiben unverändert. Die Kombination mit Opioiden verstärkt die Herz-Kreislauf depressiven Effekte (LARSEN 2001b). Beim Hund sind die Auswirkungen von Diazepam auf den Herz-Kreislaufapparat vernachlässigbar (JONES et al. 1979, HASKINS et al. 1986).

Nach intravenöser Injektion führen Benzodiazepine zur vorübergehenden, wenig ausgeprägten Atemdepression (FORSTER et al. 1980). Dabei nimmt das Atemzugvolumen ab und die Atemfrequenz steigt an. Gelegentlich tritt Atemstillstand auf. Die Kombination von Benzodiazepinen mit Opioiden verstärkt

die atemdepressiven Wirkungen und kann zur ausgeprägten und langanhaltenden Atemdepression führen (LARSEN 2001b).

Diazepam verursacht in der Regel keine Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (HALL 1976, THURMON et al. 1996, LARSEN 2001b).

2.6 Propofol

Propofol ist ein Hypnotikum zur intravenösen Injektion mit exzitationslosem Wirkungseintritt innerhalb weniger Sekunden. Es zeichnet sich durch kurze Wirkdauer und rasche und ruhige Aufwachphase aus (WEAVER und RAPTOPOULOS 1990, BRANSON und GROSS 1994, BUFALARI et al. 1998). Propofol kumuliert nach wiederholter Injektion nicht (ROBERTSON et al. 1992). Die Wirkung hält beim Hund vier bis acht Minuten an (NOLAN und REID 1993, ALEF und SCHMITD-OECHTERING 1995). Die Aufwachphase ist ruhig, kurz und exzitationsfrei. Sie dauert beim Hund ohne Prämedikamentation zehn bis 40 Minuten (MORGAN und LEDGGE 1989, NOLAN und REID 1993, ROBERTSON et al. 1992).

Propofol bewirkt einen dosisabhängigen Abfall des mittleren, arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Der Abfall der Herzfrequenz zeitgleich mit der Hypotension wird durch die Verminderung der Baroreflexorenantwort durch Propofol bedingt (WHITWAM et al. 2000, PAGEL et al. 1998). Die Hypotension ist Folge der Reduktion der Myokardkontraktilität, der Abnahme der Vorlast und der arteriellen Vasodilatation (GOODCHILD und SERRAO 1989, ILKIW et al. 1992, PUTTICK et al. 1992). Propofol bewirkt dabei keine signifikante Veränderung im EKG (DENNIS et al. 2007).

Propofol führt zur dosisabhängigen Atemdepression mit teilweiser transienter Apnoe nach der Einleitung. Propofol vermindert das Atemminutenvolumen durch Reduktion des Zugvolumens und der Atemfrequenz (ILKIW et al. 1992, SMITH et al. 1993). Als Folge der Atemdepression kann es im Verlauf der Narkose zu Hyperkapnie und respiratorischer Azidose kommen (NOLAN und REID 1993).

Propofol wird beim Hund in erster Linie über die Niere ausgeschieden. Die Elimination von Propofol beeinflusst die Nierenfunktion nicht. Eine

Niereninsuffizienz hat beim Hund keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Propofol (SIMONS et al. 1991, BRANSON und GROSS 1994).

Propofol wird teilweise in der Leber metabolisiert. Trotzdem führt es beim Hund nicht zur Veränderung von Leberparametern (BUFALARI et al. 1998). Die Pharmakokinetik von Propofol wird durch Einschränkungen der Leberfunktion nicht beeinflusst (SEVERIN 1994).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methode

3.1.1 Untersuchte Hunde

Für die Untersuchungen wurden im Zeitraum von 1996 bis 2002 71 Hunde aus dem Patientengut der Kleintierchirurgie der Chirurgischen Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen ausgewählt. Die Tiere wurden zur Operation vorgestellt. Die Art und Häufigkeit der operativen Eingriffe ist in Tabelle 5 wiedergegeben. Die Untersuchung erfolgte an Hunden unterschiedlicher Rasse (Tabelle 6) im Alter von 0.5 bis 13 Jahren ($\bar{x}=4.91 \pm 2.91$ Jahre) mit einer Körpermasse von 5 bis 53 kg ($\bar{x}=26.20 \pm 12.80$). 35 der Patienten waren weiblichen, 36 männlichen Geschlechts. Es handelte sich ausschließlich um Patienten die nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) der ASA-Gruppe I zugeordnet werden konnten. Diese Patienten wurden nach der klinischen Allgemeinuntersuchung als kardio-respiratorisch gesund eingestuft. Es lagen keine weiteren systemischen Erkrankungen vor, die den Versuchsablauf beeinflussen konnten.

Die klinische Allgemeinuntersuchung beinhaltete Auskultation des Herzens und der Lunge, Erhebung von Puls-, Herz- und Atemfrequenz, Messen des nicht-invasiven systolischen und diastolischen Blutdrucks und Ermittlung der Körperinnentemperatur. Auf dem Untersuchungsprotokoll wurden die Patientendaten festgehalten. Dazu zählten neben den klinischen Parametern, stationäre Patientenummer, Art, Rasse, Geschlecht, Alter und Körpermasse. Zur weiteren Diagnostik wurden die in Tabelle 7 aufgeführten hämatologischen und laborchemischen Parameter eingeleitet.

Tabelle 5:

Art und absolute Häufigkeit der durchgeführten operativen Eingriffe

EINGRIFF	HÄUFIGKEIT (n)
Arthrotomie Hüftgelenk	9
Arthrotomie Kniegelenk	37
Arthrotomie Sprunggelenk	2
Hernia perinealis	2
Implantatentfernung nach Plattenosteosynthese	10
Kastration Rüden	2
Korrekturosteotomie	1
Osteosynthese Femurfraktur	1
Rutenamputation	1
Tumorexstirpation	3
Zehenamputation	3
Summe	71

Tabelle 6:

Angabe der verschiedenen Hunderassen und Mischlingen mit der absoluten Häufigkeitsverteilung der untersuchten Hunde

HUNDERASSEN	HÄUFIGKEIT (n)
Basset de Griffon	1
Bearded Collie	1
Boxer	3
Berner Sennenhund	6
Bullterrier	1
Cocker Spaniel	1
Deutsch Drahthaar	3
Deutscher Schäferhund	2
Englische Bulldogge	1
Entlebucher Sennenhund	1
Foxterrier	2
Golden Retriever	4
Irish Setter	1
Jagdterrier	1
Kromfohrländer	1
Labrador	5
Mischling groß > 20KgKM	5
Mischling mittel 10 bis 20 KgKM	6
Mischling klein < 10 KgKM	5
Mittelschnauzer	1
Münsterländer	2
Pon	1
Pudel	2
Rauhaardackel	1
Riesenschnauzer	3
Rottweiler	1
Sibirien Husky	2
Staffordshire Bullterrier	2
Spitz	1
Tibet Terrier	1
Weimaraner	1
Zwergdackel	1
Summe	71

Tabelle 7: Untersuchte Blutparameter

PARAMETER	Abkürzung	EINHEIT
Aktuelle Bikarbonat-Konzentration	BEEC	mmol/l
Alanin-Amino-Transferase	ALT	U/l
Albumin	Alb	g/l
Alkalische Phosphatase	AP	U/l
Alpha-Amylase	α -Amy	U/l
Anzahl der Erythrozyten	Ery	$10^{12}/l$
Anzahl der Leukozyten	Leuko	$10^9/l$
Aspartat-Amino-Transferase	AST	U/l
Basenabweichung Blut	BE	mmol/l
Blutglukose	Glu	mmol/l
Blut-pH (venös)	pH	-
Chlorid-Konzentration	Cl	mmol/l
Gamma-Glutamyl-Transferase	γ -GT	U/l
Gesamtbilirubin	Bil-T	μ mol/l
Gesamtcholesterin	Chol-T	mmol/l
Gesamteiweiß	Prot	g/dl
Glutamat-Dehydrogenase	GLDH	U/l
Hämatokrit	Htk	l/l
Hämoglobingehalt der Erythrozyten	Hb	mmol/l
Harnstoff	Urea	mmol/l
Kalium-Konzentration	K	mmol/l
Kalzium-Konzentration	Ca	mmol/l
Kreatinin	Crea	μ mol/l
Kreatinphosphokinase	CPK	U/l
Kohlendioxidpartialdruck (venös)	pCO ₂	mmHg
Laktat-Dehydrogenase	LDH	U/l
Magnesium-Konzentration	Mg	mmol/l
Natrium-Konzentration	Na	mmol/l
Phosphor-Konzentration	IP	mmol/l
Sauerstoffpartialdruck (venös)	pO ₂	mmHg
Sauerstoffsättigung (venös)	SO ₂ %	%
Thrombozyten	PLT	G/l
Triglyzeride	TG	mmol/l

3.1.2 Untersuchte Parameter und Messmethoden

3.1.2.1 Herz-Kreislauf

Die Bestimmung der *Herz- (HF)* und *Pulsfrequenz (PF)* erfolgte vor und nach der Inhalationsanästhesie durch Auskultation des Herzens mit dem Stethoskop³ und Palpation an der Arteria femoralis. Im Verlauf der Inhalationsanästhesie dokumentierte und zeichnete der Überwachungsmonitor⁴ die Herzfrequenz, das *Elektrokardiogramm (EKG)* und das *Pulsplethysmogramm* auf. Der Infrarot-Sensor⁵ des Pulsplethysmogramms wurde an der Zunge des Hundes platziert. Die *arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂)* des Hämoglobins wurde nichtinvasiv mittels Pulsoximetrie im Zehn-Sekunden-Takt gemessen und auf dem Monitor des Messgerätes angezeigt. Das EKG und die pulsplethysmographische Kurve wurden kontinuierlich auf dem Überwachungsmonitor dargestellt. Die mittels des Monitors gesicherten Daten wurden durch den integrierten Rekorder auf Thermopapier ausgedruckt. Zusätzlich wurde prä-, intra- und postoperativ der nichtinvasive systolische (NIBDsys) und diastolische (NIBDdia), arterielle *Blutdruck* ermittelt. Die Messung des Blutdrucks erfolgte nichtinvasiv mittels der oszillometrischen Methode⁶ durch die im proximalen Drittel des Antebrachiums angebrachte Manschette. Die Manschettengröße wurde entsprechend der Größe des Patienten ausgewählt. Bis zur Körpermasse (KM) von 15 Kilogramm (kg) erfolgte die Messung mit der vom Hersteller empfohlenen kleinen Manschette, über 15 kg KM mit der großen Manschette. Der nicht invasive Blutdruck (NIBD) wurde zu den jeweiligen Messzeitpunkten aus dem Mittelwert drei aufeinander folgender Messungen ermittelt. Die Werte wurden im Untersuchungsprotokoll dokumentiert.

3.1.2.2 Atmung

Vor und nach der Inhalationsanästhesie wurde die *Atemfrequenz (AF)* durch Zählen der seitlichen Brustwandbewegungen ermittelt. Intraoperativ fand die Bestimmung der AF mit Hilfe der Kapnographie statt. Das Messgerät

³ 3m™ Littmann™ Classic II S.E., U.S.A.

⁴ Datex-Ohmeda Light Monitor FLMP 1, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg

⁵ Ear Sat™ Sensor SAS-E, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg

⁶ MemoPrint®, S + B medVet GmbH, Babenhausen

dokumentierte neben der AF, die *endexpiratorische Kohlendioxid-Konzentration* ($EtCO_2$), die *endexpiratorische Sauerstoff-Konzentration* (EtO_2), die *inspiratorische Sauerstoff-Konzentration* (FiO_2) und die *inspiratorische Kohlendioxid-Konzentration* ($FiCO_2$).

Die Daten wurden im Anschluss an die Untersuchung mit dem im Monitor integrierten Thermodrucker ausgedruckt.

3.1.2.3 Körperinnentemperatur

Die *Körperinnentemperatur* (KT) wurde vor Untersuchungsbeginn und nach Beendigung der Anästhesie mit dem digitalen Thermometer⁷ rektal bestimmt. Intraoperativ erfolgte die Bestimmung der KT mittels der Temperatursonde⁸ des Überwachungsmonitors. Die Daten wurden prä- und postoperative im Versuchsprotokoll festgehalten, intraoperativ vom Überwachungsmonitor dokumentiert und mit dem Thermodrucker ausgedruckt.

3.1.2.4 Sensorische und motorische Blockade

Die Stärke der *sensorischen* und *motorischen Blockade* wurde anhand der spinalen Reflexe, des Panniculusreflexes, des Perianalreflexes, dem Schmerzempfinden und dem Vermögen selbständig stehen zu können beurteilt (Tabelle 8). Die Bewertung der Reflexantwort und des Schmerzempfindens erfolgte nach dem zuvor festgelegten Punkteschema. Vollständig vorhandene Reflexantwort oder Schmerzempfindung entsprach drei Punkten. Geringgradige Reduzierung der Reflexantwort oder des Schmerzempfindens wurden mit zwei Punkten, hochgradige Reduzierung mit einem Punkt und das Fehlen der Reflexantwort oder des Schmerzempfindens mit null Punkten bewertet. Die Dokumentation der Ergebnisse erfolgte in tabellarischer Form. Post Operationem galt die sensorische Blockade als beendet, wenn die Schmerzempfindung wieder vollständig vorhanden war. Das Ende der motorischen Blockade war erreicht, wenn der Patient sein Körpergewicht wieder selbständig tragen konnte.

⁷ Maximum Thermometer SC 30 T, Scala electronic GmbH, Stannsdorf

⁸ Temperatursonde, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg

Tabelle 8: Untersuchte Parameter

PARAMETER	DURCHFÜHRUNG
Schmerzempfinden	Auslösen des Schmerzempfindens durch maximalen Druck mit der Arterienklemme auf das Zehengrundgelenk bis zur Reaktion des Tieres
Flexorreflex	Kneifen in die interdigitalen Hautfalten mit der Arterienklemme mit maximalen Druck
Patellarsehnenreflex	Beklopfen des gespannten Ligamentum patellae mit dem Reflexhammer
Tibialis cranialis Reflex	Beklopfen des Musculus tibialis cranialis im proximalen Drittel mit dem Reflexhammer
Analreflex	Berührung der Anal- und Perianalregion mit einem Wattestäbchen
Panniculusreflex	Segmentweises, symmetrisches Abtasten der Haut parallel der Brust- und Lendenwirbelsäule mit der Arterienklemme von Th3 bis L7

Zusätzlich wurden zur Beurteilung der Ausprägung der sensorischen Blockade der Anstieg oder Abfall der HF, der AF und des NIBD (sys und dia) im Verlauf der Operation herangezogen.

3.1.2.5 Laboruntersuchungen

3.1.2.5.1 Hämatologie

Die Bestimmung des *Hämoglobingehalts der Erythrozyten (Hb)*, des *Hämatokrits (Htk)*, der *Thrombozyten- (PLT)* sowie der *Erythrozyten (Ery)-* und *Leukozytenzahl (Leuko)* führte ein Autoanalysegerät⁹ halbautomatisch durch. Zunächst wurden 20 µl der Probe im Auto Dilutor¹⁰ mit dem Lösungsmittel¹¹ verdünnt. Für die Bestimmung der Leukozytenzahl und des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten wurde eine Verdünnung von 1:502.5 und für die Bestimmung der Erythrozytenzahl, des Hämatokrits und der Thrombozytenzahl eine Verdünnung von 1:49.999 hergestellt. Die Lösung zur Bestimmung der Leukozytenzahl und des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten wurde mit 0.1 ml eines Hämolysemittels vermischt¹². Anschließend nahm das Analysegerät mit

⁹ Sysmex® F-800, Digitana AG, Hamburg

¹⁰ Auto Dilutor AD-260, Digitana AG, Hamburg

¹¹ Cellpack PK-30 L, Digitana AG, Hamburg

¹² Quicklyser™, Digitana AG, Hamburg

dem eingebauten Pipetiersystem insgesamt 10 ml der vorbereiteten Proben auf und ermittelte die angegebenen Blutparameter. Zur Bestimmung des Differentialblutbildes wurde ein luftgetrockneter und anschließend nach May-Grünwald-Giemsa gefärbter Blutaussstrich manuell ausgezählt.

3.1.2.5.2 Gesamteiweiß, Albumin, Enzyme, Plasma Biochemie

Gesamteiweiß, Albumin, Enzyme und *Plasma Biochemie* bestimmten Autoanalysegeräte^{13,14} fotometrisch. Auf dem verwendeten Kunststoff-Reagenzstreifen¹⁵ befand sich ein mehrschichtiges Reagenzkissen, das sich aus Probenaufnahmeschicht, Reagenzschicht und Trägerschicht zusammensetzt. Das Messgerät trug automatisch Serum auf das Reagenzkissen auf. Das Untersuchungsmaterial verteilte sich auf der Probenaufnahmeschicht und durchdrang die darunter gelegene Reagenzschicht. Die Reagenzschicht löste sich vollständig auf und wurde von der Probenaufnahmeschicht resorbiert. Beide zusammen bildeten die Nachweisschicht.

3.1.2.5.2.1 Gesamteiweiß

In der Reagenzschicht des Teststreifens¹⁶ fand die Reaktion des im Serum enthaltenen *Gesamteiweißes (Prot)* mit dem in der Reagenzschicht enthaltenen Kupfersulfat statt. Als Folge bildete sich eine blaupurpurfarbene Substanz, die fotometrisch gemessen wurde.

3.1.2.5.2.2 Albumin

Das *Albumin (Alb)* der Probe bildete mit dem im Teststreifen¹⁷ enthaltenen Bromkresolgrün einen blaugrünen Farbkomplex. Die Bestimmung der Intensität des entstandenen Farbkomplexes erfolgte fotometrisch.

¹³ SPOTCHEM™ SP-4410, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

¹⁴ Eppendorf GLDH, NOBIS Labordiagnostica GmbH, Endingeng Deutschland

¹⁵ SPOTCHEM™ II Einweg-Reagenzstreifen zur In vitro-Diagnose, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

¹⁶ SPOTCHEM™ II Total Protein, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

¹⁷ SPOTCHEM™ II Albumin, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

3.1.2.5.2.3 Enzyme

Die *Alanin-Amino-Transferase (ALT)*¹⁸ katalysierte die Übertragung der Aminogruppe von L-Alanin auf α -Ketoglutarat und erzeugte Pyruvat. Im weiteren Verlauf der Reaktion entstand ein blauer Farbkomplex. Dessen Farbstärke, ermittelt bei 610 nm, stand in direktem Verhältnis zum ALT-Gehalt der Probe.

Die *alkalische Phosphatase (AP)*¹⁹ reagierte mit dem in der Reagenzschicht angereicherten p-Nitrophenylphosphat unter Bildung des gelben p-Nitrophenols. Dessen Gehalt wurde fotometrisch bestimmt.

Bei der Reaktion der in der Probe enthaltenen *Alpha-Amylase (α -Amy)*²⁰ mit Benzyliden-p-Nitrophenyl-Maltoheptaosid wurde das gelbfarbene p-Nitrophenol freigesetzt. Dessen Intensität stand in direktem Verhältnis zur α -Amylase-Aktivität der Probe.

Die *Aspartat-Amino-Transferase (AST)*²¹ katalysierte die Transaminierung von L-Aspartat auf α -Ketoglutarat und erzeugte bei dieser Reaktion Oxalacetat. Mit Hilfe des im Verlauf der Reaktion entstandenen blauen Farbkomplexes wurde die Enzymaktivität der Probe im Weiteren wie bei der ALT bestimmt.

Die *Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT)*²² übertrug den γ -Glutamylrest von L- γ -Glutamyl-p-Nitroanilid auf Glyzylglyzin. Das dabei freigesetzte, gelbfarbene p-Nitroanilin wurde fotometrisch bestimmt.

Die *Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)*²³ katalysierte die Reaktion von α -Ketoglutarat zu L-Glutamat. Die Aktivität der GLDH wurde anhand der Abnahme vom Reduktionsäquivalent Nikotinamidadenindinucleotid fotometrisch bestimmt.

¹⁸ SPOTCHEM™ II GPT/ALT, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

¹⁹ SPOTCHEM™ II ALP, Eppendorf-Netheler-Hinz-GmbH, Hamburg

²⁰ SPOTCHEM™ II Amylase, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²¹ SPOTCHEM™ II GOT/AST, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²² SPOTCHEM™ II GGT, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²³ Eppendorf GLDH, NOBIS Labordiagnostica GmbH, Endingeng Deutschland

Die *Kreatinphosphokinase (CPK)*²⁴ katalysierte die Reaktion von Kreatinphosphat und Adenosin-Diphosphat zu Kreatin und Adenosin-Triphosphat. Anhand des Adenosin-Triphosphat wurde die Aktivität der CPK bestimmt.

Die *Laktatdehydrogenase (LDH)*²⁵ oxidierte L-Lithiumlaktat und bildete Pyruvat und Nikotinamidadenindinucleotid. Dabei entstand eine purpurfarbene Substanz deren Intensität fotometrisch bestimmte wurde.

3.1.2.5.2.4 Plasma-Biochemie

Gesamtbilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Blutglukose, Gesamtcholesterin und *Triglyzeride* wurden fotometrisch im Autoanalysegerät bestimmt.

Das *Gesamtbilirubin (Bil-T)*²⁶ wurde fotometrisch durch die Reaktion von Diphyllin und der sauren Pufferlösung mit Diazoniumsalz gemessen.

*Harnstoff (Urea)*²⁷ reagierte mit o-Phthalaldehyd und N-1-Naphthyl-N'-Diethylethylendiaminoxalsäure. Die Messung der Intensität der blaufarbenen Substanz erfolgte fotometrisch.

Die *Kreatinin-Konzentration (Crea)*²⁸ der Probe wurde anhand der Reaktion mit 3.5-Dinitrobenzoesäure bestimmt.

Die *Blutglukosebestimmung (Glu)*²⁹ erfolgte nach der Glukoseoxidase-Peroxidase-Methode.

Zur enzymatischen Bestimmung der *Gesamtcholesterin-Konzentration (Chol-T)*³⁰ wurde das in der Probe enthaltene Lipoprotein zu einem esterartigen Cholesterin aufgeschlossen.

Die *Triglyzeride (TG)*³¹ wurden enzymatisch über ihren Glyzeringehalt bestimmt.

²⁴ SPOTCHEM™ II CPK, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²⁵ SPOTCHEM™ II LDH, Eppendorf-Netheler-Hinz-GmbH, Hamburg

²⁶ SPOTCHEM™ II Gesamtbilirubin, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²⁷ SPOTCHEM™ II Nieren-Profil, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²⁸ SPOTCHEM™ II Nieren-Profil, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

²⁹ SPOTCHEM™ II Glukose, Eppendorf-Netheler-Hinz-GmbH, Hamburg

³⁰ SPOTCHEM™ II Gesamtcholesterin, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

³¹ SPOTCHEM™ II Triglyzeride, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

3.1.2.5.3 Phosphor und Magnesium

Die Bestimmung des *anorganischen Phosphors*³² und *Magnesiums*³³ erfolgte fotometrisch im Autoanalysegerät.

Der *anorganische Phosphor (IP)* im Serum bildete mit Molybdat Phosphormolybdat. Die Intensität des blauen Farbkomplexes wurde fotometrisch bestimmt.

Magnesium (Mg) aus der Probe bildete in Anwesenheit von o-Kresolphthal einen violetten Farbkomplex, dessen Ausbildungsgeschwindigkeit proportional zur Mg-Konzentration war.

3.1.2.5.4 Natrium, Kalium, Chlorid und Kalzium

Die Messung der *Natrium- (Na)*, *Kalium- (K)*, *Chlorid- (Cl)* und *Kalziumkonzentration (Ca)* wurde im Multianalysator³⁴ mit ionenselektiven Elektroden nach dem Messprinzip der Potentiometrie durchgeführt.

3.1.2.5.5 Säure-Basen-Haushalt

Mittels des Multianalysators erfolgte die Messung der Parameter des Säure-Basen-Haushaltes. Zur korrekten Bestimmung der Werte war die Eingabe der aktuellen Körpertemperatur des Patienten notwendig. Der *pH-Wert (pH)* und der *Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂)* wurden mit einer pH-Elektrode und einer wasserstoffionenselektiven Glasmembran ermittelt.

Die Messung des *Sauerstoffpartialdrucks (pO₂)* erfolgte amperometrisch an der Elektrodenoberfläche. Aus den vorliegenden Daten berechnete der Multianalysator die *Sauerstoffsättigung (SO₂%)*, die *Basenabweichung (BE)* und, mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung, die *Bikarbonatkonzentration (BEEC)* der Probe.

³² SPOTCHEM™ II IP, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

³³ SPOTCHEM™ II MG, Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg

³⁴ NovaStat profile M Analysator, Nova Biomedical GmbH, Rödermark

3.1.3 Untersuchungsablauf, Untersuchungsgruppen und Messzeitpunkte

3.1.3.1 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung begann mit der klinischen Allgemeinuntersuchung. Um Einflüsse von außen zu minimieren fand die Untersuchung in ruhiger Umgebung statt. Im Anschluss wurde allen Hunden eine periphervenöse Verweilkanüle³⁵ mit der Größe G20 oder G18 in die Vena cephalica gelegt. Für die Durchführung der Untersuchung der blutchemischen Parameter (BPA) und der Hämatologie (BB) wurden 2.6 ml periphervenösen Blutes^{36,37} aus dem Zugang der Vena cephalica entnommen. Für die Blutgasanalysen (BGA) wurden 2 ml venösen Blutes mit heparinisierten Einmalspritzen³⁸ anaerob entnommen und die Spritze zum Durchmischen von Blut und Heparin geschwenkt. Unmittelbar nach der Probenentnahme erfolgte die Bestimmung der in Tabelle 7 aufgelisteten Parameter. Die Blutentnahme und -analyse wurde intra und post operationem zu definierten Messzeitpunkten (Tabelle 10) wiederholt.

Anschließend wurde die Prämedikation durch intravenöse Gabe von 0.499 ± 0.004 mg/kg KM *l*-Methadon³⁹ und 0.492 ± 0.026 mg/kg KM Diazepam⁴⁰ durchgeführt. Der Narkoseeinleitung schloss sich die orotracheale Intubation⁴¹ der Patienten an.

Die Aufrechterhaltung der Anästhesie während der Intubation, der Durchführung der Epiduralanästhesie, des Scherens und der Reinigung des Operationsfeldes fand mit Propofol⁴² in der Dosierung von $2.0 \pm 0,45$ mg/kg KM, appliziert nach Bedarf, statt.

Vor der Durchführung der Epiduralanästhesie erfolgte die Überprüfung der in Tabelle 8 aufgeführten Parameter statt.

³⁵ Optiva™, Johnson & Johnson, Ethicon, Norderstedt

³⁶ 1.3 ml Mikro-Probengefäß KE, Sarstedt, Nümbrecht

³⁷ 1.3 ml Mikro-Probengefäß LH, Sarstedt, Nümbrecht

³⁸ 2ml Monovette® LH, Sarstedt, Nümbrecht

³⁹ *l*-Polamivet®, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

⁴⁰ Diazepam-ratiopharm® 10, Ratiopharm GmbH & Co, Ulm

⁴¹ Hi-Contour™ Endotrachealtubus, Mallinckrodt Medical GmbH, Hennef

⁴² Narcofol®, CP-Pharm, Burgdorf

Die Dosierung des Lokalanästhetikums richtete sich nach der Scheitel-Steiß-Länge (SSL). Die SSL wurde am anästhesierten Tier in Seitenlage mit Hilfe des Messbandes ermittelt. Als SSL wurde die Strecke zwischen Os occipitale und letztem Kreuzbeinwirbel definiert. Verwendet wurde Ropivacain⁴³ in der Konzentration 0.2%, 0.5%, 0.75% und 1.0%. Das Volumen betrug 0.5 ml/10 cm SSL. Die Durchführung der Epiduralanästhesie erfolgte in Brust-Bauch-Lage. Die Hintergliedmaßen waren in Hüfte, Knie und Sprunggelenk abgebeugt und lagen, mit den Pfoten nach kranial gerichtet, parallel neben dem Rumpf. Damit vergrößerte sich der Abstand zwischen dem letzten Lenden- und dem ersten Kreuzbeinwirbel und erleichterte die Punktion des Epiduralraumes. Der letzte Lendenwirbel und der erste Kreuzbeinwirbel wurden digital ertastet, die Punktionsstelle festgelegt, der Bereich zwischen den Wirbeln geschoren, gereinigt und desinfiziert. Die Punktion des Epiduralraums erfolgte mit Spinalkanülen⁴⁴ der Größe 0.7 x 40 mm oder 0.9 x 75 mm. Anschließend wurden leichtgängige Einmalspritzen⁴⁵ mit 2 ml oder 5 ml Volumen mit der entsprechenden Dosis des Lokalanästhetikums gefüllt und auf die Spinalkanüle aufgesetzt. Mittels Aspiration sollte die Punktion des ventral im Wirbelkanal verlaufenden Venenplexus oder des Spinalraumes ausgeschlossen werden. Bei der Injektion des Lokalanästhetikums in den Epiduralraum mit leichtgängigen Einmalspritzen sollte kein Widerstand spürbar sein (loss of resistance) (HAEVNER 1996). Nach der Injektion des Lokalanästhetikums wurden im Abstand von einer Minute die in Tabelle 8 aufgeführten Reflexe und Reaktionen überprüft.

Anschließend erfolgte die Lagerung der Tiere für die Operation. Um zu starkes Absinken der Körpertemperatur zu vermeiden, lagen die Hunde auf Wasserheizkissen⁴⁶. Intraoperativ erhielten die Patienten 10ml/kg KM/Stunde einer Vollelektrolytlösung⁴⁷ intravenös als Dauertropf. Zur Durchführung der Inhalationsanästhesie wurde das Kreissystem des Inhalationsnarkosegerätes⁴⁸

⁴³ Naropin[®], ASTRA GmbH, Wedel

⁴⁴ Kanüle zur Spinalanästhesie, Luer Lock, B. Braun Melsungen AG, Melsungen

⁴⁵ Softjet[®], Henke Sass Wolf GmbH, Tuttlingen

⁴⁶ T/Pump[®], Model TP-220, Orchard Park, New York

⁴⁷ Thomæjonin[®] delta Infusionslösung, Delta-Pharm GmbH, Pfullingen

⁴⁸ CIRRUstrans Narkosegerät, Datex Engström Division, Instrumentarium Corporation, Finnland

als halbgeschlossenes System mit Frischgasfluss von 100 ml/kg KM in der Anflutphase und verbrauchsorientiertem Frischgasfluss in der Erhaltungsphase verwendet. In der Anflutphase der Inhalationsanästhesie inspirierten die Patienten spontan 2.0 Vol% Sevofluran⁴⁹ in 100% Sauerstoff als Trägergas. Nach deutlicher Reduktion des Lidreflexes erfolgte die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit 1.0-1.5 Vol% Sevofluran in 100% Sauerstoff. Der Wert der inspiratorischen Narkosegaskonzentration (FiN) in Volumenprozent (Vol%) wurde an der Skala des Präzisionsverdampfers⁵⁰ abgelesen. Änderungen der Verdampfereinstellung wurden mit Vol% und Uhrzeit im Untersuchungsprotokoll festgehalten. Am Ende der Operation wurde die Zufuhr des volatilen Anästhetikums gestoppt.

Intraoperativ erfolgte mit Hilfe des Überwachungsmonitors⁵¹ im 10-Sekunden-Takt die Messung von HF, SaO₂, NIBDsys und NIBDdia, FiO₂, FiCO₂ und EtCO₂. Das EKG wurde fortlaufend aufgezeichnet.

Nach der Operation wurden die Patienten in einen ruhigen Aufwachraum verbracht. Zunächst erfolgte jeweils die Ermittlung der Körperinnentemperatur, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz um die Beeinflussung der Vitalwerte durch Manipulationen des Patienten zu minimieren. Anschließend wurden die in Tabelle 8 angegebenen Parameter zu den entsprechenden Messzeitpunkten (Tabelle 10) bis zur vollständigen Wiederherstellung der Reflexe und des Schmerzempfindens überprüft. Der Zeitpunkt von Extubation (mit Einsetzen des Schluckreflexes), Brustbauchlage des Patienten, erstem Aufstehversuch und Wiedererlangen des Stehvermögens wurde jeweils dokumentiert.

3.1.3.2 Untersuchungsgruppen

Alle Tiere wurden nach dem Zufallsprinzip per Los 5 Gruppen zugeteilt (Tabelle 9). Bei den Hunden der Gruppe 1 bis 4 wurde Ropivacian in der Konzentration von 2.0 mg/ml, 5.0 mg/ml, 7.5 mg/ml und 10.0 mg/ml eingesetzt. Gruppe 5 stellte die Kontrollgruppe ohne Epiduralanästhesie (EDA) dar.

⁴⁹ Sevorane® Inhalationsanästhetikum, Abbott GmbH, Wiesbaden

⁵⁰ Sevofluran Vapor 19.3, Dräger AG, Lübeck

⁵¹ Datex-Ohmeda Light Monitor FLMP 1, Datex-Ohmeda GmbH, Duisburg

Tabelle 9: Einteilung der Untersuchungsgruppen

GRUPPE	ANÄSTHEISE: EINLEITUNG	ROPIVACAIN
1	0.5 ± 0 mg Polamivet /kg KM 0.498 ± 0.006 mg Diazepam /kg KM	2.0 mg/ml
2	0.5 ± 0 mg Polamivet /kg KM 0.5 ± 0.013 mg Diazepam /kg KM	5.0 mg/ml
3	0.5 ± 0 mg Polamivet /kg KM 0.5 ± 0 mg Diazepam /kg KM	7.5 mg/ml
4	0.5 ± 0.005 mg Polamivet /kg KM 0.49 ± 0.035 mg Diazepam /kg KM	10.0 mg/ml
5	0.5 ± 0.07 mg Polamivet /kg KM 0.48 ± 0.039 mg Diazepam /kg KM	ohne EDA

3.1.3.3 Messzeitpunkte

In Tabelle 10 sind die verschiedenen Messzeitpunkte und die zu den jeweiligen Messzeitpunkten bestimmten Parameter aufgelistet.

Vor der Narkoseeinleitung (prä Anästh) wurden HF, PF, AF, KT, NIBD bestimmt und Blut für BB, BPA und BGA entnommen.

Nach der Narkoseeinleitung erfolgte vor der Duchführung der EDA und Beginn der Operation (prä OP) die Bestimmung des NIBD, der HF und die Überprüfung der Reflexe und des Schmerzempfindens.

Die Kontrolle der motorischen und sensorischen Blockade wurde unmittelbar nach Injektion des Lokalanästhetikums (post EDA) im Ein-Minuten-Intervall bis zum Ausfall der Reflex- bzw. Schmerzantwort durchgeführt.

Intra Operationem (intra OP) erfolgte die Messung von HF, PF, AF und SaO₂ im Zehn-Sekunden-Takt. EtCO₂, ETO₂, FiCO₂ und FiO₂ wurden nach jedem Atemzug angegeben und mit Hilfe des Monitors zusammen mit der KT im Ein-Minuten-Takt gespeichert. Die Bestimmung des NIBD erfolgte intra OP alle drei Minuten. Während der Inhalationsnarkose wurden im Abstand von 30 Minuten periphervenöse Blutgasanalysen durchgeführt.

Post Operationem (p.OP0) erfolgte unmittelbar nach Ende der Narkose die Bestimmung von HF, PF, AF, KT und NIBD. Die Reflexe und das Schmerzempfinden wurden überprüft und Blut für BB, BPA und BGA

entnommen. Im 15-Minuten-Takt fand bis zur vollständigen Wiederherstellung der Reflexe und des Schmerzempfindens die Bestimmung von HF, PF, AF, KT, NIBD, Reflexen, Schmerzempfinden und BGA statt.

Nach fünf (p.OP5), 24 (p.OP24) und 48 Stunden (p.OP48) wurden HF, PF, KT, NIBD, Reflexe, Schmerzempfinden, BB, BPA und BGA erneut ermittelt und dokumentiert.

Tabelle 10: Messzeitpunkte und gemessene Parameter

Messzeitpunkte	HF	PF	AF	KT	NIBD sys/dia	BB	BPA	BGA
prä Anästh	X	X	X	X	X	X	X	X
prä OP	X	X			X			
post EDA								
intra OP	X	X	X	X	X			X
p.OP	X	X	X	X	X	X	X	X

Messzeitpunkte	Reflexe/ Schmerz	FiN	FiCO2	FiO2	EtCO2	EtO2	SaO2
prä Anästh							
prä OP	X						
post EDA	X						
intra OP		X	X	X	X	X	X
p.OP	X						

3.1.3.4 Nebenwirkungen, postoperative Komplikationen

Traten im Verlauf der Untersuchungen Nebenwirkungen oder postoperative Komplikationen bei den Patienten auf, wurden sie aufgezeichnet.

Abweichungen der Ergebnisse der Blutuntersuchungen hinsichtlich ihrer Referenzbereiche wurden für jeden Patienten dokumentiert und auf mögliche zugrunde liegende Organstörungen analysiert.

3.1.4 Datenerfassung, statistische Auswertung und grafische Darstellung

3.1.4.1 Datenerfassung

Patientennummer, Alter, Geschlecht, Körpermasse und Scheitelsteißlänge, Konzentration und Dosierung des Lokalanästhetikums, Art und Dosierung des Anästhetikums, Dauer der Anästhesie, Dauer der Inhalation und Operation, inspiratorische Narkosegaskonzentration, Zeitspanne bis zum Einsetzen des Lidreflexes, der Extubation, des Hebens des Kopfes, der Brustbauchlage, Dauer und Ausprägung der motorischen und sensorischen Blockade, wurden für jeden Patienten in einem speziell angefertigten Datenerfassungsprotokoll manuell festgehalten.

Die intra Operationem im Verlauf der Inhalationsanästhesie mit Hilfe des Anästhesiemonitors erfassten Daten wurden über den integrierten Recorder auf Thermopapier ausgedruckt.

Alle Daten wurden, zusammen mit den Laborparametern, manuell in die Datenbestandsdatei eines Datenverwaltungsprogramms⁵² zur weiteren Verarbeitung eingegeben.

3.1.4.2 Statistische Auswertung und grafische Darstellung

Die Betreuung der statistischen Auswertung übernahm die Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Die statistische Auswertung erfolgte auf lokalen Rechnern des Rechnernetzwerkes der Arbeitsgruppe unter Verwendung des

⁵² Microsoft Excel 2000 für Windows, Microsoft Corporation, U.S.A.

Statistikprogramms BMDP⁵³. Die grafischen Abbildungen wurden auf dem Personalcomputer mit dem Programm PlotIT⁵⁴ und Excel⁵⁵ erzeugt.

Mit Hilfe des Statistikprogramms wurde anhand der nach Gruppen und Zeitpunkten unterteilten Daten eine einfache Datenbeschreibung vorgenommen. Zur Beschreibung der Daten wurden arithmetischer Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (s), Standardfehler ($s:\sqrt{n}$), Variationskoeffizient ($s:x$), Minimum (x_{Min}), Maximum (x_{Max}) und Stichprobenumfang (n) berechnet und tabellarisch wiedergegeben. Bei rechtsschiefer Verteilung positiver quantitativer Merkmale wurde eine logarithmische Transformation der Daten durchgeführt und die Datenbeschreibung mit Hilfe von geometrischem Mittelwert (\bar{x}_g) und Streufaktor (SF) dargestellt.

Mit Hilfe des Statistikprogramms Excel wurde auf dem Personalcomputer von den Daten intra OP eine Regressionsanalyse durchgeführt.

Zur statistischen Prüfung des Gruppen- und Zeiteinflusses auf Signifikanz wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (Wald Test) mit Messwiederholung im Faktor Zeit mit dem Programm BMDP5V durchgeführt (Test auf parallelen Verlauf). Die grafische Darstellung des Verlaufs der untersuchten Parameter erfolgte mit Mittelwertkurven oder –säulen mit Standardabweichung.

Ausgenommen davon waren die Reflexe und das Schmerzempfinden. Hier erfolgte die Datenbeschreibung durch die Angabe der Mediane (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung. Verwendet wurde dazu das Statistikprogramm BMDP2D. Anschließend erfolgte der Gruppenvergleich auf statistische Signifikanz mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests unter Verwendung des Programms BMDP3S. Die grafische Darstellung dieser Daten erfolgt mit Box-and-Whisker-Plots.

Die statistische Signifikanz wurde als hochsignifikant (h.s.) für $p < 0.001$, signifikant (s.) für $p < 0.01$, schwach signifikant (s.s.) für $p < 0.05$ und nicht signifikant (n.s.) für $p \geq 0.05$ angegeben.

⁵³ BMDP/DYNAMIC, Release 7.0, BMDP Statistical Software, Inc. U.S.A.

⁵⁴ PlotIT für Windows, Version 3.20h

⁵⁵ Excel für Windows NT, Version 2002

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Herz-Kreislauf

3.2.1.1 Herzfrequenz

Keiner der Patienten zeigt während der Operation kardiale Rhythmusstörungen. Kardiale Notfälle treten nicht auf.

Die Herzfrequenz fällt in den Gruppen mit EDA im Verlauf der Operation ab. Mit Hilfe der Regressionsanalyse wird ermittelt, dass die Herzfrequenz in der Gruppe 1 um 0.027 Schläge/min, in der Gruppe 2 um 0.035 Schläge/min, in der Gruppe 3 um 0.055 Schläge/min und in der Gruppe 4 um 0.087 Schläge/min absinkt. Sie erhöht sich in der Gruppe 5 im Verlauf der Operation um 0.016 Schläge/min. Der Wald-Test wird für alle Gruppen für die Zeitpunkte prä Anästh bis einschließlich p.OP5 durchgeführt. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant. Dagegen ist der globale Zeiteffekt in den Gruppen hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant, die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 2, Tab. 11).

3.2.1.2 Blutdruck

3.2.1.2.1 Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck steigt im Verlauf der Operation in den Gruppen 1, 3, 4 und 5 an, er fällt in Gruppe 2 ab. Mit Hilfe der Regressionsanalyse zeigt sich ein Anstieg um 0.010 mmHg/min in Gruppe 1, um 0.027 mmHg/min in Gruppe 3, um 0.001 mmHg/min in Gruppe 4 und um 0.069 mmHg/min in Gruppe 5. In Gruppe 2 fällt der systolische Blutdruck um 0.017 mmHg/min ab. Der Wald-Test für alle Gruppen für die Zeitpunkte prä Anästh bis p.OP5 zeigt einen nicht signifikanten Gruppeneffekt. Der globale Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant, die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 3, Tab. 12).

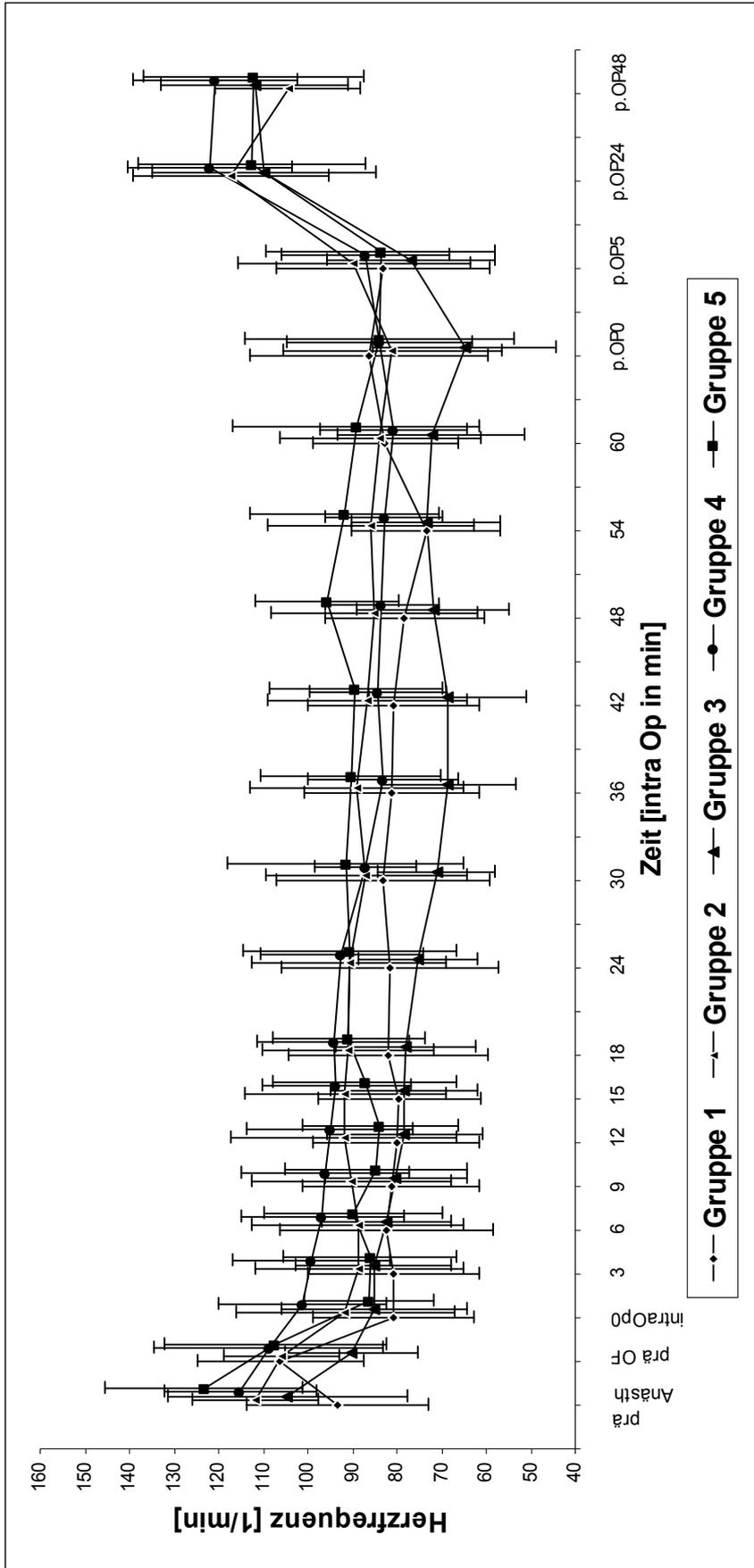


Abbildung 2: Verlauf der Herzfrequenz

Dargestellt ist der Verlauf der Herzfrequenz über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

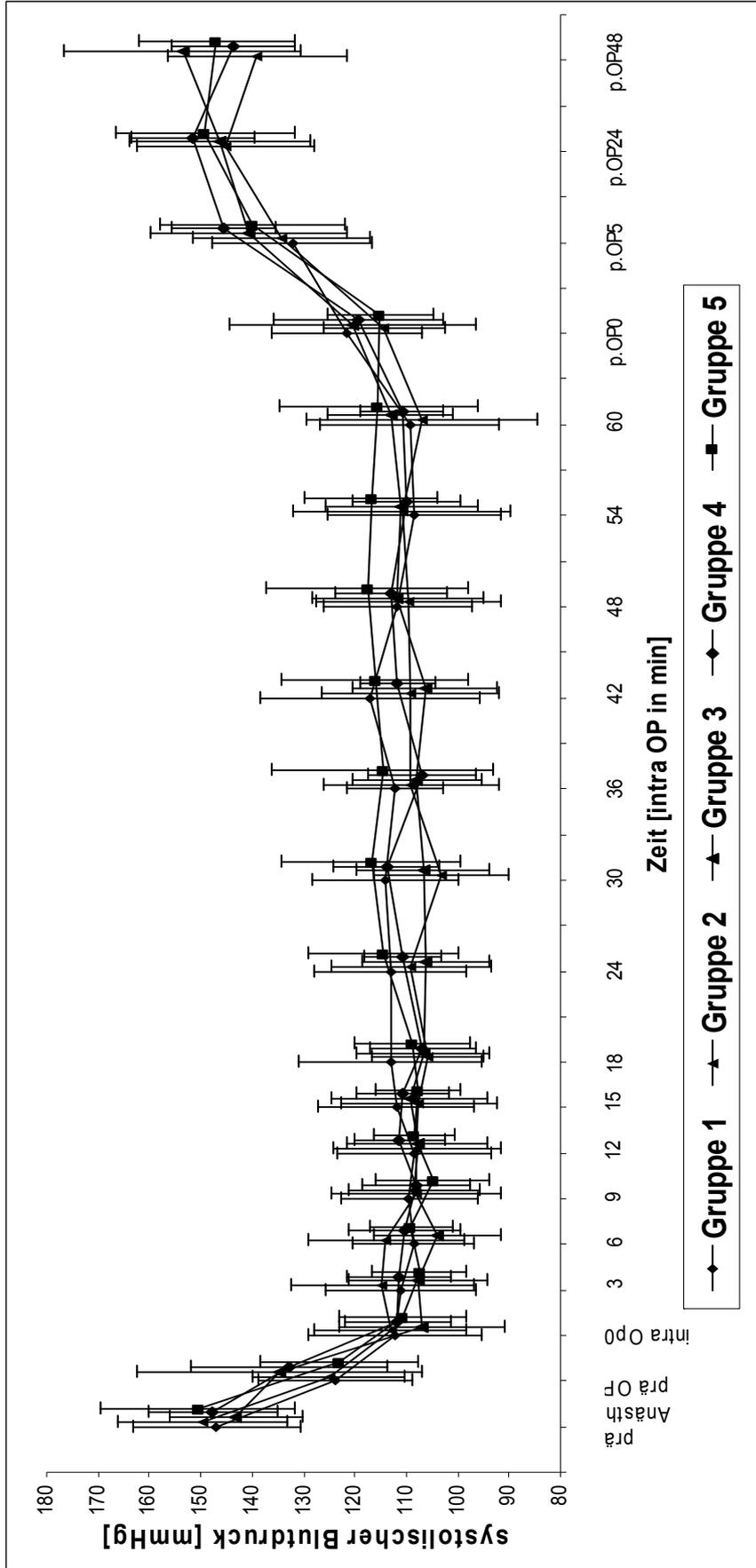


Abbildung 3.: Verlauf des systolischen Blutdrucks

Dargestellt ist der Verlauf des systolischen Blutdrucks über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 11: Verlauf der Herzfrequenz [1/min]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Herzfrequenz über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten, p.OP in Stunden und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	prä Anästh	prä OP	intra OP0	3	6	9	12	15	18	24
1	93.29 \pm 20.30	106.15 \pm 18.60	80.86 \pm 18.09	80.79 \pm 19.07	82.22 \pm 23.93	81.36 \pm 19.95	80.14 \pm 18.62	79.43 \pm 18.34	81.87 \pm 22.35	81.50 \pm 24.35
2	111.87 \pm 14.12	105.93 \pm 12.84	91.60 \pm 24.53	88.47 \pm 23.26	88.73 \pm 23.69	90.13 \pm 22.36	91.87 \pm 25.21	91.73 \pm 22.53	90.93 \pm 19.13	90.73 \pm 21.85
3	104.62 \pm 26.95	90.27 \pm 15.01	85.23 \pm 20.80	85.23 \pm 17.35	82.31 \pm 14.60	80.23 \pm 15.74	78.30 \pm 17.35	78.38 \pm 16.41	78.08 \pm 15.68	75.46 \pm 13.32
4	115.23 \pm 17.09	108.77 \pm 25.57	101.08 \pm 18.77	99.31 \pm 17.56	96.69 \pm 18.15	96.15 \pm 18.90	95.00 \pm 18.56	93.54 \pm 16.60	94.31 \pm 16.98	92.38 \pm 18.24
5	123.25 \pm 22.06	107.38 \pm 24.85	86.25 \pm 14.59	86.06 \pm 19.35	89.87 \pm 19.89	84.69 \pm 20.24	83.75 \pm 17.46	87.19 \pm 20.47	90.81 \pm 16.95	90.50 \pm 23.96
Gruppe	30	36	42	48	54	60	p.OP0	p.OP5	p.OP24	p.OP48
1	83.23 \pm 24.01	81.18 \pm 19.65	80.82 \pm 19.17	78.25 \pm 17.89	73.43 \pm 16.70	82.67 \pm 16.24	86.29 \pm 26.54	83.14 \pm 23.75	*	*
2	86.87 \pm 22.53	89.00 \pm 23.90	86.67 \pm 22.43	85.06 \pm 23.00	85.87 \pm 23.30	83.80 \pm 22.45	81.07 \pm 24.44	89.67 \pm 26.01	117.21 \pm 21.81	104.50 \pm 16.31
3	71.08 \pm 13.22	68.53 \pm 15.14	68.69 \pm 17.57	71.92 \pm 16.93	73.46 \pm 16.76	72.33 \pm 20.85	64.85 \pm 20.70	76.85 \pm 18.73	109.77 \pm 24.98	111.92 \pm 20.93
4	87.00 \pm 11.36	83.15 \pm 17.02	84.38 \pm 15.38	83.38 \pm 12.82	82.92 \pm 13.25	80.89 \pm 16.46	83.85 \pm 20.89	87.07 \pm 18.73	122.08 \pm 18.44	120.77 \pm 18.60
5	91.56 \pm 26.38	90.35 \pm 20.30	89.25 \pm 19.29	95.69 \pm 16.16	91.81 \pm 21.14	89.07 \pm 27.61	83.87 \pm 30.22	83.69 \pm 25.53	112.60 \pm 25.35	112.20 \pm 24.66
		p-Wert								
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001								
Gruppeneffek	n.s.	0.1211								
Wechselwirkung	s.s.	0.0174								

Tabelle 12: Verlauf des systolischen Blutdrucks [1mmHg]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des systolischen Blutdrucks über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten, p.OP in Stunden und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	prä Anästh	prä OP	intra OP0	3	6	9	12	15	18	24
1	146.86 \pm 16.18	123.79 \pm 14.89	112.14 \pm 16.91	111.14 \pm 14.70	108.64 \pm 11.87	109.43 \pm 13.15	108.36 \pm 14.90	111.93 \pm 15.21	113.07 \pm 17.75	113.14 \pm 14.65
2	149.60 \pm 16.46	125.13 \pm 14.89	113.07 \pm 14.88	114.67 \pm 17.92	113.93 \pm 15.03	108.13 \pm 16.62	107.93 \pm 16.42	107.60 \pm 15.27	105.80 \pm 10.75	109.07 \pm 15.60
3	143.15 \pm 12.88	134.85 \pm 12.88	106.92 \pm 16.04	107.77 \pm 13.50	104.08 \pm 12.42	108.62 \pm 12.73	107.85 \pm 13.69	109.31 \pm 15.25	106.77 \pm 12.90	106.23 \pm 12.30
4	147.69 \pm 12.56	132.77 \pm 19.24	111.69 \pm 10.20	111.46 \pm 9.95	110.31 \pm 10.80	108.00 \pm 10.44	111.31 \pm 8.68	110.69 \pm 8.84	106.85 \pm 10.29	110.69 \pm 7.62
5	150.56 \pm 18.97	123.19 \pm 15.28	110.75 \pm 12.45	107.44 \pm 9.14	109.12 \pm 8.13	104.81 \pm 11.11	108.50 \pm 7.87	107.75 \pm 8.28	108.94 \pm 11.20	114.44 \pm 14.76
Gruppe	30	36	42	48	54	60	p.OP0	p.OP5	p.OP24	p.OP48
1	114.08 \pm 14.29	112.18 \pm 9.23	117.00 \pm 21.44	111.75 \pm 14.42	108.43 \pm 16.78	109.33 \pm 17.47	121.57 \pm 14.72	132.21 \pm 15.66	*	*
2	103.27 \pm 13.03	109.13 \pm 17.06	109.20 \pm 17.09	109.67 \pm 17.98	110.87 \pm 21.00	107.06 \pm 22.41	114.33 \pm 11.75	134.27 \pm 17.29	145.14 \pm 17.11	139.07 \pm 17.47
3	106.77 \pm 13.01	107.92 \pm 12.39	106.38 \pm 13.89	111.69 \pm 16.75	111.00 \pm 14.86	113.08 \pm 12.12	120.38 \pm 23.86	140.77 \pm 19.11	146.23 \pm 17.50	153.46 \pm 23.00
4	113.85 \pm 10.40	107.00 \pm 10.45	111.77 \pm 7.29	113.08 \pm 10.84	110.00 \pm 10.42	110.85 \pm 7.97	119.38 \pm 16.61	145.54 \pm 10.08	151.38 \pm 12.00	143.62 \pm 12.08
5	116.13 \pm 18.28	114.63 \pm 21.65	116.13 \pm 18.28	117.62 \pm 19.52	116.81 \pm 12.85	115.40 \pm 19.39	115.12 \pm 10.37	139.94 \pm 18.15	149.13 \pm 17.42	146.87 \pm 15.00
		p-Wert								
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001	±	±	±	±	±	±	±	±
Gruppeneffekt	n.s.	0.8484	±	±	±	±	±	±	±	±
Wechselwirkung	s.s.	0.0210	±	±	±	±	±	±	±	±

3.2.1.2.2 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck steigt während der Operation in Gruppe 1, 3, 4 und 5 an und fällt in Gruppe 2 ab. Mit Hilfe der Regressionsanalyse zeigt sich ein Anstieg um 0.182 mmHg/min in der Gruppe 1, um 0.001mmHg/min in Gruppe 3, um 0.009 mmHg/min in Gruppe 4 und um 0.078 mmHg/min in der Gruppe 5. In der Gruppe 2 verringert sich der diastolische Blutdruck um 0.003 mmHg/min. Der Wald-Test für alle Gruppen für die Zeitpunkte prä Anästh bis p.OP5 zeigt einen nicht signifikanten Gruppeneffekt. Der globale Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist hoch signifikant, die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 4, Tab. 13).

3.2.2 Arterielle Sauerstoffsättigung

Die arterielle Sauerstoffsättigung fällt in Gruppe 1 und 4. Sie steigt in Gruppe 2, 3 und 5 im Verlauf der Operation an. Die Regressionsanalyse zeigt einen Abfall von 0.0005 %/min in Gruppe 1 und von 0,0002 %/min in Gruppe 4. Sie steigt um 0.0046 %/min in Gruppe 2, um 0.00123%/min in Gruppe 3 und um 0.000067%/min in Gruppe 5. Die zweifaktorielle Varianzanalyse mittels des Wald-Tests für alle Gruppen intra OP zeigt einen schwach signifikanten Gruppeneffekt. Der globale Zeiteffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Die Gruppen verlaufen parallel (Abb. 5, Tab. 14).

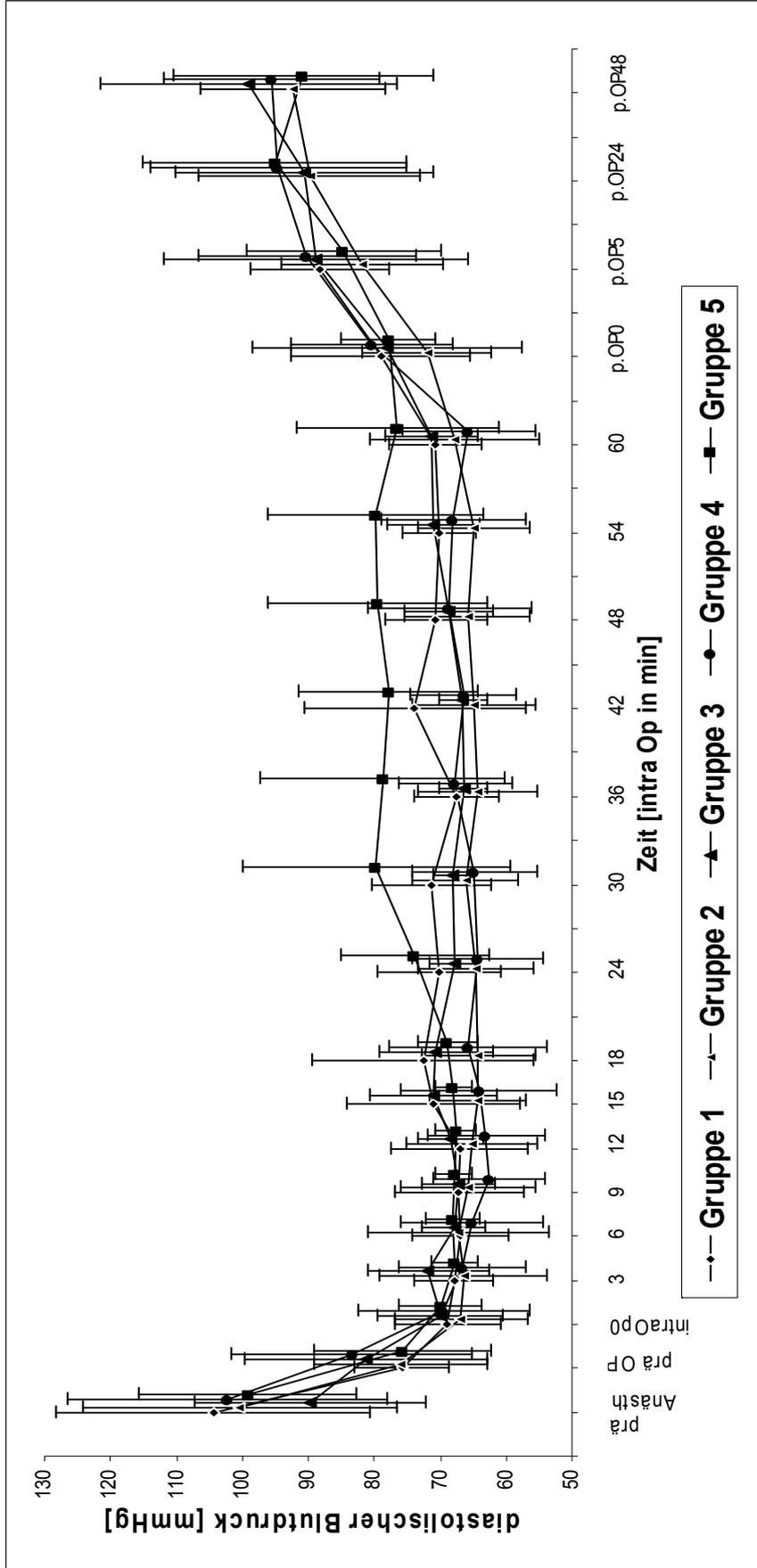


Abbildung 4: Verlauf des diastolischen Blutdrucks

Dargestellt ist der Verlauf des diastolischen Blutdrucks über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 13: Verlauf des diastolischen Blutdrucks [mmHg]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des diastolischen Blutdrucks über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten, p.OP in Stunden und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	prä Anästh	prä OP	intra OP0	3	6	9	12	15	18	24
1	104.43 \pm 23.741	75.79 \pm 7.13	68.86 \pm 7.98	67.93 \pm 5.93	66.93 \pm 7.33	67.14 \pm 9.78	67.00 \pm 10.41	71.14 \pm 13.12	72.57 \pm 16.70	70.14 \pm 9.04
2	100.43 \pm 23.74	76.07 \pm 13.01	66.80 \pm 10.18	66.40 \pm 12.70	67.20 \pm 13.79	65.80 \pm 10.18	65.13 \pm 9.95	64.33 \pm 7.27	64.20 \pm 8.60	64.67 \pm 8.81
3	89.69 \pm 17.55	81.23 \pm 18.40	69.92 \pm 9.49	71.77 \pm 9.09	67.85 \pm 4.83	67.23 \pm 5.63	68.46 \pm 4.89	71.00 \pm 9.70	70.62 \pm 8.67	67.86 \pm 3.72
4	102.31 \pm 24.15	83.39 \pm 18.19	69.54 \pm 13.00	66.69 \pm 9.67	65.29 \pm 10.78	62.46 \pm 8.47	63.00 \pm 8.79	64.08 \pm 11.86	65.77 \pm 12.01	64.23 \pm 9.93
5	99.19 \pm 16.49	75.81 \pm 13.42	70.00 \pm 6.15	67.75 \pm 3.59	68.13 \pm 4.16	67.88 \pm 2.75	67.56 \pm 3.08	68.00 \pm 2.76	68.88 \pm 4.62	73.81 \pm 11.29
Gruppe	30	36	42	48	54	60	p.OP0	p.OP5	p.OP24	p.OP48
1	71.31 \pm 8.94	67.55 \pm 6.49	73.82 \pm 16.70	70.63 \pm 7.63	70.14 \pm 5.58	70.67 \pm 7.09	78.93 \pm 13.58	88.14 \pm 10.53	*	*
2	66.20 \pm 8.02	64.27 \pm 8.99	64.80 \pm 9.38	65.87 \pm 9.43	64.87 \pm 8.42	67.80 \pm 12.98	72.00 \pm 9.83	81.87 \pm 12.22	89.78 \pm 16.76	92.36 \pm 14.12
3	68.00 \pm 3.13	66.46 \pm 3.62	66.54 \pm 3.62	68.69 \pm 6.61	71.08 \pm 7.07	71.25 \pm 7.05	78.00 \pm 20.48	88.77 \pm 23.04	90.54 \pm 19.54	99.08 \pm 22.40
4	64.77 \pm 9.50	67.69 \pm 8.66	66.42 \pm 8.10	68.62 \pm 12.40	68.00 \pm 10.89	65.69 \pm 10.14	80.39 \pm 12.18	90.23 \pm 16.55	94.54 \pm 19.54	95.54 \pm 16.35
5	79.69 \pm 20.26	78.69 \pm 18.52	78.69 \pm 18.52	79.50 \pm 16.58	79.69 \pm 16.39	76.47 \pm 15.32	77.88 \pm 7.07	64.63 \pm 14.64	95.00 \pm 20.23	90.80 \pm 19.75
		p-Wert								
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001								
Gruppeneffekt	n.s.	0.0907								
Wechselwirkung	h.s.	≤ 0.001								

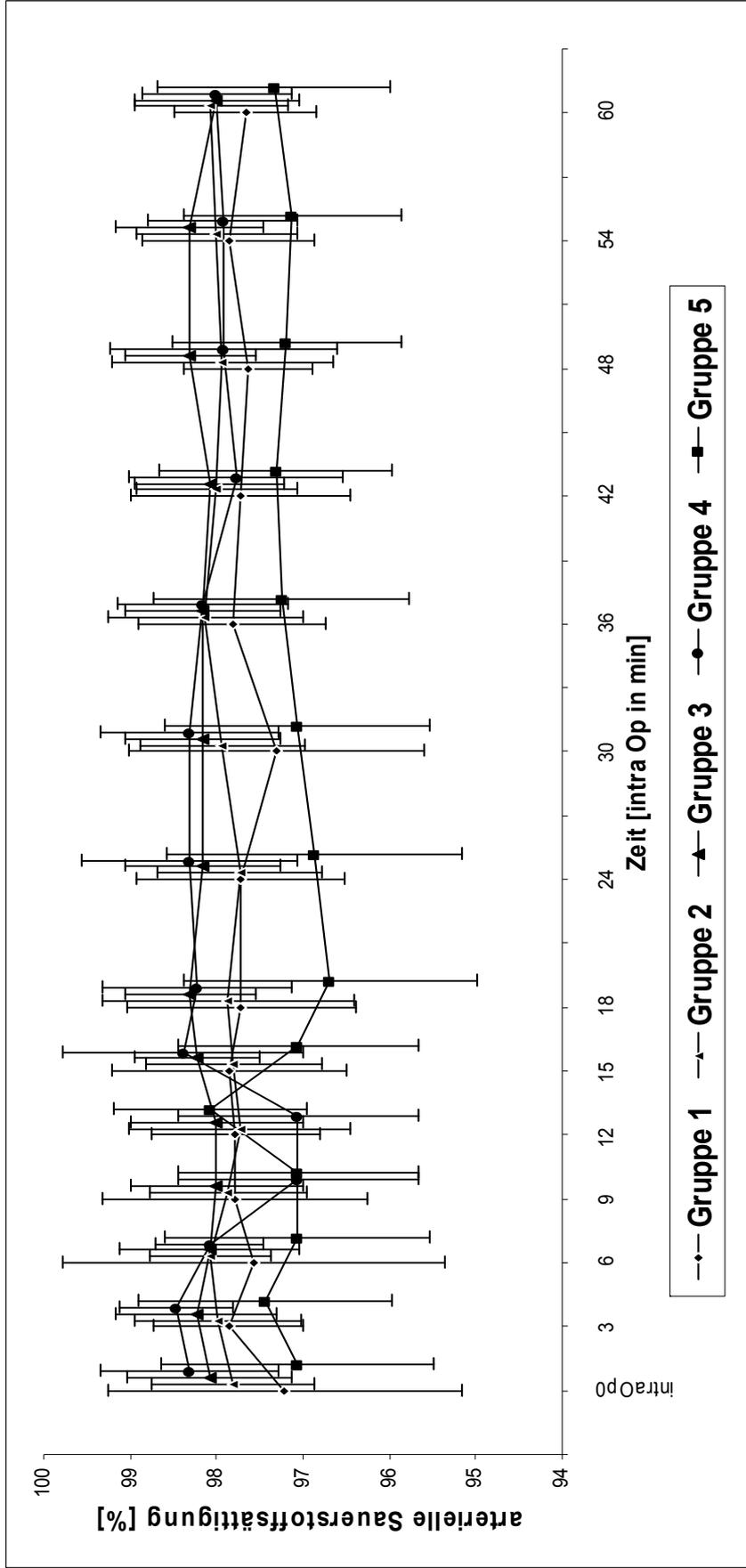


Abbildung 5: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung

Dargestellt ist der Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung über den Zeitraum der Operation mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 14: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung [%]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der arteriellen Sauerstoffsättigung über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“

Gruppe	intra OP0	3	6	9	12	15	18
1	97.21 \pm 2.04	97.86 \pm 0.86	97.57 \pm 2.21	97.79 \pm 1.53	97.79 \pm 1.53	97.86 \pm 0.98	97.71 \pm 1.33
2	97.80 \pm 0.94	98.00 \pm 0.96	98.07 \pm 0.70	97.87 \pm 0.92	97.73 \pm 1.28	97.73 \pm 1.01	97.87 \pm 1.46
3	98.08 \pm 0.95	98.23 \pm 0.93	98.08 \pm 1.04	98.00 \pm 1.00	98.00 \pm 1.00	98.23 \pm 0.73	98.31 \pm 0.75
4	98.31 \pm 1.03	98.46 \pm 0.66	98.08 \pm 0.62	97.06 \pm 1.39	97.06 \pm 1.39	98.39 \pm 1.36	98.23 \pm 1.09
5	97.06 \pm 1.57	97.44 \pm 1.46	97.06 \pm 1.53	97.06 \pm 1.39	98.08 \pm 1.12	97.06 \pm 1.39	96.69 \pm 1.70
Gruppe	24	30	36	42	48	54	60
1	97.71 \pm 1.20	97.31 \pm 1.08	97.82 \pm 1.08	97.73 \pm 1.27	97.63 \pm 0.74	97.86 \pm 1.00	97.67 \pm 0.82
2	97.73 \pm 0.96	97.93 \pm 0.96	98.13 \pm 1.13	98.00 \pm 0.93	97.93 \pm 1.28	98.00 \pm 0.93	98.07 \pm 0.88
3	98.15 \pm 0.90	98.15 \pm 0.90	98.15 \pm 0.90	98.08 \pm 0.86	98.31 \pm 0.75	98.31 \pm 0.85	98.00 \pm 0.95
4	98.31 \pm 1.25	98.31 \pm 1.03	98.15 \pm 0.99	97.77 \pm 1.24	97.92 \pm 1.31	97.92 \pm 0.86	98.00 \pm 0.86
5	96.88 \pm 1.71	97.06 \pm 1.53	97.25 \pm 1.48	97.31 \pm 1.35	97.19 \pm 1.33	97.13 \pm 1.26	97.33 \pm 1.35
		p-Wert					
Zeiteffekt	n.s.	0.1659					
Gruppeneffekt	s.s.	0.0101					
Wechselwirkung	n.s.	0.9914					

3.2.3 Atmung

Die Atemfrequenz sinkt in Gruppe 1 innerhalb der Inhalationsnarkose ab, sie erhöht sich in Gruppe 2 bis 5. Mit Hilfe der Regressionsanalyse wird ermittelt, dass die Atemfrequenz in der Gruppe 1 um 0.001 Atemzüge pro Minute absinkt. Sie steigt in Gruppe 2 um 0.031, in Gruppe 3 um 0.008, in Gruppe 4 um 0.019 und in Gruppe 5 um 0.006 Atemzüge/Minute an. Der Wald-Test wird für alle Gruppen für die Zeitpunkte prä Anästh bis einschließlich p.OP5 durchgeführt. Der Gruppeneffekt ist schwach signifikant. Dagegen ist der globale Zeiteffekt in den Gruppen hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist hoch signifikant, die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 6, Tab. 15).

3.2.4 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur steigt während der Operation in Gruppe 1 an, sie fällt in Gruppe 2 bis 5. Die Regressionsanalyse zeigt ein Anstieg um 0.001 °C/min in der Gruppe 1. Der Temperaturabfall beträgt 0.024 °C/min in Gruppe 2, 0.026 C/min in Gruppe 3, 0.019 °C/min in der Gruppe 4 und 0.019°C/min in Gruppe 5. Der Wald-Test für alle Gruppen für die Zeitpunkte prä Anästh bis p.OP5 zeigt einen signifikanten Gruppeneffekt. Der globale Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist hoch signifikant. Die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 7, Tab. 16).

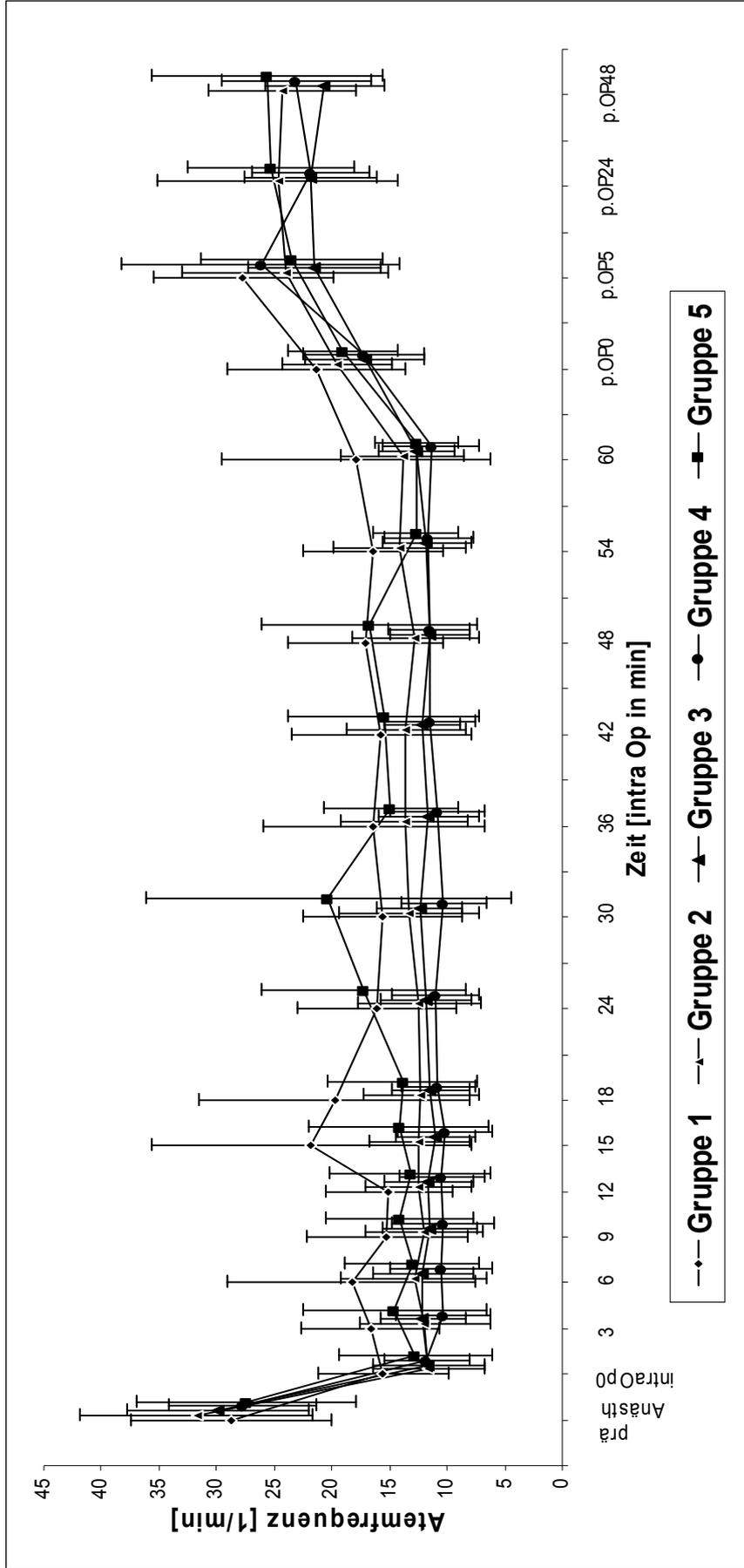


Abbildung 6: Atemfrequenz

Dargestellt ist der Verlauf der Atemfrequenz über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 15: Verlauf der Atemfrequenz [1/min]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Atemfrequenz über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten, p.OP in Stunden und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	prä Anästh	intra OP0	3	6	9	12	15	18	24	30
1	28.71 \pm 8.69	15.57 \pm 5.68	16.64 \pm 6.03	18.29 \pm 10.82	15.21 \pm 7.01	15.07 \pm 5.53	21.79 \pm 13.93	19.79 \pm 11.70	16.07 \pm 6.89	15.63 \pm 6.91
2	31.71 \pm 10.10	11.62 \pm 4.81	11.93 \pm 5.70	12.87 \pm 6.31	12.00 \pm 5.09	12.47 \pm 4.58	12.47 \pm 4.36	12.67 \pm 5.04	12.40 \pm 5.26	13.33 \pm 6.04
3	29.85 \pm 7.89	11.62 \pm 4.81	12.08 \pm 3.68	12.08 \pm 4.42	11.46 \pm 4.12	11.62 \pm 3.82	11.00 \pm 3.46	11.46 \pm 3.38	11.85 \pm 3.89	12.39 \pm 3.75
4	27.69 \pm 6.42	11.77 \pm 3.75	10.31 \pm 4.09	10.46 \pm 4.41	10.39 \pm 4.44	10.46 \pm 3.73	10.15 \pm 4.08	10.77 \pm 3.19	11.00 \pm 3.79	11.39 \pm 4.19
5	27.38 \pm 9.51	12.75 \pm 6.63	14.56 \pm 8.01	12.00 \pm 5.82	14.13 \pm 6.41	13.19 \pm 6.98	14.19 \pm 7.74	13.88 \pm 6.54	17.25 \pm 8.92	12.67 \pm 3.56
Gruppe	36	42	48	54	60	p.OP0	p.OP5	p.OP24	p.OP48	
1	16.36 \pm 9.62	15.73 \pm 7.77	17.13 \pm 6.75	16.43 \pm 6.13	17.83 \pm 11.65	21.36 \pm 7.73	27.71 \pm 7.76	*	*	
2	13.67 \pm 5.49	13.60 \pm 5.19	12.73 \pm 5.50	14.13 \pm 5.74	13.80 \pm 5.33	19.53 \pm 4.76	24.00 \pm 8.94	24.71 \pm 8.94	24.29 \pm 6.37	
3	11.61 \pm 4.36	12.15 \pm 3.34	11.54 \pm 3.48	11.77 \pm 3.88	12.67 \pm 3.26	17.15 \pm 5.19	21.54 \pm 5.78	21.85 \pm 5.80	20.62 \pm 5.12	
4	10.85 \pm 4.16	11.46 \pm 3.91	11.54 \pm 3.55	11.62 \pm 3.88	11.39 \pm 4.19	17.31 \pm 5.27	26.15 \pm 12.09	21.85 \pm 5.06	23.08 \pm 6.56	
5	14.88 \pm 5.80	15.50 \pm 8.24	16.69 \pm 9.36	12.69 \pm 3.68	12.67 \pm 3.56	19.00 \pm 4.73	23.47 \pm 7.84	25.29 \pm 7.17	25.67 \pm 10.03	
		p-Wert								
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001								
Gruppen effekt	s.s.	0.0232								
Wechsel wirkung	h.s.	0.0005								

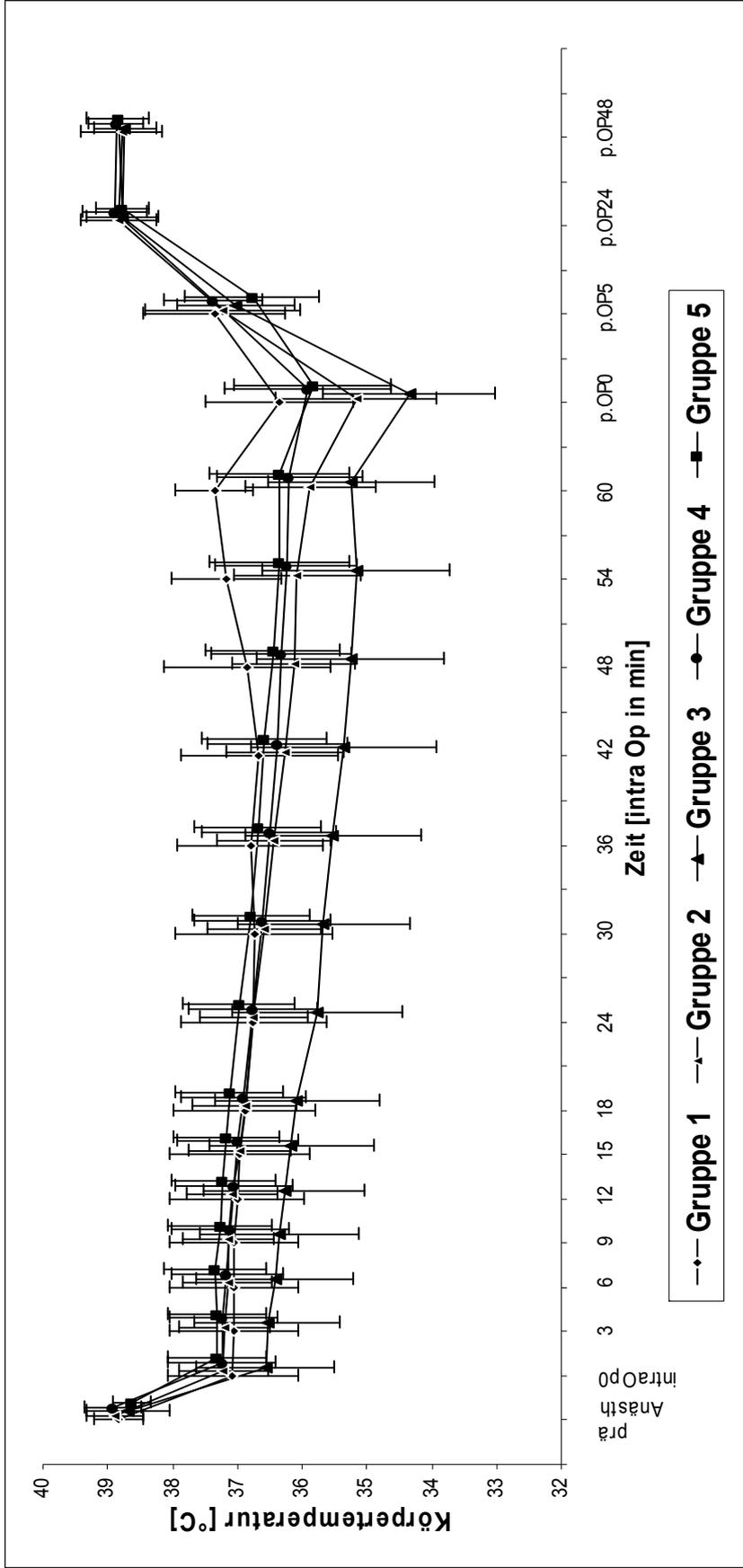


Abbildung 7: Körpertemperatur

Dargestellt ist der Verlauf der Körpertemperatur über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 16: Verlauf der Körpertemperatur [°C]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Körpertemperatur über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten, p.OP in Stunden und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	prä Anästh	intra OP0	3	6	9	12	15	18	24	30
1	38.83 \pm 0.39	37.07 \pm 1.00	37.06 \pm 0.99	37.06 \pm 0.99	37.05 \pm 1.00	37.00 \pm 1.03	36.94 \pm 1.08	36.89 \pm 1.10	36.75 \pm 1.13	36.74 \pm 1.20
2	38.89 \pm 0.43	37.21 \pm 0.69	37.2 \pm 0.70	37.15 \pm 0.70	37.14 \pm 0.71	37.08 \pm 0.71	36.97 \pm 0.78	36.89 \pm 0.81	36.75 \pm 0.83	36.59 \pm 0.87
3	38.69 \pm 0.63	36.56 \pm 1.07	36.54 \pm 1.11	36.42 \pm 1.22	36.35 \pm 1.22	36.16 \pm 1.24	36.16 \pm 1.26	36.08 \pm 1.26	35.75 \pm 1.31	35.67 \pm 1.33
4	38.93 \pm 0.44	37.24 \pm 0.84	37.22 \pm 0.84	37.16 \pm 0.86	37.11 \pm 0.89	37.05 \pm 0.90	36.99 \pm 0.93	36.91 \pm 0.97	36.76 \pm 1.00	36.6 \pm 1.04
5	38.63 \pm 0.29	37.31 \pm 0.76	37.33 \pm 0.76	37.34 \pm 0.79	37.27 \pm 0.80	37.22 \pm 0.80	37.17 \pm 0.83	37.12 \pm 0.84	36.98 \pm 0.86	36.79 \pm 0.91
Gruppe	36	42	48	54	60	p.OP0	p.OP5	p.OP24	p.OP48	
1	36.79 \pm 1.12	36.66 \pm 1.21	36.85 \pm 1.28	37.17 \pm 0.84	37.35 \pm 0.60	36.36 \pm 1.14	37.36 \pm 1.10	*	*	
2	36.43 \pm 0.88	36.27 \pm 0.90	36.13 \pm 0.95	36.08 \pm 0.99	35.87 \pm 1.01	35.17 \pm 1.23	37.22 \pm 1.19	38.64 \pm 0.59	38.79 \pm 0.63	
3	35.52 \pm 1.36	35.36 \pm 1.42	35.25 \pm 1.44	35.16 \pm 1.44	35.24 \pm 1.27	34.35 \pm 1.33	37.01 \pm 0.91	38.78 \pm 0.56	38.73 \pm 0.49	
4	36.51 \pm 1.04	36.39 \pm 1.09	36.31 \pm 1.08	36.25 \pm 1.09	36.19 \pm 1.11	35.92 \pm 1.29	37.78 \pm 0.75	38.89 \pm 0.49	38.87 \pm 0.42	
5	36.68 \pm 0.97	36.58 \pm 0.97	36.45 \pm 1.05	36.35 \pm 1.09	36.35 \pm 1.09	35.84 \pm 1.22	36.77 \pm 1.04	38.78 \pm 0.41	38.84 \pm 0.49	
		p-Wert								
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001								
Gruppen effekt	s.	0.0055								
Wechsel wirkung	h.s.	≤ 0.001								

3.2.5 Intraoperativer Bedarf des volatilen Anästhetikums

Der Bedarf des volatilen Anästhetikums steigt während des Verlaufs der Operation in Gruppe 1 und 5 an. Gruppe 2 bis 4 zeigen den sinkenden intraoperativen Bedarf des Anästhetikums. Mit Hilfe der Regressionsanalyse lässt sich ein Anstieg um 0.004 Vol%/min in der Gruppe 1 und um 0.0001 Vol%/min in Gruppe 5 ermitteln. Der Abfall des Bedarfs des Narkosegases beträgt 0.009 Vol%/min in Gruppe 2, 0.010 Vol%/min in Gruppe 3 und 0.015 Vol%/min in der Gruppe 4. Die zweifaktorielle Varianzanalyse mittels des Wald-Tests für alle Gruppen intra OP zeigt einen hoch signifikanten Gruppeneffekt. Der globale Zeiteffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind hoch signifikant. Die Gruppen verlaufen nicht parallel (Abb. 8, Tab. 17).

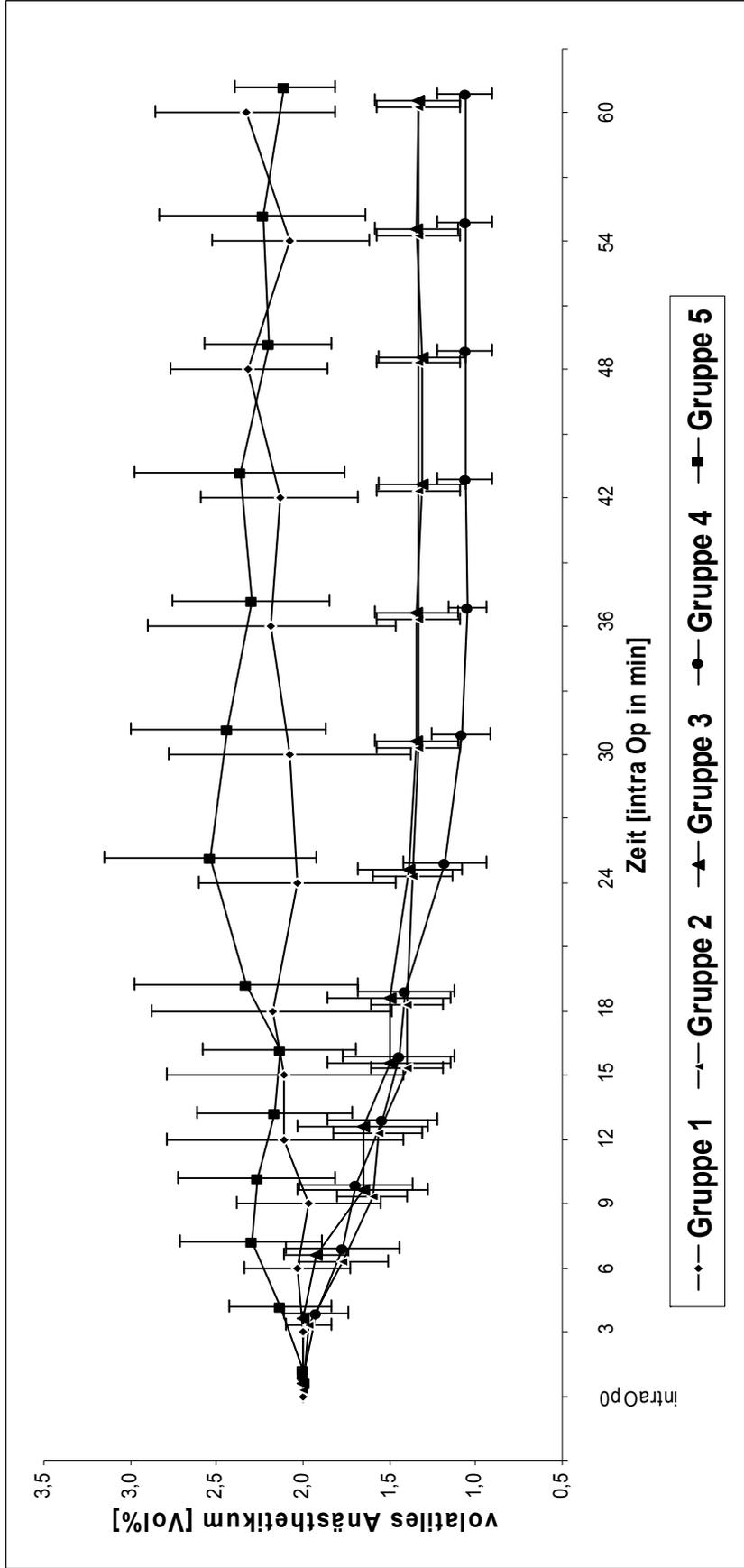


Abbildung 8: volatiles Anästhetikum

Dargestellt ist der Verlauf des Bedarfs des volatilen Anästhetikums über den Zeitraum der Operation mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Tabelle 17: Verlauf des volatilen Anästhetikums [Vol%]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des intraoperativen Verbrauchs des volatilen Anästhetikums über den Zeitraum der Untersuchung, intra OP in Minuten und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit dem Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	intra OP0	3	6	9	12	15	18
1	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00	2.04 \pm 0.31	1.95 \pm 0.41	2.11 \pm 0.68	2.11 \pm 0.68	2.18 \pm 0.70
2	2.00 \pm 0.00	1.97 \pm 0.13	1.77 \pm 0.26	1.60 \pm 0.21	1.57 \pm 0.26	1.40 \pm 0.21	1.40 \pm 0.21
3	2.00 \pm 0.00	2.00 \pm 0.00	1.92 \pm 0.19	1.65 \pm 0.38	1.65 \pm 0.38	1.50 \pm 0.35	1.50 \pm 0.35
4	2.00 \pm 0.00	1.92 \pm 0.19	1.77 \pm 0.33	1.69 \pm 0.33	1.54 \pm 0.32	1.45 \pm 0.32	1.41 \pm 0.28
5	2.00 \pm 0.00	2.13 \pm 0.30	2.30 \pm 0.41	2.27 \pm 0.48	2.17 \pm 0.45	2.13 \pm 0.44	2.33 \pm 0.65
Gruppe	24	30	36	42	48	54	60
1	2.04 \pm 0.57	2.08 \pm 0.70	2.18 \pm 0.72	2.14 \pm 0.45	2.31 \pm 0.46	2.07 \pm 0.45	2.33 \pm 0.52
2	1.37 \pm 0.23	1.33 \pm 0.24					
3	1.38 \pm 0.30	1.35 \pm 0.24	1.35 \pm 0.24	1.31 \pm 0.25	1.31 \pm 0.25	1.35 \pm 0.24	1.33 \pm 0.25
4	1.18 \pm 0.24	1.08 \pm 0.17	1.05 \pm 0.11	1.06 \pm 0.16	1.06 \pm 0.16	1.06 \pm 0.16	1.06 \pm 0.16
5	2.53 \pm 0.61	2.43 \pm 0.56	2.30 \pm 0.46	2.37 \pm 0.61	2.20 \pm 0.37	2.23 \pm 0.59	2.11 \pm 0.29
		p-Wert					
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001					
Gruppeneffekt	h.s.	≤ 0.001					
Wechselwirkung	h.s.	≤ 0.001					

3.2.6 Sensorische und motorische Blockade

3.2.6.1 Ausfall des Patellarsehnenreflexes

Der Vergleich der Zeitdauer auf statistische Signifikanz mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests von der Durchführung der EDA bis zum vollständigen Ausfall des Patellarsehnenreflexes weist zwischen den Gruppen einen schwach signifikanten Unterschied auf. Die längste durchschnittliche Zeitspanne hat Gruppe 1. In dieser Gruppe befinden sich Patienten, bei denen der Patellarsehnenreflex im Untersuchungszeitraum nicht vollständig aufgehoben wird. Fällt der Patellarsehnenreflex bei einem Patienten nicht vollständig aus, wird er für die weitere statistische Auswertung auf $x=99$ min gesetzt. Dadurch setzt der Patellarsehnenreflex in Gruppe 1 durchschnittlich nach 38.86 Minuten aus. In Gruppe 2 ist der Patellarsehnenreflex nach durchschnittlich 4.07 Minuten, in Gruppe 3 nach 4 Minuten und in Gruppe 4 nach 4.15 Minuten ausgefallen. Der Median liegt in Gruppe 1 bei 7 Minuten, in Gruppe 2 bei 3 Minuten, in Gruppe 3 bei 3 Minuten und in Gruppe 4 bei 4 Minuten (Abb. 9, Tab. 18).

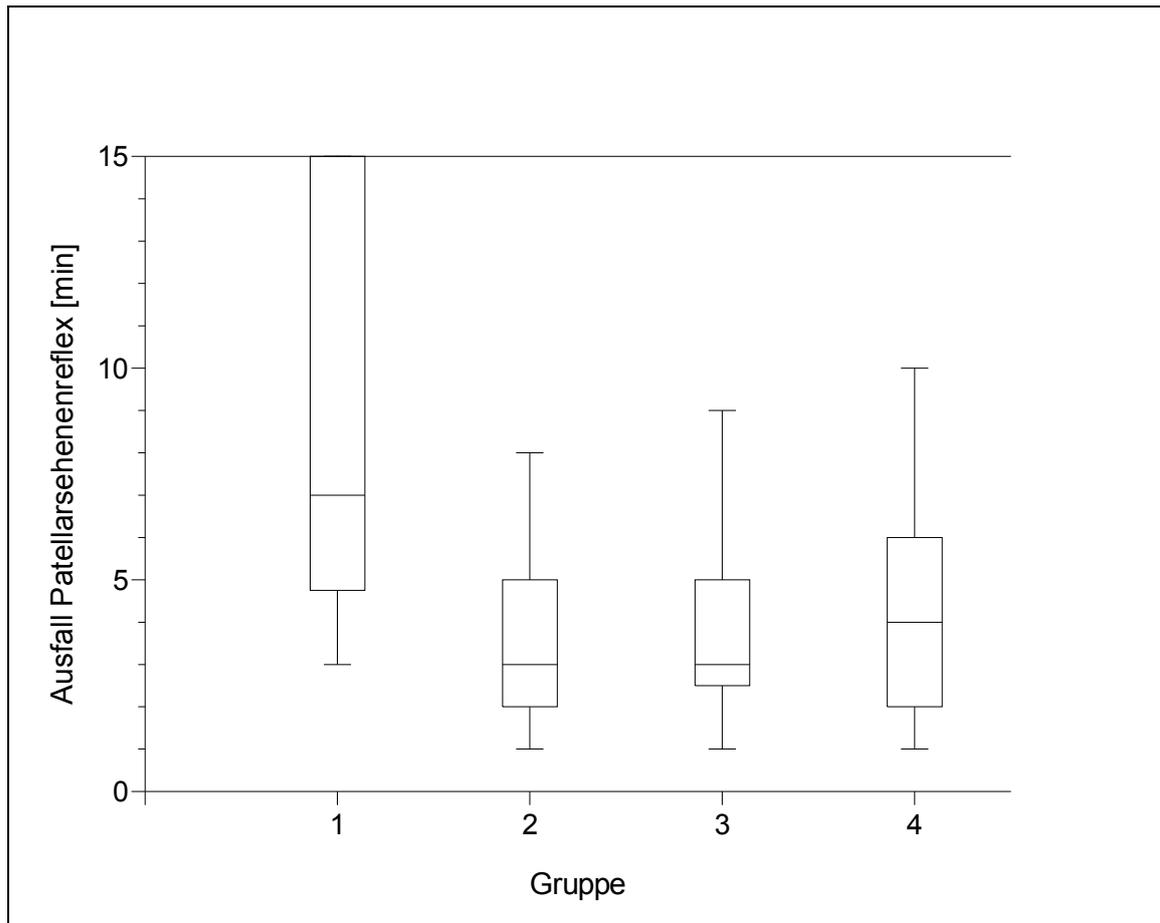


Abbildung 9: Ausfall des Patellarsehnenreflexes

Dargestellt ist der Ausfall des Patellarsehnenreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 18: Ausfall des Patellarsehnenreflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	3	4.75	7	99	99
Gruppe 2	1	2	3	5	8
Gruppe 3	1	2.5	3	5	9
Gruppe 4	1	2	4	6	10
		p-Wert			
Gruppenvergleich	s.s.	0.0107			

3.2.6.2 Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes

Die längste durchschnittliche Zeitspanne bis zum Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes tritt in Gruppe 1 auf. In dieser Gruppe ist der Tibialis cranialis Reflex bei den meisten Patienten im Untersuchungszeitraum nicht vollständig ausgefallen. Ist dies der Fall, wird er für die weitere statistische Auswertung auf $x=99$ min gesetzt. Dadurch fällt der Tibialis cranialis Reflex in Gruppe 1 durchschnittlich nach 92.21 Minuten aus. In Gruppe 2 ist der Tibialis cranialis Reflex nach durchschnittlich 5.07 Minuten, in Gruppe 3 nach 6.46 Minuten und in Gruppe 4 nach 15.00 Minuten ausgefallen. Der Median liegt in Gruppe 1 bei 99 Minuten, in Gruppe 2 bei 5 Minuten, in Gruppe 3 bei 6 Minuten und in Gruppe 4 bei 8 Minuten. Der Gruppenvergleich auf statistische Signifikanz mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests zeigt einen hoch signifikanten Gruppeneffekt (Abb. 10, Tab. 19).

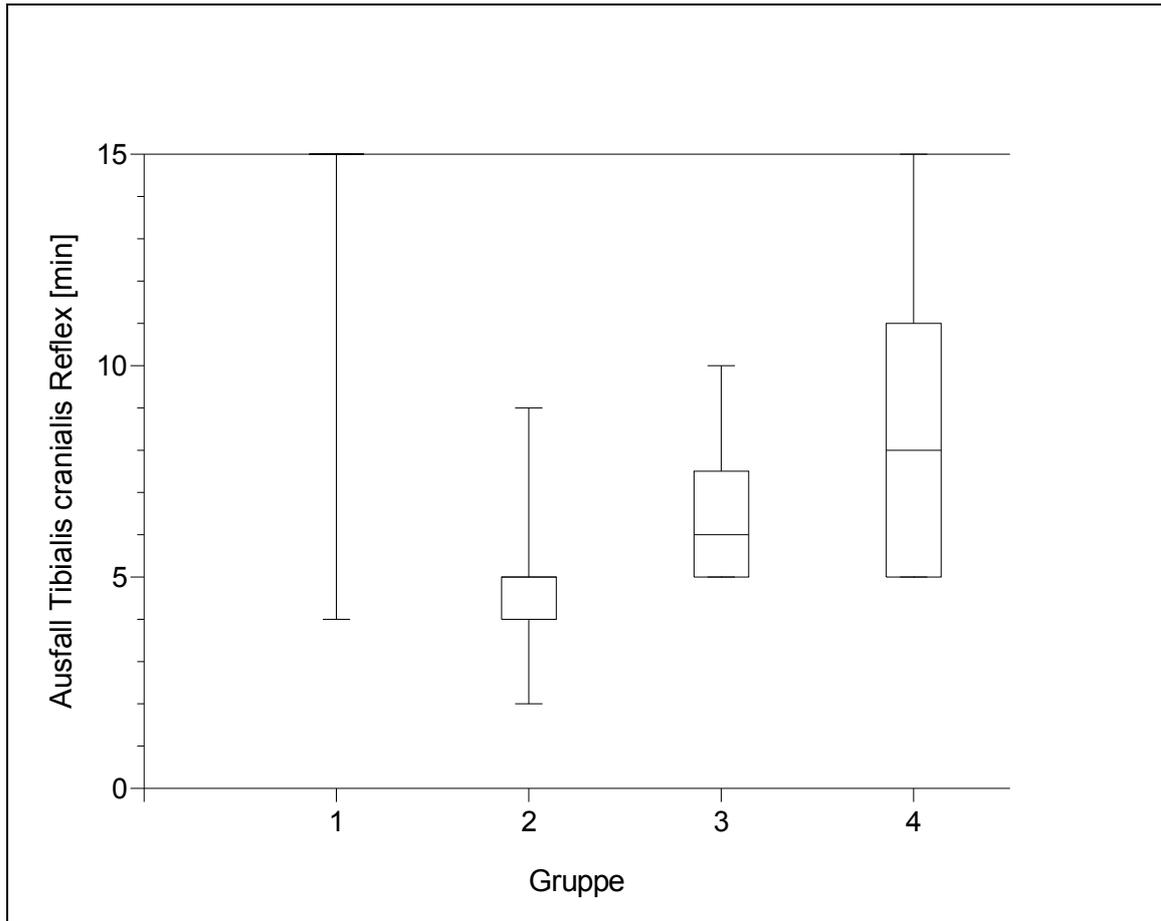


Abbildung 10: Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes

Dargestellt ist der Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 19: Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	4	99	99	99	99
Gruppe 2	2	4	5	5	9
Gruppe 3	5	5	6	7.5	10
Gruppe 4	5	5	8	11	15
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.6.3 Ausfall des Flexorreflexes

Der Gruppenvergleich der Zeitdauer von der EDA bis zum Ausfall des Flexorreflexes auf statistische Signifiganz zeigt mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test einen hoch signifikanten Gruppeneffekt. In Gruppe 1 fällt der Flexorreflex bei den meisten Patienten im Untersuchungszeitraum nicht aus. Bei den betroffenen Patienten wurde er für die weitere Auswertung auf $x=99$ festgesetzt. Daher ergibt sich für den Flexorreflex in Gruppe 1 der Mittelwert von 58.57 Minuten. Dagegen zeigt sich in Gruppe 2 der Verlust des Flexorreflexes nach durchschnittlich 0.53 Minuten, in Gruppe 3 nach 0.85 und in Gruppe 4 nach 2.62 Minuten. Der Median liegt in Gruppe 1 bei 99 Minuten, in Gruppe 2 bei 5 Minuten, in Gruppe 3 bei 6 Minuten und in Gruppe 4 bei 8 Minuten (Abb. 11, Tab. 20).

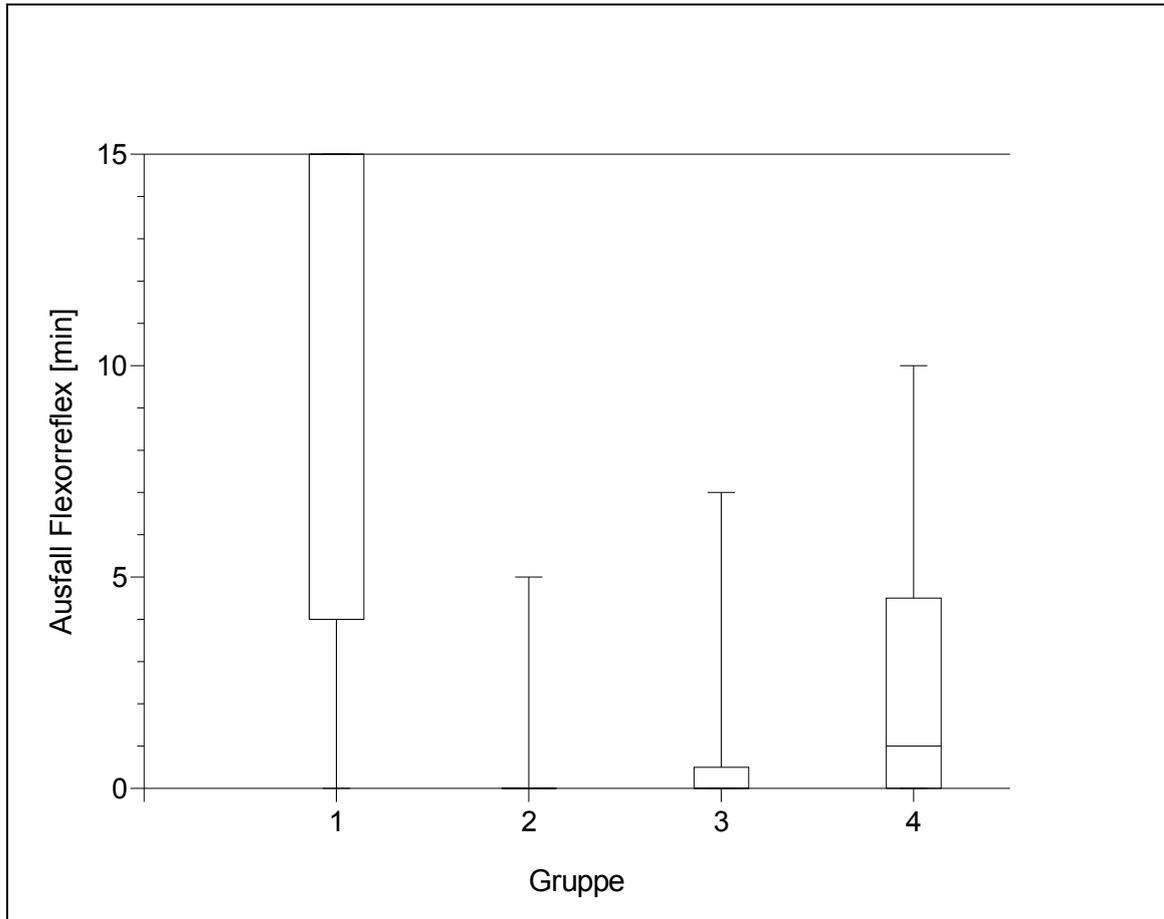


Abbildung 11: Ausfall des Flexorreflexes

Dargestellt ist der Ausfall des Flexorreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 20: Ausfall des Flexorreflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	0	4	99	99	99
Gruppe 2	0	0	0	0	5
Gruppe 3	0	0	0	0.5	7
Gruppe 4	0	0	1	4.5	10
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.6.4 Ausfall des Analreflexes

In Gruppe 1 kommt es innerhalb des Untersuchungszeitraumes in der Regel nicht zum Ausfall des Analreflexes. Bei den betroffenen Patienten wird der Wert auf $x=99$ festgesetzt. Der Mittelwert in Gruppe 1 beträgt als Folge 85.93 Minuten. Der Mittelwert in Gruppe 2 liegt bei 3.67 Minuten, in Gruppe 3 bei 5.85 Minuten und in Gruppe 4 bei 6.85 Minuten. Beim Vergleich der Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigt der Kruskal-Wallis-Test einen hoch signifikanten Gruppeneffekt (Abb. 12, Tab. 21).

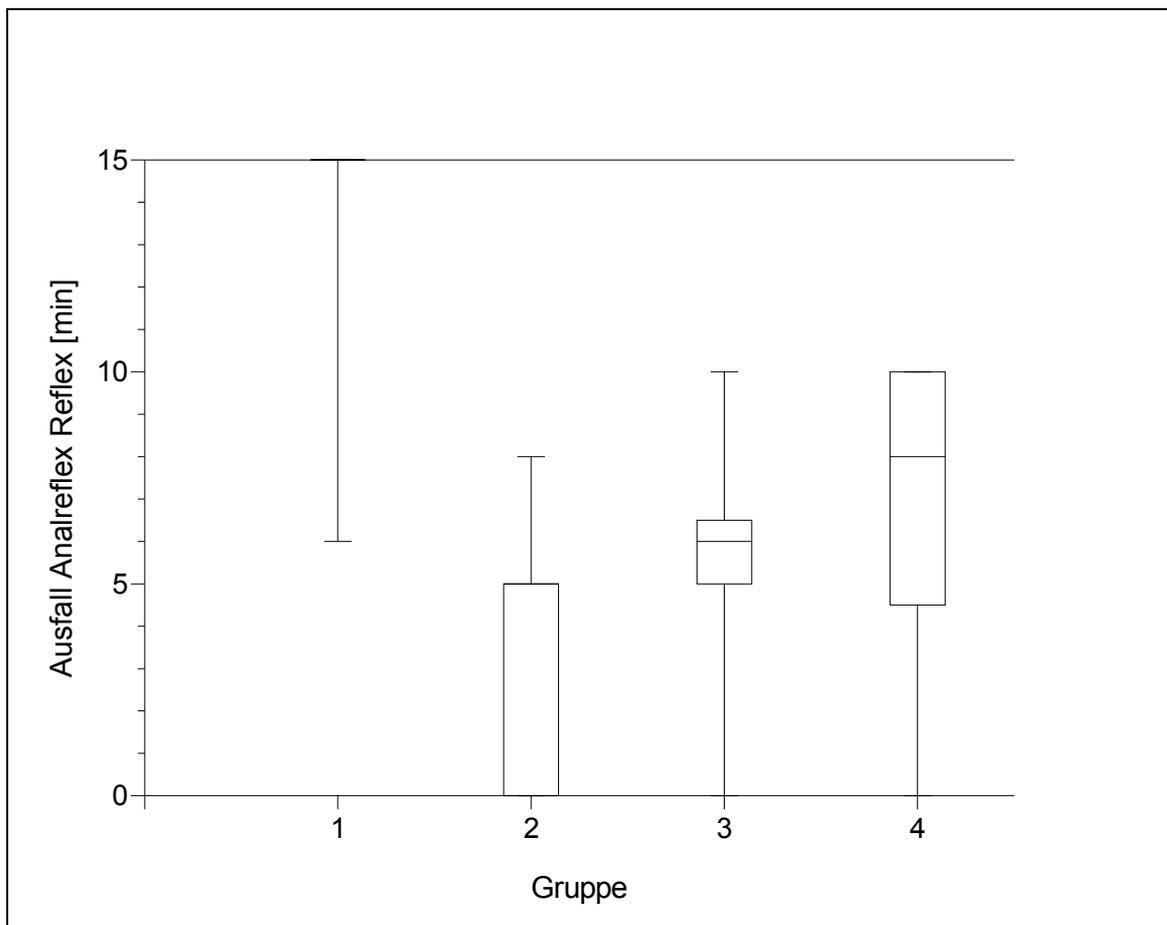


Abbildung 12: Ausfall des Analreflexes

Dargestellt ist der Ausfall des Analreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 21: Ausfall des Analreflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	6	99	99	99	99
Gruppe 2	0	0	5	5	8
Gruppe 3	0	5	6	6.5	10
Gruppe 4	0	4.5	8	10	10
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.6.5 Ausfall des Schmerzempfindens

In Gruppe 1 fällt das Schmerzempfinden bei einem Teil der Patienten im Untersuchungszeitraum nicht vollständig aus und wird daher auf $x=99$ festgesetzt. In Gruppe 2 bis 4 ist das Schmerzempfinden in der Regel bereits bei der ersten Untersuchung ausgefallen. Der Mittelwert ist entsprechend in Gruppe 1 bei 37.07 Minuten, in Gruppe 2 bei 0 Minuten, in Gruppe 3 bei 0.8 Minuten und in Gruppe 4 bei 0.38 Minuten. Der Median befindet sich in Gruppe 1 bei 5.5 Minuten und in Gruppe 2 bis 4 bei 0 Minuten. Der Vergleich der Gruppen ist hochsignifikant (Abb. 13, Tab. 22).

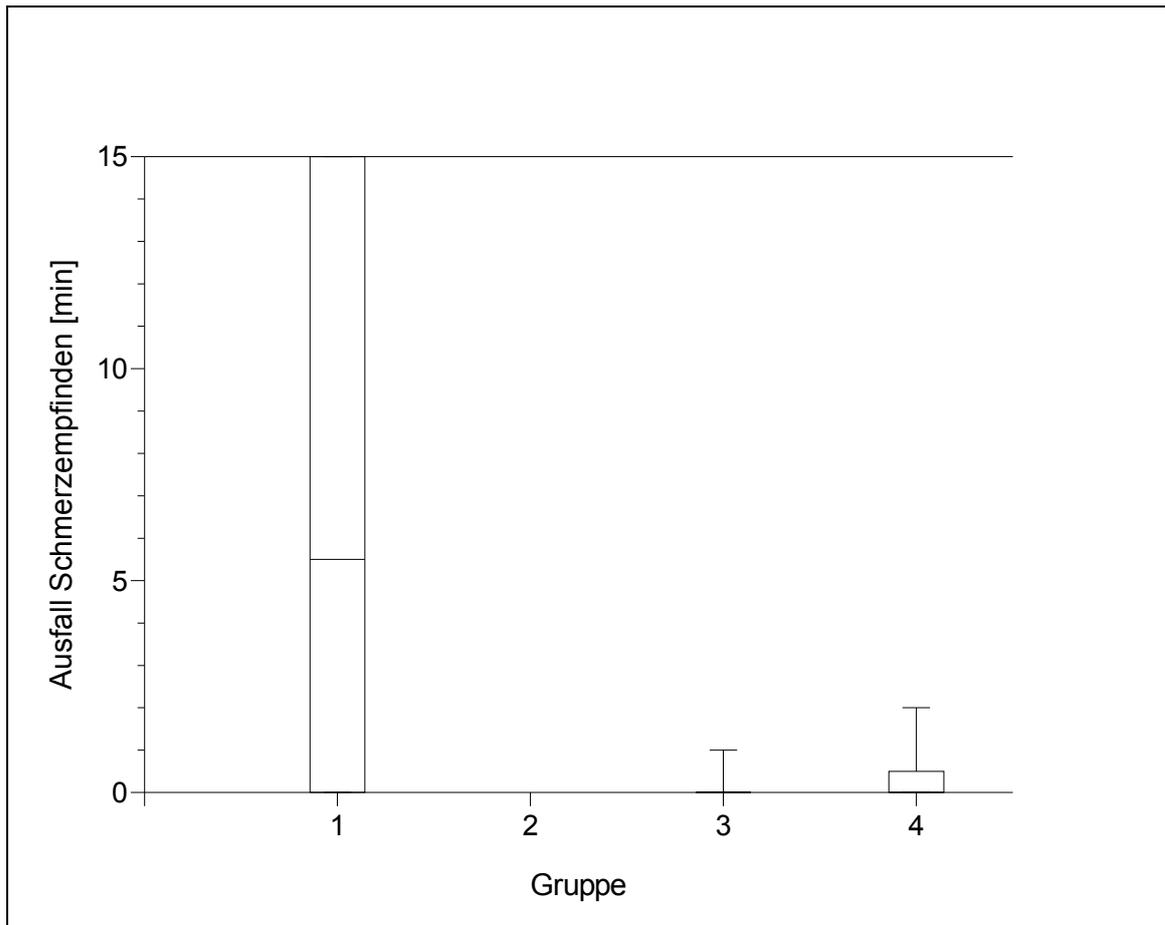


Abbildung 13: Ausfall des Schmerzempfindens

Dargestellt ist der Ausfall des Schmerzempfindens in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 22: Ausfall des Schmerzempfindens

Angegeben sind der Median (\tilde{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	0	0	5.5	99	99
Gruppe 2	0	0	0	0	0
Gruppe 3	0	0	0	0	1
Gruppe 4	0	0	0	0.5	2
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7 Einsetzen der Reflexe

3.2.7.1 Einsetzen des Patellarsehnenreflexes

Der Gruppenvergleich der Zeitspanne von der EDA bis zum Einsetzen des Patellarsehnenreflexes mittels des Kruskal-Wallis-Test weist einen hoch signifikanten Gruppenunterschied auf. In Gruppe 1 setzt der Reflex im Mittel nach 96.43 Minuten, in Gruppe 2 nach 193.33 Minuten, in Gruppe 3 nach 264.62 Minuten und in Gruppe 4 nach 297.31 Minuten ein. Der Median befindetet sich in Gruppe 1 bei 92.5 Minuten, in Gruppe 2 bei 185 Minuten, in Gruppe 3 bei 265 Minuten und in Gruppe 4 bei 305 Minuten (Abb. 14, Tab. 23).

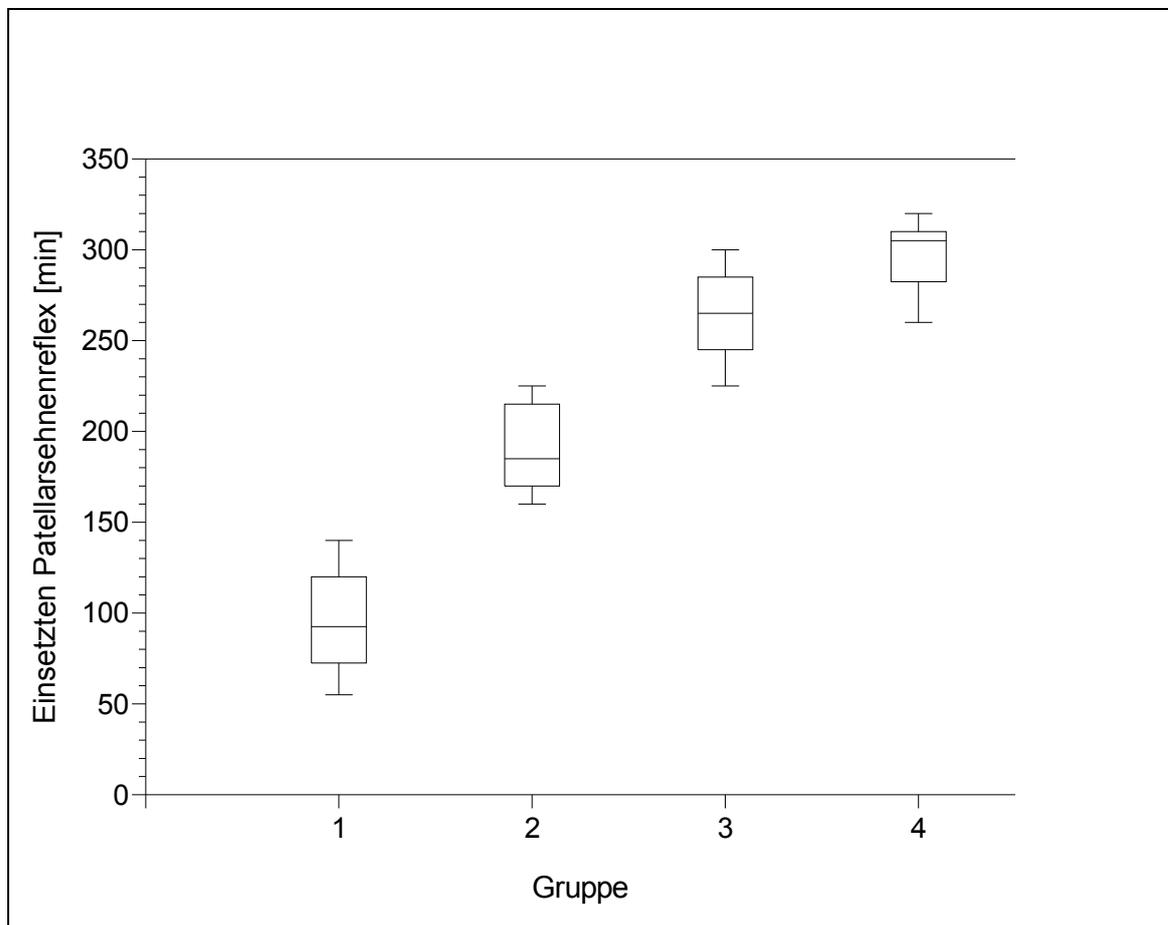


Abbildung 14: Einsetzen des Patellarsehnenreflexes

Dargestellt ist das Einsetzen des Patellarsehnenreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 23: Einsetzen des Patellarsehnenreflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	55	72.5	92.5	120	140
Gruppe 2	160	170	185	215	225
Gruppe 3	225	245	265	285	300
Gruppe 4	260	282.5	305	310	320
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7.2 Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes

Die kürzeste Zeitspanne bis zum Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes tritt Gruppe 1 mit einem Mittelwert von 81.43 Minuten auf. In Gruppe 2 ist der Reflex nach durchschnittlich 142.67 Minuten, in Gruppe 3 nach 192.31 Minuten und in Gruppe 4 nach 221.15 Minuten vollständig vorhanden. Der Median liegt in Gruppe 1 bei 80 Minuten, in Gruppe 2 bei 150 Minuten, in Gruppe 3 bei 195 Minuten und in Gruppe 4 bei 220 Minuten. Der Unterschied der einzelnen Gruppen ist hoch signifikant (Abb. 15, Tab. 24).

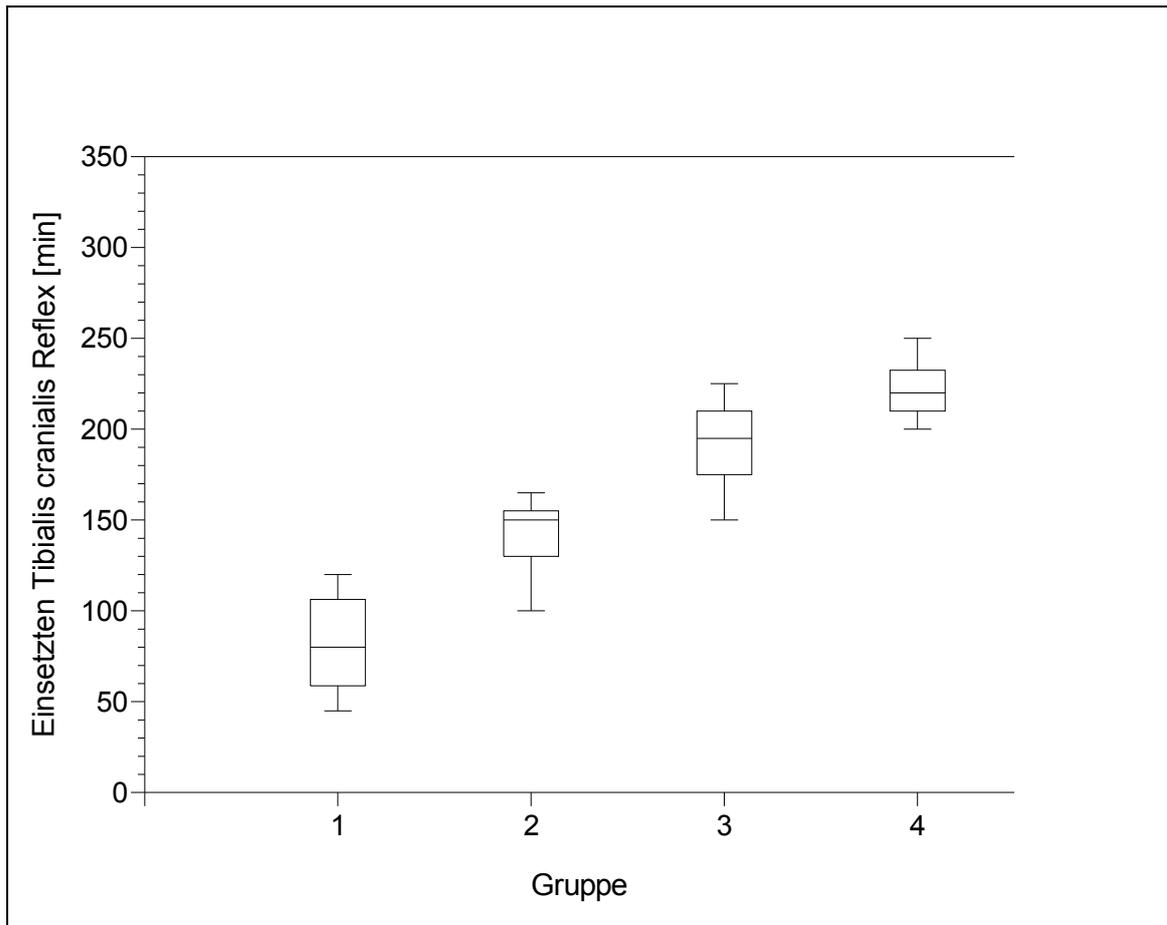


Abbildung 15: Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes

Dargestellt ist das Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Medians (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 24: Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	45	58.75	80	106.25	120
Gruppe 2	100	130	150	155	165
Gruppe 3	150	175	195	210	225
Gruppe 4	200	210	220	232.5	250
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7.3 Einsetzen des Flexorreflexes

In Gruppe 1 ist der Flexorreflex als erste Gruppe bereits nach durchschnittlich 87.86 Minuten wieder komplett auslösbar. Gruppe 2 zeigt den vollständig vorhandenen Reflex nach 185 Minuten, Gruppe 3 nach 248.46 Minuten und Gruppe 4 nach 268.46 Minuten. Der Vergleich der Gruppen mittels des Kruskal-Wallis-Test ergibt einen hoch signifikanten Gruppeneffekt. Der Median befindet sich in Gruppe 1 bei 82.5, in Gruppe 2 bei 180, in Gruppe 3 bei 250 und in Gruppe 4 bei 270 Minuten (Abb. 16, Tab. 25).

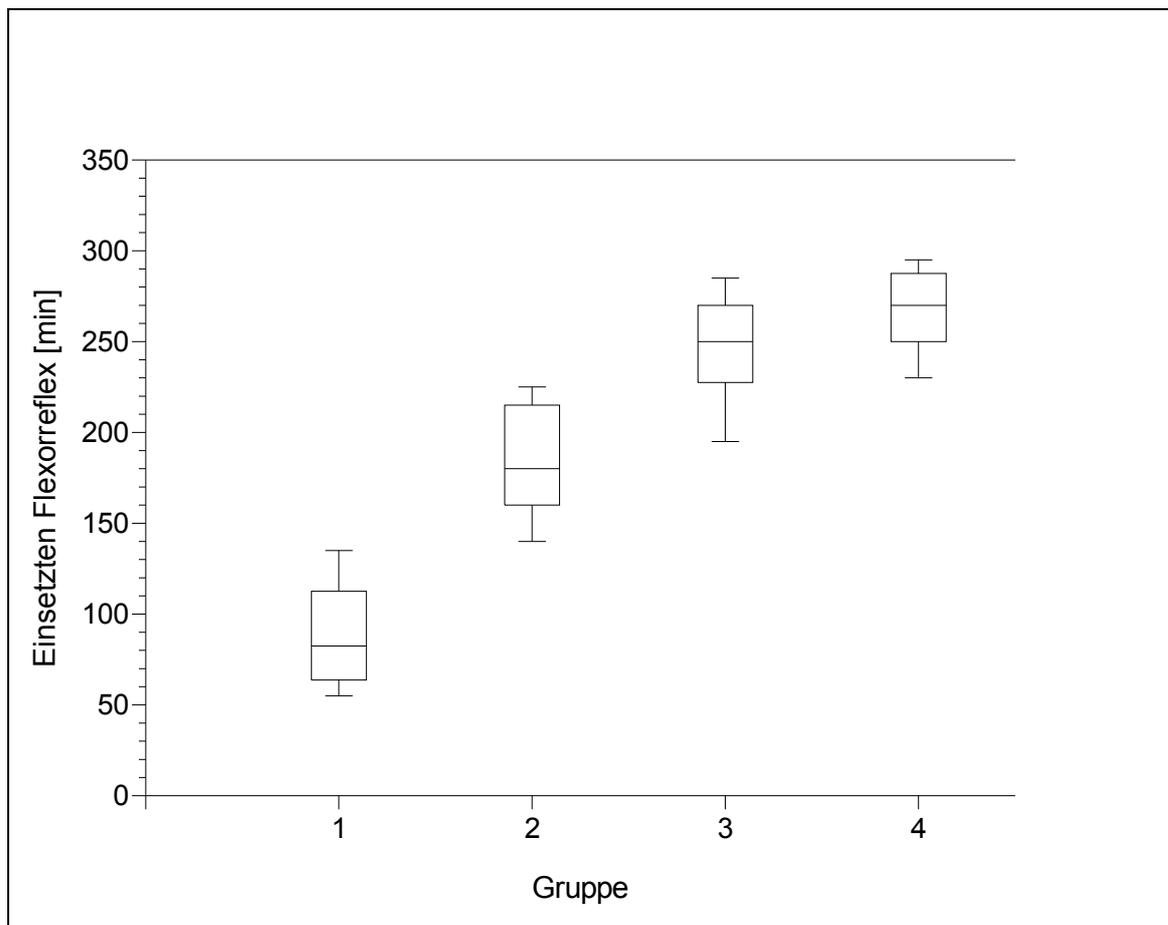


Abbildung 16: Einsetzen des Flexorreflexes

Dargestellt ist das Einsetzen des Flexorreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe der Median (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 25: Einsetzen des Flexorreflexes

Angegeben sind der Median (\tilde{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	55	63.75	82.5	112.5	135
Gruppe 2	140	160	180	215	225
Gruppe 3	195	227.5	250	270	285
Gruppe 4	230	250	270	287.5	295
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7.4 Einsetzen des Analreflexes

Das Einsetzen des Analreflexes erfolgt zunächst in Gruppe 1 im Mittel nach 90 Minuten. Es folgen Gruppe 2 mit durchschnittlich 162 Minuten, Gruppe 3 mit 193.46 Minuten und Gruppe 4 mit 230.38 Minuten. Gruppe 1 hat einen Medianwert von 87.5 Minuten, Gruppe 2 von 160 Minuten, Gruppe 3 von 195 Minuten und Gruppe 3 von 225 Minuten. Der Kruskal-Wallis-Test weist den hoch signifikanten Unterschied der Gruppen auf (Abb. 17, Tab. 26).

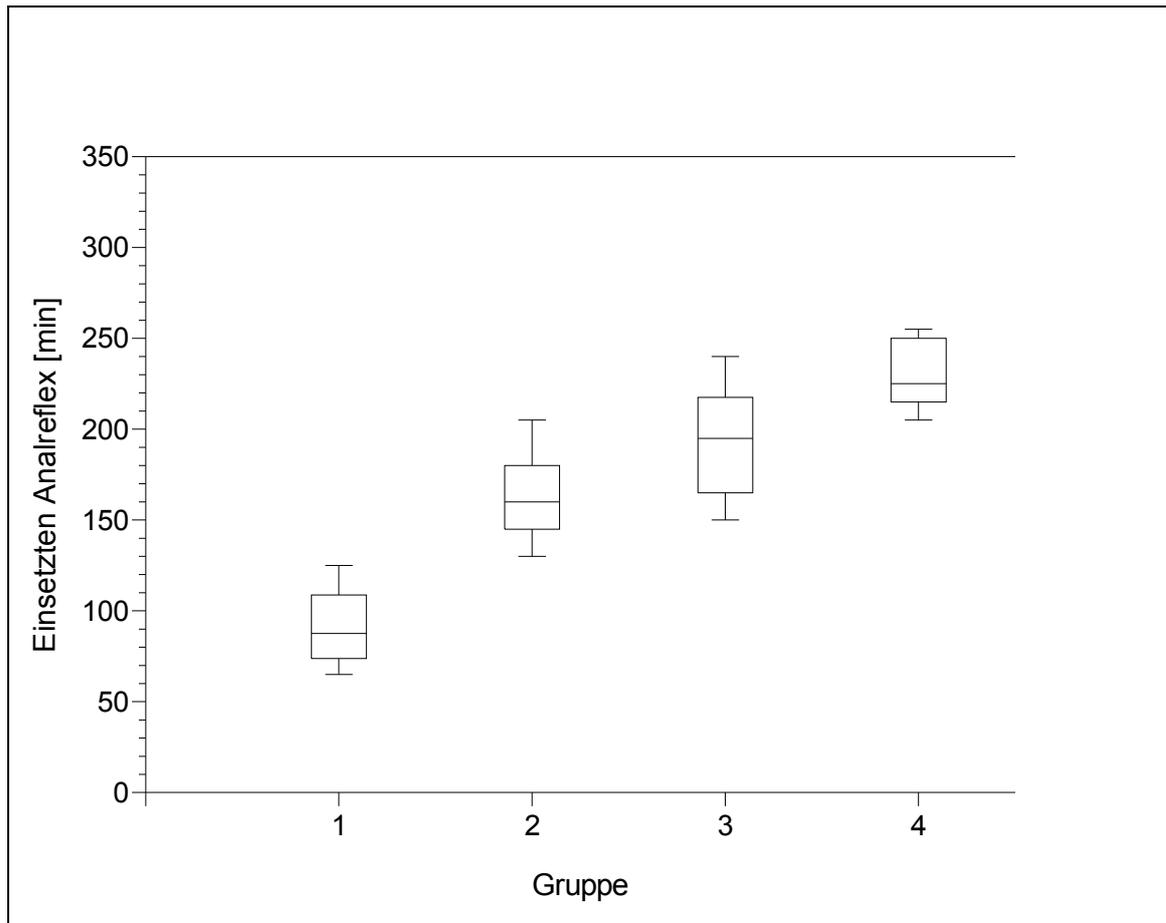


Abbildung 17: Einsetzen des Analreflexes

Dargestellt ist das Einsetzen des Analreflexes in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Median (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 26: Einsetzen des Analreflexes

Angegeben sind der Median (\tilde{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	65	73.75	87.5	108.75	125
Gruppe 2	130	145	160	180	205
Gruppe 3	150	165	195	217.5	240
Gruppe 4	205	215	225	250	255
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7.5 Einsetzen des Schmerzempfindens

Der Vergleich der Zeitspanne von der Durchführung der EDA bis zum vollständig vorhandenen Schmerzempfinden legt, mit Verwendung des Kruskal-Wallis-Test auf statistische Signifikanz, zwischen den Gruppen einen hoch signifikanten Unterschied dar. Das Schmerzempfinden kehrt als erstes in Gruppe 1 nach im Mittel 100.71 Minuten wieder, in Gruppe 2 nach 204.66 Minuten, Gruppe 3 nach 283.85 Minuten und in Gruppe 4 nach 310 Minuten. Der Median ist in Gruppe 1 von 92.5 Minuten, in Gruppe 2 von 205 Minuten, in Gruppe 3 von 285 Minuten und in Gruppe 4 von 320 Minuten Dauer (Abb. 18, Tab. 27).

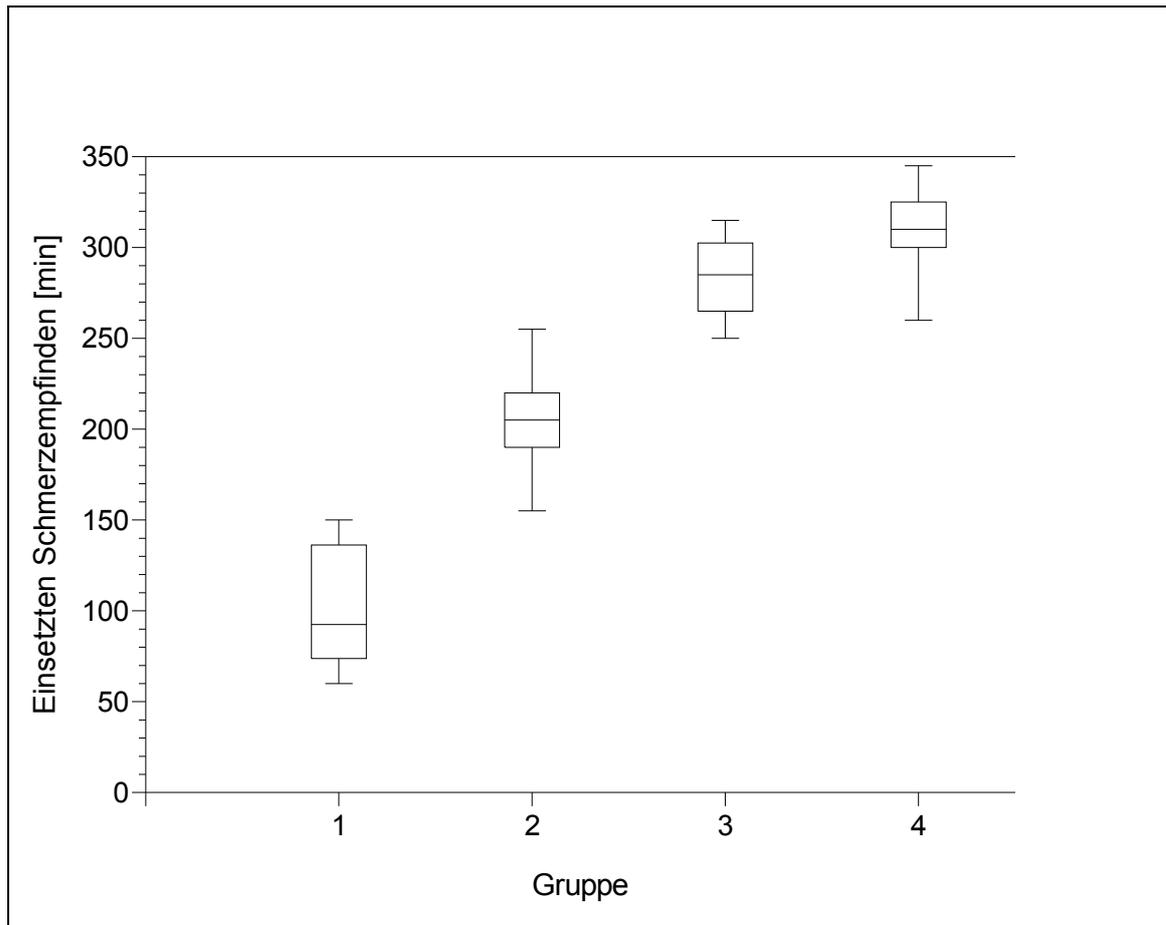


Abbildung 18: Einsetzen des Schmerzempfindens

Dargestellt ist das Einsetzen des Schmerzempfindens in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Mediane (\bar{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 27: Einsetzen des Schmerzempfindens

Angegeben sind der Median (\bar{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	60	73.75	92.5	136.25	150
Gruppe 2	155	190	205	220	255
Gruppe 3	250	265	285	302.5	315
Gruppe 4	260	300	310	325	345
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.7.6 Stehen p.OP

Die Hunde in Gruppe 1 erlangen das Stehvermögen durchschnittlich 111.43 Minuten nach der EDA wieder. In Gruppe 2 können die Patienten nach durchschnittlich 201.33 Minuten, in Gruppe 3 nach 265 Minuten und in Gruppe 4 nach 292.69 ihr Körpergewicht selber tragen. Die Gruppen weisen einen hoch signifikanten Unterschied auf. Der Median befindet sich in Gruppe 1 bei 107.5 Minuten, in Gruppe 2 bei 210 Minuten, in Gruppe 3 bei 255 Minuten und in Gruppe 4 bei 295 Minuten (Abb. 19, Tab. 28).

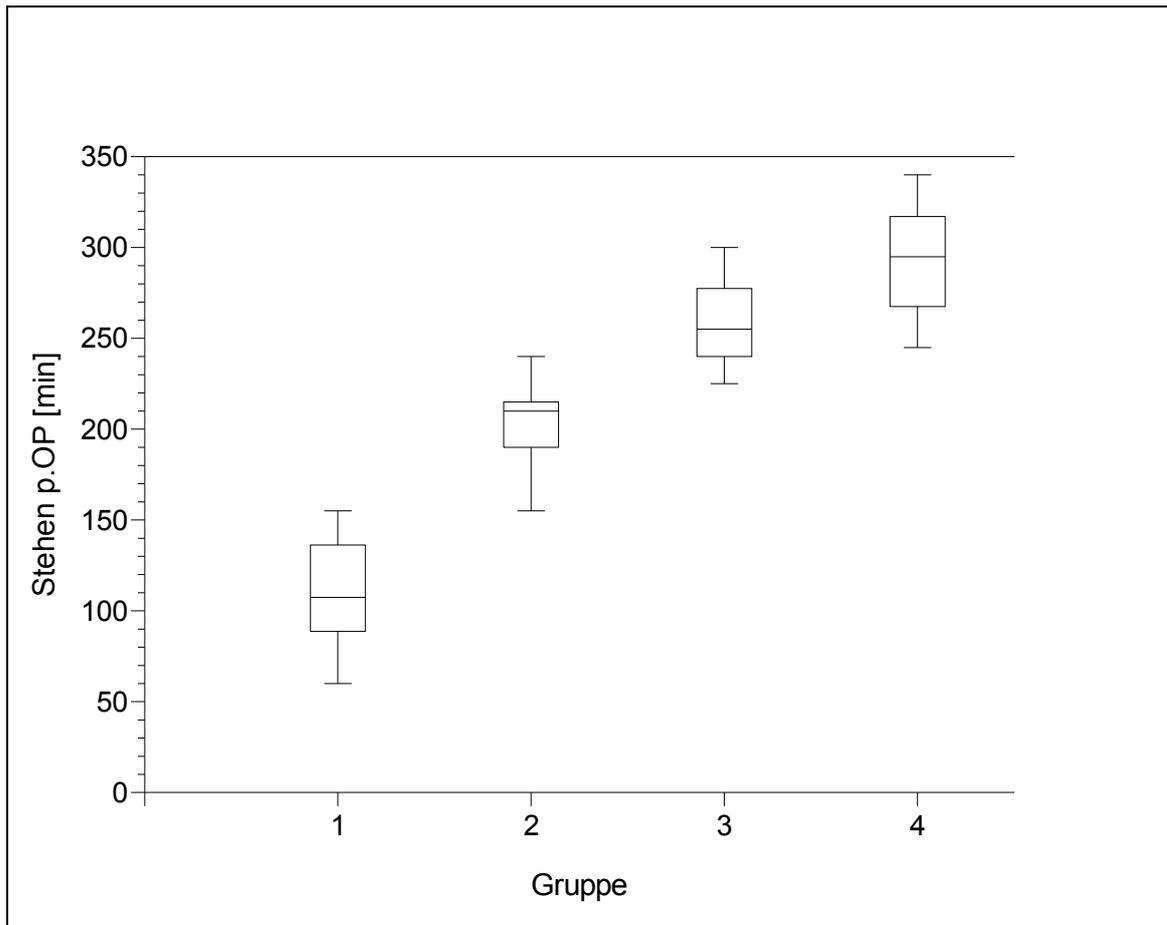


Abbildung 19: Einsetzen des Stehvermögens

Dargestellt ist das Einsetzen des Stehvermögens in den Gruppen 1 bis 4 in Box-and-Whisker-Plots. Die Datenbeschreibung erfolgt durch die Angabe des Median (\tilde{x}), der Quartile (Q1 und Q3) sowie der kleinsten und größten Beobachtung in Minuten.

Tabelle 28: Einsetzen des Stehvermögens

Angegeben sind der Median (\tilde{x}), die Quartile (Q1 und Q3) sowie die kleinsten und größte Beobachtung in Minuten und das Ergebnis des Gruppenvergleichs mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests.

Gruppe	Minimum (Min)	Q1 (Min)	Median (Min)	Q3 (Min)	Maximum (Min)
Gruppe 1	60	88.75	107.5	136.25	155
Gruppe 2	155	190	210	215	240
Gruppe 3	225	240	255	277.5	300
Gruppe 4	245	267.5	295	317	340
		p-Wert			
Gruppenvergleich	h.s.	≤ 0.001			

3.2.8 Hämatologie

3.2.8.1 Erythrozytenzahl (Ery)

Die mittlere Erythrozytenzahl sinkt im Verlauf der Operation in allen Gruppen ab. Sie sinkt in Gruppe 1 um 16.01%, in Gruppe 2 um 26.48%, in Gruppe 3 um 22.06%, in Gruppe 4 um 23.25% und in Gruppe 5 um 26.76%. In allen Gruppen steigt die Erythrozytenzahl innerhalb von 5 Stunden p.OP wieder an und nähert sich zu den Untersuchungszeitpunkten p.OP24 und p.OP48 den Ausgangswerten. Bis auf die geringe Unterschreitung des p.OP0 Wertes der Gruppe 2 bleiben die Werte stets im Referenzbereich. Die mittlere Erythrozytenzahl weist innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt auf. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Abb. 20, Tab. 29).

Tabelle 29: Verlauf der Erythrozytenzahl [$10^{12}/l$]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Erythrozytenzahl über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	7.43 \pm 1.08	6.25 \pm 0.90	6.95 \pm 1.00	*	*
Gruppe 2	7.40 \pm 0.63	5.44 \pm 0.78	6.43 \pm 0.88	6.88 \pm 0.94	6.56 \pm 0.95
Gruppe 3	7.07 \pm 1.05	5.51 \pm 0.68	6.38 \pm 0.88	6.61 \pm 0.88	6.60 \pm 0.79
Gruppe 4	7.44 \pm 1.11	5.71 \pm 0.65	6.94 \pm 0.66	7.53 \pm 1.00	7.22 \pm 0.61
Gruppe 5	7.96 \pm 0.81	5.83 \pm 0.64	6.76 \pm 0.69	7.69 \pm 1.30	7.11 \pm 0.94
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.0518			
Wechselwirkung	n.s.	0.1722			

3.2.8.2 Hämatokrit (Htk)

Der Hämatokrit verringert sich im Verlauf der Operation in allen Gruppen. Er fällt in Gruppe 1 um 16.00 %, in Gruppe 2 um 26.00 %, in Gruppe 3 um 24.00%, in Gruppe 4 um 22.00 % und in Gruppe 5 um 25.92 %. Er nimmt in allen Gruppen

innerhalb von 5 Stunden p.OP wieder zu und nähert sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes den Ausgangswerten. Die Werte unterschreiten nur für den p.OP0 Werte geringradig den unteren Grenzbereich. Der Hämatokrit weist im Verlauf der Untersuchung einen hochsignifikanten Zeiteffekt auf. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Die Gruppen verlaufen parallel. Abweichungen davon sind statistisch nicht nachweisbar (Abb. 21, Tab. 30).

Tabelle 30: Verlauf des Hämatokrits [l/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Hämatokrits über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	0.50 \pm 0.08	0.42 \pm 0.07	0.46 \pm 0.07	*	*
Gruppe 2	0.50 \pm 0.05	0.37 \pm 0.05	0.43 \pm 0.06	0.46 \pm 0.06	0.45 \pm 0.06
Gruppe 3	0.50 \pm 0.08	0.38 \pm 0.05	0.45 \pm 0.07	0.46 \pm 0.07	0.46 \pm 0.06
Gruppe 4	0.50 \pm 0.07	0.39 \pm 0.05	0.47 \pm 0.05	0.51 \pm 0.06	0.48 \pm 0.05
Gruppe 5	0.54 \pm 0.05	0.40 \pm 0.05	0.47 \pm 0.06	0.51 \pm 0.06	0.48 \pm 0.06
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.2472			
Wechselwirkung	n.s.	0.2538			

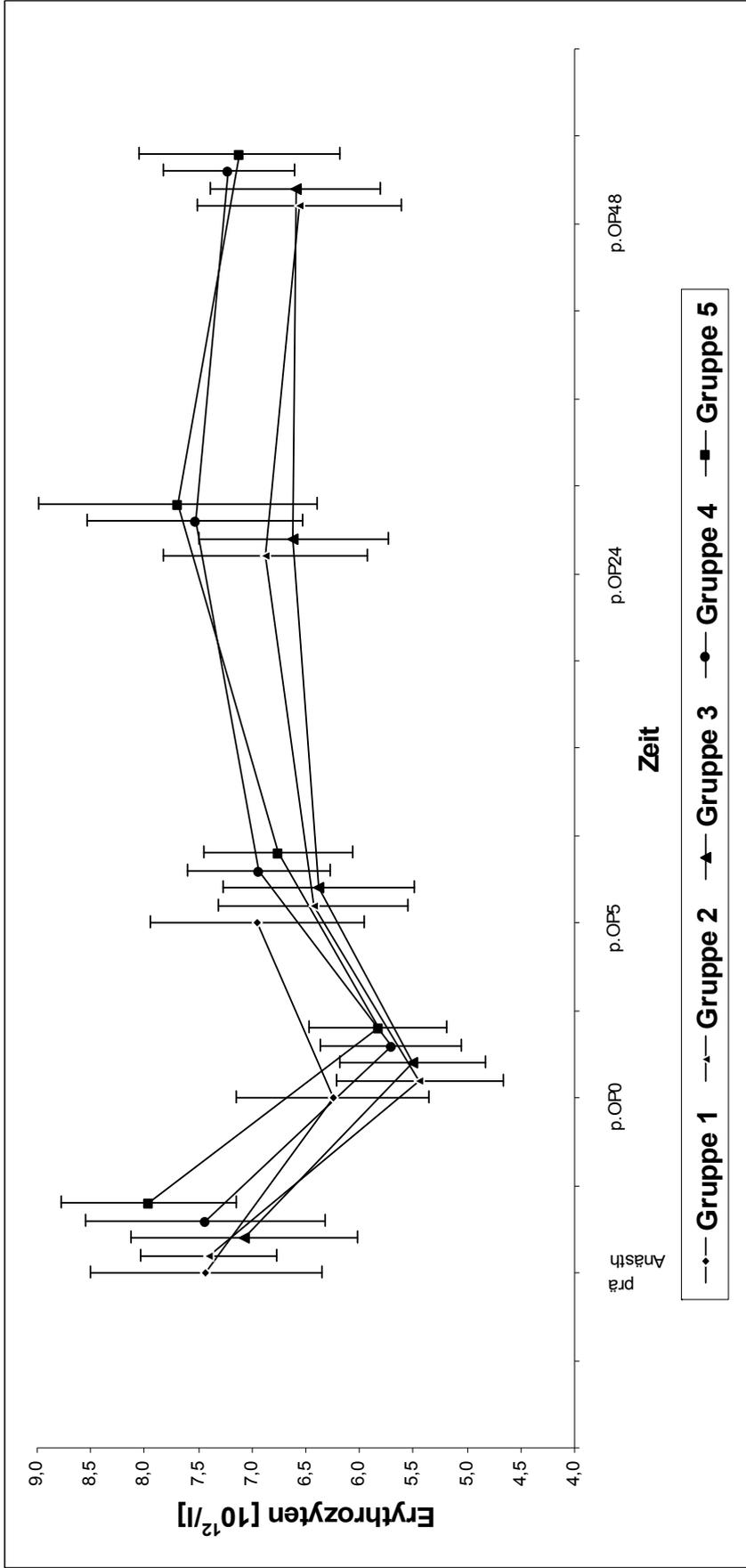


Abbildung 20: Anzahl der Erythrozyten

Dargestellt ist der Verlauf der Anzahl der Erythrozyten über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

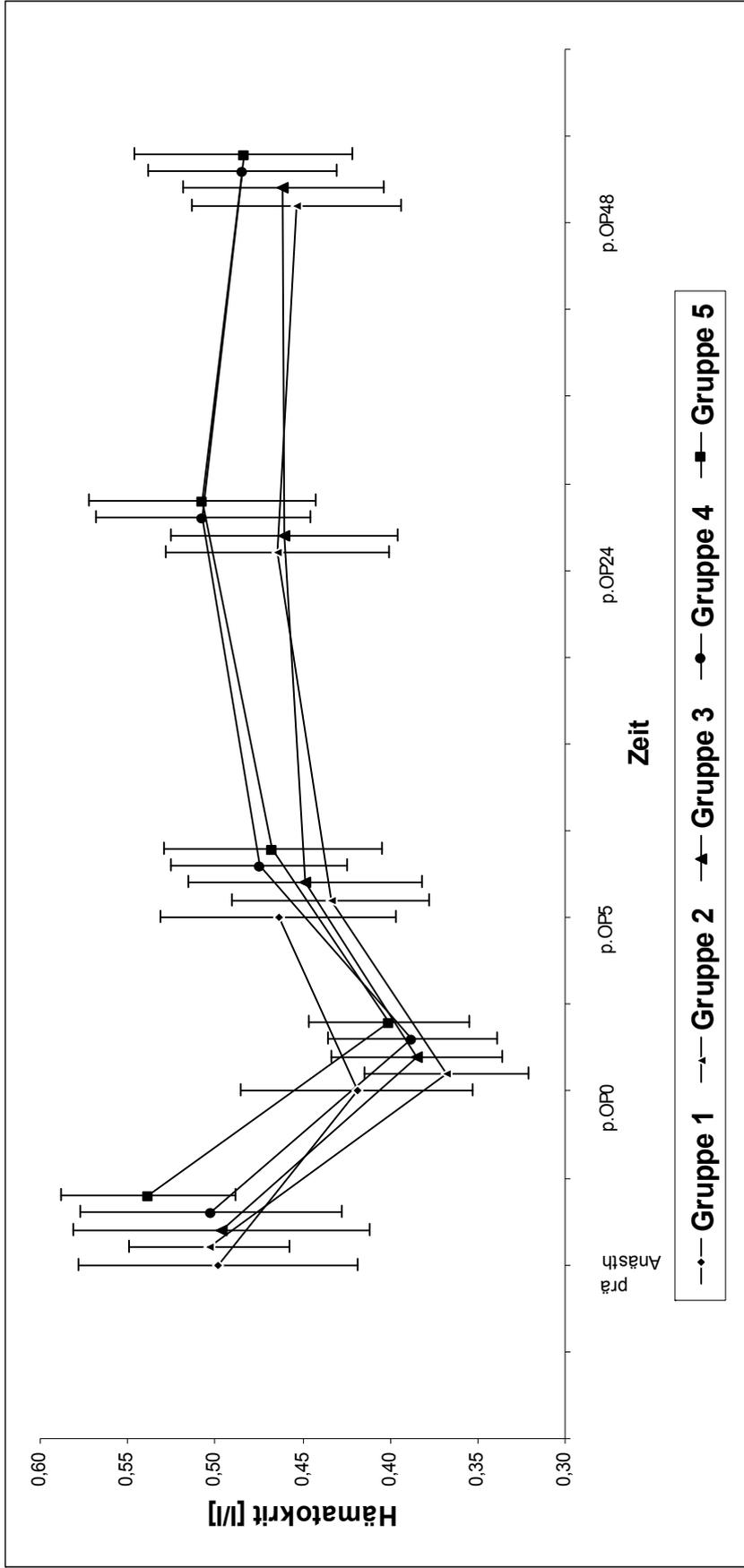


Abbildung 21: Hämatokrit

Dargestellt ist der Verlauf des Hämatokrits über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

3.2.8.3 Hämoglobingehalt der Erythrozyten (Hb)

Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten nimmt im Verlauf der Operation in allen Gruppen ab. Er verringert sich in Gruppe 1 um 17.13, in Gruppe 2 um 26.00%, in Gruppe 3 um 23.86%, in Gruppe 4 um 22.22% und in Gruppe 5 um 24.73%. Die Werte unterschreiten zum Zeitpunkt p.OP0 den Referenzbereich. In allen Gruppen nimmt der Hämoglobingehalt der Erythrozyten innerhalb von 5 Stunden p.OP wieder zu und nähert sich zu den Untersuchungszeitpunkten p.OP24 und p.OP48 den Ausgangswerten. Der Hämoglobingehalt der Erythrozyten weist innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt auf. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant. Es liegen statistisch schwach signifikante Abweichungen vom parallelen Verlauf der Gruppen vor (Abb. 22, Tab. 31).

Tabelle 31: Verlauf des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	9.57 \pm 1.10	7.93 \pm 0.77	9.38 \pm 1.10	*	*
Gruppe 2	10.50 \pm 0.91	7.77 \pm 0.87	9.25 \pm 1.18	10.14 \pm 1.23	9.63 \pm 1.25
Gruppe 3	10.31 \pm 1.30	7.85 \pm 0.84	9.31 \pm 1.33	9.72 \pm 1.52	9.89 \pm 1.46
Gruppe 4	10.35 \pm 0.98	8.05 \pm 0.96	9.58 \pm 0.91	10.10 \pm 1.14	9.86 \pm 0.87
Gruppe 5	10.51 \pm 1.03	7.91 \pm 1.02	9.23 \pm 1.02	9.97 \pm 0.91	9.70 \pm 0.82
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.8596			
Wechselwirkung	s.s.	0.0463			

3.2.8.4 Thrombozyten (PLT)

Die Thrombozytenzahl fällt im Verlauf der Operation in allen Gruppen ab. Sie sinkt in Gruppe 1 um 14.75%, in Gruppe 2 um 23.51%, in Gruppe 3 um 20.10%, in Gruppe 4 um 10.63% und in Gruppe 5 um 31.39%. In allen Gruppen steigt die Thrombozytenzahl innerhalb von 5 Stunden p.OP wieder an und nähert sich zu

Ergebnisse

den Untersuchungszeitpunkten p.OP24 und p.OP48 den Ausgangswerten. Die Werte sind im Verlauf der Untersuchung immer im Referenzbereich. Der Zeiteffekt der Thrombozytenzahl ist hoch signifikant. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Abb 23, Tab. 32).

Tabelle 32: Verlauf der Thrombozytenzahl [$10^9/l$]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Thrombozytenzahl über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	299.83 \pm 101.54	255.67 \pm 74.99	279.08 \pm 96.72	*	*
Gruppe 2	306.87 \pm 67.69	234.73 \pm 60.12	264.47 \pm 50.79	265.64 \pm 56.95	263.36 \pm 90.42
Gruppe 3	296.23 \pm 28.88	236.69 \pm 69.15	265.15 \pm 48.44	278.08 \pm 45.42	267.42 \pm 41.74
Gruppe 4	321.31 \pm 109.41	287.15 \pm 82.09	328.31 \pm 76.74	384.23 \pm 126.95	342.75 \pm 93.03
Gruppe 5	321.31 \pm 105.95	220.44 \pm 84.29	260.56 \pm 83.83	333.13 \pm 141.42	264.46 \pm 80.16
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.2714			
Wechselwirkung	n.s.	0.0801			

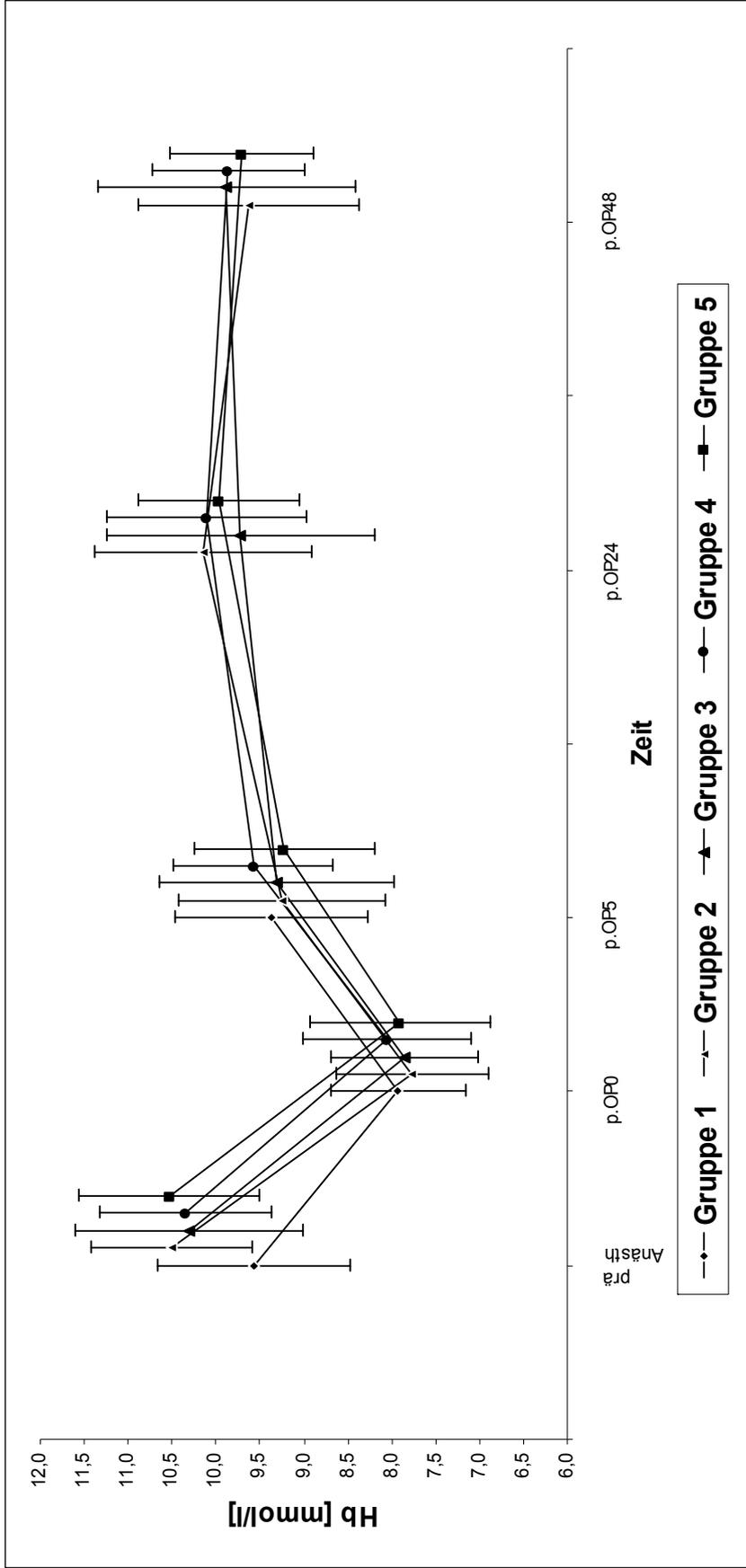


Abbildung 22: Hämoglobingehalt der Erythrozyten

Dargestellt ist der Verlauf des Hämoglobingehalts der Erythrozyten über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

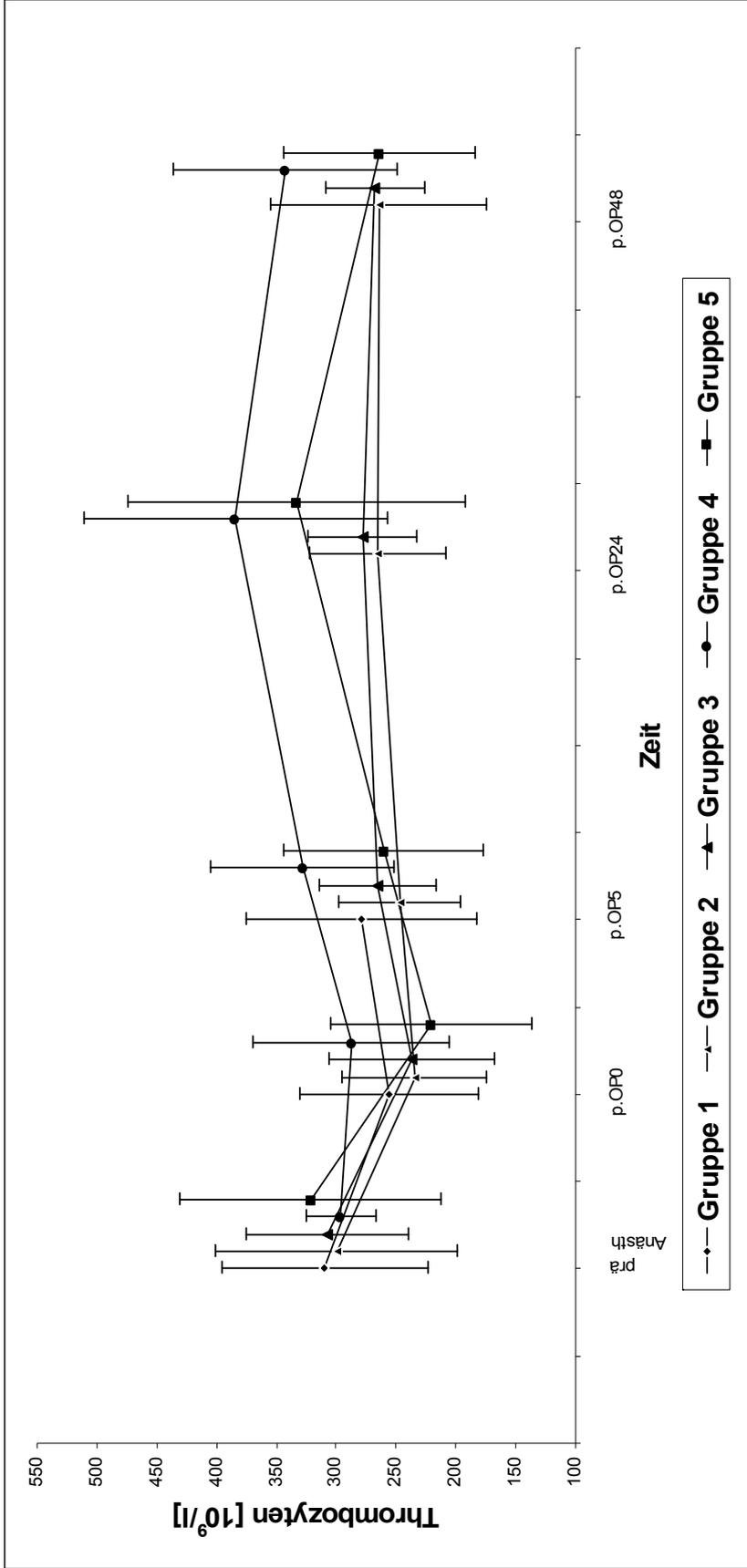


Abbildung 23: Anzahl der Thrombozyten

Dargestellt ist der Verlauf der Anzahl der Thrombozyten über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

3.2.9 Leukozytenzahl (Leuko)

Die Leukozytenzahl fällt zunächst in der Operation in allen Gruppen ab. Sie geht in Gruppe 1 um 16.98%, in Gruppe 2 um 26.48%, in Gruppe 3 um 28.62%, in Gruppe 4 um 21.1% und in Gruppe 5 um 23.01% zurück. Sie steigt in allen Gruppen bis p.OP48 über den Ausgangswert hinaus. In den Gruppen 2 bis 5 ist die Leukozytenzahl p.OP24 am höchsten. Sie liegt zu diesem Zeitpunkt in Gruppe 2 bis 5 oberhalb des Referenzbereiches. Zum Zeitpunkt p.OP48 ist sie in den Gruppen 2, 3 und 5 wieder im Referenzbereich. Die Leukozytenzahl weist innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt auf. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Abb 24, Tab. 33).

Tabelle 33: Verlauf der Leukozytenzahl [$10^9/l$]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Leukozytenzahl über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	9.48 \pm 2.58	7.87 \pm 2.38	10.35 \pm 3.69	*	*
Gruppe 2	8.80 \pm 1.63	6.47 \pm 2.22	10.41 \pm 3.03	13.96 \pm 2.71	10.64 \pm 2.89
Gruppe 3	9.05 \pm 2.35	6.46 \pm 1.73	11.79 \pm 3.41	15.42 \pm 4.25	11.88 \pm 2.35
Gruppe 4	7.78 \pm 2.03	6.13 \pm 1.80	10.67 \pm 2.95	16.82 \pm 6.61	13.77 \pm 6.57
Gruppe 5	9.69 \pm 2.74	7.46 \pm 2.21	12.08 \pm 2.16	14.26 \pm 2.61	11.96 \pm 2.99
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.2995			
Wechselwirkung	n.s.	0.0650			

3.2.10 Gesamteiweiß (Pro-T), Albumin (Alb)

Der Gehalt an Gesamteiweiß im Blut nimmt im Verlauf der Operation in allen Gruppen ab. Er fällt in Gruppe 1 um 11.39%, in Gruppe 2 um 17.74%, in Gruppe 3 um 15.50%, in Gruppe 4 um 14.27% und in Gruppe 5 um 16.86%. In allen Gruppen erhöht sich der Wert des Gesamteiweiß innerhalb von 5 Stunden p.OP

wieder und nähert sich zum Ende der Untersuchung den Ausgangswerten. Die Werte liegen zum Zeitpunkt p.OP0 unter dem Grenzwerte. Das Gesamteiweiß zeigt innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt. Der Gruppeneffekt ist signifikant, die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch schwach signifikant nachweisbar (Abb. 25, Tab. 34).

Tabelle 34: Verlauf des Gesamteiweißes [g/dl]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Gesamteiweißes über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	63.67 \pm 6.81	56.42 \pm 6.83	62.42 \pm 7.10	*	*
Gruppe 2	65.40 \pm 4.90	53.80 \pm 4.60	58.13 \pm 4.88	63.36 \pm 5.36	64.21 \pm 5.52
Gruppe 3	68.46 \pm 2.93	57.85 \pm 5.19	62.23 \pm 5.90	64.85 \pm 4.39	66.00 \pm 5.82
Gruppe 4	71.15 \pm 7.22	61.00 \pm 6.30	63.39 \pm 4.77	67.54 \pm 7.05	70.25 \pm 7.81
Gruppe 5	68.53 \pm 7.55	57.00 \pm 4.75	62.88 \pm 4.10	66.73 \pm 6.98	66.85 \pm 7.66
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	s.	0.0100			
Wechselwirkung	s.s.	0.0345			

Der Verlauf des Albumins ist ähnlich des Gesamteiweißes. Es kommt zunächst in der Operation zum Abfall der Werte. In Gruppe 1 fällt der Wert um 12.92%, in Gruppe 2 um 16.35%, in Gruppe 3 um 14.3%, in Gruppe 4 um 15,02% und in Gruppe 5 um 14.02%. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant, der Gruppeneffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf der Gruppen 1 bis 5 sind statistisch nicht nachweisbar. Die Werte liegen stets im Referenzbereich (Abb. 26, Tab. 35)

Tabelle 35: Verlauf des Albumins [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Albumins über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	27.75 \pm 4.07	24.17 \pm 3.66	28.00 \pm 3.30	*	*
Gruppe 2	28.93 \pm 2.58	24.20 \pm 2.11	26.73 \pm 1.98	27.50 \pm 3.08	27.27 \pm 2.02
Gruppe 3	30.15 \pm 1.91	25.92 \pm 2.99	28.23 \pm 2.42	28.31 \pm 3.35	28.33 \pm 2.19
Gruppe 4	29.69 \pm 4.52	25.23 \pm 3.27	28.15 \pm 3.76	27.31 \pm 3.39	28.08 \pm 3.37
Gruppe 5	29.88 \pm 3.24	25.69 \pm 1.54	27.65 \pm 2.16	29.00 \pm 3.74	27.62 \pm 4.74
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	s.	0.3524			
Wechselwirkung	s.s.	0.4019			

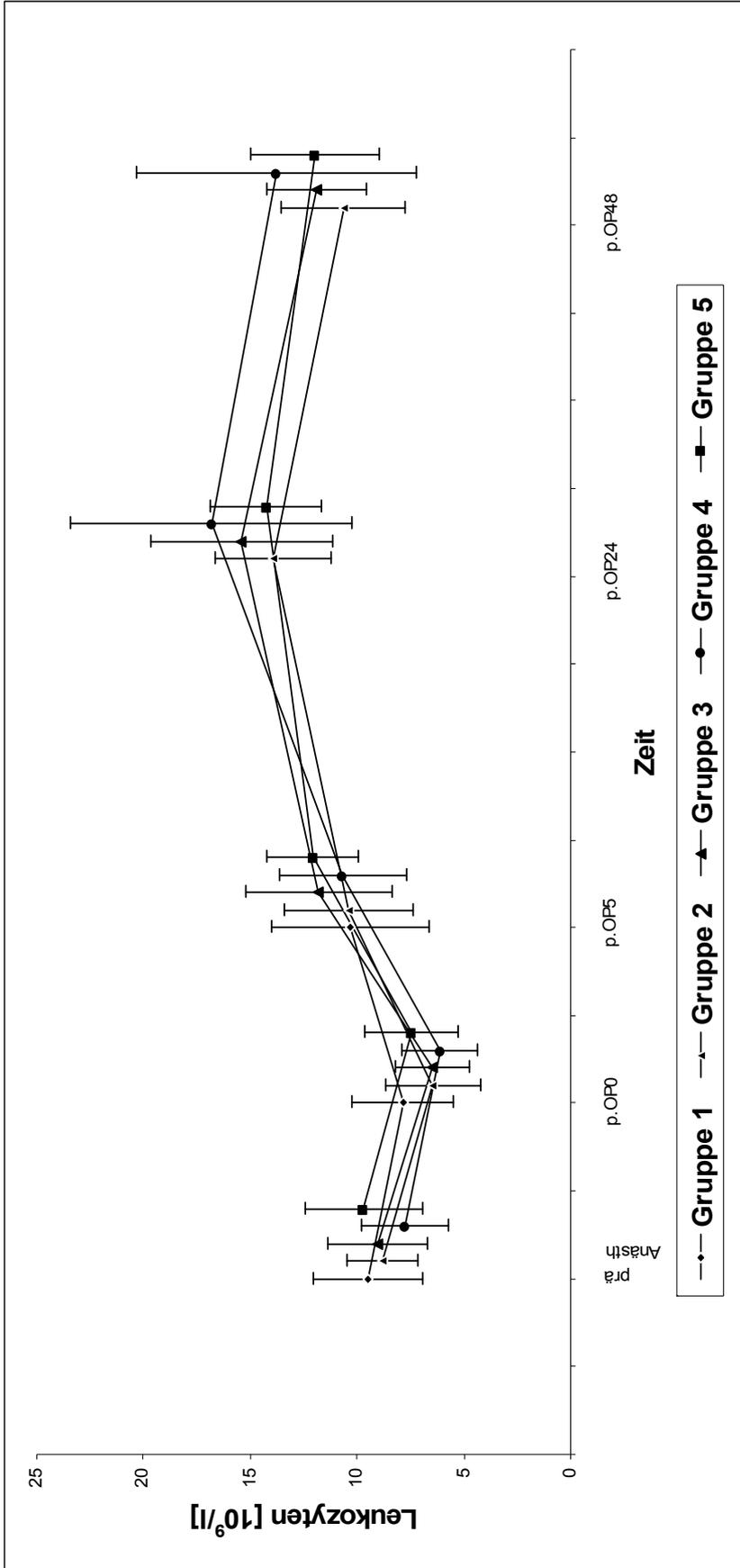


Abbildung 24: Anzahl der Leukozyten

Dargestellt ist der Verlauf der Anzahl der Leukozyten über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

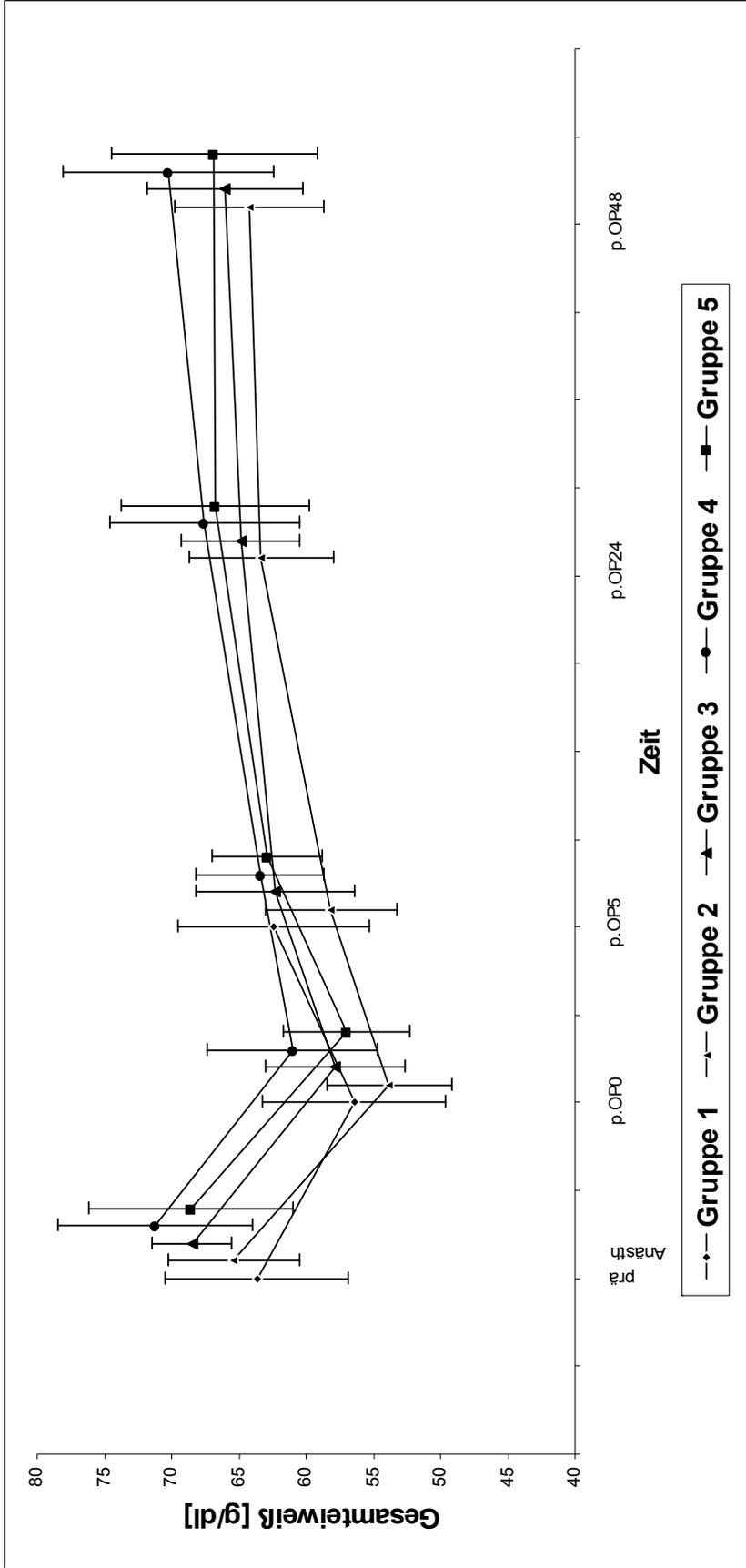


Abbildung 25: Gesamteiweiß

Dargestellt ist der Verlauf des Gesamteiweißes über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

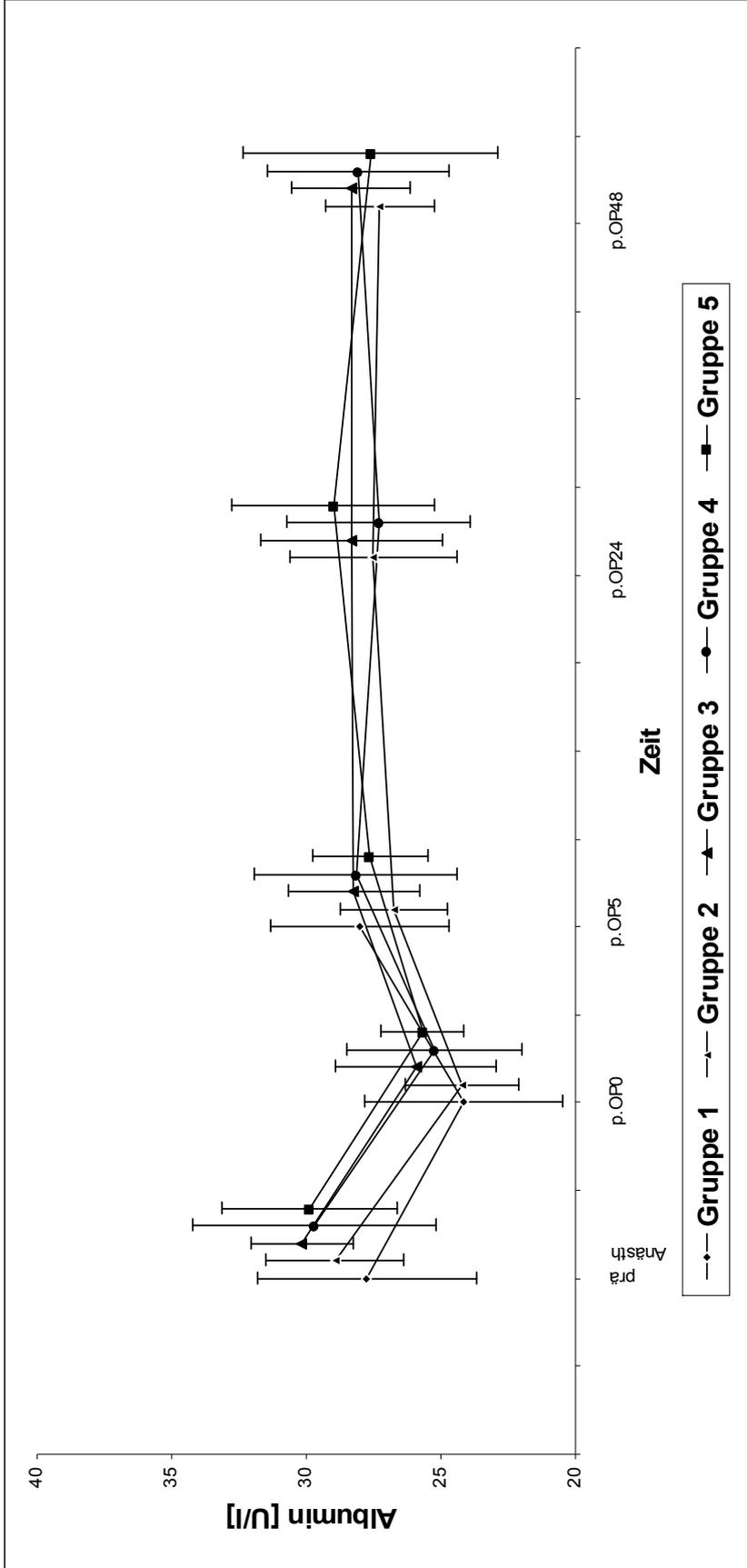


Abbildung 26: Albumin

Dargestellt ist der Verlauf des Albumins über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

3.2.11 Enzyme

3.2.12 Aspartat-Amino-Transferase (AST)

Bei der Aspartat-Amino-Transferase kommt es zunächst zum Abfall der Werte in allen Gruppen von prä Anästh bis p.OP0. Der Wert beträgt 24.00% in Gruppe 1, 31.05 % in Gruppe 2, 25.16% in Gruppe 3, 42.77% in Gruppe 4 und 32.84% in Gruppe 5. Anschließend erhöhen sich die Werte wieder und übersteigen die Ausgangswerte. Zum Zeitpunkt p.OP5 ist der Wert mit 22.15 U/l in der Gruppe 4 am höchsten dann folgt Gruppe 3 mit 22.15 U/L, Gruppe 2 mit 13.13 U/l, Gruppe 5 mit 12.63 U/l und Gruppe 1 mit 10.17 U/l. Der Grenzwert wird zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung überschritten. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant, der Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant. Die Gruppen verlaufen nicht parallel (Tab. 36).

Tabelle 36: Verlauf der Aspartat-Amino-Transferase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Aspartat-Amino-Transferase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	8.33 \pm 7.54	6.33 \pm 6.44	10.17 \pm 9.50	*	*
Gruppe 2	8.60 \pm 5.04	5.93 \pm 4.27	13.13 \pm 8.43	14.77 \pm 9.24	13.14 \pm 14.64
Gruppe 3	10.69 \pm 6.32	8.00 \pm 5.43	18.31 \pm 9.53	22.15 \pm 27.37	16.83 \pm 18.97
Gruppe 4	9.54 \pm 11.00	5.46 \pm 6.32	22.15 \pm 17.03	34.07 \pm 43.94	24.75 \pm 34.41
Gruppe 5	9.50 \pm 4.03	6.38 \pm 5.54	12.63 \pm 10.92	18.60 \pm 16.52	17.00 \pm 15.08
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4517			
Wechselwirkung	s.s.	0.0067			

3.2.12.1 Alanin-Amino-Transferase (ALT)

Die Alanin-Amino-Transferase verhält sich vergleichbar zur Aspartat-Amino-Transferase. Erst kommt es in allen Gruppen zum Abfall der Werte. In Gruppe 1

vermindert sich der Ausgangswert um 21.64%, in Gruppe 2 um 37.10%, in Gruppe 3 um 31.72%, in Gruppe 4 um 41.27% und in Gruppe 5 um 35.89%. Der Grenzbereich wird im Untersuchungszeitraum nicht überschritten. Der Gruppeneffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant, der Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Gruppen verlaufen parallel (Tab. 37).

Tabelle 37: Verlauf der Alanin-Amino-Transferase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Alanin-Amino-Transferase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	17.33 \pm 7.01	13.58 \pm 7.20	19.33 \pm 8.95	*	*
Gruppe 2	30.73 \pm 21.13	19.33 \pm 15.42	27.53 \pm 16.34	32.29 \pm 14.17	30.00 \pm 12.27
Gruppe 3	25.46 \pm 13.48	17.39 \pm 12.24	26.00 \pm 15.96	27.23 \pm 10.90	31.58 \pm 15.67
Gruppe 4	23.31 \pm 12.13	13.69 \pm 7.83	28.08 \pm 19.19	33.54 \pm 18.16	34.67 \pm 23.31
Gruppe 5	25.44 \pm 29.40	16.31 \pm 23.20	21.56 \pm 24.51	26.13 \pm 16.27	28.77 \pm 19.31
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4896			
Wechselwirkung	n.s.	0.1460			

3.2.12.2 Alkalische Phosphatase (ALP)

Im Verlauf der Operation vermindert sich die ALP in allen Gruppen. Sie reduziert sich um 16.42% in Gruppe 1, um 18.67% in Gruppe 2, um 14.06% in Gruppe 3, um 13.59% in Gruppe 4 und um 21.06% in Gruppe 5. Nach der Operation erhöht sich die ALP wieder und nähert sich bis p.OP5 dem Ausgangswert. Zum Zeitpunkt p.OP48 findet sich der höchste Wert in Gruppe 4 mit 111.08U/l, gefolgt von Gruppe 5 mit 92.23 U/l, Gruppe 3 mit 85.00 U/l und Gruppe 2 mit 74.64 U/l. Innerhalb der Untersuchung bleibt die ALP in allen Gruppen immer im Referenzbereich. Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Der Zeiteffekt ist hoch signifikant. Die Gruppen weichen statistisch betrachtet nicht vom parallelen Verlauf ab (Tab. 38).

Tabelle 38: Verlauf der Alkalischen Phosphatase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Alkalischen Phosphatase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	51.35±61.61	42.92±53.85	53.67±77.80	*	*
Gruppe 2	40.33±27.48	32.80±21.87	38.40±26.96	82.93±47.92	74.64±36.50
Gruppe 3	56.39±70.58	48.46±62.54	59.31±84.30	93.92±68.71	85.00±59.79
Gruppe 4	77.54±80.13	67.00±71.92	70.00±69.18	124.69±98.28	111.08±80.31
Gruppe 5	57.56±51.63	45.44±40.07	58.94±46.74	87.33±57.06	92.23±46.16
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.3905			
Wechselwirkung	n.s.	0.3235			

3.2.12.3 Alpha-Amylase (α -Amyl)

Die Alpha-Amylase sinkt von prä Anästh bis p.OP0 in allen Gruppen ab. Sie verringert sich in Gruppe 1 um 9.49%, in Gruppe 2 um 16.88%, in Gruppe 3 um 7.18%, in Gruppe 4 um 4.09% und in Gruppe 5 um 12.01%. Bereits 5 Stunden nach der Operation haben die Gruppen 2 bis 5 den Ausgangswert wieder erreicht. In Gruppe 1 liegt der Wert p.OP5 unter dem Ausgangswert. Die Alpha-Amylase weist innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt und Gruppeneffekt auf. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar. Der Grenzwert wird zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung überschritten (Tab. 39).

Tabelle 39: Verlauf der Alpha-Amylase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Alpha-Amylase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	711.3 \pm 204.0	643.8 \pm 241.4	639.9 \pm 253.8	*	*
Gruppe 2	1013.1 \pm 239.6	842.1 \pm 250.9	1063.3 \pm 412.6	897.7 \pm 237.3	957.4 \pm 215.4
Gruppe 3	783.7 \pm 292.7	727.4 \pm 287.0	845.4 \pm 410.8	853.5 \pm 300.9	967.3 \pm 259.2
Gruppe 4	533.5 \pm 145.4	511.7 \pm 153.6	529.5 \pm 161.8	558.5 \pm 155.5	583.8 \pm 168.0
Gruppe 5	759.6 \pm 276.7	668.4 \pm 336.0	829.2 \pm 456.8	884.8 \pm 882.2	884.9 \pm 557.7
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	0.0003			
Gruppeneffekt	h.s.	0.0003			
Wechselwirkung	n.s.	0.1916			

3.2.12.4 Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)

Bei der Gamma-Glutamyl-Transferase deuten sich im Verlauf der Untersuchung nur geringgradige Abweichungen vom Ausgangswert an. Zeiteffek, Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar. Der Referenzbereich wird zu keinem Zeitpunkt verlassen (Tab. 40)

Tabelle 40: Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Gamma-Glutamat-Dehydrogenase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00	*	*
Gruppe 2	3.47±1.25	3.47±1.25	3.80±2.40	3.21±0.80	3.00±0.00
Gruppe 3	3.46±1.13	3.00±0.00	3.23±0.83	3.46±1.13	3.00±0.00
Gruppe 4	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00
Gruppe 5	3.19±0.75	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00	3.00±0.00
		p-Wert			
Zeiteffekt	n.s.	0.5109			
Gruppeneffekt	n.s.	0.0822			
Wechselwirkung	n.s.	0.8309			

3.2.12.5 Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die Glutamat-Dehydrogenase verbleibt in allen Gruppen über den Zeitraum der Untersuchung in der Nähe ihres Ausgangswertes. Sie hat innerhalb des Untersuchungszeitraumes einen hochsignifikanten Zeiteffekt. Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar. Die Werte liegen zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches (Tab. 41).

Tabelle 41: Verlauf der Glutamat-Dehydrogenase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Glutamat-Dehydrogenase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	4.01 \pm 1.74	4.28 \pm 1.78	4.28 \pm 2.26	*	*
Gruppe 2	4.40 \pm 2.07	3.90 \pm 2.00	4.95 \pm 2.65	5.16 \pm 2.13	4.24 \pm 2.07
Gruppe 3	3.31 \pm 1.19	3.44 \pm 1.45	4.48 \pm 2.03	4.07 \pm 1.73	3.53 \pm 1.64
Gruppe 4	4.32 \pm 1.22	3.35 \pm 0.88	4.77 \pm 2.20	4.20 \pm 1.68	3.67 \pm 1.49
Gruppe 5	3.55 \pm 1.27	3.78 \pm 1.75	4.29 \pm 1.38	3.82 \pm 1.46	4.51 \pm 2.60
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.7532			
Wechselwirkung	n.s.	0.2679			

3.2.12.6 Kreatinphosphokinase (CPK)

Die Kreatinphosphokinase zeigt den Anstieg der Werte von prä Anästh bis p.OP0 in den Gruppen 2 bis 5. Sie erhöht sich in Gruppe 2 um 59.54%, in Gruppe 3 um 19.35%, in Gruppe 4 um 37.46% und in Gruppe 5 um 10.84%. In Gruppe 1 fällt der Wert um 16.77%. Anschließend steigt der Wert in allen Gruppen weiter an und verringert sich bis zum Ende der Untersuchung wieder. Er erreicht dabei nicht den Ausgangswert, sondern bleibt deutlich darüber. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant, Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind signifikant. Es gibt signifikante Abweichungen vom parallelen Verlauf der Gruppen. Die Werte überschreiten ab dem Zeitpunkt p.OP0 deutlich den Referenzbereich (Tab. 42).

Tabelle 42: Verlauf der Kreatinphosphokinase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Kreatinphosphokinase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	63.08 \pm 77.36	52.50 \pm 65.33	125.50 \pm 104.84	*	*
Gruppe 2	84.20 \pm 71.76	134.33 \pm 141.35	472.07 \pm 796.80	294.43 \pm 280.77	217.36 \pm 218.42
Gruppe 3	121.46 \pm 105.78	144.69 \pm 124.63	321.23 \pm 250.06	333.31 \pm 353.77	173.00 \pm 199.10
Gruppe 4	71.23 \pm 100.11	97.92 \pm 141.85	634.31 \pm 706.11	641.38 \pm 1227.5	291.25 \pm 413.45
Gruppe 5	75.56 \pm 48.85	83.75 \pm 88.51	253.75 \pm 233.02	225.60 \pm 153.26	173.77 \pm 92.92
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	s.	0.0055			
Wechselwirkung	s.	0.0026			

3.2.12.7 Laktatdehydrogenase (LDH)

Die Laktatdehydrogenase vermindert sich im Verlauf der Operation in den Gruppen 1, 3, 4 und 5. Sie liegt in Gruppe 1 um 43.38%, in Gruppe 3 um 21.95%, in Gruppe 4 um 18.42% und in Gruppe 5 um 31.36% unter dem Ausgangswert. In Gruppe 2 liegt sie 16.08% über dem Ausgangswert. Bis p.OP5 steigen in allen Gruppen die Werte deutlich an. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes nähern sie sich den Werten zum Zeitpunkt prä Anästh an. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant, der Gruppeneffekt ist nicht signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant, so dass die Gruppen nicht parallel verlaufen. Die Werte sind während der Untersuchung immer im Referenzbereich (Tab. 43).

Tabelle 43: Verlauf der Laktatdehydrogenase [U/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Laktatdehydrogenase über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	45.92±27.13	26.00±0.00	56.58±50.76	*	*
Gruppe 2	27.80±6.97	32.27±16.69	86.47±98.34	33.29±14.63	32.43±12.94
Gruppe 3	33.31±14.01	26.00±0.00	65.77±39.47	47.15±28.24	34.08±14.77
Gruppe 4	44.31±22.33	36.15±16.04	83.54±61.39	51.69±32.89	51.17±38.87
Gruppe 5	48.44±24.52	33.25±15.93	50.00±33.69	40.27±18.61	50.39±27.84
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.3084			
Wechselwirkung	s.s.	0.0478			

3.2.13 Plasma Biochemie

3.2.13.1 Gesamtbilirubin (Bil-T), Blutglukose (Glu), Gesamtcholesterin (Chol-T), Triglyzeride (TG)

Das Gesamtbilirubin verändert sich von prä Anästh bis p.OP48 nur wenig. Der Zeiteffekt ist schwach signifikant. Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar und die Werte liegen stets unter dem Grenzbereich (Tab. 44).

Tabelle 44: Verlauf des Gesamtbilirubins [$\mu\text{mol/l}$]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Gesamtbilirubins über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	1.71 \pm 0.72	1.50 \pm 0.00	2.33 \pm 1.23	*	*
Gruppe 2	1.83 \pm 0.88	1.83 \pm 0.75	2.07 \pm 1.19	2.11 \pm 1.23	2.14 \pm 1.15
Gruppe 3	2.15 \pm 1.00	2.04 \pm 1.38	1.65 \pm 1.30	2.38 \pm 1.75	2.13 \pm 1.13
Gruppe 4	2.38 \pm 1.19	1.68 \pm 0.69	1.69 \pm 0.69	2.62 \pm 1.56	2.08 \pm 1.43
Gruppe 5	2.16 \pm 1.11	1.81 \pm 0.93	2.34 \pm 1.31	3.27 \pm 1.59	2.54 \pm 1.39
		p-Wert			
Zeiteffekt	s.s.	0.0342			
Gruppeneffekt	n.s.	0.2723			
Wechselwirkung	n.s.	0.4504			

Die Blutglukose hat im Verlauf der Operation und der unmittelbar postoperativen Phase kaum Veränderungen in den Werten. Sie steigt in den Gruppen 1 bis 5 bis p.Op5 geringradig an. In Gruppe 1 um 9,75%, in Gruppe 2 um 23,30%, in Gruppe 3 um 31,26%, in Gruppe 4 um 19,10% und in Gruppe 5 um 25,00%. Sie geht mit hochsignifikantem Zeiteffekt einher. Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar. Sie überschreitet ab dem Zeitpunkt p.OP5 für alle Gruppen den oberen Grenzwert (Abb. 27, Tab. 45).

Tabelle 45: Verlauf der Blutglukose [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Blutglukose über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	5.13 \pm 0.64	5.63 \pm 0.74	6.62 \pm 2.25	*	*
Gruppe 2	5.58 \pm 0.84	5.53 \pm 0.63	6.88 \pm 1.32	6.36 \pm 1.21	6.88 \pm 0.59
Gruppe 3	5.15 \pm 0.81	5.72 \pm 0.87	6.76 \pm 0.81	6.33 \pm 0.70	6.86 \pm 0.76
Gruppe 4	5.55 \pm 0.46	5.61 \pm 0.82	6.61 \pm 1.09	6.64 \pm 0.84	6.92 \pm 0.89
Gruppe 5	5.24 \pm 0.99	5.99 \pm 0.78	6.55 \pm 1.62	6.30 \pm 0.93	6.46 \pm 0.69
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.9426			
Wechselwirkung	n.s.	0.7781			

Das Gesamtcholesterin ändert sich im Verlauf der Operation und der postoperativen Phase geringradig. Es fällt in den Gruppen 1 bis 5 bis p.Op5 ab. Es nimmt in Gruppe 1 um 5.76%, in Gruppe 2 um 14.65%, in Gruppe 3 um 12.16%, in Gruppe 4 um 9.98% und in Gruppe 5 um 20.58% ab. Bis p.OP48 hat er in den Gruppen den Ausgangswerte weitestgehend wieder erreicht. Es tritt ein hochsignifikanten Zeiteffekt und Gruppeneffekt auf. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind schwach signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch schwach signifikant nachweisbar. Die Werte liegen, außer in Gruppe 1 bereits p.OP oberhalb des Referenzbereichs und verbleiben dort im Verlauf der Untersuchung (Tab. 46).

Tabelle 46: Verlauf des Gesamtcholesterins [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Gesamtcholesterin über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	5.43 \pm 1.03	4.82 \pm 1.00	5.12 \pm 1.01	*	*
Gruppe 2	7.37 \pm 2.45	6.04 \pm 1.83	6.29 \pm 2.16	7.12 \pm 2.16	7.37 \pm 2.15
Gruppe 3	7.32 \pm 1.99	6.27 \pm 1.63	6.43 \pm 1.87	7.22 \pm 2.05	7.39 \pm 2.48
Gruppe 4	8.02 \pm 1.57	6.74 \pm 1.45	7.22 \pm 1.72	7.85 \pm 1.49	8.23 \pm 1.67
Gruppe 5	9.49 \pm 1.89	7.15 \pm 1.61	7.54 \pm 1.69	8.01 \pm 2.14	8.10 \pm 2.64
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	h.s.	0.0007			
Wechselwirkung	s.s.	0.0049			

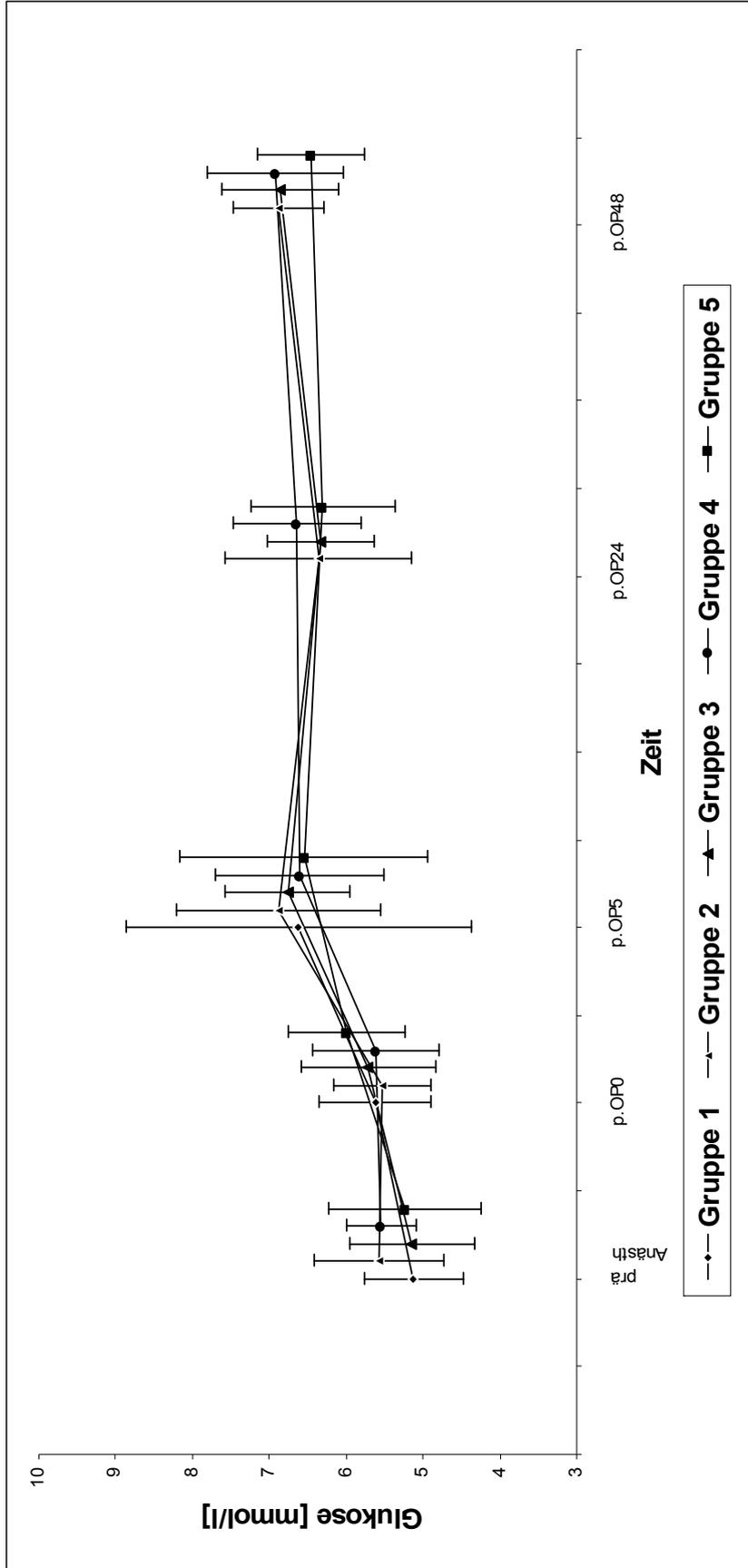


Abbildung 27: Glukose

Dargestellt ist der Verlauf der Glukose über den Zeitraum der Untersuchung mit Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (s) in den Gruppen 1 bis 5.

Die Triglyzeridwerte nehmen intra operationem zunächst zu. In Gruppe 1 um 78.13%, in Gruppe 2 um 43.75%, in Gruppe 3 um 73.33%, in Gruppe 4 um 97.83% und in Gruppe 5 um 118.51%. Nach der Operation fallen sie deutlich ab und nähern sich zum Ende der Operation den Ausgangswerten. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant, der Gruppeneffekt ist signifikant und die Wechselwirkung ist nicht signifikant. Die Gruppen verlaufen, statistisch gesehen, parallel. Die Werte überschreiten nur p.OP0 in Gruppe 5 geringgradig den oberen Grenzwert, ansonsten liegen sie in den anderen Gruppen und zu den weiteren Zeitpunkten unterhalb des oberen Grenzwertes (Tab. 47).

Tabelle 47: Verlauf der Triglyzeride [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Triglyzeride über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	0.32 \pm 0.18	0.57 \pm 0.41	0.22 \pm 0.10	*	*
Gruppe 2	0.48 \pm 0.34	0.69 \pm 0.42	0.32 \pm 0.15	0.37 \pm 0.13	0.47 \pm 0.15
Gruppe 3	0.30 \pm 0.13	0.52 \pm 0.39	0.28 \pm 0.14	0.34 \pm 0.13	0.43 \pm 0.19
Gruppe 4	0.46 \pm 0.32	0.91 \pm 0.40	0.32 \pm 0.19	0.41 \pm 0.20	0.48 \pm 0.23
Gruppe 5	0.54 \pm 0.40	1.18 \pm 1.01	0.37 \pm 0.29	0.36 \pm 0.21	0.44 \pm 0.18
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	s.	0.0159			
Wechselwirkung	n.s.	0.1977			

3.2.13.2 Harnstoff (Urea), Kreatinin (Crea)

Der Harnstoff verringert sich im Verlauf der Untersuchung. Er fällt von prä Anästh bis p.OP5 in Gruppe 1 um 11.83%, in Gruppe 2 um 20.79%, in Gruppe 3 um 12.27%, in Gruppe 4 um 3.46% und in Gruppe 5 um 10.52%. Die Werte liegen ab dem Zeitpunkt p.OP 24 unterhalb des Referenzbereiches. Die Entwicklung geht mit hochsignifikanten Zeiteffekten einher. Der Gruppeneffekt und die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen

vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Tab. 48).

Tabelle 48: Verlauf des Harnstoffs [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Harnstoffs über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	4.31 \pm 1.72	4.23 \pm 1.56	3.80 \pm 1.25	*	*
Gruppe 2	5.29 \pm 1.47	4.97 \pm 1.65	4.19 \pm 1.37	2.9 \pm 1.38	3.34 \pm 1.40
Gruppe 3	4.32 \pm 1.02	4.35 \pm 1.22	3.79 \pm 0.72	3.07 \pm 0.84	3.51 \pm 1.38
Gruppe 4	4.92 \pm 2.30	5.22 \pm 2.16	4.75 \pm 1.57	3.48 \pm 1.44	3.18 \pm 0.93
Gruppe 5	5.23 \pm 1.61	5.24 \pm 1.90	4.68 \pm 1.82	3.23 \pm 1.18	3.21 \pm 1.43
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	h.s.	0.2808			
Wechselwirkung	s.s.	0.3752			

Das Kreatinin fällt zunächst im Verlauf der Operation ab und zieht anschließend wieder leicht an, erreicht aber im Untersuchungszeitraum in keiner Gruppe den Ausgangswert. Es reduziert sich bis p.OP0 in Gruppe 1 um 15.46%, in Gruppe 2 um 28.13%, in Gruppe 3 um 28.37%, in Gruppe 4 um 20.54% und in Gruppe 5 um 27.14%. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant und der Gruppeneffekt schwach signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar. Die Werte liegen zu jedem Untersuchungszeitpunkt im Referenzbereich (Tab. 49).

Tabelle 49: Verlauf des Kreatinins [$\mu\text{mol/l}$]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Kreatins über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	88.33 \pm 17.64	74.67 \pm 24.95	79.75 \pm 15.08	*	*
Gruppe 2	88.67 \pm 20.81	63.73 \pm 13.12	69.20 \pm 26.34	77.79 \pm 20.63	75.14 \pm 18.79
Gruppe 3	92.69 \pm 18.56	66.39 \pm 15.04	75.54 \pm 12.87	81.00 \pm 14.70	83.00 \pm 10.60
Gruppe 4	102.62 \pm 22.40	81.54 \pm 18.37	90.54 \pm 18.62	89.82 \pm 21.07	92.42 \pm 22.23
Gruppe 5	112.81 \pm 22.23	82.19 \pm 18.05	87.81 \pm 23.86	100.00 \pm 23.50	96.00 \pm 30.22
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	s.	0.0022			
Wechselwirkung	s.s.	0.1783			

3.2.14 Phosphor (IP), Magnesium (Mg)

Das Phosphor steigt intra operationem an. Es erhöht sich in Gruppe 1 um 54,33%, in Gruppe 2 um 75.22%, in Gruppe 3 um 66.09%, in Gruppe 4 um 90.35% und in Gruppe 5 um 73.73% an. Bis zum Ende der Untersuchung ist der Phosphorwert in allen Gruppen in die Nähe der Ausgangswerte zurückgekehrt. Die Werte liegen bis auf den Zeitpunkt p.OP0 in Gruppe 4 und 5 immer im Normalbereich. Es zeigt einen hochsignifikanten Zeiteffekt und einen nicht signifikanten Gruppeneffekt. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Tab. 50).

Tabelle 50: Verlauf des Phosphors [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Phosphors über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	1.27 \pm 0.31	1.96 \pm 0.48	1.47 \pm 0.30	*	*
Gruppe 2	1.13 \pm 0.34	1.98 \pm 0.27	1.30 \pm 0.39	1.17 \pm 0.20	1.29 \pm 0.47
Gruppe 3	1.15 \pm 0.26	1.91 \pm 0.20	1.26 \pm 0.32	1.25 \pm 0.29	1.32 \pm 0.24
Gruppe 4	1.14 \pm 0.33	2.17 \pm 0.31	1.46 \pm 0.35	1.22 \pm 0.31	1.23 \pm 0.27
Gruppe 5	1.18 \pm 0.40	2.05 \pm 0.53	1.53 \pm 0.41	1.18 \pm 0.35	1.38 \pm 0.33
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.5427			
Wechselwirkung	n.s.	0.0990			

Der Magnesiumwert zeigt zunächst einen leichten Anstieg von prä Anästh bis p.OP0. Anschließend nähert er sich bis p.OP48 in allen Gruppen dem Anfangswert. Er steigt in Gruppe 1 um 1.30%, in Gruppe 2 um 2.50%, in Gruppe 3 um 5.13%, in Gruppe 4 um 6.02% und in Gruppe 5 um 2.56% an. Die Messwerte sind immer im Normalbereich. Der Zeiteffekt ist hochsignifikante. Gruppeneffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Tab. 51).

Tabelle 51: Verlauf des Magnesiums [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Magnesiums über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	0.77 \pm 0.10	0.78 \pm 0.06	0.75 \pm 0.08	*	*
Gruppe 2	0.80 \pm 0.09	0.82 \pm 0.08	0.78 \pm 0.11	0.75 \pm 0.10	0.77 \pm 0.10
Gruppe 3	0.78 \pm 0.06	0.82 \pm 0.09	0.74 \pm 0.11	0.77 \pm 0.07	0.80 \pm 0.11
Gruppe 4	0.83 \pm 0.12	0.89 \pm 0.16	0.83 \pm 0.14	0.79 \pm 0.15	0.81 \pm 0.15
Gruppe 5	0.78 \pm 0.11	0.80 \pm 0.11	0.77 \pm 0.08	0.76 \pm 0.11	0.79 \pm 0.16
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.1732			
Wechselwirkung	n.s.	0.5893			

3.2.15 Kalium (K), Kalzium (Ca)

Das Kalium erhöht sich in Gruppe 2, 3 und 4 im Verlauf der Operation. Es steigt in Gruppe 2 um 1.16%, in Gruppe 3 um 4.89% und in Gruppe 4 um 1.07%. Es fällt in diesem Zeitraum in Gruppe 1 um 0.49%, in Gruppe 5 um 3.70%. In Gruppe 3 erreicht der Kaliumwert zum Ende der Untersuchung den Ausgangswert, in Gruppe 2, 4 und 5 liegt der letzte Wert etwas unterhalb des ersten Werts. Es zeigt einen hochsignifikanten Zeiteffekt und einen nicht signifikanten Gruppeneffekt. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant nachweisbar. Die Werte liegen im Untersuchungszeitraum immer innerhalb des Referenzbereiches (Tab. 52).

Tabelle 52: Verlauf des Kaliums [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Kaliums über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	4.09 \pm 0.19	4.07 \pm 0.34	3.91 \pm 0.29	*	*
Gruppe 2	4.30 \pm 0.26	4.35 \pm 0.59	3.88 \pm 0.42	3.94 \pm 0.34	4.17 \pm 0.31
Gruppe 3	4.09 \pm 0.22	4.29 \pm 0.27	3.89 \pm 0.63	3.73 \pm 0.26	4.09 \pm 0.30
Gruppe 4	4.30 \pm 0.25	4.61 \pm 0.53	3.71 \pm 0.37	3.86 \pm 0.24	3.92 \pm 0.27
Gruppe 5	4.32 \pm 0.26	4.16 \pm 0.31	3.95 \pm 0.30	3.91 \pm 0.26	4.07 \pm 0.47
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.3089			
Wechselwirkung	s.	0.0015			

Intra operativ sinkt das Kalzium in allen Gruppen. Es nimmt in Gruppe 1 um 4.10%, in Gruppe 2 um 9.54%, in Gruppe 3 um 8.24%, in Gruppe 4 um 5.06% und in Gruppe 5 um 13.99% ab. Er nähert sich zum Ende der Untersuchung den Ausgangswerten, erreicht sie aber nicht. Zeit- und Gruppeneffekt sind hochsignifikanten. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit sind nicht signifikant. Abweichungen vom parallelen Verlauf zwischen den Gruppen sind statistisch nicht nachweisbar (Tab. 53).

Tabelle 53: Verlauf des Kalziums [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Kalziums über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	2.44 \pm 0.12	2.34 \pm 0.19	2.41 \pm 0.27	*	*
Gruppe 2	2.83 \pm 0.19	2.56 \pm 0.31	2.62 \pm 0.30	2.74 \pm 0.18	2.70 \pm 0.15
Gruppe 3	2.79 \pm 0.22	2.56 \pm 0.29	2.63 \pm 0.29	2.56 \pm 0.26	2.37 \pm 0.17
Gruppe 4	2.37 \pm 0.17	2.25 \pm 0.13	2.31 \pm 0.12	2.15 \pm 0.14	2.26 \pm 0.20
Gruppe 5	2.68 \pm 0.17	2.46 \pm 0.18	2.51 \pm 0.18	2.52 \pm 0.14	2.39 \pm 0.26
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	h.s.	≤ 0.001			
Wechselwirkung	n.s.	0.3986			

3.2.16 Natrium (Na), Chlorid (Cl)

Das Natrium bleibt im Verlauf der Untersuchung fast unverändert. In der Operation gibt es zunächst in Gruppe 1,2,3 und 5 den geringradigen Abfall der Werte. In Gruppe 1 um 0.35%, in Gruppe 2 um 0.45%, in Gruppe 3 um 0.36% und in Gruppe 5 um 0.06%. In Gruppe 4 Steigt der Wert um 0.05% an. Der Zeiteffekt ist signifikant. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Die Gruppen sind im Verlauf parallel (Tab. 54).

Tabelle 54: Verlauf des Natriums [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Natriums über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	146.91 \pm 3.08	146.40 \pm 3.34	145.91 \pm 3.56	*	*
Gruppe 2	148.07 \pm 4.32	147.40 \pm 2.61	147.53 \pm 2.07	146.86 \pm 2.71	145.83 \pm 2.66
Gruppe 3	148.31 \pm 3.38	147.77 \pm 3.00	147.23 \pm 3.72	147.83 \pm 3.34	145.30 \pm 6.17
Gruppe 4	147.23 \pm 3.19	147.31 \pm 2.75	147.69 \pm 31.7	144.83 \pm 3.18	146.50 \pm 2.75
Gruppe 5	148.29 \pm 3.52	148.20 \pm 3.12	148.07 \pm 2.71	147.92 \pm 3.38	147.92 \pm 3.58
		p-Wert			
Zeiteffekt	s.	0.0035			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4096			
Wechselwirkung	n.s.	0.9683			

Beim Chloridwert zeigt sich im Ablauf der Untersuchung der Abfall der Werte von prä Anästh bis p.OP48. Die Differenz zwischen den Anfangs- und Endwerten ist gering. Sie liegt zwischen 1.12 % in Gruppe 4 und 1.80% in Gruppe 5. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant, Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Die Gruppen verlaufen parallel (Tab. 55).

Tabelle 55: Verlauf des Chlorids [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Chlorids über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	116.55 \pm 7.84	116.50 \pm 8.18	116.27 \pm 9.79	*	*
Gruppe 2	113.77 \pm 2.65	112.85 \pm 2.12	112.92 \pm 1.55	113.08 \pm 2.53	111.90 \pm 3.18
Gruppe 3	113.92 \pm 3.09	112.75 \pm 1.71	113.92 \pm 2.23	113.09 \pm 2.34	112.30 \pm 2.58
Gruppe 4	115.62 \pm 4.11	114.08 \pm 2.50	115.67 \pm 3.37	116.00 \pm 4.45	114.33 \pm 2.96
Gruppe 5	114.14 \pm 2.45	113.85 \pm 3.78	114.77 \pm 2.74	114.85 \pm 3.13	112.08 \pm 3.06
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	0.0007			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4811			
Wechselwirkung	n.s.	0.6707			

3.2.17 Säure-Basen-Haushalt

3.2.17.1 Blut pH (venös) (pH)

Der pH-Wert des Blutes fällt innerhalb der Operation in allen Gruppen ab. Er verringert sich in Gruppe 1 um 0.81% in Gruppe 2 um 1.08%, in Gruppe 3 um 0.68% in Gruppe 4 um 0.81% und in Gruppe 5 um 1.35%. Er steigt in allen Gruppen innerhalb 5 Stunden nach der Operation an und erreicht annähernd den Ausgangswert. Nur der Zeiteffekt zeigt hohe Signifikanz, Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Die Gruppen zeigen, statistisch gesehen, keine Abweichungen vom parallelen Verlauf (Tab. 56).

Tabelle 56: Verlauf des venösen Blut pHs

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Blut pHs über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	7.37 \pm 0.06	7.31 \pm 0.06	7.37 \pm 0.03	*	*
Gruppe 2	7.41 \pm 0.04	7.33 \pm 0.06	7.39 \pm 0.04	7.40 \pm 0.05	7.42 \pm 0.05
Gruppe 3	7.40 \pm 0.02	7.35 \pm 0.05	7.39 \pm 0.03	7.38 \pm 0.03	7.41 \pm 0.04
Gruppe 4	7.40 \pm 0.03	7.34 \pm 0.06	7.39 \pm 0.04	7.41 \pm 0.03	7.37 \pm 0.05
Gruppe 5	7.41 \pm 0.02	7.31 \pm 0.04	7.39 \pm 0.02	7.42 \pm 0.04	7.42 \pm 0.04
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4236			
Wechselwirkung	n.s.	0.0623			

3.2.17.2 Sauerstoffsättigung (venös) (SO₂)

Die venöse Sauerstoffsättigung steigt während der Operation an. In Gruppe 1 um 14.4%, in Gruppe 2 um 6.26%, in Gruppe 3 um 0.03%, in Gruppe 4 um 14.51% und in Gruppe 5 um 7.12%. Bereits 5 Stunden nach der Operation hat sie in allen Gruppen annähernd die Ausgangswerte erreicht. Weder Gruppeneffekt, noch Wechselwirkung sind signifikant, die Gruppen verlaufen parallel. Der Zeiteffekt ist hoch signifikant (Tab. 57).

Tabelle 57: Verlauf der venösen Sauerstoffsättigung [%]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der venösen Sauerstoffsättigung über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	80.96 \pm 7.61	92.65 \pm 4.86	82.13 \pm 12.52	*	*
Gruppe 2	85.73 \pm 8.11	85.75 \pm 11.88	80.36 \pm 13.60	75.86 \pm 12.91	78.16 \pm 15.80
Gruppe 3	82.85 \pm 6.68	94.87 \pm 4.37	83.95 \pm 12.08	79.65 \pm 13.06	82.28 \pm 10.05
Gruppe 4	80.74 \pm 11.38	89.96 \pm 7.19	81.33 \pm 14.72	80.86 \pm 15.48	73.20 \pm 13.18
Gruppe 5	86.19 \pm 12.10	92.33 \pm 9.60	83.92 \pm 9.64	85.92 \pm 15.21	79.96 \pm 11.60
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.8358			
Wechselwirkung	n.s.	0.6170			

3.2.17.3 Sauerstoffpartialdruck (venös) (pO₂)

Der Sauerstoffpartialdruck erhöht sich intra operationem deutlich. Er liegt in Gruppe 1 um 57.23%, in Gruppe 2 um 1.73%, in Gruppe 3 um 35.14%, in Gruppe 4 um 56.14% und in Gruppe 5 um 26.48% über dem Ausgangswert. Nach der Operation erreicht der Sauerstoffpartialdruck innerhalb von 5 Stunden den Ausgangswert oder unterschreitet ihn. Gruppeneffekt und Wechselwirkung sind nicht signifikant. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant. Die Gruppen zeigen keine Abweichungen vom parallelen Verlauf (Tab. 58).

Tabelle 58: Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks [mmHg]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Sauerstoffpartialdrucks über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	51.46 \pm 7.85	80.91 \pm 32.22	55.53 \pm 19.69	*	*
Gruppe 2	57.31 \pm 13.88	58.68 \pm 17.18	52.63 \pm 17.94	48.11 \pm 17.90	49.71 \pm 15.79
Gruppe 3	52.59 \pm 8.14	71.07 \pm 13.62	55.43 \pm 16.31	53.13 \pm 14.46	55.16 \pm 15.07
Gruppe 4	52.19 \pm 10.29	81.49 \pm 62.69	54.95 \pm 18.90	58.26 \pm 20.76	48.87 \pm 10.83
Gruppe 5	56.75 \pm 16.57	71.78 \pm 17.18	50.82 \pm 10.25	59.42 \pm 15.79	50.28 \pm 12.41
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.9684			
Wechselwirkung	n.s.	0.3452			

3.2.17.4 Kohlendioxidpartialdruck (venös) pCO₂

Der Kohlendioxidpartialdruck steigt in der Operation an. In der Gruppe 1 um 31.72%, in der Gruppe 2 um 44.05%, in der Gruppe 3 um 29.22%, in der Gruppe 4 um 61.44% und in der Gruppe 5 um 62.37%. Nach Beendigung der Narkose nähert er sich zum Ende des Untersuchungszeitraumes den Ausgangswerten. Nur in Gruppe 4 liegt er weiterhin über dem Wert vor der Narkose. Der Zeiteffekt ist hochsignifikant. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist schwach signifikant. Die Gruppen verlaufen nicht parallel (Tab. 59).

Tabelle 59: Verlauf des venösen Kohlendioxidpartialdrucks [mmHg]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Kohlendioxidpartialdrucks über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	40.67 \pm 8,37	53.57 \pm 7.53	42.98 \pm 6.75	*	*
Gruppe 2	36.44 \pm 5.18	52.49 \pm 10.09	44.14 \pm 7.38	36.17 \pm 5.78	36.62 \pm 4.90
Gruppe 3	38.74 \pm 2.82	50.06 \pm 7.02	40.85 \pm 4.98	38.81 \pm 4.36	39.87 \pm 5.03
Gruppe 4	33.43 \pm 4.79	53.97 \pm 11.38	39.10 \pm 6.46	33.89 \pm 5.49	39.37 \pm 10.99
Gruppe 5	35.69 \pm 4.52	57.95 \pm 8.54	41.47 \pm 3.59	33.89 \pm 3.89	35.98 \pm 5.91
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.2980			
Wechselwirkung	s.s.	0.0293			

3.2.17.5 Basenabweichung Blut

Es kommt zunächst in allen Gruppen im Verlauf der Operation zum Anstieg der Basenabweichung. Der Wert erhöht sich in Gruppe 1 um 1.13 mmol/l, in Gruppe 2 um 2.01 mmol/l, in Gruppe 3 um 2.33 mmol/l, in Gruppe 4 um 4.97mmol/l und in Gruppe 5 um 2.89mmol/l. Anschließend fallen die Werte in Gruppe 1, 3 und 4 deutlich ab, während der Wert in Gruppe 2 weiter ansteigt und in Gruppe 5 sich um etwas mehr als die Hälfte reduziert. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant. Die Wechselwirkung zeigt die signifikante Abweichung der Gruppen vom parallelen Verlauf. Der Zeiteffekt ist hoch signifikant (Tab. 60).

Tabelle 60: Verlauf der Basenabweichung [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) der Basenabweichung über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.m

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	-0.68 \pm 1.51	0.45 \pm 2.42	0.25 \pm 2.29	*	*
Gruppe 2	-0.23 \pm 2.03	1.78 \pm 3.14	1.91 \pm 1.66	-0.99 \pm 1.56	0.29 \pm 1.92
Gruppe 3	0.11 \pm 1.48	2.44 \pm 1.53	0.46 \pm 1.31	-0.69 \pm 1.64	1.19 \pm 2.39
Gruppe 4	-1.94 \pm 1.57	3.03 \pm 2.55	-0.23 \pm 1.84	-1.63 \pm 2.47	-1.25 \pm 2.53
Gruppe 5	-0,15 \pm 2.00	2.74 \pm 2.28	1.03 \pm 2.08	-1.48 \pm 1.45	0.37 \pm 2.09
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.4175			
Wechselwirkung	s.	0.0023			

3.2.17.6 Bikarbonat

Das Bikarbonat erhöht sich in der Operation in allen Gruppen. In Gruppe 1 um 2.27mmol/l, in Gruppe 2 um 3.72mmol/l, in Gruppe 3 um 3.73 mmol/l, in Gruppe 4 um 7.21mmol/l und in Gruppe 5 um 4.84 mmol/l. Nach der Operation kommt es bereits innerhalb von 5 Stunden nach dem Ende des Eingriffs zum Abfall der Werte. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit ist signifikant. Die Gruppen zeigen die statistisch signifikante Abweichung vom parallelen Verlauf. Der Gruppeneffekt ist nicht signifikant, der Zeiteffekt ist hoch signifikant (Tab. 61).

Tabelle 61: Verlauf des Bikarbonats [mmol/l]

Angegeben sind Mittelwert (\bar{x}) \pm Standardabweichung (s) des Bikarbonats über den Zeitraum der Untersuchung und die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mit zweifaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung im Faktor „Zeit“.

Gruppe	Prä Anästh	p.Op0	p.Op5	p.Op24	p.Op48
Gruppe 1	-1.82 \pm 1.80	0.45 \pm 2.60	-0.36 \pm 3.02	*	*
Gruppe 2	-1.62 \pm 2.51	2.1 \pm 3.77	1.45 \pm 2.42	-2.46 \pm 1.87	-1.02 \pm 2.16
Gruppe 3	-1.08 \pm 1.73	2.65 \pm 2.05	-0.25 \pm 1.69	-1.95 \pm 2.12	0.19 \pm 2.90
Gruppe 4	-3.91 \pm 1.99	3.30 \pm 3.07	-1.24 \pm 2.38	-3.44 \pm 3.04	-2.55 \pm 3.18
Gruppe 5	-1.65 \pm 2.50	3.19 \pm 2.69	0.39 \pm 2.51	-3.47 \pm 1.70	-1.10 \pm 2.61
		p-Wert			
Zeiteffekt	h.s.	≤ 0.001			
Gruppeneffekt	n.s.	0.3827			
Wechselwirkung	s.	0.0023			

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie sollte Ropivacain (0.2%, 0.5%, 0.75% und 1.0 %) zur Epiduralanästhesie in Kombination mit der Allgemeinanästhesie beim Hund im klinischen Einsatz untersucht werden. Ropivacain ist ein Lokalanästhetikum das zur Epiduralanästhesie in Kombination mit Allgemeinanästhesie für Eingriffe caudal des Nabels beim Hund eingesetzt werden kann (KLIDE und SOMA 1968). Die Untersuchungen fanden in dem Zeitraum von 1996 bis 2002 statt. Die Prämedikation erfolgte in allen Gruppen mit Diazepam und *l*-Methadon. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie während der Operationsvorbereitungen fand mit Propofol statt. Intraoperativ wurde die Narkose mit Hilfe der Inhalationsanästhesie mit Sevofluran fortgeführt.

Die Kombination der Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie bringt mehrere Vorteile. Die Verbindung der Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie verringert den intraoperativen Narkosemittelbedarf, beeinflusst die intraoperative Schmerzmodulation, verringert die intraoperative Schmerzreaktion und das postoperative Schmerzempfinden. So ergeben sich positive Effekte der Kombination während des Eingriffs durch den geringeren intraoperativen Narkosegasbedarf und den geringeren intraoperativen Stress und postoperativ durch den geringeren Schmerzmittelbedarf (HEINRICHS und WEILER 1993).

4.1 Herz-Kreislaufsystem

4.1.1 Herzfrequenz, Herzrhythmus und Blutdruck

Die Herzfrequenz kann während der Narkose durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. In der vorliegenden Studie wurde Allgemeinanästhesie mit Epiduralanästhesie kombiniert. Sowohl die Allgemeinanästhesie als auch die Epiduralanästhesie beeinflussen den Herz-Kreislaufapparat.

Für das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen unter Epiduralanästhesie ist, unabhängig vom Lokalanästhetikum, die Blockade der sympathischen Fasern von Bedeutung. Durch die Sympathikolyse kann es zur Weitstellung der Gefäße im Blockadegebiet kommen. Folge ist das Versacken des Blutvolumens in der Peripherie und dadurch bedingter Blutdruckabfall (STANEK et al. 1980, BONATH

1986, WULF 1997, DUKE et al. 2000). Folge des Blutdruckabfalls kann die Erhöhung der Herzfrequenz sein (KERKAMP et al. 1991, STEGMANN 2010).

In der Vorliegenden Studie fiel die Herzfrequenz in allen Gruppen mit EDA während der Operation ab. Sie stieg in der Gruppe ohne EDA an. Die Herzfrequenz fiel durchschnittlich in der Gruppe 1 um 0.027 Schläge/min, in der Gruppe 2 um 0.035 Schläge/min, in der Gruppe 3 um 0.055 Schläge/min und in der Gruppe 4 um 0.087 Schläge/min ab. Sie erhöhte sich in der Gruppe 5 im Verlauf der Operation um 0.016 Schläge/min. Der Gruppeneffekt war nicht signifikant. Dagegen war der globale Zeiteffekt in den Gruppen hoch signifikant. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war schwach signifikant, die Gruppen verliefen nicht parallel (Abb. 2, Tab.11).

Dies zeigt, dass sich die Gruppen mit EDA von der Gruppe ohne EDA unterscheiden. Der Abfall der Herzfrequenz in den Gruppen mit EDA kann Folge der veränderten intraoperativen Schmerzmodulation und verringerten Schmerzreaktion durch die EDA sein. In der Gruppe ohne EDA kann es aufgrund der höheren intraoperativen Schmerzreaktion zum Anstieg der Herzfrequenz kommen (HEINRICHS und WEILER 1993).

Nicht außer Acht gelassen werden darf die Wirkung der Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung auf die Herzfrequenz und den Herzkreislaufapparat.

Die Einleitung der Narkose mit Diazepam und *l*-Methadon kann durch das Opioid zur Absenkung der Herzfrequenz führen. Der Zusatz von dem Anticholinergikum Fenpipramid wirkt der Herzfrequenz senkenden Eigenschaften des Opioids entgegen (LÖSCHER 1994). Die Auswirkung von Diazepam auf den Herzkreislaufapparat ist beim Hund vernachlässigbar (JONES et al. 1979, HASKINS et al. 1986).

Propofol bewirkt den dosisabhängigen Abfall des mittleren, arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Der Abfall der Herzfrequenz zeitgleich mit der Hypotension wird durch die Verminderung der Baroreflexorenantwort durch Propofol bedingt (WHITWAM et al. 2000, PAGEL et al. 1998). Die Hypotension ist Folge der Reduktion der Myokardkontraktilität, der Abnahme der Vorlast und der arteriellen Vasodilatation (GOODCHILD und SERRAO 1989, ILKIW et al. 1992, PUTTICK et al. 1992).

Sevofluran als Monoanästhetikum zur Anästhesie beim Hund eingesetzt, führt zum Anstieg der Herzfrequenz (BERNARD et al. 1990, MUTHO et al. 1997). Ursache ist die Abnahme des arteriellen Blutdrucks unter Sevoflurananästhesie (MUTHO et al. 1997).

Da aber Narkoseeinleitung und Erhaltung bei allen Gruppen gleich verliefen, können die unterschiedlichen Entwicklungen der Herzfrequenzen auf die verschiedenen eingesetzten Ropivacainkonzentrationen zurückgeführt werden.

Vergleichbares gilt für die Entwicklungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

Der systolische (Abb. 3, Tab. 12) und diastolische (Abb. 4, Tab. 13) Blutdruck stiegen in den Gruppen 1, 3, 4 und 5 an. Der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks war in Gruppe 5 mit 0.069 mmHg/min bzw. 0.078 mmHg/min mit am stärksten ausgeprägt. Der Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Gruppe 2 fiel dagegen mit 0.017 mmHg/min bzw. 0.003 mmHg/min nur gering aus. Der Anstieg des Blutdrucks in Gruppe 5 ist im Zusammenhang mit dem Anstieg der Herzfrequenz zu sehen. Er ist Folge der höheren interoperativen Schmerzreaktion und des damit verbundenen höheren intraoperativen Stress in der Gruppe ohne EDA (HEINRICHS und WEILER 1993).

Bei der Interpretation der Ergebnisse des systolischen und diastolischen Blutdrucks muss die Art der Blutdruckmessung berücksichtigt werden. Die nicht invasive Blutdruckmessung mittels Oszillometrie kann Abweichungen von bis zu 20% von den tatsächlichen Werten aufweisen (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1995). Daher kann nur der Verlauf der Werte, nicht der Einzelwert, beurteilt werden.

In keiner der 5 Gruppen traten im Untersuchungszeitraum Herzrhythmusstörungen oder therapiebedürftige Bradykardien oder Tachykardien auf.

4.1.2 Atemfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung

Die korrekt durchgeführte Epiduralanästhesie mit Ropivacain hat keine Auswirkung auf die Atmung bzw. die Atemfrequenz. Durch die epidurale Injektion

zu großer Mengen des Lokalanästhetikums, der versehentliche Punktion des Liquorraumes und Injektion des Lokalanästhetikums in den Liquorraum oder der Kopf-Tief-Lagerung unmittelbar nach der Injektion, kann es durch die Ausbreitung des Lokalanästhetikums nach kranial über den 1. Brustwirbel hinaus zur Lähmung der Atemmuskulatur kommen. Diese Lähmung ist unabhängig von der Art des Lokalanästhetikums. Sie kann zur Atemdepression bis hin zum Atemstillstand bei spontan atmenden Patienten führen (SKARADA 1996).

Diese Komplikationen traten in der vorliegenden Studie nicht auf. Alle Patienten der Studie atmeten intraoperativ spontan. Kein Patient musste beatmet werden. Mittels des Wald-Tests zeigten sich in Hinblick auf die Atemfrequenz intraoperativ ein schwach signifikanter Gruppeneffekt und ein hoch signifikanter Zeiteffekt. Die Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit war hoch signifikant. Die Gruppen verliefen nicht parallel (Abb. 6, Tab. 15).

Die graphische Darstellung der Atemfrequenz verdeutlicht die Gruppenunterschiede. In der graphischen Darstellung der Atemfrequenz (Abb. 6) fallen vor allem in Gruppe 1 und 5 die deutlich punktuellen Anstiege auf. Die Anstiege der Atemfrequenz fanden sich zum Zeitpunkt intra OP 15 für Gruppe 1 und intra OP 30 für Gruppe 5. Gruppe 2, 3, und 4 verliefen in der graphischen Abbildung weitestgehend parallel. Der Anhand der statistischen Auswertung festgestellt deutliche punktuellen Anstieg der Atemfrequenz deuten auf höhere Schmerzreaktion in der Gruppe mit niedrig dosierter EDA und der Gruppe ohne EDA hin (HEINRICHS und WEILER 1993).

Die arterielle Sauerstoffsättigung wies zwischen den einzelnen Gruppen nur geringe Unterschiede auf. Es zeigte sich ein schwach signifikanter Gruppeneffekt. Zeiteffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit waren nicht signifikant. Die Gruppen verliefen parallel (Abb. 5, Tab. 14).

Neben dem Einfluss der Epiduralanästhesie auf Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung zeigt die Allgemeinanästhesie Auswirkungen auf die genannten Faktoren.

Sevofluran vermindert die Reaktion des Atmungszentrums auf die Erhöhung des Kohlendioxids in der Atemluft durch Depression der respiratorischen Neurone in der Medulla oblongata. Es vermindert die Kontraktion des Zwerchfells und wirkt

daher atemdepressiv. Reflektorisch steigt die Atemfrequenz an (EGER 1994, GREEN 1995).

Auch *I*-Methadon wirkt zentral atemdepressiv und reduziert das Atemzugvolumen während die Atemfrequenz ansteigt (SCHMID-OECHTERING und ALEF 1995).

Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen ist nur gering ausgeprägt (FORSTER et al. 1980). Die Kombination von Benzodiazepinen mit Opioiden verstärkt dagegen die atemdepressiven Wirkungen (LARSEN 2001b).

Auch Propofol führt zur Atemdepression, die aber nur von kurzer Dauer ist (ILKIW et al. 1992, SMITH et al. 1993).

Der Einfluss der Allgemeinanästhesie war bei allen Gruppen durch das standardisierte Narkoseprotokoll gleich. Die unterschiedlichen Entwicklungen der Atemfrequenzen in den verschiedenen Gruppen lässt sich daher auf die eingesetzte Lokalanästhetikakonzentration zurückführen und ist bedingt durch die unterschiedlich ausgeprägte Schmerzausschaltung der verschiedenen Konzentrationen des eingesetzten Lokalanästhetikums (HEINRICHS und WEILER 1993, DUMAS et al. 2008)

4.1.3 Körperinnentemperatur

Im Verlauf der Operation unter Allgemeinanästhesie ist ein Temperaturabfall feststellbar. Der Temperaturabfall ist Folge verschiedenerer Mechanismen. Es kommt zu Wärmeverlust über die Körperoberfläche durch Wärmestrahlung und Konvektion. Dieser Wärmeverlust ist Abhängig von dem Verhältnis von Oberfläche und Masse (HENSEL 1985). Zusätzlich führt die Weitstellung der Gefäße im Blockadegebiet der Epiduralanästhesie zu weiterem Wärmeverlust (SKARDA 1996). Die Allgemeinanästhesie beeinträchtigt die Temperaturregulation im Hypothalamus. So kann dem Temperaturabfall nicht gegenreguliert werden (WELCH FOSSUM 2002). In der vorliegenden Untersuchung kam es in allen Gruppen zunächst zum Temperaturabfall. Aufgrund des Temperaturanstieges ab der 42 Minuten i.OP, steigt die Temperatur statistisch in Gruppe 1 scheinbar an. Der Temperaturanstieg beträgt allerdings nur 0.001°C/min. Alle weiteren Gruppen zeigen einen kontinuierlichen Temperaturabfall wie er unter Allgemeinanästhesie zu erwarten ist. Der Temperaturunterschied zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant. Da

auch in Gruppe 5 die Körperinnentemperatur abfällt, scheint die EDA nicht die Ursache der Differenz zu sein.

4.1.4 Intraoperativer Bedarf des volatilen Anästhetikums

Der intraoperative Bedarf des volatilen Anästhetikums wird unter anderem durch die Kombination der Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie beeinflusst. Die Kombination mit der EDA kann den intraoperativen Narkosemittelbedarf senken (HEINRICHS und WEILER 1993). Entsprechend fiel in Gruppe 2 bis 4 im Verlauf der Operation der Narkosemittelbedarf deutlich ab. In den Gruppen 1 mit niedrig dosierter EDA und in Gruppe 5 ohne EDA zeigte sich dagegen der Anstieg des Narkosemittelbedarfs. Der Wald-Test ergibt den hoch signifikanten Gruppeneffekt, Zeiteffekt und Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit. In der graphischen Abbildung wird sichtbar, dass die Gruppen nicht parallel verlaufen (Abb. 8, Tab. 17). Der intraoperative Anstieg des volatilen Anästhetikums in Gruppe 1 und 5 ist, in Zusammenhang mit dem Anstieg der Herzfrequenz und der Atemfrequenz, Folge der höheren Schmerzwahrnehmung in den Gruppen mit geringer analgetischer Wirkung der EDA oder keiner EDA (HEINRICHS und WEILER 1993, DUMAS et al. 2008).

Die Prämedikation hat ebenfalls Einfluss auf das intraoperative Schmerzempfinden und den Bedarf an volatilem Anästhetikum, ist aber in der Untersuchung für alle Gruppen gleich (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING 1995).

4.1.5 Sensorische und motorische Blockade

Lokalanästhetika unterbrechen, partiell oder vollständig, reversibel und örtlich begrenzt die Erregungsleitung afferenter Nerven (BENZER et al. 1982, MARKHAM und FAULDS 1996). Sie blockieren die in der Wand des Neurons lokalisierten Natriumkanäle und führen zu einem Nichtdepolarisationsblock (LIPFERT 1995, LIU et al. 2000).

Der Ausfall der motorischen Reflexe und des Schmerzempfindens und die Ausprägung und Dauer der sensorischen und motorischen Blockade war in der vorliegenden Studie abhängig von der Konzentration des Lokalanästhetikums. So erfolgte der Ausfall der motorischen Reflexe in der Gruppe 1, mit dem geringst

konzentrierten LA von 0.2%, nicht bei allen Patienten. Es fanden sich Patienten ohne komplette Blockade beim Patellarsehnen- (Abb. 9, Tab. 18), Tibialis cranialis- (Abb. 10, Tab. 19), Flexor- (Abb. 11, Tab. 20), und Analreflex (Abb. 12, Tab. 21). Der Ausfall der motorischen Blockade in Gruppe 2 bis 4, bei einer eingesetzten Konzentration von 0.5 bis 1%, war stets komplett und in vergleichbaren Zeitspannen. Auch die sensorische Blockade erfolgte in Gruppe 1 nicht bei allen Patienten. In Gruppe 2 bis 4 zeigten alle Patienten den Ausfall des Schmerzempfindens in der Regel bereits beim Einsetzen der Untersuchung (Abb. 13, Tab. 22).

Die Blockadedauer verlängerte sich beim Patellarsehnen- (Abb. 14, Tab. 23), Tibialis cranialis- (Abb. 15, Tab. 24), Flexor- (Abb. 16, Tab. 25), und Analreflex (Abb. 17, Tab. 26) mit höherer Konzentration des Lokalanästhetikums. Auch das Schmerzempfinden (Abb. 18, Tab. 27) fiel um so länger aus, desto höher die Konzentration des Medikaments war. Das Stehvermögen wurde zunächst in der Gruppe mit der niedrigsten Konzentration des LA wiedererlangt und zuletzt in der Gruppe mit der höchsten Konzentration des LA. Der Gruppenunterschied war beim Aussetzen der Reflexe, bis auf den Patellarsehnenreflex, stets hoch signifikant. Für den Ausfall des Patellarsehnenreflexes lag eine schwache Signifikanz im Gruppenunterschied vor. Das Einsetzen der Reflexe erfolgte immer mit hoch signifikantem Gruppenunterschied.

Die Unterschiede in den vier Gruppen mit verschiedenen konzentrierten LA decken sich mit Ergebnissen von früheren Untersuchungen zur Epiduralanästhesie mit Lokalanästhetika bei Hunden. In der vorliegenden Studie, wie in früheren Studien, verkürzt sich mit steigender Konzentration die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Nervenblockade, verstärkt sich die Ausprägung und verlängert sich die Wirkdauer der Lokalanästhesie. Bei der klinischen Anwendung bestimmt daher die Länge und Schmerzhaftigkeit des Eingriffes die Konzentration des eingesetzten LA. (FELDMAN et al. 1986, FELDMAN und COVINO 1988, FELDMAN et al. 1996).

4.1.6 Leber

Unter Epiduralanästhesie kann es durch die Blockade sympathischer Fasern zur Verminderung der Leberdurchblutung kommen. Sie ist unabhängig von der Art des Lokalanästhetikums (TANAKA et al. 1997).

Diese Komplikation trat in der vorliegenden Studie nicht auf. Es konnten für die Leberenzyme AST, ALT, α -Amyl, LDH, AP, Bil-T, GGT und GLDH keine Abweichungen vom Referenzbereich festgestellt werden. In keiner der Gruppen traten innerhalb des Untersuchungszeitraums hepatotoxische Wirkungen auf. Auch wenn bei allen Werten bis auf Bili-T ein hoch signifikanter Zeiteffekt vorlag, die Amylase zusätzlich einen hochsignifikanten Gruppeneffekt aufwies und ALT und GGT einer schwach signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit unterlagen, blieben die Werte doch stets im Referenzbereich.

Die Einleitung der Anästhesie mit I-Methadon/Diazepam (KRAMER et al. 1996, LARSEN 2001b) und die Aufrechterhaltung mit Propofol/Sevofluran (BUFALARI et al. 1998, XIONG 1999) haben keine Auswirkungen auf die Leberfunktion und führen damit nicht zu Veränderungen der Leberenzyme.

4.1.7 Niere

Ropivacain wird fast vollständig im Körper metabolisiert und zu 86% über die Niere ausgeschieden. Nur 1% von Ropivacain wird unverändert über die Niere ausgeschieden (ARDVIDSSON et al. 1995, HALLDIN et al. 1996, MCCLELLAN und FAULDS 2000, OWEN und DEAN 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurde weder für Urea noch für Crea der Referenzbereich im Untersuchungszeitraum überschritten (Abb. 33, Tab. 47, Abb. 34, Tab. 46). Für beide Parameter lies sich ein hoch signifikanter Zeiteffekt feststellen. Für Kreatinin ergab sich zusätzlich ein schwach signifikanter Gruppeneffekt. Die Werte waren dabei stets im Referenzbereich. Daraus lässt sich schließen, dass die Nierenfunktion durch die Epiduralanästhesie mit Ropivacain beim Hund nicht beeinflusst wurde.

Das Narkoseregime mit Diazepam und I-Methadon zur Narkoseeinleitung und Propofol und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Narkose beeinflussen die

Nierenwerte nicht (MISRA et al. 1974, KRAMER et al. 1996, XIONG 1999, LARSEN 2001b) und haben daher kein Einfluss auf das Ergebnis der Studie.

4.1.8 Wasserhaushalt

Lokalanästhetika des Amidtyps, wie Ropivacain, beeinflussen nach epiduraler Injektion die Hämodilution nicht (PORTER et al. 2001). Diazepam und *l*-Methadon zur Prämedikation und Sevofluran zur Aufrechterhaltung können dagegen zur Hämodilution im Verlauf der Narkose führen (MEYER 1994, XIONG 1999)

Auch in der vorliegenden Studie kam es im Verlauf der Untersuchung zur Reduktion von Ery (Abb. 20, Tab. 29), Htk (Abb. 21, Tab. 30), Hb (Abb. 22, Tab. 31), PLT (Abb. 23, Tab. 32), Prot-T (Abb. 25, Tab. 34) und Alb (Abb. 26, Tab. 35). Zum Zeitpunkt p.OP0 unterschritten Ery, Htk, Hb und Pro-T den unteren Grenzbereich. Der Zeiteffekt war immer hoch signifikant. Sie näherten sich ab p.OP5 aber bereits wieder den Ausgangswerten und damit dem Referenzbereich. Die Hämodilution im Verlauf der Anästhesie trat in allen Gruppen auf. Die Gruppen verliefen bis auf Hb und Pro-T mit schwach signifikanter Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit, parallel. Die Hämodilution ist auf Sequestration der Erythrozyten in der Milz und Flüssigkeitsverschiebungen in den Extrazellularraum zurückzuführen (Meyer 1994). Sie ist Folge der Allgemeinanästhesie und nicht der EDA.

4.1.9 Elektrolyte

Die Elektrolyte Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, Mg⁺ und IP zeigten im Untersuchungszeitraum keine wesentlichen Veränderungen. Die Gruppen verliefen, bis auf das Kalium, parallel. Beim Kalium traten statistisch signifikante Abweichungen vom parallelen Verlauf auf. Dabei blieben beim Kalium in allen Gruppen und zu allen Zeitpunkten die Werte im Normalbereich. Die intraoperative Infusionstherapie mit 10 ml/kg KM/ Stunde mit Vollelektrolytlösung unterstützen den stabilen Elektrolythaushalt (XIONG 1999).

4.1.10 Leukozyten, Gesamtcholesterin und Triglyzeride

Nach der Narkoseeinleitung und während der Operation fielen in allen Gruppen die Leukozytenanzahl ab. Dabei wurde der Referenzbereich zu keinem Zeitpunkt

unterschritten. Im Anschluss an die Operation stiegen die Leukozyten wieder an und erreichen 24 Stunden nach der Operation ihren höchsten Wert um dann bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes sich wieder ihrem Normalbereich zu nähern. Statistisch signifikanten Unterschieden lagen zwischen den einzelnen Gruppen nicht vor. Daher ist der Anstieg der Leukozyten auf den Stress der durch die Operation ausgelöst wird zurückzuführen (XIONG 1999).

Das Gesamtcholesterin lag bereits prä OP in Gruppe 2 bis 5 oberhalb des Referenzbereiches. Nur Gruppe 1 zeigte Normalwerte. Intra operationem fiel das Gesamtcholesterin geringradig ab und nähert sich p.OP wieder dem Ausgangswert. Die Triglyzeridwerte stiegen im Verlauf der Operation deutlich an. Die Werte blieben innerhalb der Untersuchung im Referenzbereich. Nur Gruppe 5 zeigt zum Zeitpunkt p.OP 5 die geringradige Überschreitung des Referenzbereiches. Die Gruppen verliefen sowohl für das Gesamtcholesterin als auch für die Triglyzeride parallel. Da es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab, ist der Zusammenhang im Anstieg der Cholesterinwerte mit der Fütterung und der Dauer der Nüchternphase vor der Operation zu sehen. Der Gesamtcholesterinwerte wird deutlich durch die Fütterung beeinflusst. Der Anstieg der Triglyzeridkonzentration im Verlauf der Anästhesie kann durch die intravenöse Gabe von Propofol verursacht werden. Bei Propofol liegt eine Emulsion von Wasser und Öl vor, das nach Injektion kurzfristig zur Erhöhung der Blutfettwerte führen kann (NOLAN und REID 1993, BRANSON und GROSS 1994, XIONG 1999)

4.1.11 Kreatinkinase

In Folge von Inhalationsnarkosen und Operationen kommt es durch das volatile Anästhetikum und das operationsbedingte Muskeltrauma zum Anstieg der Kreatinkinase (XIONG 1999). Auch in der vorliegenden Studie war die Erhöhung der Kreatinkinase zu beobachten. Der signifikante Gruppeneffekt und die signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und Zeit können im Zusammenhang mit der durchgeführten Operation stehen. Da es sich um eine klinische Studie handelt, sind unterschiedliche Operationen an den Patienten durchgeführt worden.

4.1.12 Blutglukose

Die Blutglukose kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Stress und Anästhetika können zum Anstieg der Glukose führen (Kraft und Dürr 1995). Dies zeigt sich in dem hochsignifikanten Zeiteffekt. Die Veränderungen im Verlauf des Untersuchungszeitraumes waren für alle Gruppen gleich, die Gruppen verlaufen parallel. Es traten keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Lokalanästhetikakonzentration oder der Gruppe ohne EDA auf.

4.1.13 Blutgase

In der Operation kommt es in allen Gruppen zum Abfall des pH-Wertes. Der Abfall des pH-Wertes ist Folge der Beeinflussung der Atmung durch die Anästhetika. Sie führen zur Abnahme der Atemfrequenz, des Atemzugvolumens und vermindern die Reaktion des Atemzentrums auf die Erhöhung des Kohlendioxids in der Atemluft (EGER 1994). Die Kombination der Anästhetika kann die atemdepressive Wirkung verstärken (Larsen 2001b). Dies trifft nicht nur auf die Injektionsanästhetika sondern auch auf volatile Anästhetika zu (EGER 1994). Als Folge der Atemdepression kann es im Verlauf der Narkose zu Hyperkapnie und respiratorischer Azidose kommen (NOLAN und REID 1993).

Auch in der vorliegenden Studie steigt der Kohlendioxidpartialdruck im Verlauf der Operation an. Parallel erhöhen sich der Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung im venösen Blut als Folge der Verwendung von reinem Sauerstoff als Trägergas.

Der Anstieg der Basenabweichung und des Bikarbonates intra operationem dient dem Ausgleich der respiratorischen Azidose um zu dem für den Stoffwechsel optimalen pH-Wert von 7.4 zurück zu kehren (MEYFELDT 1997).

Die Epiduralanästhesie hat mit den eingesetzten Konzentrationen und Volumina keinen Einfluss auf die venösen Blutgase. Bei intravenöser Injektion krampfauslösende Dosen des Lokalanästhetikums kann es zur kurzfristigen Senkung der partiellen arteriellen Sauerstoffkonzentration (PaO_2) und Erhöhung der arteriellen Kohlendioxidkonzentration (PaCO_2) kommen. Als Folge sinkt der pH-Wert im Blut ab. Die Werte kehren nach Beendigung der Krampfanfälle zu ihren Ausgangswerten zurück (FELDMAN et al. 1989a).

Große Volumina oder versehentliche Injektion des Lokalanästhetikums in den Liquorraum können aufgrund der Blockadehöhe über der ersten thorakalen Wirbel hinaus zur Lähmung der Atemmuskulatur und damit zur Beeinflussung der Blutgase führen (SKARDA 1996). Die beiden oben beschriebenen Komplikationen der EDA traten in der vorliegenden Studie nicht auf.

5 Klinische Schlussbetrachtung

In der vorliegenden Studie zeigte sich Ropivacain als gut zum klinischen Einsatz geeignetes Lokalanästhetikum. Klinisch relevante Nebenwirkung auf den Herzkreislaufapparat, die Atmung oder hepato- bzw. nephrotoxische Nebenwirkungen traten nicht auf. Anhand der erhobenen Vitalwerte (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck) und der Auswertung der sensorischen und motorischen Blockade führten die in Gruppe 2 (0.5%), 3 (0.75%) und 4 (1%) eingesetzten Konzentrationen zu einer guten sensorischen und motorischen Blockade. Dies zeigt sich zusätzlich in dem geringeren intraoperativen Narkosegasbedarf in Gruppe 2, 3 und 4. Lediglich die in Gruppe 1 (0.2%) eingesetzte Konzentration brachte keine ausreichende motorische und sensorische Blockade. Vitalwerte und intraoperativer Narkosemittelbedarf sind in Gruppe 1 mit den Werten der Gruppe ohne EDA (Gruppe 5) vergleichbar.

Ropivacain ist aufgrund der höheren therapeutischen Breite gegenüber Bupivacain (FELDMAN et al. 1989a, RANDALL und CARPENTER 1996, VALENZUELA et al. 1997) und der in der Studie nachgewiesenen guten Verträglichkeit für den klinischen Einsatz beim Hund zur Epiduralanästhesie geeignet. Die Kombination der Allgemeinanästhesie mit der Epiduralanästhesie führt zur Beeinflussung der intraoperativen Schmerzmodulation, Verminderung der intraoperativen Stressreaktion und des postoperativen Schmerzempfindens. Der postoperative Sauerstoffverbrauch wird aufgrund der geringeren Schmerzen reduziert und das Herz-Kreislauf-System entlastet. Die präoperativ eingesetzte Epiduralanästhesie als Bestandteil der Schmerztherapie ist damit effektiver als eine alleinige postoperative Schmerztherapie (HEINRICHS und WEILER 1993, DUMAS et al. 2008).

6 Zusammenfassung

Die Epiduralanästhesie wird seit 1901 beim Hund angewandt. Sie ist die am häufigsten eingesetzte Regionalanästhesie beim Kleintier. Verwendet werden verschiedene Lokalanästhetika mit unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen. Ropivacain ist seit 1996 mit dem Handelsnamen Naropin® zur Anwendung beim Menschen in Deutschland zugelassen. In vergleichbarer Konzentration zu anderen langwirkenden Lokalanästhetika zeigt Ropivacain ähnlich ausgeprägte sensorische und motorische Blockaden. Die therapeutische Breite als Differenz zwischen neurotoxischer und kardiotoxischer Dosis ist jedoch größer und trägt so zur Patientensicherheit während der Lokalanästhesie bei. Die vorliegende Arbeit soll die Eignung von Ropivacain zur Epiduralanästhesie beim Hund prüfen. Sie soll die klinischen Wirkungen der unterschiedlichen Konzentrationen untersuchen und die Einsatzmöglichkeiten der verschiedenen Konzentration von Ropivacain darstellen.

Für die Untersuchungen wurden 71 kardio-respiratorisch gesunde Hunde aus dem Patientengut der Kleintierchirurgie der Chirurgischen Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen ausgewählt. Die Tiere mussten sich chirurgischen Eingriffen unterziehen. Alle Hunde wurden mit 0.499 ± 0.004 mg/kg KM *l*-Methadon und 0.492 ± 0.026 mg/kg KM Diazepam prämediziert. Der Narkoseeinleitung schloss sich die orotracheale Intubation der Patienten an. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie während der Intubation, der Durchführung der Epiduralanästhesie, des Scherens und der Reinigung des Operationsfeldes fand mit Propofol in der Dosierung von 2.0 mg/kg \pm 0.45 mg/kg KM, appliziert nach Bedarf, statt. Die Patienten wurden randomisiert 5 Gruppen zugeteilt. Patienten erhielten entsprechend ihrer Gruppe keine Epiduralanästhesie oder eine Epiduralanästhesie mit 0.25, 0.5, 0.75 oder 1% Ropivacain. Die Dosierung des Lokalanästhetikums entsprach 0.5 ml pro 10 cm Scheitelsteißlänge. Vor und unmittelbar nach der Epiduralanästhesie wurden Reflexe und Schmerzempfinden bis zum Ausfall getestet. Die Ausprägung der Epiduralanästhesie wurde mittels folgender Reflexe und Reaktionen überprüft: Schmerzempfinden, Patellarsehnenreflex, Tibialis cranialis Reflex, Flexorreflex und Analreflex. Im Anschluss an die Operation und nach Ende der Anästhesie wurde als weiterer

Parameter das Wiedererlangen des Stehvermögens zur Beurteilung hinzugezogen. In der Anflutphase der Inhalationsanästhesie inspirierten die Patienten spontan 2.0 Vol% Sevofluran in 100% Sauerstoff als Trägergas. Nach deutlicher Reduktion des Lidreflexes erfolgte die Aufrechterhaltung der Anästhesie mit 1.0-1.5 Vol% Sevofluran in 100% Sauerstoff nach klinischer Wirkung.

Intraoperativ erfolgte die Überwachung des Herzkreislaufapparates anhand der Herzfrequenz, des nichtinvasiven systolischen und diastolischen Blutdrucks und der arteriellen Sauerstoffsättigung. Der Atmungsapparat wurde anhand der Atemfrequenz und des endexpiratorischen CO₂ beurteilt. Die Organfunktionen von Leber und Niere, der Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt wurden mit verschiedenen Blutparametern bewertet. Zur Untersuchung kamen folgende Werte: rotes Blutbild, Leukozytenanzahl, Prot-T, Alb, GLDH, AST, ALT, ALP, α -Amy, GGT, CPK, LDH, Bil-T, Glu, Chol-T, TG, Urea, Crea, IP, Mg⁺, K⁺, Ca²⁺, Na⁺, Cl⁻, Blut-pH, SO₂, pO₂, pCO₂, Basenabweichung und Bikarbonat.

Außerdem erfolgte die Kontrolle der Körpertemperatur im Verlauf der gesamten Untersuchung.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten für alle Gruppen keine signifikanten Unterschiede für Herzrhythmusstörungen. Die Herzfrequenz nahm intraoperativ in den Gruppen 1, 2, 3, und 4 mit Epiduralanästhesie ab. Sie stieg in der Gruppe 5 ohne Epiduralanästhesie geringgradig an. Der nichtinvasive systolische und diastolische Blutdruck stieg in Gruppe 1, 3, 4 und 5 im Verlauf der Operation an.

Die Atemfrequenz stieg intraoperativ in Gruppe 1, sie fiel in Gruppe 2 bis 5. Die graphische Darstellung der Atemfrequenz wies allerdings besonders in Gruppe 1, mit gering dosierter Epiduralanästhesie und in Gruppe 5, ohne Epiduralanästhesie, deutliche Schwankungen auf. Die bei der statistischen Auswertung wahrgenommenen Anstiege der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz können auf intraoperative Schmerzreaktionen hindeuten. Sie können Folge der niedriger konzentrierten Epiduralanästhesie bzw. der fehlenden Epiduralanästhesie sein. Entsprechend war zu diesen Zeitpunkten der intraoperative Narkosegasbedarf an Sevofluran erhöht.

Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigte kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Gruppen verliefen parallel.

Die Körpertemperatur stieg in Gruppe 1 im Verlauf der Operation an, sie verminderte sich in Gruppe 2 bis 5.

Wie die statistische Auswertung der Daten zeigt erhöht sich der intraoperative Bedarf des volatilen Anästhetikums in den Gruppen 1 und 5 im Verlauf der Operation. Er vermindert sich in Gruppen 2 bis 4. Der anhand der statistischen Auswertung der Daten festgestellte höhere Narkosegasbedarf in Gruppe 1 und 5 war, parallel zur Erhöhung der Herzfrequenz und der Atemfrequenz, Folge der höheren intraoperativen Schmerzwahrnehmung. Sie resultierte aus der geringeren dosierten oder fehlenden Epiduralanästhesie.

Das Einsetzen der motorischen und sensorischen Blockade konnte nicht bei allen Patienten der Gruppe 1 festgestellt werden. In Gruppe 2 bis 4 zeigten alle Patienten den Ausfall der motorischen Reflexe und des Schmerzempfindens. Die Dauer der Blockade und das Wiedererlangen des Stehvermögens waren abhängig von der Stärke des eingesetzten Lokalanästhetikums. Entsprechend nahm die Blockadedauer mit höherer Konzentration zu. Das Stehvermögen wurde um so schneller wiedererlangt, desto geringer die Konzentration des Lokalanästhetikums war. Der Zusammenhang zwischen Konzentration des Lokalanästhetikums und der Zeitspanne bis zum Einsetzen der Blockade sowie der Dauer der Blockade ist bereits in früheren Untersuchungen festgestellt worden.

In keiner der Gruppen mit oder ohne Epiduralanästhesie zeigten sich nephro- oder hepatotoxischen Nebenwirkungen. Die Leberenzyme AST, ALT, α -Amyl, LDH, AP, Bil-T, GGT und GLDH und die Nierenblutparameter Plasma-Harnstoff und -Kreatinin blieben innerhalb des Untersuchungszeitraumes im Referenzbereich.

Hämatokrit, Hämoglobingehalt, Erythrozytenzahl und Gesamteinweißgehalt nahmen während der Anästhesie in allen Gruppen ab. Sie erreichten bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes in allen Gruppen wieder die Höhe des Ausgangswertes. Die Hämodilution war Folge der Allgemeinanästhesie.

Die Elektrolyte Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, Mg⁺ und IP zeigten bei allen Gruppen im Untersuchungszeitraum keine Abweichungen vom Referenzbereich.

Die Leukozytenzahl fiel in allen Gruppen intra operationem zunächst ab und stieg post OP aufgrund des intraoperativen Stresse an.

Das Gesamtcholesterin zeigte schon vor der Anästhesie in einigen Gruppen Abweichungen vom Referenzbereich. Die Triglyzeride stiegen im Verlauf des Untersuchungszeitraumes als Folge der intravenösen Injektion von Propofol in allen Gruppen an.

Die Kreatininkinase stieg in allen Gruppen im Verlauf der Untersuchung als Folge der Inhalationsanästhesie und des operativen Muskeltraumas über den Referenzbereich und die Ausgangswerte an.

Die Blutglukose verlief in allen Gruppen parallel. Der Anstieg über den Referenzbereich ab den Zeitpunkt p.OP5 in allen Gruppen ist als Folge der Anästhesie und des intraoperativen oder postoperativen Stresses zu interpretieren.

Die Blutgasanalyse zeigte in allen Gruppen Veränderungen, die auf die Allgemein- und Inhalationsanästhesie zurückzuführen waren. Es traten keine Abweichungen auf, die als Folge der Epiduralanästhesie zu sehen waren.

Ropivacain zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung als sicheres Lokalanästhetikum zur epiduralen Injektion beim Hund. Es traten keine relevanten kardiodepressiven oder respiratorischen Nebenwirkungen auf. Die Organfunktionen wurden nicht beeinträchtigt. Die intraoperativen Unterschiede im Bereich des Herz-Kreislaufapparats und des Atmungsapparats zwischen den Gruppen ohne Epiduralanästhesie und mit Epiduralanästhesie lassen darauf schließen, dass der intraoperative Stress für Patienten mit Epiduralanästhesie geringer ist als für Patienten ohne Epiduralanästhesie. Der geringere intraoperative Narkosegasverbrauch in Gruppen mit Epiduralanästhesie reduziert mögliche Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie. Insgesamt kann so die Belastung des Patienten durch die Allgemeinanästhesie gesenkt und das Narkoserisiko vermindert werden. Zusätzlich vermindert die Epiduralanästhesie postoperativen Stress und Schmerzreaktion.

7 Summary

The epidural anesthesia is applied since 1901 in the dog. It is the most widely used regional anesthesia in small animals. Various local anesthetics are used with different effects and side effects. Ropivacaine has been approved since 1996 with the trade name Naropin® for use in humans in Germany. In a similar concentration to other long-acting local anesthetic Ropivacaine shows similar distinct sensorial and motoric blockades. The therapeutic margin as the difference between neurotoxic and cardiotoxic dose will be larger and thus contributes to patient safety during anesthesia. The present study is to examine the suitability of Ropivacaine for epidural anesthesia in dogs. It shall investigate the clinical effects of different concentrations and represent the capabilities of different concentrations of Ropivacaine.

For the study, 71 cardio-respiratory healthy dogs of the patients from the small animal surgery at the Surgical Clinic of the Veterinary Justus Liebig University Giessen were selected. The animals had to undergo surgery. All dogs were treated with premedication of (0.499 ± 0.004) mg/(kg BW) *l*-Methadone and (0.492 ± 0.026) mg/(kg BW) Diazepam. Following the initiation of anesthesia, an orotracheal intubation was applied to the patient. The upkeeping of anesthesia during intubation, the implementation of the epidural anesthesia, the shearing and the cleaning of the surgical field was performed with Propofol at a dose of (2.0 ± 0.45) mg/(kg BW), administered as needed. Patients were randomized to 5 groups. Patients received according to their group either no epidural anesthesia or epidural anesthesia with 0.25, 0.5, 0.75 or 1% Ropivacaine. The dosage of local anesthetic corresponded to 0.5 ml per 10 cm crown-rump length. Before and immediately after the epidural anesthesia reflexes and experience of pain were tested until failure. The intensity of epidural anesthesia was checked by the following reflections and reactions: experience of pain, patellar reflex, tibialis cranialis reflex, flexor reflex, and anal reflex. Following the surgery, and after the end of anesthesia the standing ability was included as a further parameter for evaluation. In the beginning of the inhalation anesthesia, the patients spontaneously inspired 2.0 vol% Sevoflurane in 100% oxygen as a carrier gas.

Summary

After a significant reduction of the palpebral reflex the anesthesia was maintained with 1.0-1.5 vol% Sevoflurane in 100% oxygen based on the clinical effect.

Monitoring of the cardiovascular apparatus was performed intraoperative based on heart rate, noninvasive systolic and diastolic blood pressure and arterial oxygen saturation. The breathing apparatus was assessed on the respiratory rate and the end tidal CO₂. The functions of liver and kidney, water, electrolyte and acid-base balance was assessed with various blood parameters. The following values were analyzed: red blood cell count, white blood cell count, Prot-T, Alb, GLDH, AST, ALT, ALP, α -Amy, GGT, CPK, LDH, Bil-T, Glu, Chol-T, TG, Urea, Crea, IP, Mg⁺, K⁺, Ca²⁺, Na⁺, Cl⁻, Blut-pH, SO₂, pO₂, pCO₂, base excess, and bicarbonate.

In addition, the control of body temperature occurred during the entire examination.

The results of the investigations of all groups showed no significant differences for heart rhythm disturbances. The heart rate increased intraoperative in groups 1, 2, 3, and 4 with epidural anesthesia. It rose slightly in Group 5 without epidural anesthesia. The non-invasive systolic and diastolic blood pressure increased in groups 1, 3, 4, and 5 in the course of the surgery.

The respiratory rate increased during surgery in group 1, it fell in group 2 to 5. The graphical representation of the respiratory rate, however, showed significant fluctuations particularly in group 1, with low-dose epidural anesthesia, and in group 5, without epidural anesthesia. The perceived increases in the statistical analysis of heart rate, blood pressure and respiratory rate may indicate intraoperative pain responses. It can be the result of lower concentration or the absence of epidural anesthesia. Accordingly, at these points in time the intraoperative requirement of the anesthetic gas Sevoflurane was increased.

The arterial oxygen saturation showed little differences between groups. It ran parallel in all groups.

The body temperature rose in group 1 during the course of the surgery, it decreased in groups 2 to 5.

As the statistical analysis of the data showed increased intraoperative requirement of volatile anesthetics in groups 1 and 5 in the course of the surgery. It dropped in groups 2 and 4. The higher anesthetic gas requirement, as found based on the statistical data analysis, was lower in groups 1 and 5, parallel to the increase in heart rate and respiratory rate, due to the higher intraoperative pain perception. It resulted from the lower dose or missing epidural anesthesia.

The onset of motoric and sensorial blockade could not be detected in all patients of group 1. In group 2 to 4 all patients showed the loss of motoric reflexes and pain sensation. The duration of the blockade and the regaining of standing ability were dependent on the strength of the local anesthetic used. Correspondingly, the duration of blockade increased in proportion to the concentration. The standing ability was regained more rapidly, the lower the concentration of local anesthetic was. The relationship between the concentration of the local anesthetic and the time until onset of blockade and the duration of the blockade has already been found in previous studies.

None of the groups with or without epidural anesthesia showed nephrotoxic or hepatotoxic side effects. The liver enzymes AST, ALT, α -Amyl, LDH, AP, Bil-T, GGT and GLDH and the renal blood parameters plasma urea and creatinine remained within the reference area during the analyzed period.

Hematocrit, hemoglobin concentration, erythrocyte count and total protein content decreased during anesthesia in all groups. They reached the initial value at the end of the analyzed period in all groups. The hemodilution was the result of the general anesthesia.

The electrolytes Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^+ und IP showed no deviations from the reference range in all groups during the analyzed period.

The white blood cell count fell in all groups during the surgery at first, rising after surgery due to intraoperative stresses.

The total cholesterol showed deviations from the reference range in some groups even before the anesthesia. The triglycerides rose during the analyzed period as a result of intravenous injection of Propofol in all groups.

The creatinine increased above the reference range and the starting values in all groups during the course of the examination as a result of inhalation anesthesia and the surgical muscle trauma.

The blood glucose values ran parallel in all groups. The increase over the reference range at the time p.OP5 in all groups can be interpreted as a result of the anesthesia and intraoperative or postoperative stress.

The blood gas analysis showed changes in all groups that were attributable to the general and inhalation anesthesia. There were no evidence of differences as a result of the epidural anesthesia.

Ropivacaine was found in the present investigation as a safe local anesthetic for epidural injections in dogs. There were no significant cardiodepressant or respiratory side effects. The organ functions were not affected. The intraoperative differences in the cardiovascular apparatus and the respiratory system between the groups with and without epidural anesthesia suggest that the intraoperative stress in patients with epidural anesthesia is lower than for patients without epidural anesthesia. The smaller intraoperative anesthetic gas consumption in groups with epidural anesthesia reduces potential side effects of the general anesthesia. Overall, the patient's general anesthesia stress and the anesthetic risk are reduced. In addition, epidural anesthesia reduces postoperative pain and stress response.

8 Literaturverzeichnis

Akerman B, Hellerb I B, Trossvik C

Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103).

Acta Anesthesiol Scand 1988; 32: 571-578

Alef M, Schmidt-Oechtering G U

Injektionsanästhesie für kurze Eingriffe.

In: Schmidt-Oechtering G U, Alef M (Hrsg.): Neue Aspekte der Veterinäranaästhesie und Intensivtherapie. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 1995: 34-45

Ardvidsson T, Bruce H F, Forsmo B H, Halldin M M

Lack of metabolic racemisation of ropivacaine, determined by liquid chromatography using a chiral AGP column.

Chirality 1995; 7: 272-277

Arlander E, Ekström G, Alm C, Carrillo J A, Bielstein M, Bottiger Y, Bertilsson L, Gustafsson L L

Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors.

Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 484-491

Arlock P

Actions of three local anesthetics: lidocaine, bupivacaine und ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels (V_{max}).

Pharmacol Toxicol 1988; 63: 96-104

Arthur G R, Feldman H S, Covino B G

Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic.

Anesth Analg 1988; 67: 1053-1058

Bazerbachi F, Rank K, Chan A

Intravenous lipid rescue and ropivacaine systemic toxicity

J Anaesth 2013; 10: 125-127

Benzer H, Frey R, Hügin H, Mayrhofer O

Lokalanästhetika.

In: BENZER H, FREY R, HÜGIN H, MAYRHOFER O (Hrsg.):

Anästhesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie, 5. Auflage.

Springer-Verlag, Berlin, 1982: 229-244

Bernard J M, Wouters P, Doursout M F, Florence B, Chelly J,

Merin R G

Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrument dogs.

Anesthesiology 1990; 72: 659-662

Bernard J M, Doursout M F, Wouters P, Hartley C J, Merin R G,

Chelly J

Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog.

Anesthesiology 1992; 77: 541-545

Biebuyck J F, Phil D

New inhalation anesthetics.

Anesthesiology 1994; 80: 906-922

Bonath K H

Regionalanästhesie kontra Allgemeinnarkose – geeignete

Anästhesieverfahren für den Hund.

Kleintierpraxis 1986; 31: 213-264

Bräu M E, Nau C, Hempelmann G, Vogel W

Local anesthetics potently block a potential insensitive potassium channel in myelinated nerve.

J Gen Physiol 1995; 105: 485-505

Bräu M E, Vogel W, Hempelmann G

Fundamental properties of local anesthetics: half-maximal blocking concentrations for tonic block of Na⁺ and K⁺ channels in peripheral nerves.
Anesth Analg 1998; 87: 885-889

Branson K R, Gross M E

Propofol in veterinary medicine.
J Am Vet Med Assoc 1994; 204: 1888-1890

Brockway M S, Bannister J, McClure J H, McKeown D,
Wildsmith J A W

Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine.
Br J Anaesth 1991; 66: 31-37

Büschel H P, Rummel W

Lokalanästhetika.
In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.)
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten
der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für
Ärzte, Tierärzte und Apotheker, 7. Auflage. Spektrum Akademischer
Verlag, Heidelberg 1996: 227-233

Bufalari A, Miller S M, Giannoni C, Short C E

*The use of propofol as an induction agent for halothane and isoflurane
anesthesia in dogs.*
J Am Anim Hosp Assoc 1998; 34: 84-91

Butterworth J F, Strichartz G R

Molecular mechanisms of local anesthesia: a review.
Anesthesiology 1990; 72: 711-734

Carpenter R L

Future epidural or subarachnoid analgesics: local anesthetics.
Reg Anesth 1996; 21: 75-80

Carpenter R L, Brown D L, Thompson M D

Ropivacaine vs. bupivacaine, a double blind comparison for epidural anesthesia.

Anesth Analg 1990; 70: Suppl. S49

Cederholm I

Preliminary risk-benefit analysis of ropivacaine in labour and following surgery.

Drug Saf 1997; 16: 391-402

Cederholm I, Anskär S, Bengtsson M

Sensory, motor, and sympathetic block during epidural analgesia with 0.5% and 0.75% ropivacaine with and without epinephrine.

Reg Anesth 1994; 19: 18-33

Chang D H T, Ladd L A, Copeland S, Iglesias M A, Plummer J L,

Mather L E

Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep.

Br J Pharmacol 2001; 132: 649-658

Chernoff D M, Strichartz G R

Kinetics of local anesthetic inhibition of neuronal sodium currents, pH and hydrophobicity dependence.

Biophys J 1990; 58: 69-81

Clarkson C W, Hondeghem L M

Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during action potential with slow recovery from block during diastole.

Anesthesiology 1985; 62: 396-405

Conzen P

HerzKreislauffunktion und Sevofluran.

In: Conzen P, Hobbhahn J (Hrsg.): Sevofluran Kompendium.

Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Abbott GmbH,

Wiesbaden 1996: 14-29

Cote P, Gueret P, Bourassa M C

Systemic and coronary hemodynamic effects of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries.

Circulation 1974; 50: 1210-1216

Covino B G

Local anesthesia.

N Engl J Med 1972; 286: 1035-1042

Covino B G

Pharmacology of local anaesthetic agents.

Br J Anaesth 1986; 58: 701-716

Dahl J B, Simonsen L, Modgensen T, Henriksen J, Kehlet H

The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow.

Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 308-310

De Jong R H

Systemic neurotoxicity of local anesthetics.

Reg Anaesth 1980; 3: 49-51

De Jong R H

Differential nerve block.

In: De Jong R H (Hrsg.): Local anesthetics. Mosby Verlag,

Saint Louis 1994: 81-97

De Jong R H

Ropivacaine – White knight or dark horse?

Reg Anesth 1995; 20: 474-481

Denson D D, Behbehani M M, Gregg R V

Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat.

Reg Anesth 1992; 17: 311-316

Ding H L, Zeng Y M, Li X D, Jiang W P, Duan S M

Effects of ropivacaine on sodium, calcium, and potassium currents in guinea pig ventricular myocytes.

Acta Pharmacol Sin 2002; 23: 50-54

Doi M, Ikeda K

Airway irritation produced by volatile anesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane, and sevoflurane.

Can J Anaesth 1993; 40: 122-126

Dudziak R

Benzodiazepine.

In: R. Dudziak (Hrsg.): Lehrbuch der Anästhesiologie, 3. Auflage.

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1985: 91-94

Duke T, Caulkett N A, Ball S D, Remedios A M

Comparative analgesic and cardiopulmonary effects of bupivacaine and ropivacaine in the epidural space of the conscious dog.

Vet Anaesth Analg 2000; 27: 13-21

Dumas M P Y, Ravasio G, Carotenuto A M, Boiocchi S, Jacchetti A, Bronzo V, Fonda D

Post-operative analgesic effects, after orthopaedic surgery in the dog, of loco-regional ropivacaine and bupivacaine blockade using the nerve locator technique: 159 cases

Vet Res Commun 2008; 32 (Suppl 1): 283-286

Eger II E I

New inhaled anesthetics.

Anesthesiology 1994; 80: 906-922

Ekatodramis G, Borgeat A

The enantiomers: revolution or evolution.

Curr Top Med Chem 2001; 1: 205-206

Ekström G, Gunnarsson U B

Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes.

Drug Metab Dispos 1996; 24: 955-961

Emanuelsson B M, Zaric D, Nydahl P A, Axelsson K

Pharmacokinetics of ropivacaine compared to bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion.

Anesth Analg 1995; 81: 1163-1168

Feldman H S, Covino B G

Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog.

Anesth Analg 1988; 67: 1047-1052

Feldman H S, Hurley R J, Covino B G

LEA-103 (ropivacaine) a new local anesthetic: experimental evaluation of spinal and epidural anesthesia in the dog, and sciatic nerve block in the rat.

Anesthesiology 1986; 65: Suppl. A181

Feldman H S, Arthur G R, Covino B G

Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog.

Anesth Analg 1989a; 69: 794-801

Feldman H S, Arthur G R, Covino B G

Comparative hemodynamic effect of epidural administered solutions of ropivacaine and bupivacaine plain and containing epinephrine in the dog.

Anesth Analg 1989b; 68: Suppl. S84

- Feldman H S, Arthur G R, Pitkane M, Hurley R, Doucette A M,
Covino B G
Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog.
Anesth Analg 1991; 73: 373-384
- Feldman H S, Dvoskin S, Arthur G R, Doucette A M
Antinociceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog.
Reg Anesth 1996; 21: 318-326
- Feldman H S, Dvoskin S, Halladin H M, Ask A L, Doucette A M
Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep.
Reg Anesth 1997a; 22: 451-460
- Feldman H S, Hatvig P, Wilkund L, Doucette A M, Antoni G, Gee A, Ulin J,
Langstrom B
Regional distribution of c-labeled lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the heart, lungs, and skeletal muscle of pigs studied with positron emission tomography.
Biopharm Drug Dispos 1997b; 18: 151-164
- Fichtel B, Fülgraff G, Neumann H G, Wollenberg P, Forth W, Henschler D,
Rummel W
Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie.
In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (Hrsg.):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten
der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für
Ärzte, Tierärzte und Apotheker, 7. Auflage. Spektrum Akademischer
Verlag, Heidelberg 1996: 1-95
- Floridi A, di Padova M, Barbieri R, Arcuri E
Effect of local anesthetic ropivacaine on isolated rat liver mitochondria.
Biochem Pharmacol 1999; 56: 1017-1024

Forster A, Gardaz J P, Suter P M, Gemperle M

Respiratory depression by midazolam and diazepam.

Anesthesiology 1980; 53: 494-497

Goodchild C S, Serrao J M

Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog.

Br J Anaesth 1989; 63: 87-92

Graf B M

The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine.

Curr Top Med Chem 2001; 1: 207-214

Green JR W B

The ventilatory effects of sevoflurane.

Anesth Analg 1995; 81: Suppl. 6, S23-S26

Groban L, Deal D D, Vernon J C, James R L, Butterworth J

Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine.

Anesth Analg 2000; 91: 1096-1102

Groban L, Dolinski S Y

Differences in cardiac toxicity among ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine.

Tech Reg Anesth Pain Manage 2001; 5: 45-55

Haevner J E

Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats.

Anesth Analg 1986; 65: 133-138

Haevner J E

Local anesthetics.

In: Lumb W V, Jones E W (eds.): *Veterinary Anesthesia* (3rd edition).

Williams & Wilkins Verlag, Baltimore 1996: 330-336

Hall L W

Prolonged anaesthesia.

J Small Anim Pract 1976; 17: 661-668

Hall L W, Clarke K W

Veterinary Anaesthesia.

Bailliere Tindall, London 1991: 320-323

Halldin M M, Bredberg E, Angelin B, Arvidsson T, Askemark Y,

Widman M

Metabolism and excretion of ropivacaine in humans.

Drug Metab Dispos 1996; 24: 962-968

Harkin C P, Pagel P S, Kersten J R, Hettrick D A, Warltier D C

Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane.

Anesthesiology 1994; 81: 156-166

Haskins S C, Farver T B, Patz J D

Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine.

Am J Vet Res 1986; 47: 795-598

Heinrichs W, Weiler N

Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs nach großen abdominalen Eingriffen durch Epiduralanästhesie.

Anaesthesist 1993; 42: 612-618

Hellyer P W, Mama K R, Shafford H L, Wagner A E, Kollias-Baker C

Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl.

Am J Vet Res 2001; 62: 555-560

Hensel H

Temperaturregulation.

In: Keidel W D (Hrsg): Physiologie, 6. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1985: 9.5

Hirota K, Browne T, Appadu B L, Lambert D G

Do local anaesthetics interact with dihydropyridine binding sites on neuronal L-type Ca²⁺ channels?

Br J Anaesth 1997; 78: 185-188

Hodgin A L, Katz B

The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid.

J Physiol 1994; 108: 37-77

Hogan Q

Local toxicity: an update.

Reg Anesth 1996; 21: 43-50

Iida H, Watanabe Y, Dohi S, Ishiyama T

Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessel in canine.

Anesthesiology 1997; 89: 75-81

Iida H, Ohata H, Iida M, Nagase K, Uchida M, Dohi S

The differential effects of stereoisomers of ropivacaine and bupivacaine on cerebral pial arterioles in dogs.

Anesth Analg 2001; 93: 1552-1556

Ilkiw J E, Pascoe P J, Haskins S C, Patz J D

Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs.

Am J Vet Res 1992; 53: 2323-2327

Jaffe R A, Rowe M A

Differential nerve block.

Anesthesiology 1996; 84: 1155-1164

- Johnson R A, Striler E, Sawyer D C, Brunson D B
Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs.
Am J Vet Res 1998; 59: 478-481
- Jones D J, Stehling L C, Zauder H L
Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog.
Anesthesiology 1979; 51: 430-434
- Katz J A, Bridenbaugh P O, Knarr D C, Helton S H, Denson D D
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans.
Anesth Analg 1990; 70: 16-21
- Kerckamp H E M, Gielen M J M
Cardiovascular effects of epidural local anaesthetics.
Anaesthesia 1991; 46: 361-365
- Klide A M, Soma L R
Epidural analgesia in the dog and cat.
J Am Vet Med Ass 1968; 153: 165-173
- Kraft W
Klinische Endokrinologie.
In: Kraft W, Dürr V (Hrsg): *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.* 3. Auflage. Schattauer, Stuttgart, New York 1995: 192-193
3. Auflage
- Kramer S, Nolte I, Jöchle W
Clinical comparison of medetomidine with xylazine/ l-Methadone in dogs.
Vet Rec 1996; 138: 128-133
- Krieg B
Enantiomere (Spiegelbildisomere).
In: Krieg B: *Chemie für Mediziner,* 6. Auflage. Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1999: 247-250

Lacassie H J, Columb M O, Lacassie H P, Lantadilla R A

The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor.

Anesth Analg 2002; 95: 204-208

Larsen R

Lokalanästhetika.

In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie, 7., vollst. neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Urban und Schwarzenberg Verlag,

München, Wien, Baltimore 2001a: 157-186

Larsen R

Benzodiazepine.

In: Larsen R (Hrsg.): Anästhesie, 7., vollst. neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Urban und Schwarzenberg, München, Wien,

Baltimore 2001b: 77-83

Lee A, Fagan D, Lamont M, Tucker G T, Halldin M M, Scott D B

Disposition kinetics of ropivacaine in humans.

Anesth Analg 1989; 69: 736-738

Lipfert P

Pharmakologie von Lokalanästhetika.

In: Doenicke A, Kettler D, List W F, Radke J, Tarnow J (Hrsg.):

Anästhesiologie, 7. Auflage, Springer-Verlag, Berlin 1995: 232-272

Liu B G, Zhuang X L, Li S T, Xu G H

The effects of ropivacaine on sodium currents in dorsal horn neurons of neonatal rats.

Anesth Analg 2000; 90: 1034-1038

Liu B G, Zhuang X L, Li S T, Xu G H, Brull S J, Zhang J M

Effects of bupivacaine and ropivacaine on high-voltage-activated calcium currents of the dorsal horn neurons in newborn rats.

Anesthesiology 2001; 95: 139-143

Löscher W

Pharmaka mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

In: Löscher W, Ungemach F R, Kroker R (Hrsg.): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Paul Parey Verlag, Berlin 1994: 66-115

Löscher W, Frey H H

Pharmacokinetics of diazepam in the dog.

Arch Int Pharmacodyn Ther 1981; 254: 180-195

Malinovsky J M, Charles F, Baudrimont M, Pereon Y, Le Corre P, Pinaud M, Benhamou D

Intrathekal ropivacaine in rabbits: pharmacodynamic and neurotoxicologic study.

Anesthesiology 2002; 97: 429-435

Manabe M, Ookawa I, Nonaka A, Kumazawa T

Effects of sevoflurane with or without nitrous oxide on cardiac contractility and sinoatrial node rate.

J Anesth 1989; 3: 145-148

Markham A, Faulds D

Ropivacain. A review of it's pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia.

Drugs 1996; 52: 429-449

McClellan K J, Faulds D

Ropivacaine. An update of its use in regional anaesthesia.

Drugs 2000; 60: 1065-1093

McClure J H

Ropivacaine.

Br J Anaesth 1996; 76: 300-307

McEllistrem R F, Bennington R G, Roth S H

In vitro determination of human dura mater permeability to opioids and local anaesthetics.

Can J Anaesth 1993; 40: 165-169

Meyfeldt B K

Zusammenhang von Sauerstoffaufnahme, Transport und Gewebeversorgung.

In: Meyfeldt K B (Hrsg.): Die Blutgasibel, 1. Auflage. Radiometer GmbH, Willich 1997: 40-42

Misra A L, Bloch R, Vadlamani N L, Mule S J

Physiological disposition and biotransformation of levo-methadon-1-³H in the dog.

J Pharmacol Exp Ther 1974; 188: 34-44

Morgan D W T, Legge K

Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs.

Vet Rec 1989; 124: 31-33

Moller R, Covino B G

Cardiac electrophysiologic effects of a new long acting local anesthetic agent (LEA-103).

Anesthesiology 1986; 65: Suppl. A 183

Moller R, Covino B G

Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic.

Anesthesiology 1990; 72: 322-329

Morrison L M, Emanuelsson B M, McClure J H, Pollock A J, McKeown D W, Brockway M, Jozwiak H, Wildsmith J A

Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine.

Br J Anaesth 1994; 72: 164-169

- Morrison S G, Dominguez J J, Frascarolo P, Reiz S
A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine.
Anesth Analg 2000; 90: 1308-1314
- Mortimer C E
Organische Chemie.
In: Mortimer C E (Hrsg.): Chemie: Das Basiswissen der Chemie, 6. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1996: 528-580
- Morton C P J
Ropivacaine.
Br J Hosp Med 1997; 58: 97-100
- Niesel H C, Kaiser H, Eilingsfeld T
Ropivacain - ein neues Lokalanästhetikum mit spezifischen Eigenschaften.
Reg Anaesth 1990a; 13: 54-56
- Niesel H C, Eilingsfeld T, Kaiser H, Klimpel L
Ropivacain zur Periduralanästhesie.
Reg Anaesth 1990b; 13: 73-77
- Niesel H C, Eilingsfeld T, Hornung M, Kaiser H
Ropivacain 1% versus Bupivacain 0.75% ohne Vasokonstriktor.
Anaesthesist 1993; 42: 605-611
- Nolan A, Reid J
Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery.
Br J Anaesth 1993; 70: 546-551
- Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, Fujimori M, Funae Y
Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450.
Anesthesiology 1995; 82: 214-220

Oda A, Ohashi H, Komori S, Iida H, Dohi S

Characteristics of ropivacaine block of Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion neurons.

Anesth Analg 2000; 91: 1213-1220

Olschewski M D, Hempelmann G, Vogel W, Safronov B V

Blockade of Na⁺ und K⁺ currents by local anesthetics in the dorsal horn neurons of the spinal cord.

Anesthesiology 1998; 88: 172-179

Owen D M, Dean L S

Ropivacaine.

Exp Opin Pharmacother 2000; 1: 325-336

Paddelford R R, Erhardt W

Allgemeinanästhesie.

In: Paddelford R R; Erhardt W (Hrsg.): Anästhesie bei Kleintieren.

Schattauer Verlag, Stuttgart 1992: 37-87

Pagel P S, Hettrick D A, Kersten J R, Lowe D, Warltier D C

Cardiovascular effects of propofol in dogs with dilated cardiomyopathy.

Anesthesiology 1998; 88: 180-189

Papich M G, Alcorn J

Absorption of diazepam after rektal administration in dogs.

Am J Vet Res 1995; 56: 1629-1635

Porter J M, McGinley J, O'Hare B, Shorten G D

The effects of ropivacaine hydrochloride on coagulation and fibrinolysis.

Anaesthesia 1999; 54: 899-908

Porter J M, Crowe B, Cahill M, Shorten G D

The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: an assessment using the platelet function analyser.

Anaesthesia 2001; 56: 15-18

Prelog V

Chirality in chemistry.

Science 1976; 193: 17-24

Pschyrembel W

Periduralanästhesie.

In: Pschyrembel W , Zink C , Dornblüth O : Pschyrembels Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter & Co.,

Berlin 2007: 1276

Puttick R M, Diedericks J, Sear J W, Glen J B, Foex P, Ryder W A

Effect of graded infusion rates of propofol on regional and global left ventricular function in dog.

Br J Anaesth 1992; 69: 375-381

Randall L, Carpenter M D

Future epidural or subarachnoid analgesics: local anesthetics.

Reg Anesth 1996; 21: Suppl. 6S, 75-80

Raymond S A, Gissen A J

Mechansims of differential nerve block.

In: Strichartz G R (eds.): Handbook of experimental pharmacology: Local anesthetics. Springer-Verlag, Berlin 1987: 95-164

Raymond S A, Strichartz G R

The long and short of differential block.

Anesthesiology 1989; 70: 725-728

Reid D

Differential nerve block.

Can J Anaesth 1998; 45: 1039-1043

Robertson S A, Johnston S, Beemsterboer J

Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non-Greyhounds.

Am J Vet Res 1992; 53: 1027-1032

Ruetsch Y A, Böni T, Borgeat A

From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs.

Curr Top Med Chem 2001; 1: 175-182

Rutten A J, Nancarrow C, Mather L E, Iisley A H, Runciman W B,

Upton R N

Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep.

Anesth Analg 1989; 69: 291-299

Rutten A J, Mather L E, Nancarrow C, Sloan P A, McLean C F

Cardiovascular effects and regional clearances of intravenous ropivacaine in sheep.

Anesth Analg 1990; 70: 577-582

Schmidt-Oechtering G, Alef M

Injektionsanästhesie für längere Eingriffe.

In: Schmidt-Oechtering G U, Alef M (Hrsg.): Neue Aspekte der Veterinäranaästhesie und Intensivtherapie. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 1995: 46-56

Scott D A, Emanuelsson B M, Monney P H, Cook R J, Jumestrand C

Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia.

Anesth Analg 1997; 85: 1322-1330

Selander D

Neurotoxicity of local anesthetics: animal data.

Reg Anesth 1993; 18: 461-468

Sidebotham D, Schug S A

Stereochemistry in anaesthesia.

Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24: 126-130

Simons P J, Cockshott I D, Douglas E J, Gordon E A, Knott S,
Ruane R J

*Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of
14C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit.*

Xenobiotica 1991; 21: 1243-1256

Skarda R T

Local and regional anesthetic and analgetic techniques: Dogs.

In: Lumb W V, Jones E W (eds.): *Veterinary Anesthesia* (3rd edition).

Williams & Wilkins Verlag, Baltimore 1996: 436-438

Smith C

Pharmacology of local anaesthetic agent.

Br J Hosp Med 1994; 52: 455-460

Smith J A, Gaynor J S, Bednarski R M, Muir W W

*Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic
regiments in dogs.*

J Am Vet Med Assoc 1993; 202: 1111-1115

Stanek B, Schwarz M, Zimpfer M, Raberger G

*Plasma concentrations of noradrenaline and adrenaline and plasma renin
activity during extradural blockade in dogs.*

Br J Anaesth 1980; 52: 305-311

Stegman G F

*Cardiovascular effects of epidural morphine or ropivacaine in isoflurane-
anaesthetised pigs during surgical devascularisation of the liver*

J S Afr Vet Assoc 2010; 81: 143-147

Strichartz G R, Sanchez V, Arthur G R, Chafez R, Martin D

*Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer
partition coefficients and pK_a values of clinically used drugs.*

Anesth Analg 1990; 71: 158-170

Sun L, Suzuki Y, Takata M, Miyasaka K

Repeated low-flow sevoflurane anesthesia: effects on hepatic and renal function in beagels.

Masui 1997; 46: 351-357

Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat J P

Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics.

Anesthesiology 1998; 88: 1340-1349

Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat J P

Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics.

Anesthesiology 2000; 93: 456-462

Tanaka N, Nagata N, Hamakawa T, Takasaki M

The effect of dopamine on hepatic blood flow in patients undergoing epidural anesthesia.

Anesth Analg 1997; 85: 286-290

Tetzlaff J E

The pharmacology of local anesthetics.

Anesth Clin North Am 2000; 18: 217-233

Thurmon J C, Tranquilli W J, Benson G J

Preanesthetics and anesthetic adjuncts.

In: Lumb W V, Jones E W (eds.): *Veterinary Anesthesia* (3rd edition).

Williams & Wilkins Verlag, Baltimore 1996: 183-209

Tucker G T

Pharmacokinetics of local anaesthetics.

Br J Anaesth 1986; 58: 717-731

Tucker G T

The role of pharmacokinetics in local anesthetic toxicity: The ASRA lecture.

Reg Anesth 1994; 19: 155-163

Valenzuela C, Delpon E, Franqueza L

Effects of (S)-ropivacaine on human cardiac delayed rectifier (Kv1.5) channels.

Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17: Suppl. A51

Valenzuela C, Delpon E, Franqueza L, Gay P, Synders D J,

Tamargo J

Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv1.5) cloned from human ventricle.

Anesthesiology 1997; 86: 718-728

Wahedi W, Nolte H, Witte P

Ropivacain zur Epiduralanästhesie.

Reg Anaesth 1990a; 13: 57-65

Wahedi W, Nolte H, Trombitas G, Wehking M

Zur Frage der Äquipotenz von Ropivacain, Bupivavain und Etidocain.

Reg Anaesth 1990b; 13: 66-72

Wahedi W, Nolte H, Klein P

Ropivacain zur Spinalanästhesie.

Anaesthesist 1996; 45: 737-744

Wachter H, Hauser A

Stereoisomerie.

In: Wachter H, Hauser A (Hrsg.): Chemie für Mediziner, 8. Auflage. Verlag

Walter de Gruyter, Berlin 2002: 256-261

Walter W, Francke W

Optische Isomerie, Chiralität.

In: Walter W, Francke W (Hrsg.): Lehrbuch der Organischen Chemie, 23. Auflage. Hirzel Verlag, Stuttgart 1998: 126-127

Wang R D, Dangler L A, Greengrass R A

Update on ropivacaine.

Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 2051-2063

Weaver B M Q, Raptopoulos D

Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol.

The Veterinary Record 1990; 126: 617-620

Welch Fossum T

Soft Tissue Surgery.

In: Welch Fossum T: Small Animal Surgery, Verlag Mosby, Missouri 2002: 338

Wheeler D M, Bradley E L, Woods W T

The electrophysiologic actions of lidocaine and bupivacaine in the isolated, perfused canine heart.

Anesthesiology 1988; 68: 201-212

Whitwam J G, Galletly D C, Chakrabarti M K

The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and A δ and C somatosympathetic reflexes in anaesthetized dogs.

Eur J Anaesthesiol 2000; 17: 57-63

Wildsmith J A, Gissen A J, Takman B, Covino B G

Differential nerve blockade: esters versus amides and the influence of pK_a.

Br J Anaesth 1987; 59: 379-384

Wulf H

Sind „Linkshänder“ bessere Lokalanästhetika? Zur Relevanz der Stereoisomerie in der klinischen Praxis am Beispiel neuer Lokalanästhetika.

Anaesthesist 1997; 46: 622-626

Xiong H

Sevofluran (SEVOrane®), ein neues Inhalationsnarkotikum beim Hund im Vergleich mit Halothan und Isofluran.

Veterinärmedizinische Dissertation 1999, Justus-Liebig-Universität
Giessen

9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

9.1 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Physikochemische Daten von Lokalanästhetika (nach LIPFERT 1995)	6
Tabelle 2:	Pharmakokinetische Daten von Ropivacain und Bupivacain nach intravenöser Infusion und epiduraler Injektion beim Hund (nach ARTHUR et al. 1988).....	11
Tabelle 3:	Einsetzten und Dauer der motorischen Blockade nach Epiduralanästhesie mit Ropivacain und Bupivacain, durchgeführt an Beageln (nach FELDMAN et al. 1996)	15
Tabelle 4:	Einsetzten und Dauer der sensorischen Blockade bei Beageln mit Ropivacain und Bupivacain nach Epiduralanästhesie (FELDMAN et al. 1996).....	17
Tabelle 5:	Art und absolute Häufigkeit der durchgeführten operativen Eingriffe	30
Tabelle 6:	Angabe der verschiedenen Hunderassen und Mischlingen mit der absoluten Häufigkeitsverteilung der untersuchten Hunde	31
Tabelle 7:	Untersuchte Blutparameter.....	32
Tabelle 8:	Untersuchte Parameter	35
Tabelle 9:	Einteilung der Untersuchungsgruppen	43
Tabelle 10:	Messpunkte und gemessene Parameter	45
Tabelle 11:	Verlauf der Herzfrequenz [1/min].....	51
Tabelle 12:	Verlauf des systolischen Blutdrucks [1mmHg].....	52
Tabelle 13:	Verlauf des diastolischen Blutdrcks [1mmHg].....	55
Tabelle 14:	Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung [%]	57
Tabelle 15:	Verlauf der Atemfrequenz [1/min]	60
Tabelle 16:	Verlauf der Körpertemperatur [°C].....	62

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 17:	Verlauf des volatilen Anästhetikums [Vol%].....	65
Tabelle 18:	Ausfall des Patellarsehnenreflexes.....	67
Tabelle 19:	Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes.....	69
Tabelle 20:	Ausfall des Flexorreflexes.....	71
Tabelle 21:	Ausfall des Analreflexes	73
Tabelle 22:	Ausfall des Schmerzempfindens	74
Tabelle 23:	Einsetzen des Patellarsehnenreflexes.....	76
Tabelle 24:	Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes	77
Tabelle 25:	Einsetzen des Flexorreflexes.....	79
Tabelle 26:	Einsetzen des Analreflexes	80
Tabelle 27:	Einsetzen des Schmerzempfindens	83
Tabelle 28:	Einsetzen des Stehvermögens	84
Tabelle 29:	Verlauf der Erythrozytenzahl [$10^{12}/l$]	85
Tabelle 30:	Verlauf des Hämatokrits [l/l].....	86
Tabelle 31:	Verlauf des Hämoglobingehaltes der Erythrozyten [$mmol/l$]	89
Tabelle 32:	Verlauf der Thrombozytenzahl [$10^9/l$].....	90
Tabelle 33:	Verlauf der Leukozytenzahl [$10^9/l$]	93
Tabelle 34:	Verlauf des Gesamteiweißes [g/dl]	94
Tabelle 35:	Verlauf des Albumins [U/l]	95
Tabelle 36:	Verlauf der Aspartat-Amino-Transferase [U/l].....	99
Tabelle 37:	Verlauf der Alanin-Amino-Transferase [U/l]	100
Tabelle 38:	Verlauf der Alkalischen Phosphatase [U/l].....	101
Tabelle 39:	Verlauf der Alpha-Amylase [U/l].....	102
Tabelle 40:	Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase [U/l]	103
Tabelle 41:	Verlauf der Glutamat-Dehydrogenase [U/l]	104
Tabelle 42:	Verlauf der Kreatinphosphokinase [U/l]	105

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 43:	Verlauf der Laktatdehydrogenase [U/l]	106
Tabelle 44:	Verlauf des Gesamtbilirubins [$\mu\text{mol/l}$]	107
Tabelle 45:	Verlauf der Blutgukose [mmol/l].....	108
Tabelle 46:	Verlauf des Gesamtcholesterins [mmol/l]	109
Tabelle 47:	Verlauf der Triglyzeride [mmol/l]	111
Tabelle 48:	Verlauf des Harnstoffs [mmol/l].....	112
Tabelle 49:	Verlauf des Kreatinins [$\mu\text{mol/l}$].....	113
Tabelle 50:	Verlauf des Phospors [mmol/l].....	114
Tabelle 51:	Verlauf des Magnesiums [mmol/l].....	115
Tabelle 52:	Verlauf des Kaliums [mmol/l]	116
Tabelle 53:	Verlauf des Kalziums [mmol/l]	117
Tabelle 54:	Verlauf des Natriums [mmol/l].....	118
Tabelle 55:	Verlauf des Chlorids [mmol/l].....	119
Tabelle 56:	Verlauf des venösen Blut pHs	120
Tabelle 57:	Verlauf der venösen Sauerstoffsättigung [%].....	121
Tabelle 58:	Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks [mmHg]	122
Tabelle 59:	Verlauf des venösen Kohlendioxidpartialdrucks [mmHg].....	123
Tabelle 60:	Verlauf der Basenabweichung [mmol/l]	124
Tabelle 61:	Verlauf des Bikarbonats [mmol/l].....	125

9.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Strukturformel von Ropivacain, Bupivacain, Lidocain und Mepivacain mit Methylgruppe (Me) (nach RUETSCH et al. 2001)	4
Abbildung 2:	Verlauf der Herzfrequenz.....	49
Abbildung 3:	Verlauf des systolischen Blutdrucks	50
Abbildung 4:	Verlauf des diastolischen Blutdrucks	54

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Abbildung 5: Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung	56
Abbildung 6: Atemfrequenz	59
Abbildung 7: Körpertemperatur	61
Abbildung 8: Volatiles Anästhetikum	64
Abbildung 9: Ausfall des Patellarsehnenreflexes.....	67
Abbildung 10: Ausfall des Tibialis cranialis Reflexes.....	68
Abbildung 11: Ausfall des Flexorreflexes.....	71
Abbildung 12: Ausfall des Analreflexes	72
Abbildung 13: Ausfall des Schmerzempfindens	74
Abbildung 14: Einsetzen des Patellarsehnenreflexes.....	75
Abbildung 15: Einsetzen des Tibialis cranialis Reflexes.....	77
Abbildung 16: Einsetzen des Flexorreflexes.....	78
Abbildung 17: Einsetzen des Analreflexes	80
Abbildung 18: Einsetzen des Schmerzempfindens	82
Abbildung 19: Einsetzen des Stehvermögens.....	84
Abbildung 20: Anzahl der Erythrozyten	87
Abbildung 21: Hämatokrit	88
Abbildung 22: Hämoglobingehalt der Erythrozyten	91
Abbildung 23: Anzahl der Thrombozyten.....	92
Abbildung 24: Anzahl der Leukozyten	96
Abbildung 25: Gesamteiweiß.....	97
Abbildung 26: Albumin	98
Abbildung 27: Glucose	110

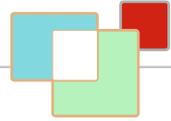
Danksagung

Für die sehr geduldige Betreuung der Doktorarbeit und deren Korrektur danke ich Frau PD Dr. Sabine Tacke.

Ich bedanke mich bei allen übrigen Mitarbeitern für die freundliche Hilfe während meiner Dissertation.

Für die statistische Auswertung und ausführliche Beratung möchte ich besonders Herrn Dr. Klaus Failing und Herrn Horst Heiter von der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung danken

Besonders herzlich danke ich meinen Eltern für die Unterstützung die mir das Erstellen der Dissertation ermöglichte.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6210-1



9 783835 962101