

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Innenstadt, der Ludwig-

Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. B. Zwissler

**Effektivität der intraoperativen Schmerzausschaltung und  
postoperativen Schmerztherapie bei gynäkologischen Eingriffen –  
Vergleich zwischen der epiduralen Applikation von  
Ropivacain 10 mg/ml mit Bupivacain 5 mg/ml**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephanie Schabert aus Erlangen

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Schwender  
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. C. Dannecker  
Mitbetreuung durch den Dr. K. Hofmann-Kiefer  
promovierten Mitarbeiter:  
Dekan: Prof. Dr. Dr. M. Reiser, FACR, FRCR  
Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2009

## Zusammenfassung

Ropivacain ist ein Lokalanästhetikum von Amidtyp, das strukturell Bupivacain ähnelt. Als erstes Lokalanästhetikum wurde es klinisch als reines S-Enantiomer eingesetzt, da S-Enantiomere eine geringere Kardiotoxizität als R-Enantiomere besitzen. In vitro lagen außerdem Hinweise für eine geringere motorische Blockade von Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain vor. Beide Lokalanästhetika haben eine lange Halbwertszeit und eignen sich gut zur intra- und postoperativen Periduralanästhesie, wobei Ropivacain eine etwas geringere analgetische Potenz aufweist.

**Studienziel:** Das Ziel unserer Studie war, die Wirkung beider Lokalanästhetika prä-, intra- und postoperativ zu vergleichen, sowie mögliche Vorteile von Ropivacain zur Periduralanästhesie in Hinblick auf die selektivere Blockade zu belegen.

**Methodik:** Zu diesem Zweck wurden 105 Patientinnen mit großen Unterbauchoperationen untersucht. In der Bupivacain-Gruppe (n = 48) erhielten die Patientinnen intraoperativ Bupivacain 0,5%, postoperativ 0,125%. In der Ropivacain-Gruppe (n = 57) erhielten die Patientinnen intraoperativ Ropivacain 1,0%, postoperativ 0,2%. Die Lokalanästhetika-Konzentrationen tragen hierbei der geringeren analgetischen Potenz von Ropivacain Rechnung. Intraoperativ wurde die Periduralanästhesie als kombiniertes Verfahren zusätzlich zu einer Allgemeinanästhesie eingesetzt. Zur postoperativen Schmerztherapie wurde die Periduralanästhesie bis zum Morgen nach der Operation mit einer kontinuierlichen Lokalanästhetika-Infusionsrate von bis zu 14 ml/h aufrechterhalten.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Anzahl und Verteilung der durch die Periduralanästhesie sensibel blockierten Dermatome war in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten vergleichbar. Intraoperativ ließ sich bei den Patientinnen der Ropivacain-Gruppe (RoG) eine tendenziell ausgeprägtere motorische Blockade als in der Bupivacain-Gruppe (BuG) feststellen, wobei die Unterschiede zu den Messzeitpunkten 20 und 25 Minuten nach der Initialdosis signifikante Unterschiede aufwiesen. Postoperativ (30 Minuten nach der Extubation) bestand weiterhin eine signifikant häufigere motorische Blockade in der RoG. Zu den späteren Messzeitpunkten glich sich die Häufigkeit an. Die postoperative Schmerzintensität war in der BuG zu einigen Messzeitpunkten signifikant niedriger als in der RoG.

**Fazit:** Mit Ropivacain 1,0% zur intraoperativen Periduralanästhesie ließ sich eine gute sensible und motorische Blockade erzeugen, letztere war im Vergleich zu Bupivacain 0,5% stärker ausgeprägt. Dieser Trend setzte sich auf Grund der langen Halbwertszeit von Ropivacain auch in der postoperativen Phase fort. Für die Aufrechterhaltung der postoperativen Analgesie erwiesen sich Ropivacain 0,2% und Bupivacain 0,125% als vergleichbar effektiv, wobei alle Patientinnen für eine ausreichende Analgesie zusätzlich Piritramid i.v. benötigten.

# Inhaltsübersicht

Zusammenfassung	1
1 Einführung	5
1.1 Grundlagen	6
1.1.1 Chemische Struktur	6
1.1.2 Wirkung an der Nervenmembran	8
1.1.3 Wirkung im Nervengewebe	9
1.1.4 Pharmakokinetik und -dynamik	10
1.1.5 Toxische Wirkung	12
1.1.6 Analgetische Potenz	14
1.2 Wahl des Anästhesieverfahrens	16
1.3 Periduralanästhesie	16
1.3.1 Technik der Periduralanästhesie	16
1.3.2 Systemische Wirkung der Periduralanästhesie	18
1.3.3 Risiken und Komplikationen der Periduralanästhesie	19
2 Methodik	21
2.1 Präoperative Phase	21
2.2 Intraoperative Phase	23
2.3 Postoperative Phase	23
2.4 Statistik	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Patientendaten und Basisstatistik	25
3.2 Präoperative Phase	25
3.2.1 Sensibilität	25
3.2.2 Motorik	26
3.3 Intraoperative Phase	28
3.3.1 Lokalanästhetikaverbrauch	28
3.3.2 Opiatverbrauch	28
3.3.3 Verbrauch an Muskelrelaxanzien	29
3.3.4 Kreislaufparameter	30
3.4 Postoperative Phase	31
3.4.1 Sensibilität	31
3.4.2 Motorik	32
3.4.3 Mittels VAS-Skalen ermittelte Parameter	33
3.4.4 Lokalanästhetika- und zusätzlicher Schmerzmittelverbrauch	34
3.4.5 Kreislaufparameter	36
4 Diskussion	37
4.1 Prä- und intraoperative Phase: Ropivacain 1,0 % vs. Bupivacain 0,5 %	37
4.1.1 Qualität der Anästhesie mit Ropivacain 1,0%	37
4.1.2 Vergleich von Ropivacain und Bupivacain	38
4.1.3 Stärkere oder schwächere motorische Blockade durch Ropivacain?	39
4.1.4 Nebenwirkungen	41
4.2 Postoperative Phase: Ropivacain 0,2 % vs. Bupivacain 0,125 %	42
4.2.1 Anhaltende Wirkung der intraoperativen Anästhesie	42
4.2.2 Effektivität der Schmerztherapie mit Ropivacain 0,2%	42
4.2.3 Vergleich von Ropivacain und Bupivacain	45
4.2.4 Nebenwirkungen	47
4.3 Probleme und Ausblicke für die postoperative Schmerztherapie	47
4.3.1 Lage des Periduralkatheters	47
4.3.2 Kombination mit Opioiden	48
4.3.3 Applikationsregimes	48
5 Fazit	49
Literaturverzeichnis	50
Lebenslauf	56

# 1 Einführung

Bei ausgedehnten Operationen im Bereich des Abdomens bietet sich die Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie an, um eine qualitativ hochwertige Narkose bei geringerem Medikamentenverbrauch zu erreichen. Die Periduralanästhesie hat dabei den Vorteil, dass mittels eines bereits präoperativ angebrachten Periduralkatheters auch in der postoperativen Schmerztherapie der Schmerzmittel-, insbesondere der Opiatverbrauch erheblich gesenkt werden kann.

Von den Lokalanästhetika ist Bupivacain auf Grund seiner langen Wirksamkeit für die postoperative Periduralanästhesie besonders gut geeignet. Bei guter Analgesiequalität verursacht es allerdings auch eine nicht unerhebliche motorische Blockade, was die frühe Mobilisation, zumindest bei der lumbalen Periduralanästhesie, beeinträchtigt.

Mit dem in Deutschland 1996 zugelassenen Ropivacain wurde ein Lokalanästhetikum mit vergleichbarem Wirkprofil entwickelt, das versprach, bei guter sensibler Anästhesie und Analgesie eine geringere motorische Blockade zu verursachen.

Außerdem ergab sich in zahlreichen klinischen Studien das Bild eines Lokalanästhetikums, das in äquipotenten Dosen weniger arrhythmogen und weniger kardiodepressiv schien als Bupivacain. Ropivacain wurde bereits erfolgreich zur Periduralanästhesie in der Geburtshilfe, zur kombinierten Anästhesie bei großen Operationen, zur peripheren Leitungsblockade und in der Therapie des Akutschmerzes eingesetzt.

In zahlreichen Studien wurden bereits Vergleiche zwischen Ropivacain und Bupivacain gezogen. In der von uns durchgeführten Studie wurden Daten von 105 gynäkologischen Patientinnen erhoben, die sich wegen überwiegend onkologischer Erkrankungen großen Unterbauchoperationen unterziehen mussten. Die Periduralanästhesie erfolgte präoperativ als kombiniertes Verfahren und als postoperatives Schmerztherapieverfahren.

Bis dato herrscht immer noch Unklarheit darüber, welche Konzentrationen der beiden Lokalanästhetika äquipotent sind. Einige Untersucher meinten in ihren Studien bei gleichen Konzentrationen eine gleich gute Wirkung der beiden Lokalanästhetika festgestellt zu haben, andere Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass Ropivacain etwa 60% der analgetischen Potenz von Bupivacain aufweise.

Mit den von uns gewonnenen Daten sollte die Wirkung von Bupivacain mit der von Ropivacain in einem Konzentrationsverhältnis von 0,6 zu 1,0 verglichen werden. Ziel der Studie war es, eine Aussage bezüglich der Äquipotenz der verwendeten Konzentrationen machen zu können. Zu diesem Zweck wurden unterschiedliche Prämissen untersucht. Zunächst, ob mit der verwendeten Ropivacain-Konzentration eine ausreichende intra- und postoperative Analgesie gewährleistet sei. Dann, ob die Ropivacain- und Bupivacain-Konzentrationen gleichwertige Ergebnisse bezüglich der Qualität der Analgesie und der sensiblen Blockade erbrächten. Von besonderem Interesse war die Frage, ob sich die beiden Lokalanästhetika hinsichtlich des Ausprägungsgrades der motorischen Blockade unterschiedlich verhielten. Diese Fragestellungen wurden sowohl für die prä- und intraoperative als auch für die postoperative Phase untersucht. Schlussendlich wurden die Daten aus den Narkose- und Intensivprotokollen dahingehend ausgewertet, ob es Hinweise auf eine toxische Wirkung der Lokalanästhetika gäbe.

## 1.1 Grundlagen

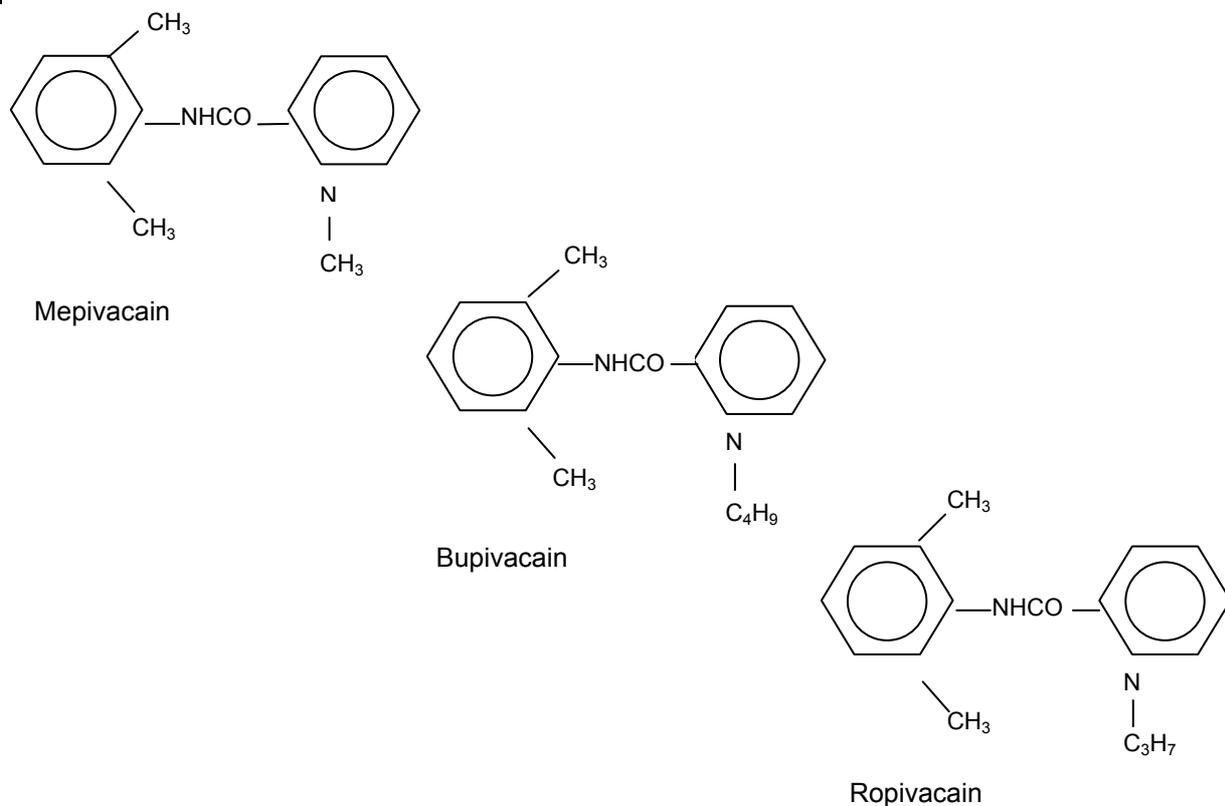
Die Lokalanästhetika sind schwach basische Amine mit einem hydrophilen und einem lipophilen Anteil, die entweder über eine Ester- oder eine Amidbindung miteinander verknüpft sind. Wirkungsort ist der Natriumkanal der Axone. Entscheidend für die Unterschiede hinsichtlich Wirkungseintritt, -dauer und -stärke sind Eigenschaften wie Lipidlöslichkeit, Ionisationsgrad und Proteinbindung.

### 1.1.1 Chemische Struktur

Die Lokalanästhetika vom Amidtyp enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Man kann daher zwischen zwei optischen Isomeren, der Levo-(S)-Form und der Dextro-(R)-Form, unterscheiden. Klinisch werden Lokalanästhetika in der Regel als Racemate verwendet, das heißt, dass beide Isomere in dem Gemisch vorliegen. Die strukturell ähnlichen Amid-Lokalanästhetika Mepivacain, Bupivacain und Ropivacain sind jeweils ein 1-methyl, 1-butyl und 1-propyl-2',6'-pipercoloxylidid. Sie unterscheiden sich durch den Substituenten an der N1-Position der hydrophilen Amin-Gruppe.

Zum Zeitpunkt der Datengewinnung wurde nur Ropivacain klinisch als reines S-Enantiomer verwendet. Mittlerweile steht auch das S-Enantiomer von Bupivacain für den klinischen Gebrauch zur Verfügung.

Abbildung (1): Strukturformeln von Mepivacain, Bupivacain und Ropivacain



Für die Wirksamkeit der Isomere liegt eine gewisse Stereoselektivität vor, die die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz beeinflusst. Diese Stereoselektivität ergibt sich durch die Anordnung der Liganden des asymmetrischen Kohlenstoffatoms. Ihre Anordnung beeinflusst die Drehung linear polarisierten Lichts – eine Form des Moleküls dreht das Licht nach links (Präfix „-“), die spiegelbildliche Form dreht es nach rechts (Präfix „+“). Die Anordnung der Liganden nach ihrem Molekulargewicht bestimmt das Präfix „R“ (lat. „rectus“) oder „S“ (lat. „sinister“, manchmal auch „L“ für „levo“). Für die Bindung an verschiedenen Rezeptoren sind unterschiedliche Abschnitte des Moleküls verantwortlich, daher kann an einen Rezeptor die R-Form eine stärkere Wirkung aufweisen, an einem anderen die S-Form.

Für Bupivacain stellte sich bei in-vitro-Versuchen am Natrium-Kanal der Nervenmembran eine höhere Potenz des R-Enantiomers im Vergleich zum S-Enantiomer heraus. [62] In einer weiteren Studie zur Wirkung der Isomere von Bupivacain stellte sich bei in-vitro-Versuchen ebenfalls eine dreifach höhere Stereopotenz der R-Form im Vergleich zur S-Form bei der Verdrängung von Batrachotoxin vom Natriumkanal heraus. Der Grad der Stereoselektivität bei der Hemmung des Natrium-Einstroms ist aber sowohl vom Membranpotential als auch von der Häufigkeit der Depolarisation der Membran abhängig. Bei der tonischen Blockade des ruhenden oder inaktivierten Natrium-Kanals stellte sich lediglich eine 1,3fache Stereoselektivität heraus. Bei in-vivo-Versuchsanordnungen am N. ischiadicus war der Unterschied in der Wirksamkeit der R- und S-Form nicht mehr signifikant. [96] Eine in-vivo-Studien zur Wirkung von Ropivacain bei der Blockade des N. ischiadicus und bei der Infiltrations-Anästhesie stellte keinen Unterschied in Anschlagszeit und Wirkstärke fest, ergab jedoch eine signifikant längere Wirkdauer der S-Form im Vergleich zur R-Form oder dem Racemat. [2]

Offensichtlich bestehen zwischen den Enantiomeren der eingesetzten Lokalanästhetika Unterschiede in der Wirksamkeit, die jedoch je nachdem, welche Aspekte der Lokalanästhetika-Wirkung untersucht werden, variieren. In vitro besteht ein geringer Vorteil für das R-Enantiomer (hier ist die Stereoselektivität der Wirkung am Natrium-Kanal ausschlaggebend), klinisch hat sich die S-Form, insbesondere von Ropivacain, als die länger wirksame erwiesen (hier mögen Unterschiede in der Wirkung auf die glatte Muskulatur der Blutgefäße eine Rolle spielen) [5]. Obwohl also auf molekularer Ebene die R-Form eine stärkere und längere Blockade neuronaler Impulse hervorruft, kompensiert in vivo eine stärkere Vasokonstriktion und damit auch eine verzögerte Elimination des S-Isomers möglicherweise seine schwächere Wirkung. [58] Am Natrium-Kanal der Herzmuskelzelle ist die R-Form deutlich stärker wirksam und ist auch für die ausgeprägteren kardialen Nebenwirkungen verantwortlich. [44] Die Stereoselektivität fällt am Herzen deutlicher aus, da die Affinität inaktivierter Natriumkanäle zu den Enantiomeren des Lokalanästhetikums stärker ausgeprägt ist als die Affinität ruhender Natriumkanäle (s. unten).

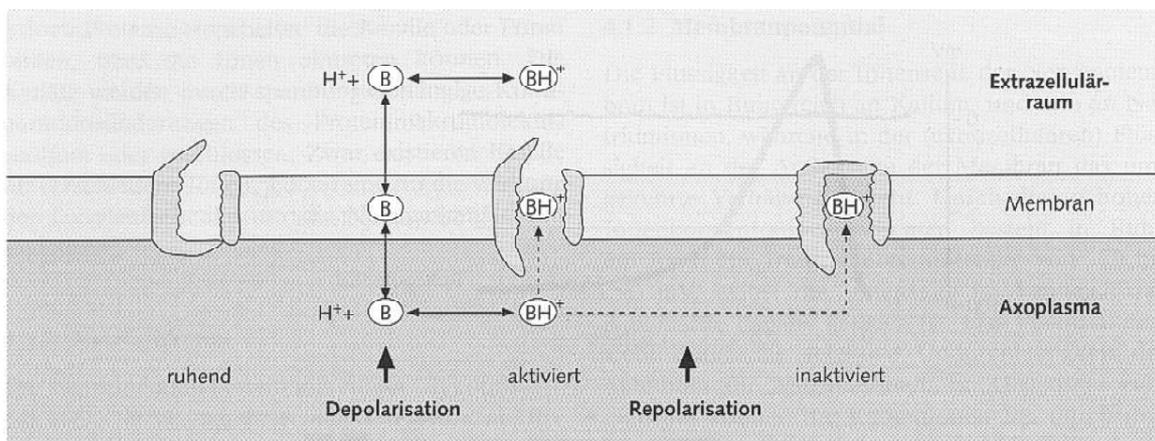
Für das Verständnis der meisten Studien zu unserer Thematik ist die Tatsache von Bedeutung, dass mit dem Vergleich von Bupivacain und Ropivacain nicht nur zwei verschiedene Amid-Lokalanästhetika verglichen werden, sondern auch die racemische Mischung des einen Lokalanästhetikums (Bupivacain) mit dem reinen S-Enantiomer des anderen (Ropivacain). Darüber hinaus werden in verschiedenen Studien die beiden Lokalanästhetika mal in gleicher Konzentration, mal in als äquipotent angenommenen Konzentrationen verglichen.

### 1.1.2 Wirkung an der Nervenmembran

Die Wirkung von Lokalanästhetika im peripheren Nervensystem beruht auf einer Blockierung der neuronalen Impulse durch eine direkte Bindung des Lokalanästhetikums an die spannungsabhängigen Natriumkanäle der Nervenmembran.

Die axonalen Natriumkanäle sind für die Ausbreitung des Aktionspotentials entlang des Nerven zuständig. Der Natriumkanal kann drei Konformationen einnehmen. Bei Depolarisierung der Membran öffnet sich der Kanal, und Natrium-Ionen strömen aus dem Extra- in den Intrazellulärraum. Dann geht der Kanal in die inaktivierte Konformation über, und ist nur teilweise durchlässig für Natrium-Ionen. Wenn sich das Ruhepotential wieder aufgebaut hat, wechselt der Kanal in die geschlossene Ruhe-Konformation.

Abbildung (2): Blockade des Natriumkanals durch Lokalanästhetika



Die Lokalanästhetika gelangen in ihrer ungeladenen Form über die Innenseite der Nervenmembran an den Natriumkanal, an den sie in ihrer positiv geladenen Form binden. Der Kanal wird in seiner inaktivierten, geschlossenen Form stabilisiert. Da die Lokalanästhetika nur an die Bindungsstelle im Kanal gelangen können, wenn sich dieser in seiner aktivierten, offenen Form befindet, ist das Ausmaß der Wirkung eines Lokalanästhetikums abhängig von der Stimulationsintensität des blockierten Nerven. Ein ruhender Nerv ist unempfindlicher gegenüber dem Lokalanästhetikum als ein Nerv, der wiederholt stimuliert worden ist. Das gleiche gilt auch für den Natrium-Kanal der Herzmuskelzelle: Da während der Systole eine ausgedehnte und lange Depolarisation des Herzmuskelgewebes stattfindet, kann es vermehrt zur Bindung von Lokalanästhetikum an den Natrium-Kanal kommen und dort unerwünschte Nebenwirkungen verursachen. Hinzu kommt noch, dass die Dissoziation vom Natrium-Kanal während der Repolarisation bei den lipophilen Lokalanästhetika relativ langsam erfolgt. [61]

Wie bereits oben erwähnt, bindet am Natrium-Kanal das R-Enantiomer stärker als das S-Enantiomer. Je höher die Frequenz der weitergeleiteten Impulse in der Nervenfasern ist, desto empfindlicher reagieren die Impulse auf die Blockade durch ein Lokalanästhetikum, und desto deutlicher tritt die Stereoselektivität der Blockade hervor.

### 1.1.3 Wirkung im Nervengewebe

Bupivacain und Ropivacain gehören zu den am stärksten lipidlöslichen Lokalanästhetika. Ihre Penetration der lipidreichen Nervenmembran ist gut. Die Affinität der Lokalanästhetika zum Fettgewebe hindert bei den stark lipidlöslichen Lokalanästhetika wie Bupivacain allerdings auch einen beträchtlichen Anteil der injizierten Menge daran, schnell zum Wirkort, dem Natriumkanal der Nervenmembran, vorzudringen. Die verzögerte Abgabe von Lokalanästhetikum aus diesem Gewebedepot verlängert wiederum die Wirkdauer. Je höher die Lipidlöslichkeit, desto langsamer also der Wirkungseintritt, desto größer aber die anästhetische Potenz und desto länger die Wirkdauer. [61] Ropivacain ist bei ähnlicher chemischer Struktur und vergleichbarem pKa-Wert (pKa von Ropivacain 8,1, von Bupivacain 8,0) weniger lipidlöslich als Bupivacain. Der Öl-Wasser-Verteilungskoeffizient (n-Heptan / Phosphat-Puffer) von Ropivacain liegt bei 6,1 von Bupivacain bei 20,5. Die gemessenen Konzentrationen im Nerven- und Fettgewebe nach Inkubation in Lokalanästhetika-Lösung waren für Bupivacain ebenfalls signifikant höher als für Ropivacain. [78]. Die geringere molekulare Größe von Ropivacain zusammen mit der niedrigeren Lipidlöslichkeit unterstützt ein schnelleres Vordringen zum Wirkort und damit eine schnellere Anschlagzeit auf Kosten einer kürzeren Wirkdauer.

Ein peripherer Nerv besteht aus verschiedenen Nervenfasern. Er enthält afferente sensorische Fasern und efferente motorische und sympathische Fasern. Je nach Funktion der Nervenfasern werden drei Arten von Fasern unterschieden. Myelinisierte, schnell leitende A-Fasern mit einem Durchmesser von 5 bis 20  $\mu\text{m}$ , myelinisierte präganglionäre sympathische B-Fasern mit einem Durchmesser von 3  $\mu\text{m}$  und nichtmyelinisierte, langsam leitende C-Fasern mit einem Durchmesser von 0,3 bis 1,3  $\mu\text{m}$ . Die myelinisierten A-Fasern unterteilen sich noch einmal in efferente und afferente Fasern. Efferente A-alpha-Fasern innervieren die Skelettmuskulatur. Afferente A-beta-Fasern leiten Informationen über die Propriozeption, afferente A-gamma-Fasern innervieren Muskelspindeln und A-delta-Fasern dienen der Weiterleitung von Schmerz- und Temperaturreizen. [61]

Die verschiedenen Nervenfasern eines peripheren Nervs reagieren unterschiedlich auf die Blockade durch Lokalanästhetika. Dabei spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Ist man zuerst davon ausgegangen, dass die Nervenfasern mit kleinerem Durchmesser (B- und C-Fasern) empfindlicher reagieren, so führten spätere Studien zu der Erkenntnis, dass von den Schmerzfasern die dünnen, myelinisierten A-delta-Fasern für die Schmerzweiterleitung früher blockiert werden, als die noch dünneren, unmyelinisierten C-Fasern [73]. Die myelinisierten B-Fasern liegen in ihrer Empfindlichkeit zwischen C- und A-delta-Fasern [45]. Neben dem Durchmesser ist also auch das Vorhandensein der lipidreichen Myelinscheide von Bedeutung, da die lipophilen Lokalanästhetika sich dort leichter anreichern.

In der Regionalanästhesie ergibt sich eine typische Reihenfolge für den Ausfall der verschiedenen, durch den Nerv vermittelten Funktionen, bei der auch die Anordnung der Nervenfasern im gemischten, peripheren Nerven eine Rolle spielt: zunächst ist die von den sympathischen Fasern vermittelte Vasoaktivität betroffen, danach Schmerzweiterleitung, Temperaturempfinden, Berührungswahrnehmung und zuletzt motorische Funktionen. [61] Deshalb tritt bei einer Periduralanästhesie die motorische Blockade später ein und hält weniger lange an als die sensible Blockade. [36]

Beide verwendete Lokalanästhetika besitzen eine gewisse Spezifität für sensorische Fasern gegenüber motorischen Fasern. Bei kontinuierlicher epiduraler Infusion von Ropivacain 0,1% gelingt es gesunden Probanden in 82/88 Fällen, mit geschlossenen Augen zu stehen.

Die Blockade des propriozeptiven Inputs und der motorischen Efferenzen ist so gering ausgeprägt, dass die posturale Kontrolle erhalten bleibt. [102] Mit niedrigen Konzentrationen lässt sich so eine Analgesie, z.B. bei der Periduralanästhesie während der Entbindung, mit lediglich gering ausgeprägter motorischer Blockade erzeugen. [23, 46]

Je nach verwendeter Konzentration bestehen darüber hinaus auch Unterschiede zwischen den beiden Lokalanästhetika. Beim in-vitro-Vergleich von Bupivacain und racemischem Ropivacain zeichnete sich ab, dass Ropivacain die stärkere Wirkung auf dünne, schmerzvermittelnde A-delta- und C-Fasern hat. Die Blockade der dickeren, propriozeptiven A-beta-Fasern trat erst bei höheren Lokalanästhetika-Konzentrationen auf, und hier war Ropivacain weniger effektiv als Bupivacain. Bei höheren Konzentrationen blockierte Bupivacain die C-Fasern genauso effektiv wie Ropivacain. In direkter Abhängigkeit von der Konzentration nahm die Wirkung der Lokalanästhetika insgesamt zu. [79] In einer weiteren in-vitro-Studie ergab sich, dass 30 Minuten nach Lokalanästhetika-Gabe die Wirkung von Bupivacain auf motorische A-Fasern 16% stärker war, als die von Ropivacain, während die Wirkung auf C-Fasern nur um 3% stärker war, letzterer Unterschied war zudem nicht statistisch signifikant. [9]. Beide Studien gaben zu der Schlussfolgerung Anlass, dass Ropivacain auch klinisch möglicherweise zu einer geringeren motorischen Blockade führt, als Bupivacain.

#### 1.1.4 Pharmakokinetik und -dynamik

Sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung werden meistens die verwendete Konzentration des Lokalanästhetikums in Prozent (g/100 ml) oder in mg/ml und das verwendete Volumen in ml angegeben. Für die Schnelligkeit des Wirkungseintritts ist allerdings die Dosis in mg, also Konzentration x Volumen, entscheidend. In einer Studie zur Wirkung von 20 ml Ropivacain 0,5%, 0,75% und 1,0%, d.h. jeweils 100 mg, 150 mg und 200 mg, war die Anschlagszeit bis zum Ausfall aller getesteten Qualitäten um so kürzer, je höher die verwendete Dosis war. Auch die Wirkdauer stieg mit der verwendeten Dosis signifikant an. [101] In derselben Studie wurde insbesondere die Qualität der motorischen Blockade untersucht. Mit zunehmender Dosis war die Intensität der Blockade stärker. Nicht nur Anschlagszeit und Wirkdauer, sondern auch die Qualität der Anästhesie nimmt also mit höherer Dosis zu. Auch eine klinische Studie von Finucane et al. belegt die mit steigender Dosis kürzere Anschlagszeit. [41] Die Ausbreitung des Lokalanästhetikums vom Injektionsort wird nicht durch die Dosis, sondern durch das Volumen bestimmt. Die gleiche Dosis verteilt auf ein größeres Volumen ergibt ein ausgedehnteres anästhesiertes Areal. [87] In der obengenannten Studie gab es folgerichtig keine Unterschiede bei der Ausdehnung des anästhesierten Areals in den drei Gruppen.

Der Prozess der Absorption am Injektionsort beherrscht die Dauer der sensiblen und motorischen Blockade und das Risiko des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen. Obwohl die häufigste Ursache für eine toxische Wirkung der Lokalanästhetika die versehentliche intravenöse Injektion ist, besteht doch ebenfalls die Möglichkeit, dass bei korrekter Einbringung des Lokalanästhetikums in Abhängigkeit von Absorption und systemischer Verteilung unerwünschte Wirkungen auftreten. Die Periduralanästhesie gehört dabei wegen des ausgedehnten epiduralen Venengeflechts zu den Verfahren mit hoher Lokalanästhetikum-Absorption. Die venöse Konzentration eines Lokalanästhetikums ist ein schlechter Indikator für die toxische Wirkung. An gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die arterielle Konzentration im Zeitverlauf bis zu 20 min nach intravenöser Injektion durchgehend höher als die venöse Konzentration ist. [59] Die arterielle Konzentration ist ausschlaggebend für die Konzentration in den betroffenen, gut perfundierten Organen (Herz, ZNS), wohingegen der peripher-venöse Rückstrom auch Blut

aus weniger gut perfundierten Organen mit sich führt. [91] In einer Studie zur epiduralen Gabe eines Bolus von 0,75%igem Ropivacain wurde der Zeitpunkt der maximalen arteriellen Plasmakonzentration 20 Minuten nach Injektion in den Periduralraum erreicht. Die Absorption von Ropivacain aus dem Periduralraum in den Blutkreislauf war biphasisch, mit einer schnellen Initialphase, in der das Lokalanästhetikum in die gut durchbluteten Gewebe aufgenommen wird, und einer langsameren Verteilungsphase, in der akkumuliertes Lokalanästhetikum aus dem gesättigten Gewebe wieder freigegeben wird. Ropivacain wird zu 87-98% systemisch resorbiert. Die terminale Halbwertszeit von Ropivacain betrug 4,3 Stunden, die Clearance 360 ml/min. Die Dauer der Nervenblockade erwies sich dabei als abhängig von der Halbwertszeit in der langsamen Absorptionsphase und betrug für die sensible Blockade 4-8 Stunden. [36] Sowohl Ropivacain als auch Bupivacain werden in der Leber durch Glucuronidierung zu Pipecolylxylidin abgebaut, bei der Metabolisierung von Ropivacain entstehen außerdem 3-Hydroxy- und 4-Hydroxy-Ropivacain, die aber beide eine deutlich geringere lokalanästhetische Wirksamkeit besitzen.

In einer Studie an Hunden hat Ropivacain bei intravenöser Injektion eine kürzere Eliminationshalbwertszeit als Bupivacain. Bei epiduraler Injektion ähnelt sein pharmakokinetisches Profil stark dem von Bupivacain, Ropivacain in einer Konzentration von 0,5 bis 1,0% scheint aber eine etwas kürzere Halbwertszeit zu haben als Bupivacain 0,5%, und es werden höhere maximale Plasmakonzentrationen erreicht. [8] Letzteres erklärt sich durch die schlechtere Lipidlöslichkeit von Ropivacain. Bupivacain hat wegen seiner besseren Lipidlöslichkeit ein größeres Verteilungsvolumen, seine Aufnahme in das epidurale Fettgewebe steigt, und die Absorptionsrate aus dem Periduralraum in den intravasalen Raum sinkt. Bei epiduraler Gabe hat Ropivacain 0,5-1,0% auch in Patientenstudien eine kürzere Halbwertszeit und eine höhere Plasmakonzentration als Bupivacain 0,5%. [71, 81]

Im Rahmen unserer Studie wurde sowohl präoperativ ein Bolus Ropivacain 1,0% appliziert, als auch postoperativ einer kontinuierliche Ropivacain-Infusion über den Periduralkatheter in einer niedrigeren Konzentration (0,2%). Interessant sind daher sowohl der zeitliche Verlauf der Plasmakonzentration von Ropivacain nach einer Bolusgabe, als auch eine mögliche Akkumulation bei Dauerinfusion. Beide Substanzen haben sehr hohe Proteinbindungsraten (Bupivacain 96%, Ropivacain 94%) und der Anteil an freiem Lokalanästhetikum, der für die Toxizität entscheidend ist, ist gering. Eine hohe Proteinbindungsrate bedingt auch eine gute Bindung an die Zellmembran, und damit auch das Vorhandensein wirksamer Konzentrationen am Wirkort. Bei kontinuierlicher epiduraler Gabe über 21 Stunden ergibt sich für Ropivacain unabhängig von der Infusionsrate eine Halbwertszeit von drei Stunden, für Bupivacain von fünf Stunden. [37] Bei einer kontinuierlichen epiduralen Gabe von Ropivacain 0,2 %, einer Konzentration, die üblicherweise zur postoperativen Periduralanästhesie verwendet wird, steigt die Gesamt-Plasmakonzentration über die Zeit an. Die Konzentration an ungebundenem Lokalanästhetikum im postoperativen Verlauf hingegen erreicht auf Grund eines simultanen Anstiegs desjenigen Akute-Phase-Proteins, an das Ropivacain bindet, ein Plateau oder fällt sogar. Die Plasmaspiegel an ungebundenem Ropivacain bleiben bei Infusionsraten von 0 bis 14 ml/h in einem sicheren Bereich, unterhalb derjenigen Plasmakonzentration, bei der toxische Nebenwirkungen zu erwarten wären. [16, 85] Ein ähnlicher Verlauf des Plasmaspiegels gilt auch für Bupivacain und seine Isomere. [89]

### 1.1.5 Toxische Wirkung

Die Lokalanästhetika binden nicht nur an Natriumkanäle des peripheren Nervs, sondern auch an Natriumkanäle des Myokards und zentralen Nervensystems. Daher rufen nahezu alle Lokalanästhetika, wenn entsprechend hohe Konzentrationen erreicht werden, im zentralen Nervensystem und am Herzen Nebenwirkungen hervor. Die Symptomenprofile am ZNS ähneln sich sehr. Die Symptome umfassen zu Beginn ein Taubheitsgefühl der Lippen und der Zunge, Schwindel, Tinnitus, Sehstörungen und Muskelzuckungen. Dann treten Dysarthrie, Kribbelparästhesien und Muskelrigidität hinzu. Bei starker Intoxikation kommt es zu Krampfanfällen, Koma, Atemstillstand und Herzkreislaufstillstand. Die Nebenwirkungen am Herzen treten für gewöhnlich bei höheren Dosen auf und betreffen sowohl Überleitungsstörungen als auch Kontraktilitätsstörungen. In Versuchen mit gesunden Probanden treten die ersten ZNS-Symptome in der Regel auf, bevor klinisch relevante Arrhythmien oder hämodynamische Veränderungen beobachtet werden können. Die noch tolerierte intravenöse Dosis bei gesunden Probanden betrug für Bupivacain im Mittel 99 mg, für Ropivacain 124 mg, wobei die interindividuelle Variabilität hoch ist. [86] In verschiedenen tierexperimentellen Studien war die Krampfschwellendosis von Ropivacain durchgehend niedriger als die von Bupivacain. Die zentralnervöse Toxizität von Ropivacain und Bupivacain ist in der Regel gut reversibel. [39, 82]

Die kardiotoxischen Nebenwirkungen von Bupivacain unterscheiden sich von denjenigen anderer Lokalanästhetika durch ihr früheres Auftreten. Bereits vor dem Erreichen einer konvulsiven Dosis können ventrikuläre Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern auftreten. [68] Die Entwicklung der chiralen Lokalanästhetika war eine Reaktion auf Herzkreislaufstillstände nach versehentlicher intravenöser Injektion von racemischem Bupivacain, einer seltenen, aber dramatischen Komplikation der Regionalanästhesie. [4, 67] Da die Techniken der Regionalanästhesie auch in Hinsicht auf die postoperative Schmerztherapie immer häufiger eingesetzt werden, gewinnen solche seltenen Nebenwirkungen an Bedeutung und geben Anlass zum vermehrten Einsatz chiraler Lokalanästhetika. Diese besitzen gegenüber den racemischen Mischungen den Vorteil, weniger toxische Nebenwirkungen zu haben.

Die tödliche Wirkung von Lokalanästhetika am Herzen beruht dabei weniger auf der kardiodepressiven Wirkung als auf elektrophysiologischen Störungen durch Reentry-Phänomene. Beide Lokalanästhetika hemmen den schnellen Einwärtsstrom von Natriumionen in die Herzmuskelzelle während der Depolarisationsphase, wodurch die Anstiegsrate des Aktionspotentials sinkt. Die gehemmte Depolarisation wiederum führt zu einer schlechteren kardialen Kontraktilität und einer Verbreiterung des QRS-Komplexes. Die QTt-Zeit (Q-Zacke bis Spitze der T-Welle) und QTe-Zeit (Q-Zacke bis Ende der T-Welle) wird verringert. Der letzte Anteil der T-Welle (QTe - QTt) wird länger. Die genannten EKG-Veränderungen, die aber noch nicht zu klinisch signifikanten Veränderungen führen, traten in einer Studie an gesunden Probanden unter kontinuierlicher Infusion von 10 mg/min Ropivacain bzw. Bupivacain auf, und waren bereits vor oder während des Auftretens von ZNS-Symptomen messbar. [59] Das kardiotoxische Potential von Ropivacain erweist sich dabei auch beim Menschen als geringer als das von Bupivacain in gleicher Dosierung.

In einer tierexperimentellen Studie mit Bupivacain, Ropivacain und Lidocain an Schweinen hatte man bereits früher nachgewiesen, dass das Verhältnis der Lokalanästhetika-Dosen, die die gleiche QRS-Verlängerung hervorrufen wie Lidocain, 15:6,7:1 beträgt (Bupivacain:Ropivacain:Lidocain), und daraus gefolgert, dass die elektrophysiologische Toxizität von Bupivacain erheblich stärker sei als die von Ropivacain [77] Tödliches Kammerflimmern trat in dieser Studie nur bei zwei von insgesamt 8 Tieren auf, beide Male

nach der intraarteriellen Injektion der Höchstdosis von 4 mg Bupivacain. Der hämodynamische Effekt von Bupivacain bzw. Ropivacain war in derselben Studie gering ausgeprägt und bestand im wesentlichen in einer Abnahme des linksventrikulären Druckanstieges in kPa / Sekunde, was zu einer Verringerung des mittleren arteriellen Blutdrucks um ca. 10% führte.

Beim gesunden Probanden treten bei intravenöser Infusion von 10 mg/min Bupivacain bzw. Ropivacain in subkonvulsiven Dosen frühe hämodynamische Veränderungen im Sinne einer Zunahme des endsystolischen Durchmessers, eine Abnahme des Schlagvolumens und der Auswurfraction und eine Zunahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks auf. Auch in dieser Studie waren die genannten Veränderungen unter Bupivacain stärker ausgeprägt als unter Ropivacain. [86] In Bezug auf die tolerierte Gesamtdosis, die hier durch das erste Auftreten von Symptomen einer schweren ZNS-Intoxikation definiert wurde, erwies sich Ropivacain in derselben Studie um mindestens 25% weniger toxisch als Bupivacain.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen Bupivacain und Ropivacain ist die Rückbildung der Toxizitäts-Symptome am Herzen. In einer Studie an Ratten konnten alle Tiere mit Herzkreislaufstillstand unter Ropivacain erfolgreich reanimiert werden. Lediglich in der Bupivacain-Gruppe kam es zu zwei tödlichen Herzkreislaufstillständen. [33] Eine frühere Studie an Hunden kam zu demselben Ergebnis. [40] Die schlechtere Wiederbelebbarkeit nach Bupivacain erklärt man sich durch das unterschiedliche Bindungsverhalten am Natrium-Kanal: Bupivacain bindet rasch am Rezeptor, dissoziiert jedoch nur langsam. Dieses Phänomen wird als „fast in - slow out“ bezeichnet und führt zu einer Akkumulation im Reizleitungssystem des Herzens. Lidocain hingegen hat ein „fast in - fast out“-Verhalten. [27] Die Dissoziations-Geschwindigkeit von Ropivacain liegt zwischen Bupivacain und Lidocain („fast in – intermediate out“). [7]

Zum besseren Verständnis der Unterschiede in der Wirkung von Bupivacain und Ropivacain am Herzen ist es erforderlich, sich noch einmal mit dem Bindungsverhalten der R- und S-Stereoisomere am Natrium-Kanal der Herzmuskelzelle zu beschäftigen. Bereits Jahre zuvor war man zu dem Schluss gekommen, dass das S-Isomer die geringere Kardiotoxizität besitzt. [1] Eine in-vitro Studie zu den Stereoisomeren von Bupivacain kam ebenfalls zu dem Schluss, dass R-Bupivacain am myokardialen Natriumkanal das potentere der beiden Isomere ist. Die Stereoselektivität beruht dabei auf der Interaktion des Lokalanästhetikums mit dem inaktivierten Natrium-Kanal. Die tonische Blockade hingegen fiel bei beiden Bupivacain-Isomeren gering aus und war nicht stereoselektiv. Auch die Rückbildung der Blockade wies keinerlei Stereoselektivität auf. [95] Für die Wirkung am Herzen ist die Wirkung am inaktivierten Natrium-Kanal entscheidend, da während der langen Plateau-Phase des kardialen Aktionspotentials das Lokalanästhetikum überwiegend auf inaktivierte Natrium-Kanäle interagiert. Im Vergleich des reinen S-Isomers von Ropivacain mit seinem R-Isomer und den jeweiligen Isomeren von Bupivacain am isolierten Schafherzen bestätigte sich für beide Lokalanästhetika eine stärkere kardiotoxische Wirkung der R-Form, die hier über die Messung der atrioventrikulären Überleitungszeit belegt wurde. [42] In einer tierexperimentellen Studien an Schafen war Levobupivacain, das S-Isomer, ebenfalls weniger kardiotoxisch als das Racemat. [47] Zusammenfassend kann gesagt werden, dass hinsichtlich der kardiotoxischen Wirkung die S-Form beider Lokalanästhetika das Distomer, also die schwächer wirksame Form, ist. Bei gleich guter lokalanästhetischer Wirkung von Racemat und S-Form [29, 30] ist die therapeutischer Breite der S-Form also größer.

Übertragen auf die Unterschiede in der Toxizität des reinen S-Isomers Ropivacain und des Racemats Bupivacain mögen diese durch eine solche Stereoselektivität zuungunsten der R-Form am Natrium-Kanal erklärt werden. In einer Studie an Ratten mit intravenösem

Bupivacain (Racemat), Levobupivacain (S-Isomer) und Ropivacain (S-Isomer) in jeweils gleicher Dosierung zeigte sich aber darüber hinaus ein Unterschied in der Toxizität von Levobupivacain und Ropivacain. [75] Aus ihren Ergebnissen folgern hier die Autoren, dass die Toxizität von Levobupivacain zwar geringer als die von Bupivacain, aber dennoch stärker als die von Ropivacain sei. Auch waren in der genannten Studie Herzkreislaufstillstände unter Ropivacain besser einer Behandlung zugänglich als unter den beiden anderen Lokalanästhetika. In der bereits oben erwähnten Studie am isolierten Schafherzen war bei gleicher Dosis die Wirkung der Isomere von Ropivacain auf AV-Überleitungszeit und Kontraktilität sehr viel geringer als die der Bupivacain-Isomere. [42] Die Autoren führen diese Unterschiede auf die physikochemischen Eigenschaften von Ropivacain, d.h. seine geringere Lipidlöslichkeit und Molekülgröße, zurück.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass bei gleicher Dosierung die Sicherheit von Ropivacain größer ist, als die von Bupivacain. Ein weiterhin umstrittener Punkt ist aber, ob angesichts der geringeren analgetischen Potenz von Ropivacain dessen therapeutische Breite tatsächlich größer ist. In einer der oben zitierten tierexperimentellen Studien wurde Ropivacain sowohl in gleicher Konzentration mit Bupivacain verglichen („äquivalente Gruppe“), als auch in einer um 50% höheren Konzentration („äquipotente Gruppe“). Auch in der zweiten Ropivacain-Gruppe war die Dosis, die zu den verschiedenen Toxizitätssymptomen führte, signifikant höher als in der Bupivacain-Gruppe. [33] Diese Feststellung muss jedoch um Untersuchungen zur tatsächlichen analgetischen Potenz ergänzt werden, um die Frage zu klären, welche Konzentrationen der beiden Lokalanästhetika unter klinischen Bedingungen als equipotent angenommen werden können.

Da auch das sicherste Lokalanästhetikum toxische Nebenwirkungen haben kann, ist letztendlich die umsichtige Handhabung entscheidend. Zur Prophylaxe von Überdosierung und versehentlicher intravasalen Injektion gehören der Einsatz einer Testdosis, wiederholte Aspirationsversuche und die fraktionierte Applikation, insbesondere bei der epiduralen Gabe. Bei niedrigen Dosierungen wie sie zur postoperativen und geburtshilflichen Analgesie eingesetzt werden, ist das Risiko einer toxischen Reaktion zudem sehr gering. Seit 1984 Bupivacain 0,75% aus der Anwendung in der geburtshilflichen Regionalanästhesie zurückgezogen wurde, sind unter Bupivacain kaum noch tödliche kardiale Zwischenfälle aufgetreten.

#### 1.1.6 Analgetische Potenz

Unterschiede in der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Ropivacain und Bupivacain wurden lange diskutiert. Mittlerweile geht man allgemein davon aus, dass Ropivacain in gleicher Dosierung eine geringere analgetische Potenz als Bupivacain besitzt. Von Akerman et al. wurde bereits für ein tierexperimentelles Modelle belegt, dass im Vergleich zu Bupivacain höhere Ropivacain-Konzentrationen eingesetzt werden müssen, um vergleichbare Blockadedauern zu erzielen. Ropivacain 0,75% und 1,0% seien jeweils mit Bupivacain 0,5% und 0,75% vergleichbar. [2] In einer kleinen Studie an gesunden Probanden, die verschiedene Dosierungen von hyperbarem Ropivacain zur Spinalanästhesie mit Bupivacain verglich, zogen die Autoren den Schluss, daß Ropivacain lediglich 50% der analgetischen Potenz von Bupivacain besitzt. [69]

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurde in weiteren klinischen Studien das Modell der minimalen lokalanästhetischen Konzentration (MLAC) verwendet. Die MLAC ist dabei definiert als diejenige Konzentration in einem Volumen von 20 ml Lokalanästhetikum, mit der sich bei 50% aller Patientinnen eine effektive Periduralanalgesie während der Wehen-Eröffnungsphase erreichen lässt (EC<sub>50</sub>). Exemplarisch für die Vorgehensweise ist im

Folgendes das Setting der ersten veröffentlichten MLAC-Studie zu Bupivacain und Ropivacain aufgeführt: Die erste Patientin jeder Gruppe erhielt eine 0,2%ige Lösung. Jede weitere Patientin erhielt eine um 0,01% höher oder niedriger konzentrierte Lösung, je nachdem, ob ihre Vorgängerin einen VAS-Wert von  $\leq 10$  mm (d.h., die vorhergehende Konzentration war effektiv) oder  $> 10$  mm (ineffektiv) während der Wehen angegeben hatte. Daraus ergibt sich eine schrittweise Zuweisung von höheren oder niedrigeren Konzentrationen, aus denen sich die gesuchte MLAC ermitteln lässt. In dieser ersten Studie wurde die MLAC von Bupivacain mit 0,93 mg/ml angegeben, die von Ropivacain mit 1,56 mg/ml [24], in einer weiteren Studie die MLAC von Bupivacain mit 0,67 mg/ml, die von Ropivacain mit 1,11 mg/ml. [76] In beiden Studien kam man anhand der Konzentrations-Wirkungskurven zu dem Schluss, dass Ropivacain zur Periduralanästhesie bei der Entbindung lediglich 60% der analgetischen Potenz von Bupivacain besitzt.

Trägt man die kumulative Wirkung beider Lokalanästhetika gegen die Konzentration auf, ergibt sich eine sigmoide Konzentrations-Wirkungskurve. Mit der  $EC_{50}$  wird per definitionem bei 50% aller Patienten eine effektive Analgesie erreicht. Im klinischen Alltag sind für den erwünschten therapeutischen Effekt jedoch Konzentrationen ab  $EC_{95}$  und höher von Bedeutung. Mit diesen üblicherweise verwendeten, wesentlich höheren Konzentrationen befindet man sich im abgeflachten, oberen Teil der Dosis-Wirkungs-Kurve, Unterschiede in der Potenz, auch bezüglich unerwünschter Wirkungen, fallen daher vermutlich kleiner aus, als diejenigen, die in den MLAC-Studien nachgewiesen wurden. Beide Autoren stellen in Frage, ob angesichts der um 40% geringeren Potenz von Ropivacain dessen geringere Toxizität klinisch ins Gewicht fällt. Sowohl Unterschiede in der Toxizität als auch bezüglich der motorischen Blockade, die in vielen klinischen Studien festgestellt wurden, müssen vor diesem Hintergrund neu betrachtet werden, da sie meist Bupivacain und Ropivacain in gleicher oder nur geringfügig höherer Ropivacain-Konzentration vergleichen. [15, 103] In der Studie von Capogna müsste jedoch die Konzentration von Ropivacain um 68% höher gewählt werden, als die von Bupivacain, um äquianalgetisch zu wirken. [24] Da die tolerierte Ropivacain-Dosis bis zum Auftreten erster Symptome einer zentralnervösen Toxizität lediglich um 12-25% höher ist [59, 86], spielt im klinischen Alltag die geringere Toxizität von Ropivacain vermutlich kaum eine Rolle.

Ob sich die Ergebnisse der MLAC-Studien unverändert auf andere klinische Situationen übertragen lassen, ist jedoch fraglich. In beiden Studien wurde das Lokalanästhetikum als einmaliger Bolus appliziert. Die klinisch relevantere  $EC_{95}$  wurde lediglich aus den Ergebnissen errechnet, und nicht gemessen. Die Bedingungen für eine gute Analgesie zur Entbindung lassen sich nicht mit denen für eine intraoperative Anästhesie und postoperative Analgesie gleichsetzen. Exakte Erkenntnisse über die analgetische Potenz beider Lokalanästhetika stehen also noch aus.

Interessanterweise wurde in einer späteren MLAC-Studie zum Vergleich von Ropivacain und Levobupivacain die  $EC_{50}$  von Ropivacain mit 0,092%, die von Levobupivacain mit 0,077% angegeben. Auch das reine S-Isomer von Bupivacain ist also im Vergleich zu Ropivacain um 19% stärker analgetisch wirksam. [11] Mit Levobupivacain als weniger toxischem S-Isomer kommt also eine interessante Alternative zu Bupivacain und Ropivacain auf den Markt.

## 1.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Bei großen Baueingriffen sind mittlere bis starke Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen (PONV) sowie verringerte Darmmotilität zu erwarten. [51, 80] Wird die ohnehin in der postoperativen Phase eingeschränkte Mobilität der Patienten durch starke Schmerzen verschlechtert, steigt das Risiko für weitere Komplikationen wie thromboembolische Ereignisse, pulmonale Infekte und Muskelabbau. In liegender Stellung ist außerdem die postoperativ bestehende Hypoxie stärker und erhöht dadurch das Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse und Wundheilungsstörungen. Auch die postoperative Stressreaktion wird durch Schmerzen getriggert. Eine optimale intra- und postoperative Analgesie ist daher von großer Wichtigkeit, um den Genesungsprozess zu beschleunigen. [55] Um die Darmmotilität nicht noch weiter zu beeinträchtigen, ist es wünschenswert, sowohl in der intra- als auch in der postoperativen Schmerztherapie Opioide einzusparen. Auch hinsichtlich des postoperativen Erbrechens ist eine balancierte Schmerztherapie mit wenig Opioiden sinnvoll. Bereits der Einsatz von Paracetamol oder anderen nicht-steroidalen Analgetika wirkt dabei Opioid-einsparend. [28] Die Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika ist ein weiteres Verfahren, mit dem sich erfolgreich postoperative Schmerzen verringern lassen und der Opioid-Verbrauch reduziert werden kann. [14, 49] Regionalanästhetische Verfahren können sowohl intraoperativ zusätzlich zur Allgemeinanästhesie als auch zur postoperativen Analgesie eingesetzt werden. Eine solche multimodale, bedarfsangepasste Vorgehensweise hat unumstrittene Vorteile und verbessert die Rehabilitation nach großen operativen Eingriffen. [18]

90 % unserer Studienpatientinnen wurden mit der Diagnose eines Malignoms der Operation zugeführt. Bei den diagnostizierten Malignomen handelte es sich überwiegend um Zervix-, Endometrium- und Ovarial-Karzinome. Bei den malignen Erkrankungen im Unterbauch unterscheidet sich je nach betroffenem Organ die Wahl der diagnostischen und therapeutischen Verfahren sehr stark. Oft kann erst mit einer Operation Klarheit über die Dignität und die Ausbreitung des Tumors gewonnen werden. Sowohl die dem Tumor-Staging dienenden Operationen als auch die Tumor-Entfernung oder -Reduktion selbst sind bei den Malignomen der Unterbauchorgane ausgedehnte Eingriffe mit großem Operationsfeld und langer Operationszeit. Viele Patientinnen klagen nach einer abdominellen Hysterektomie über erhebliche Schmerzen und VAS-Werte zwischen 40 und 60 mm innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation sind nicht ungewöhnlich. [51, 60] Daher bot sich bei unseren Patientinnen die Kombination aus Allgemein- und Regionalanästhesie an, um während der Operation den Verbrauch an Inhalations- und intravenösen Anästhetika, Analgetika und Muskelrelaxanzien zu reduzieren, und um im postoperativen Verlauf eine bessere Schmerztherapie zu gewährleisten.

## 1.3 Periduralanästhesie

### 1.3.1 Technik der Periduralanästhesie

Bei Operationen im Bereich des Abdomens ist die Periduralanästhesie das geeignete regionale Verfahren. Bei der Periduralanästhesie wird im Unterschied zur Spinalanästhesie das Lokalanästhetikum nicht in den Subarachnoidalraum, sondern in den Raum außerhalb der Dura mater, der nach außen hin von den Bändern und Knochen der Wirbelsäule begrenzt wird, injiziert.

Der Periduralraum hat je nach Höhe des gewählten Zwischenwirbelraumes eine Tiefe von 3-6 mm, wobei der Durchmesser nach lateral hin abnimmt. Den größten Durchmesser findet man auf Höhe der lumbalen Segmente in der Mittellinie. Daher wird der Zwischenwirbelraum L2 / L3 und L3 / L4 bevorzugt zur Durchführung der Periduralanästhesie gewählt. Hinzu kommen noch die nahezu horizontale Ausrichtung der Dornfortsätze in den lumbalen Wirbelsäulensegmenten und die Tatsache, dass der Rückenmarkskonus bei den meisten Menschen auf der Höhe des zweiten Lendenwirbelkörpers endet.

Bei der Periduralanästhesie muss eine weitaus höhere Menge an Lokalanästhetikum verwendet werden als bei der Spinalanästhesie, da das Lokalanästhetikum durch die Dura hindurch diffundieren muss, um die Nervenwurzeln zu erreichen. Das Lokalanästhetikum breitet sich sowohl in horizontaler als auch in longitudinaler Richtung entlang der Wirbelsäule aus, ein Teil gelangt entlang der Nervenwurzeln in den Subarachnoidalraum, ein Teil fließt über die Foramina intervertebralia ab. Auf Ausbreitung und Dauer der Periduralanästhesie nehmen außer Volumen, Konzentration und Dosis des Lokalanästhetikums auch noch zahlreiche andere Faktoren wie Injektionsort, Injektionsgeschwindigkeit, Alter, Größe und Gewicht des Patienten sowie durchblutungsverändernde Faktoren wie Diabetes, Arteriosklerose und Schwangerschaft Einfluss. [61]

Die verschiedenen Fasern der Nervenwurzeln werden unterschiedlich schnell durch das Lokalanästhetikum blockiert (siehe weiter oben). Klinisch bedeutsam ist die frühe Blockade der Sympathikusfasern, anschließend werden die sensiblen, zuletzt die motorischen Fasern blockiert. Bei der Periduralanästhesie ergibt sich dadurch die Möglichkeit einer differenzierten Blockade sensibler und motorischer Funktionen. Durch den Einsatz von epiduralen Opiaten kann zudem noch gezielt die analgetische Wirkung verstärkt werden. Durch die kombinierte sensible und motorische Blockade lassen sich häufig bereits mit einer Periduralanästhesie alleine suffiziente Operationsbedingungen erreichen. [74] Die sensible Blockade reduziert den segmentalen Input von Schmerzreizen, die motorische Blockade die Möglichkeit reflektorischer Muskelkontraktionen. Durch diese epidurale Reizabschirmung lässt sich beim gemeinsamen Einsatz von Allgemeinanästhesie und Periduralanästhesie der intraoperative Verbrauch an Schmerzmitteln und Muskelrelaxanzien wesentlich verringern.

Ein weiterer Vorteil der Periduralanästhesie ist die Möglichkeit der Aufrechterhaltung der Periduralanästhesie mittels eines in den Periduralraum eingeführten Katheters. Die Punktionsstelle kann frei gewählt werden, der Katheter kann über einen thorakalen ebenso wie über einen lumbalen Zugang eingeführt werden, idealerweise in der Mitte des zu analgesierenden Gebietes. Bevorzugt wird aus den oben schon erwähnten Gründen der lumbale Zugang. Für eine gute Analgesiequalität ist allerdings die Wahl der richtigen Punktionshöhe durchaus von Bedeutung. Bei unseren Patientinnen haben wir uns wegen der besseren Zugangsmöglichkeit und geringeren Verfahrensrisiken für den lumbalen Zugang entschieden. Das Ziel postoperativer Schmerztherapie ist es, für das subjektive Wohlbefinden der Patienten zu sorgen, die autonomen und somatischen Antworten auf Schmerzreize zu vermindern, eine frühe Mobilisation zu erlauben und auch alle weiteren Funktionen möglichst schnell wieder herzustellen. Die Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika bietet eine wirksame Methode gegen postoperative Schmerzen, vorausgesetzt, die Ausdehnung des anästhesierten Areals und die Qualität der Analgesie werden der Situation angepasst. [56]

### 1.3.2 Systemische Wirkung der Periduralanästhesie

Es gibt experimentelle und klinische Hinweise dafür, dass die Periduralanästhesie außer einer Schmerzreduktion auch günstige Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf hat. Die Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika bietet gegenüber intravenös oder inhalativ verabreichten Pharmaka nicht nur den Vorteil der Kombination einer afferenten Reizabschirmung und efferenten Blockade, z.B. von sympathischen Fasern, sondern scheint ebenfalls erwünschte pharmakologische Auswirkung zu haben. In einer Übersichtsarbeit werden positive Auswirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion, die Gerinnung, die Lungenfunktion, den Magen-Darm-Trakt und die postoperative Stressreaktion postuliert. [63] Einige Effekte sind noch schlecht belegt und erlauben keine endgültige Aussage oder beziehen sich auf die thorakale Periduralanästhesie.

Speziell die lumbale Periduralanästhesie scheint bei orthopädischen und gefäßchirurgischen Operationen an der unteren Extremität einen gewissen Schutz vor thromboembolischen Komplikationen zu bieten. Bei Patienten nach Hüft-TEP traten in der Gruppe, die unter Periduralanästhesie operiert worden war und postoperativ epidurales Bupivacain und Epinephrin erhalten hatte, signifikant weniger tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien auf, als in der Kontrollgruppe, die in Vollnarkose operiert worden war und postoperativ mit systemischen Analgetika therapiert wurde. [70]

Beim Vergleich postoperative Periduralanästhesie (EPI) vs. intravenöser Analgesie nach Bedarf bei Patienten mit Arteriosklerose nach peripheren Gefäß-Operationen war die bei diesen Patienten postoperativ bestehende Hyperkoagulabilität in der EPI-Gruppe signifikant niedriger, ebenso die Rate an thromboembolischen Komplikationen sowie die Dauer des Intensiv-Aufenthalts. [92] Eine weitere Studie bei Gefäßpatienten stellte in der EPI-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate an Nachoperationen wegen Verschlüssen der Gefäßprothese fest. [26] Gerade bei Patienten mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen scheint die Periduralanästhesie also besondere Vorteile zu bieten.

Der Darm wird durch die Blockade der sympathischen Fasern klein und kontrahiert. Mehrere klinische Studien berichten übereinstimmend, dass die Häufigkeit eines paralytischen Ileus im postoperativen Verlauf durch eine Periduralanästhesie geringer ist. Eine Meta-Analyse kam zu dem Schluss, daß es unter einer Periduralanästhesie mit Lokalanästhetika bei gleich guter Analgesie-Qualität zu einer rascheren Wiederherstellung der Darmtätigkeit als bei Anwendung von epiduralen oder intravenösen Opioiden alleine kommt. [52] Die Darmfunktion nach abdominalen Eingriffen an über 70-jährigen war unter einer Periduralanästhesie mit Bupivacain und Sufentanil im Vergleich zur PCA mit Morphin ebenfalls signifikant schneller wiederhergestellt. Als Nebeneffekt hatte die Periduralanästhesie außerdem weniger negative Auswirkungen auf die kognitive Funktion. [66] In einer Studie mit Patientinnen nach abdominaler Hysterektomie konnte mit epiduralem Bupivacain eine bessere Analgesie und eine schnellere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit erreicht werden, als mit epiduralem Morphin. [90] In einer weiteren Studie wurde in derjenigen Gruppe, die eine postoperative Periduralanästhesie mit Bupivacain erhalten hatte, eine Reduktion der zusätzlichen intravenösen Opioid-Dosis, der Schmerzen in Ruhe und beim Husten sowie der Zeit bis zum ersten Flatus beobachtet. Die Vergleichsgruppen hatten nach der Vollnarkose nicht-steroidale Analgetika zur postoperativen Schmerztherapie oder zusätzlich zur Vollnarkose eine intraoperative Periduralanästhesie mit Lidocain erhalten. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden jedoch nicht, weder bei der Häufigkeit postoperativen Erbrechens, noch bei der Zeit bis zum ersten Stuhlgang, der Mobilisation und der Zeit bis zur Entlassung. Letzteres Ergebnis spiegelt die aktuelle Datenlage insofern wieder, als immer noch

Unklarheit über die Größenordnung der Auswirkungen einer intra- oder postoperativen Periduralanästhesie auf den postoperativen Verlauf besteht. [50]

Durch die Abschirmung des zentralen Nervensystems vor nozizeptiven Signalen und die Unterdrückung der sympathischen Reflexreaktionen vermindert die Periduralanästhesie die postoperative Stressreaktion. Verschiedene Studien zu diesem Thema haben einen Zusammenhang zwischen Stressreaktion und postoperativer Morbidität beobachtet. In einer Studie an ASA-3-Patienten war in der Gruppe, die eine Periduralanästhesie erhalten hatte, sowohl die Gesamtrate an postoperativen Komplikationen, als auch die Rate an kardiovaskulären Komplikationen und die Infektrate niedriger als in der Vergleichsgruppe ohne Periduralanästhesie. In dieser Gruppe war außerdem die Cortisol-Ausscheidung im Urin signifikant niedriger. [100]

Mit der Periduralanästhesie lässt sich unumstritten sowohl eine gute intraoperative Anästhesie als auch eine gute postoperative Analgesie erreichen. Es gibt Hinweise auf weitere systemische Auswirkungen der Periduralanästhesie, die positiv für den postoperativen Verlauf sein könnten. Ob dafür allerdings die intra- oder lediglich die postoperative Applikation von Lokalanästhetika verantwortlich ist, und ob Lokalanästhetika alleine oder in Kombination mit epiduralen Opioiden den besseren Effekt haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Das Problem der nicht völlig zu vermeidenden motorischen Blockade in der postoperativen Phase kann allerdings durch die Kombination von epiduralen Opioiden mit Lokalanästhetika verringert werden.

### 1.3.3 Risiken und Komplikationen der Periduralanästhesie

Die Periduralanästhesie als Verfahren birgt verschieden Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen. Die erste Gruppe der Komplikationen betrifft die Punktionstechnik. Bei der Einführung des Periduralkatheters kann versehentlich die Dura punktiert werden. Die Häufigkeit einer Dura-Punktion beträgt in der Literatur zwischen 0,16 und 1,3%. [63] Die Dura-Punktion kann in bis zu 86% der Fälle Kopfschmerzen hervorrufen. Bei der versehentlichen Dura-Perforation besteht des Weiteren die Gefahr einer subduralen Injektion von Lokalanästhetikum und daraus folgend einer relativen Überdosierung von Lokalanästhetikum und einer totalen Spinalanästhesie. Durch die Einführung der Nadel oder des Katheters können Parästhesien und in seltenen Fällen Nervenreizungen ausgelöst werden. Diese Komplikationen sind in den meisten Fällen gut reversibel. In 3-12% aller Fälle wird mit dem Periduralkatheter versehentlich eine Vene punktiert, mit dem Risiko einer unbemerkten intravasalen Injektion des Lokalanästhetikums oder eines epiduralen Hämatoms. Symptomatische epidurale Hämatome sind jedoch äußerst selten und spielen als Komplikation vor allem bei Patienten mit schlechtem Gerinnungsstatus eine Rolle.

Die zweite Gruppe der Komplikationen betrifft die pharmakologische Wirkung des Lokalanästhetikums. Durch die Blockade präganglionärer sympathischer Fasern kommt es zu multiplen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Die lumbale Periduralanästhesie geht dabei mit einer Vasodilatation einher, die zu einem venösen Pooling in den unteren Extremitäten, einer Abnahme des venösen Rückstroms und damit einer relativen Hypovolämie und einem Blutdruckabfall einhergeht. In diesem Kontext ist auch der Abfall der Körpertemperatur während der Dauer der Periduralanästhesie zu sehen. Durch das Lokalanästhetikum selbst kann es auch wenige Minuten nach der Injektion zu einem Muskelzittern kommen, dessen Ursachen unbekannt sind. [61] Bei intravasaler Injektion können die oben beschriebenen zentralnervösen und kardiovaskulären Toxizitäts-Symptome auftreten.

Bei den in der postoperativen Schmerztherapie verwendeten niedrigen Konzentrationen treten als Nebenwirkungen motorische und autonome Blockade auf. Die Blockade autonomer Fasern kann zur Blasenfunktionsstörungen im Sinne eines Harnverhaltes führen. Die motorische Blockade beeinträchtigt die Mobilisation und kann, wie weiter unten aufgeführt, durch die Wahl der adäquaten Konzentration und eine Kombination mit Opioiden reduziert werden.

## 2 Methodik

Die Datenerfassung erstreckte sich von August 1997 bis September 1999. Die Patientengruppe bestand aus Patientinnen der Ersten Frauenklinik der LMU München, die sich (in der Mehrheit wegen onkologischer Diagnosen) während dieses Zeitraumes einer ausgedehnten Unterbauchoperation unterziehen mussten. Allen Patientinnen, bei denen keine Kontraindikationen für die Periduralanästhesie oder Allergien gegen die eingesetzten Lokalanästhetika vorlagen, wurde die Kombination von Periduralanästhesie und Intubationsnarkose zur peri- und postoperativen Schmerztherapie im üblichen anästhesiologischen Aufklärungsgespräch angeboten. 105 Patientinnen konnten, nachdem sie ihre schriftliche Einwilligung gegeben hatten, in die Studien aufgenommen werden.

Die Patientinnen wurden in eine Ropivacain- und eine Bupivacain-Gruppe aufgeteilt, die Zuteilung erfolgte randomisiert. Die Bupivacain-Gruppe umfasste 48 Patientinnen, die Ropivacain-Gruppe 57 Patientinnen. Für das Anlegen der Periduralanästhesie und das Aufrechterhalten der Analgesie während der Operationszeit wurde Bupivacain 0,5% bzw. Ropivacain 1% eingesetzt. Für die postoperative Regionalanästhesie wurde Bupivacain 0,125% beziehungsweise Ropivacain 0,2% verwendet.

### 2.1 Präoperative Phase

Alle Patientinnen erhielten zur Prämedikation Midazolam 0,1 mg/kg p.o. (als Tablette mit 3,75 bzw. 7,5 mg). Im Einleitungsraum wurden sie an Monitore zur Überwachung von EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung angeschlossen und bekamen einen peripheren venösen Zugang gelegt, über den zunächst eine Infusion mit Vollelektrolytlösung zugeführt wurde.

Blutdruck und Sauerstoffsättigung wurden vor Beginn der Regionalanästhesie, nach Erhalt der Testdosis, nach Erhalt der Initialdosis, 10 Minuten nach der Initialdosis, unmittelbar vor und nach der Intubation, 10 Minuten nach der Intubation sowie unmittelbar nach dem Hautschnitt dokumentiert.

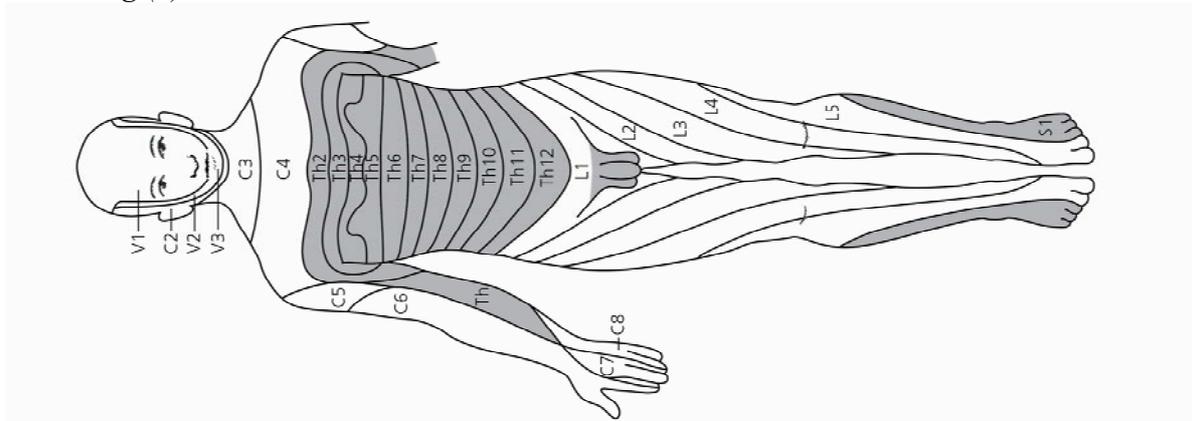
Die Periduralanästhesie wurde in sitzender Position durchgeführt. Der Bereich über der Lendenwirbelsäule wurde großflächig desinfiziert und die Umgebung mit einem sterilen Tuch abgedeckt. Zunächst wurde durch Aufsuchen beider Beckenkämme der Dornfortsatz des 4. Lendenwirbelkörpers bestimmt. Die Punktionsstelle (der Zwischenraum von 2. und 3. oder 3. und 4. Lendenwirbelkörper) wurde markiert. An der Punktionsstelle wurde mit Mepivacain 1% eine Hautquaddel gesetzt und interspinal infiltriert. Über den medialen Zugangsweg wurde eine 18-G-Periduralkanüle eingeführt und mit der Loss-of-resistance-Technik unter Verwendung einer Kunststoffspritze mit Natrium-Chlorid-Lösung in den Periduralraum vorgeschoben. Für die kontinuierliche Periduralanästhesie und zur postoperativen Schmerztherapie wurde ein mit Lidocain 2% gespülter 20-G-Kunststoffkatheter durch die Kanüle vorgeschoben und 3-5 cm weit in kranialer Richtung im Periduralraum platziert. Mit einer leeren, auf den Katheter aufgesetzten 2-ml-Spritze wurde aspiriert, um eine intravenöse Lage des Katheters auszuschließen und nochmals die Lage im Periduralraum zu überprüfen.

Lag der Katheter sicher im Periduralraum, wurden 2 ml Lidocain 2% (40 mg) als Testdosis injiziert. Der Katheter wurde steril abgedeckt und auf der Haut fixiert. Ein mit dem jeweiligen Lokalanästhetikum gefüllter Bakterienfilter wurde aufgesetzt und die Patientinnen in Rückenlage gelagert. Nach 10 Minuten wurde die Patientin in Bezug auf Sensibilitätsverluste und Paresen in den Beinen getestet. Waren keine Zeichen einer spinalen

Blockade vorhanden, wurde nach erneuter Aspiration die Initialdosis von 10 ml Lokalanästhetikum (in der RoG 100 mg Ropivacain, in der BuG 50 mg Bupivacain) injiziert. In Abständen von fünf Minuten vom Zeitpunkt der Initialdosis an erfolgte nun die Austestung von Sensibilität und Motorik.

Zur Sensibilitätstestung wurde den Patientinnen kurz ein Fläschchen mit gefrorener Kochsalzlösung an die Haut gehalten. Im Vergleich mit einem von der Periduralanästhesie nicht betroffenen Körperteil (Schulter, Oberarm) und im Seitenvergleich gaben die Patientinnen an, ob sie das Fläschchen als kalt empfanden. Anhand des unten abgebildeten Schemas wurden die bereits betäubten Dermatome identifiziert und im Fragebogen dokumentiert.

Abbildung (3)



Der Grad der motorischen Blockade wurde nach folgendem Schema getestet:

*Skala nach Bromage [20]*

Grad 0 -	Heben des Oberschenkels von der Unterlage möglich, Knie beugen möglich, Fuß bewegen möglich (keine motorische Blockade)
Grad 1 -	Heben des Oberschenkels von der Unterlage nicht mehr möglich, Knie beugen und Fuß bewegen noch möglich
Grad 2 -	Oberschenkel heben und Knie beugen nicht mehr möglich, Fuß bewegen noch möglich
Grad 3 -	weder Oberschenkel, noch Knie, noch Fuß können bewegt werden (komplette motorische Blockade)

10 Minuten nach Gabe der Initialdosis erfolgte die zweite Lokalanästhetika-Dosis. Je nach Ausbreitung der sensiblen und motorischen Blockade erhielten die Patienten 3-5 ml Lokalanästhetikum, d.h. in der RoG 30-50 mg Ropivacain, in der BuG 15-25 mg Bupivacain. Zusätzlich wurden mit der zweiten Lokalanästhetika-Dosis 10µg Sufentanil in den Periduralkatheter injiziert. Die Patientinnen erhielten im Rahmen der Studie keine weiteren Opiate epidural, um die Effektivität der für die Periduralanästhesie verwendeten Lokalanästhetika in Hinblick auf die postoperative Schmerztherapie besser beurteilen zu können. War nach weiteren 10 Minuten der Sensibilitätsverlust noch nicht bis zum Dermatome Th 9 fortgeschritten, beziehungsweise noch nicht das für die geplante Operation erwünschte Anästhesieniveau erreicht, erfolgte eine dritte Lokalanästhetika-Dosis von 3-5 ml. Die präoperativ maximal mögliche Lokalanästhetikum-Dosis betrug in der RoG 200 mg, in der BuG 100 mg.

Im Anschluss an die Testphase wurde eine Allgemeinanästhesie eingeleitet. Alle Patientinnen erhielten eine Intubationsnarkose, die als balancierte Anästhesie durchgeführt wurde. Zur intravenösen Narkoseeinleitung wurde das Barbiturat Thiopental in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, das Muskelrelaxans Vecuronium (0,1 mg / kg KG) und das Opiat Sufentanil (2 µg / kg KG).

Wegen der zu erwartenden langen Operationszeiten wurden die Patientinnen mit einem zentralen Venenkatheter, einer intraarteriellen Blutdruck-Mess-Sonde und einem Blasenkateter versorgt.

## **2.2 Intraoperative Phase**

Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde Sevofluran und Lachgas verwendet. Die Konzentration des einfachen MAC-Wertes von Sevofluran wurde nicht überschritten. Die Patientinnen wurden im IPPV-Modus bei Normokapnie beatmet. Das intraoperative Patientenmonitoring umfasste EKG, nicht-invasive und invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Kapnometrie, Analyse der arteriellen Blutgase und Bilanzierung der Volumenein- und ausfuhr.

Wenn klinisch eindeutige Zeichen einer nicht ausreichenden Analgesie im Sinne eines Blutdruck- oder Herzfrequenzanstieges vorhanden waren, wurde zunächst versucht, die Blockade mittels einer Nachinjektion des Lokalanästhetikums zu komplettieren. Die Nachinjektion erfolgte mit 5-10 ml Lokalanästhetikum. Erst wenn die Lokalanästhetikawirkung nicht ausreichte, wurde zusätzlich Sufentanil intravenös appliziert. Um die Wirkung der intraoperativen Periduralanästhesie zu vergleichen, wurden folgende Parameter ausgewertet: Anzahl der Nachinjektionen des Lokalanästhetikums, gesamter intraoperativer Lokalanästhetika-, Opiat- und Relaxanzienverbrauch, die Häufigkeit der Verwendung von Cholinesterase-Hemmern zur Antagonisierung der Relaxanswirkung bei der Narkose-Ausleitung, sowie Blutdruck- und Sauerstoffsättigungswerte unmittelbar nach dem Hautschnitt.

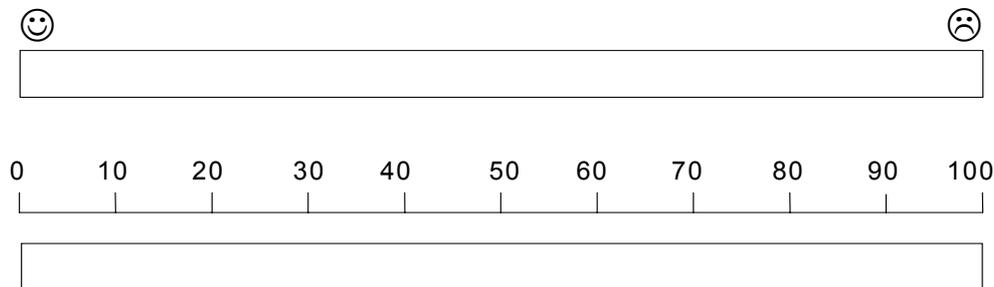
## **2.3 Postoperative Phase**

Alle Patientinnen wurden wegen der zeitaufwendigen Operationen und der dadurch bedingten langen Narkosezeit mindestens bis zum ersten Morgen nach der Operation auf der Intensivstation überwacht. Nach der Ankunft aus dem Operationssaal erfolgte eine erste Beurteilung der Wirkung der Periduralanästhesie vor einer erneuten Bestückung des Periduralkatheters 30 Minuten nach der Extubation beziehungsweise sobald die Patientinnen ausreichend kooperativ waren. In der postoperativen Phase wurde der Grad der sensiblen und motorischen Blockade nach demselben Schema wie in der präoperativen Phase getestet.

Zusätzlich wurden den Patientinnen Fragen zu den Parametern Schmerz, Angst, Übelkeit und Stimmung gestellt. Zu diesen vier Parametern wurden anhand von visuellen Analog-Skalen von den Patientinnen Einschätzungen vorgenommen. Dazu zeigte der Untersucher den Patientinnen 100 mm lange visuelle Analog-Skalen. Der Beginn der Skala entsprach dabei, einem völlig schmerzfreien Zustand, beziehungsweise einem angstfreien Zustand, einem Zustand ohne Übelkeit oder der bestmöglichen Stimmung. Das Ende der Skala bedeutete dementsprechend einen Zustand stärkster Schmerzen, Angst, Übelkeit oder schlechtester Stimmung. Ihre subjektive Einschätzung gaben die Patientinnen an, indem sie einen Schieber zwischen diesen zwei Extremen platzierten. Auf der Rückseite der Skala befand sich für die Patientinnen nicht sichtbar eine Einteilung von 0 bis 100 mm. 0 mm stand für keinen

Schmerz, Angst oder Übelkeit, oder die bestmögliche Stimmung, 100 mm für die stärksten vorstellbaren Schmerzen, Angst, Erbrechen oder die schlechteste Stimmung.

Abbildung (4): Vorder- und Rückseite der verwendeten visuellen Analog-Skala.



Nach dieser ersten Befragung wurde die postoperative Schmerztherapie über den Periduralkatheter begonnen. Zuerst wurde ein Bolus von 5-10 ml des Lokalanästhetikums verabreicht, was in der RoG einer Menge von 10-20 mg Ropivacain entspricht, in der BuG von 6,25-12,5 mg. Dann wurde ein Perfusor mit Lokalanästhetikum an den Periduralkatheter angeschlossen und mit einer Anfangsinfusionsrate von 6 ml/h gestartet, die je nach klinischen Erfordernissen von 0 bis 14 ml/h variiert werden konnte. Weitere Dosen von Piritramid konnten appliziert werden, wenn die Maximalmenge von 14 ml/h Lokalanästhetikum nicht zu einer subjektiv ausreichenden Analgesie führte. Angestrebt waren VAS-Werte unter 40 mm.

Die Befragung nach dem oben geschilderten Schema wurden zu einem Zeitpunkt 6 Stunden nach Extubation und zu einem weiteren Zeitpunkt 16-20 Stunden nach Extubation wiederholt. Zu den drei Messpunkten wurden ebenfalls der Blutdruck, die Perfusoreinstellung, die seit der Extubation verbrauchte Lokalanästhetikum-Menge, eine eventuelle Katecholamintherapie und alle zusätzlich verabreichten Analgetika dokumentiert. Da alle Patientinnen auf Grund der Art der Operation bereits präoperativ einen Blasenkatheter gelegt bekamen, konnte die Inzidenz von Harnverhalt unter der Periduralanästhesie nicht dokumentiert werden. In der Regel wurden die Patientinnen am Vormittag nach der Operation auf die Normalstation zurückverlegt.

## 2.4 Statistik

Die Daten wurden mit dem Tabellen-Programm Excel von Microsoft, Version 1997, erfasst. Zur statistischen Auswertung erfolgte die Umwandlung in eine SPSS-Datenbank. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die Variablen, die mittels einer deskriptiven Statistik erfasst werden konnten, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Häufigkeiten, zum Beispiel für das Auftreten einer motorischen Blockade in den beiden Gruppen, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. bei kleinen Fallzahlen (<5) mit dem Fisher's Exact Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Ein P-Wert < 0,05 wurde für alle Tests als statistisch signifikant angenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten und Basisstatistik

Von den 105 untersuchten Patientinnen wurden 48 der Bupivacain-Gruppe zugeteilt, 57 der Ropivacain-Gruppe. In Abhängigkeit von der Diagnose der Patientinnen ergaben sich bei der Operationsdauer Werte zwischen 70 und 715 Minuten.

Bei 95 Patientinnen bestand ein maligner Befund. 10 Patientinnen wurden wegen eines benignen Tumors operiert. 41 der Patientinnen hatten ein Cervix-Karzinom, davon wiederum 30 in einer Stadienausprägung, in der eine Operation nach Wertheim durchgeführt wurde. Weitere 11 Patientinnen mit der Diagnose „Cervix-Karzinom“ litten an einem Rezidiv oder der Tumor war bereits in einem so fortgeschrittenen Stadium, daß die Operation weiter ausgedehnt werden musste. Bei 41 Patientinnen lag ein Ovarial-Karzinom vor, bei diesen 41 Patientinnen wurde eine Explorativlaparatomie durchgeführt.

Um eine Vergleichbarkeit der beiden Patientinnengruppen gewährleisten zu können, wurden die Parameter Alter, Gewicht, Größe und Operationsdauer verglichen. Bei keinem der vier Parameter ergab sich ein signifikanter Unterschied, die beiden Gruppen können somit als vergleichbar angenommen werden. Insbesondere bei der Operationsdauer, einem Parameter, der als Indikator für die Schwere der Operation und damit für die intra- und postoperativ zu erwartenden Schmerzen gelten kann, ergab sich kein signifikanter Unterschied.

*Tabelle (1): Demographische Daten (MW  $\pm$ SD)*

	Anzahl der Patientinnen n	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Operationsdauer (min)
BuG	48	53,9 $\pm$ 12,2	73,0 $\pm$ 19,3	164,9 $\pm$ 5,9	262,1 $\pm$ 120,9
RoG	57	54,6 $\pm$ 14,7	72,0 $\pm$ 12,7	164,8 $\pm$ 5,3	245,9 $\pm$ 119,2

#### 3.2 Präoperative Phase

##### 3.2.1 Sensibilität

Die durchschnittliche Anzahl der zu den sechs Testzeitpunkten blockierten Dermatome geht aus Tabelle (2) hervor. Die Dermatome der linken und rechten Körperseite wurden jeweils getrennt gezählt. Es ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Bupivacain- und der Ropivacain-Gruppe. Nach 30 Minuten hatte das Niveau des Sensibilitätsverlustes bei 89,6% der Patientinnen in der BuG und bei 87,7% der Patientinnen in der RoG das Dermatome Th 8 (Rippenbogen) erreicht. Die obere Ausdehnung der sensiblen Blockade erreichte in beiden Gruppen bei 50% aller Patienten Th4. Dieses Blockade-Niveau wurde als ausreichend für die Operation erachtet. Bei keiner der Patientinnen fielen sogenannte „spared segments“ auf, die durch eine verzögerte Blockade der dickeren Nervenwurzeln L5 und S1 zustande kommen können.

Abbildung (5)

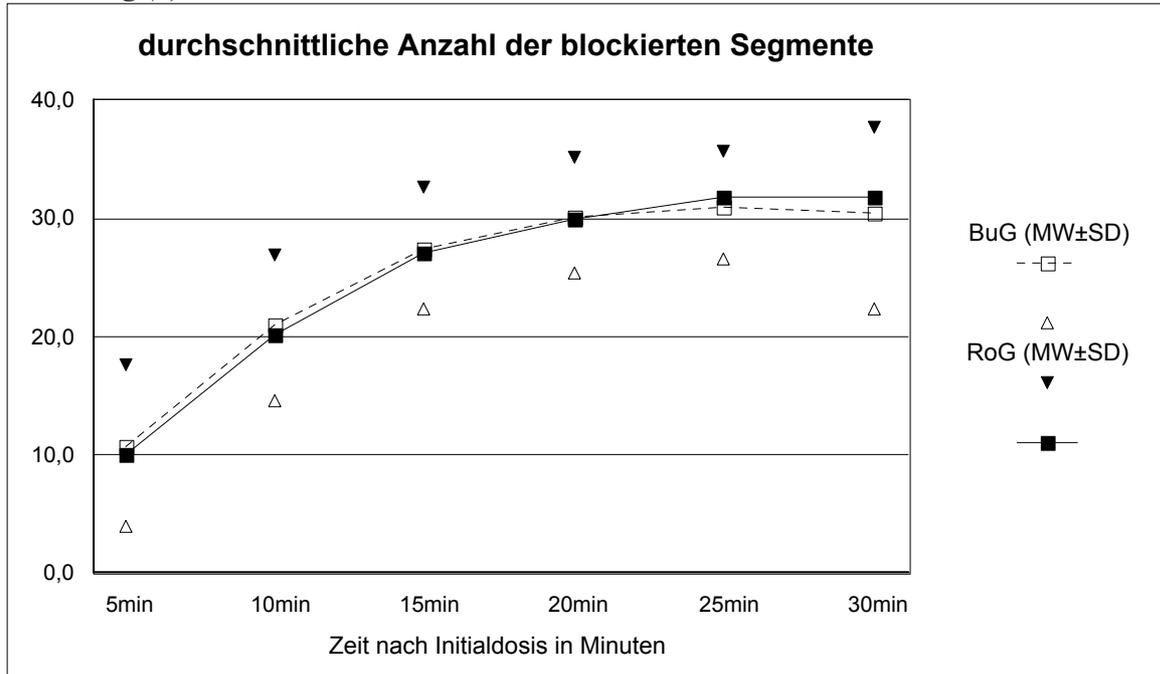


Tabelle (2): Anzahl der durchschnittlich ausgefallenen Dermatome (MW ±SD)

Zeit nach Initialdosis	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
BuG	10,8 ± 6,8	21,0 ± 6,4	27,4 ± 5,1	30,1 ± 4,7	30,9 ± 4,4	30,5 ± 8,0
RoG	10,1 ± 7,6	20,2 ± 6,8	27,1 ± 5,6	29,9 ± 5,3	31,7 ± 4,0	31,8 ± 5,9

### 3.2.2 Motorik

Von Interesse waren die Häufigkeit und das Ausmaß der motorischen Blockade in den beiden Gruppen. Der prozentuale Anteil an Patientinnen mit motorischer Blockade Bromage Grad 1, Grad 2 und Grad 3 in der jeweiligen Lokalanästhetika-Gruppe findet sich in Tabelle (3).

Aus der graphischen Darstellung wird ersichtlich, daß eine motorische Blockade in der RoG im Durchschnitt rascher eintrat als in der BuG. Zudem wurden im Schnitt mehr höhergradige motorische Blockaden erreicht, als in der BuG.

Die Gesamtzahl der Patientinnen mit motorischer Blockade (Blockade-Grad  $\geq 1$ ) in der jeweiligen Gruppe wurde mit der Anzahl der Patientinnen ohne motorische Blockade verglichen. Ebenso wurde die Anzahl der Patientinnen mit einem Blockade-Grad  $\geq 2$  bzw.  $\geq 3$  verglichen. Zu den Zeitpunkten 20 und 25 Minuten nach Initialdosis waren die Unterschiede der Häufigkeiten für das Vorhandensein einer motorischen Blockade ( $\geq 1$ ) statistisch signifikant (nach 20 Minuten  $p = 0,0125$ , nach 25 Minuten  $p = 0,0390$ ). Weitere signifikante Unterschiede bestanden nicht.

Abbildung (6)

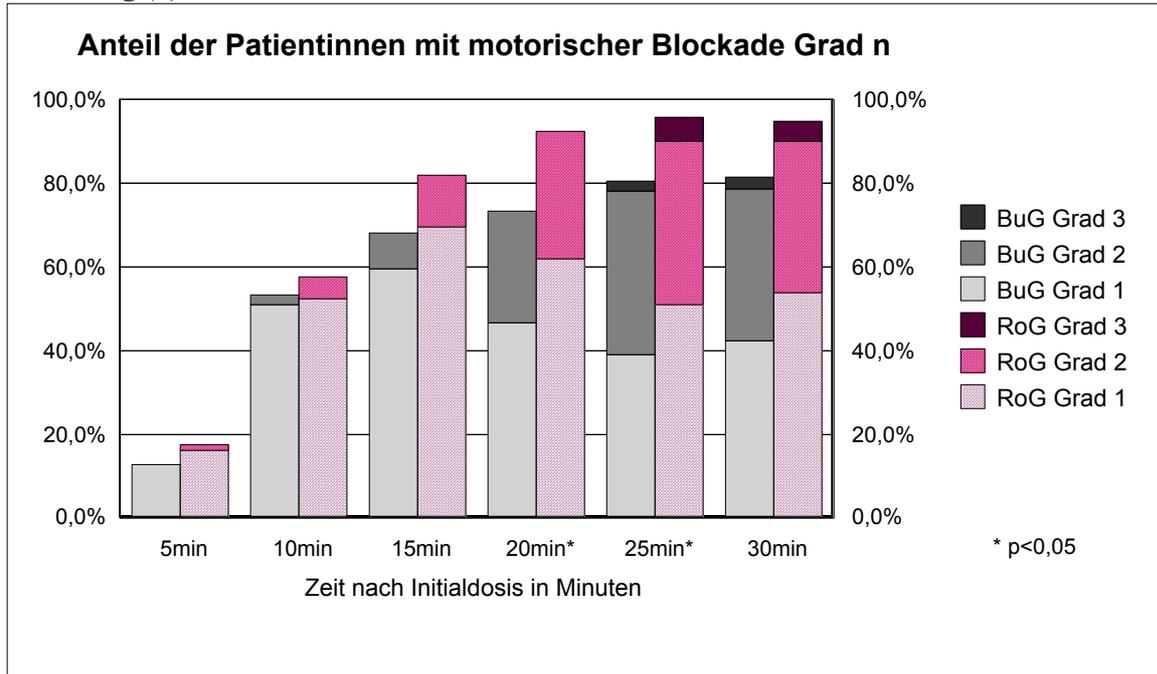


Tabelle (3): Anteil der Patientinnen in % mit motorischer Blockade des Grades n

Zeit nach Initialdosis	Blockadegrad	BuG	RoG
5 min	Grad 1	12,8%	15,8%
	Grad 2	0,00%	1,8%
	Grad 3	0,00%	0,0%
	Gesamt	12,8 %	17,5%
10 min	Grad 1	51,1%	52,6%
	Grad 2	2,1%	5,3%
	Grad 3	0,0%	0,0%
	Gesamt	53,2%	57,9%
15 min	Grad 1	59,6%	69,6%
	Grad 2	8,5%	12,5%
	Grad 3	0,0%	0,0%
	Gesamt	68,1%	82,1%
20 min	Grad 1	46,7%*	61,8%*
	Grad 2	26,7%	30,9%
	Grad 3	0,0%	0,0%
	Gesamt	73,4%	92,7%
25 min	Grad 1	39,0%*	51,0%*
	Grad 2	39,0%	39,2%
	Grad 3	2,4%	5,9%
	Gesamt	80,5%	96,1%
30 min	Grad 1	42,4%	53,7%
	Grad 2	36,4%	36,6%
	Grad 3	3,0%	4,9%
	Gesamt	81,8%	95,1%

p<0,05

### 3.3 Intraoperative Phase

Während der Operation wurden Angaben zum Lokalanästhetikaverbrauch, zur Menge zusätzlich eingesetzter intravenöser Opiate, zum Verbrauch an Muskelrelaxanzien und zur Kreislaufsituation gesammelt.

#### 3.3.1 Lokalanästhetikaverbrauch

Vor Beginn der Operation wurden in der BuG  $16,3 \pm 2,5$  ml Lokalanästhetikum verabreicht, in der RoG  $15,8 \pm 2,5$  ml. Die Zeit vom Beginn der Regionalanästhesie bis zur ersten intraoperativen Nachinjektion betrug in der BuG  $130,44 \pm 42,91$  Minuten, in der RoG  $140,15 \pm 56,20$  Minuten. In der BuG wurden während der Narkose  $18,1 \pm 10,5$  ml Lokalanästhetikum zusätzlich gegeben, in der RoG  $16,7 \pm 11,5$ . Das Gesamtvolumen des jeweiligen Lokalanästhetikums bis zum Narkoseende einschließlich der Boli zur Einleitung der Anästhesie war in der BuG  $34,4 \pm 11,4$  ml, in der RoG  $32,5 \pm 12,9$  ml. (s. auch Tabelle 4)

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Periduralanästhesie bis zum Ende der Narkose wurde Bupivacain in einer Konzentration von 5 mg/ml und Ropivacain in einer Konzentration von 10 mg/ml verwendet. Die tatsächlich verabreichte Gesamtdosis in mg in betrug daher im Durchschnitt in der BuG  $172,8 \pm 57,4$  mg, in der RoG  $325,2 \pm 129,3$  mg. Zwischen den Gesamt-Volumina in ml bestand kein signifikanter Unterschied. Der Unterschied zwischen der in der jeweiligen Gruppe verabreichten Dosis in mg war jedoch hochsignifikant (präoperativ  $p = 0,0000$ ; intraoperativ  $p = 0,0001$ ; Gesamtdosis  $p = 0,0000$ ).

Die Anzahl der intraoperativen Repetitionsdosen lag zwischen 0 und 10. Die Verteilung ist in Tabelle (5) aufgeführt. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für Unterschiede hinsichtlich der Verteilung. Die durchschnittliche Anzahl an Repetitionsdosen lag in der BuG bei  $4,8 \pm 2,3$ , in der RoG bei  $3,8 \pm 2,4$ . In der BuG erhielten alle Patientinnen mindestens eine Nachinjektion, in der RoG 98% der Patientinnen.

Tabelle (4): verwendete Menge des Lokalanästhetikums (MW  $\pm$ SD)

	präoperativ		intraoperativ		gesamt	
	ml	mg	ml	mg	ml	mg
BuG	$16,3 \pm 2,5$	$81,5 \pm 12,7^*$	$18,1 \pm 10,5$	$91,5 \pm 52,8^*$	$34,4 \pm 11,4$	$172,8 \pm 57,4^*$
RoG	$15,8 \pm 2,5$	$158,4 \pm 24,8^*$	$16,7 \pm 11,5$	$166,8 \pm 115,3^*$	$32,5 \pm 12,9$	$325,2 \pm 129,3^*$

\*  $p < 0,05$

Tabelle (5): Anteil der Patientinnen in % mit n Repetitionsdosen des Lokalanästhetikums

Repetitionsdosen	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
BuG	0,0	10,4	20,8	18,8	8,3	16,7	8,3	6,3	4,2	6,3	0,0
RoG	1,8	15,8	21,1	14,0	7,0	17,5	12,3	1,8	3,5	3,5	1,8

#### 3.3.2 Opiatverbrauch

Zur zusätzlichen Analgesie wurde während der Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung ausschließlich intravenös appliziertes Sufentanil verwendet. In der BuG wurden insgesamt durchschnittlich  $0,02 \pm 0,02$  mg Sufentanil, in der RoG  $0,02 \pm 0,01$  mg Sufentanil gegeben, davon die erste Hälfte zur Einleitung, die zweite Hälfte als Repetitionsdosen während der

Operation. Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die verwendeten Sufentanil-Dosen.

Die Anzahl der intraoperativen Repetitionsdosen von Sufentanil lag zwischen 0 und maximal 6 und verteilt sich wie in Tabelle (7) dargestellt. Dabei fällt auf, daß der Anteil der Patientinnen, die intraoperativ keine intravenösen Opiate erhalten hatten, in der RoG mit 73,7% höher lag als in der BuG mit nur 50,0%. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Durchschnittlich erhielten die Patientinnen der BuG  $1,0 \pm 1,4$  Repetitionsdosen, in der RoG  $0,7 \pm 1,5$  Repetitionsdosen.

*Tabelle (7): Anteil der Patientinnen in % mit n Repetitionsdosen Sufentanil*

Repetitionsdosen	0	1	2	3	4	5	6
BuG	50,0	22,9	10,4	10,4	2,1	4,2	0,0
RoG	73,7	10,5	5,3	3,5	1,8	3,5	1,8

### 3.3.3 Verbrauch an Muskelrelaxanzien

Der Verbrauch an Muskelrelaxanzien wurde ebenfalls verglichen. Verwendet wurde zur Einleitung und während der Operation das nicht-depolarisierende Muskelrelaxanz Vecuronium.

In der BuG wurden insgesamt bis zum Ende der Narkose  $14,6 \pm 5,4$  ml Vecuronium verbraucht, davon  $8,2 \pm 5,1$  ml intraoperativ, in der RoG wurden insgesamt  $14,3 \pm 5,7$  ml Vecuronium verbraucht, davon intraoperativ  $8,0 \pm 5,3$  ml. Auch die Anzahl der Repetitionsdosen ergab ein ähnliches Verteilungsmuster. Insgesamt erhielten in der BuG 97,8% der Patientinnen eine oder mehrere Repetitionsdosen, in der RoG war der Anteil der Patientinnen etwas geringer mit 94,7%. Durchschnittlich wurden in der BuG  $3,8 \pm 2,5$  Repetitionsdosen Vecuronium gegeben, in der RoG  $3,5 \pm 2,2$  Repetitionsdosen.

Auch wenn insgesamt in der RoG sowohl etwas weniger Muskelrelaxanzien verbraucht wurden als in der BuG, und die Patientinnen im Durchschnitt auch weniger Repetitionsdosen erhielten, ergaben sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede.

*Tabelle (8): verwendete Menge Vecuronium in mg (MW  $\pm$ SD)*

	Präoperativ	intraoperativ	gesamt
BuG	$6,4 \pm 1,2$	$8,2 \pm 5,1$	$14,6 \pm 5,4$
RoG	$6,2 \pm 1,6$	$8,0 \pm 5,3$	$14,3 \pm 5,7$

*Tabelle (9): Anteil der Patientinnen in % mit n Repetitionsdosen Vecuronium*

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BuG	2,2	11,1	20,0	22,2	15,6	6,7	11,1	2,2	2,2	2,2	2,2	0,0	2,2
RoG	5,3	12,3	22,8	14,0	12,3	15,8	7,0	5,3	3,5	0,0	1,8	0,0	0,0

### 3.3.4 Kreislaufparameter

Zu sieben Zeitpunkten vor und während der Operation wurden systolischer und diastolischer Blutdruck mit der Methode nach Riva-Rocci gemessen. Die aus diesen beiden Werten errechneten arteriellen Mitteldrücke wurden verglichen.

Der durchschnittliche arterielle Mitteldruck war in beiden Gruppen zu keinem Messzeitpunkt niedriger als 70 mmHg. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mitteldruckwerte.

Zu den Messzeitpunkten wurde außerdem die arterielle Sauerstoffsättigung, die mit einer externen Sonde am Finger gemessen wurde, aufgezeichnet und verglichen. Auch diese Werte lagen im klinischen Normalbereich und wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Als weitere Parameter für die Kreislaufstabilität wurde der Bedarf an intraoperativen Katecholaminen und die Volumensubstitution mit kolloidalen Plasmaersatzmitteln (Hydroxyethylstärke, Albumin) herangezogen. Intraoperative Katecholamine erhielten in der BuG 81,3% der Patientinnen, in der RoG 70,2%. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede, und die Werte bewegen sich in einem angesichts der Länge und Ausdehnung der Operation zu erwartenden Bereich.

*Tabelle (10): arterieller Mitteldruck in mmHg (MAP) und arterielle Sauerstoffsättigung in % (psO<sub>2</sub>), jeweils MW ±SD*

	MAP		psO <sub>2</sub>	
	BuG	RoG	BuG	RoG
Beginn PDA	96,4 ±14,0	94,5 ±14,5	95,9 ±2,0	96,4 ±2,3
Testdosis	95,2 ±14,5	91,9 ±17,9	96,0 ±1,9	96,3 ±2,1
Initialdosis (ID)	91,9 ±13,5	93,5 ±11,9	95,0 ±2,1	96,3 ±1,9
10 min nach ID	90,1 ±12,9	90,6 ±10,7	96,7 ±2,3	96,5 ±2,1
Intubation (ITN)	83,5 ±17,7	83,7 ±16,3	98,8 ±0,7	98,8 ±0,7
10 min nach ITN	78,0 ±14,9	83,2 ±17,1	98,5 ±0,9	98,7 ±0,7
Hautschnitt	75,5 ±13,3	74,4 ±9,9	98,6 ±1,2	98,8 ±1,2

*Tabelle (11): Katecholamine und kolloidale Plasmaersatzmittel (MW ±SD)*

	BuG	RoG
Anzahl der Dopaminboli (1mg)	2,0 ±2,5	1,9 ±2,5
Kontinuierliche Dopamininfusion:		
Minimalwert in mg/h	7,7 ±5,7	6,3 ±5,9
Maximalwert in mg/h	17,7 ±11,9	15,1 ±13,1
Hydroxyethylstärke (HES 200.000) in L	1,0 ±0,4	1,0 ±0,4

### 3.4 Postoperative Phase

Zum ersten Messzeitpunkt 30 min nach der Extubation wurden in der BuG 43 Patientinnen befragt, in der RoG 53 Patientinnen, 6 Stunden nach Extubation 41 (BuG) und 50 (RoG), 18 Stunden nach Extubation 40 (BuG) und 46 (RoG). 1 Patientin in der BuG und 4 Patientinnen in der RoG wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie nach der Operation bis zum ersten postoperativen Morgen intubiert und beatmet blieben. Weitere Patientinnen konnten wegen Katheterdislokation (1 RoG), neurologischen Störungen im Ausbreitungsgebiet der PDA (1 RoG) oder Abbruch der Studienbefragung durch die Patientinnen nicht weiter geführt werden. Eine Patientin der BuG gab trotz einer verminderten Sensibilität bis einschließlich zu den Dermatomen Th5 beidseits und einer motorischen Blockade Grad 3 ihre Schmerzen zum Messpunkt 1 mit VAS 10 an. Ihre Daten wurden mit ausgewertet, da die Schmerztherapie im weiteren Verlauf bessere Ergebnisse zeigte.

#### 3.4.1 Sensibilität

Zum ersten Messpunkt 30 Minuten nach Extubation erreichte die obere Ausdehnung der sensiblen Blockade bei 50% aller Patienten in der BuG das Dermatom Th9, in der RoG Dermatom Th10. Bei 41,86% der Patientinnen in der BuG und 35,85% der Patientinnen in der RoG reichte die sensible Blockade bis mindestens Th8. 6 Stunden nach Extubation erreichte der Medianwert der oberen Ausdehnung der sensible Blockade in der BuG Dermatom Th10/11, in der RoG Dermatom Th10, 18 Stunden nach Extubation in der BuG Dermatom L2, in der RoG Dermatom L3/4. Die Gesamtzahl der blockierten Dermatome zum jeweiligen Messzeitpunkt ist in Tabelle (13) aufgeführt. Zu keinem Messzeitpunkt bestanden signifikante Unterschiede in der Ausdehnung der sensiblen Blockade, auch wenn sich zum letzten Messzeitpunkt eine Tendenz zu einer geringeren Ausdehnung der Blockade in der RoG andeutet.

Abbildung (7)

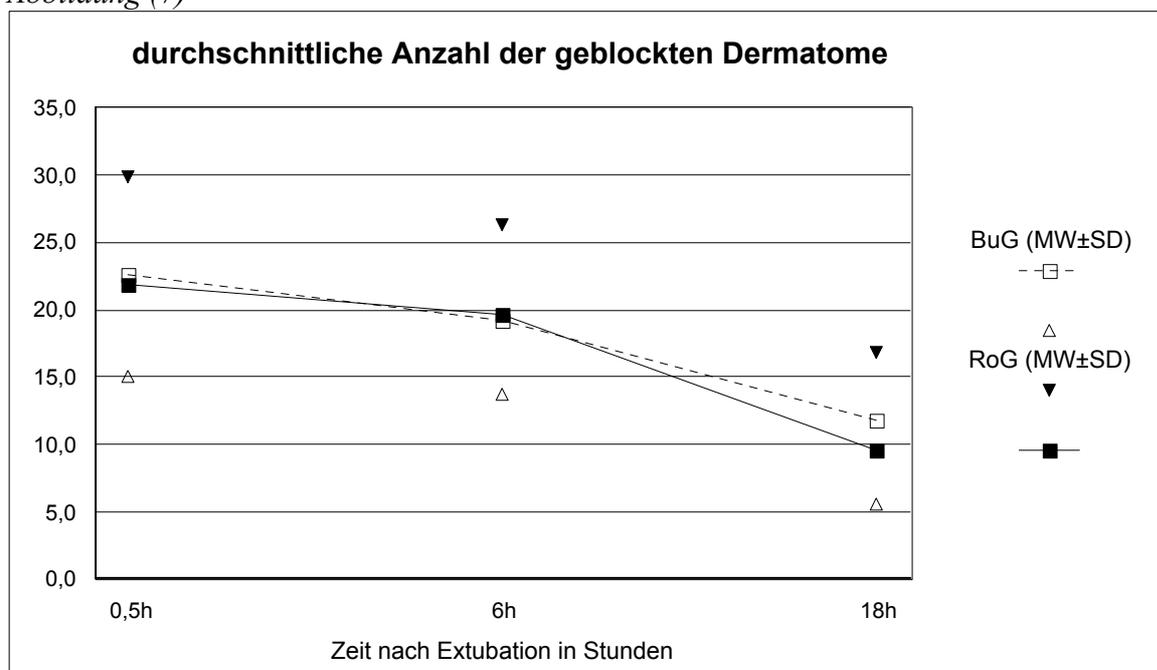


Tabelle (12): Anzahl der geblockten Dermatome (MW  $\pm$ SD)

Zeit nach Extubation	0,5h	6h	18h
BuG	22,6 $\pm$ 7,6	19,2 $\pm$ 5,5	11,7 $\pm$ 6,1
RoG	21,8 $\pm$ 8,1	19,6 $\pm$ 6,8	9,6 $\pm$ 7,2

### 3.4.2 Motorik

Wie bei der präoperativen Untersuchung wurde der Grad der motorischen Blockade auf der Bromage-Skala ermittelt. Der durchschnittliche Bromage-Score ist in Tabelle (13) angegeben.

Tabelle (13): Bromage-Score (MW  $\pm$ SD)

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	1,6 $\pm$ 1,2	1,1 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 0,9
RoG	2,0 $\pm$ 1,2	1,3 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 0,8

Zum ersten Messzeitpunkt 0,5 h nach Extubation, ist der Anteil der Patientinnen mit motorischer Blockade in der RoG mit 86,8% deutlich höher als in der BuG mit 76,7%. Diese Werte gleichen sich zum Messzeitpunkt 2 (6 h nach Extubation) an, zu dem die Patientinnen bereits über einen Perfusor eine kontinuierliche Lokalanästhetikum-Rate in niedrigerer Konzentration (RoG 0,2%, BuG 0,125%) erhielten. Zum Messzeitpunkt 3 (18 h nach Extubation) war der Anteil der Patientinnen mit motorischer Blockade in der BuG auf 60,0% gesunken, in der RoG auf einen Anteil von 43,5%.

0,5 h nach Extubation betrug der Anteil der Patientinnen mit einer Blockade  $\geq 3$  in der BuG 30,2%, in der RoG 52,8 %. Der Unterschied in der absoluten Anzahl von Patientinnen mit motorischer Blockade  $\geq 3$  war zu diesem Messzeitpunkt statistisch signifikant mit  $p = 0,0377$ .

Abbildung (8)

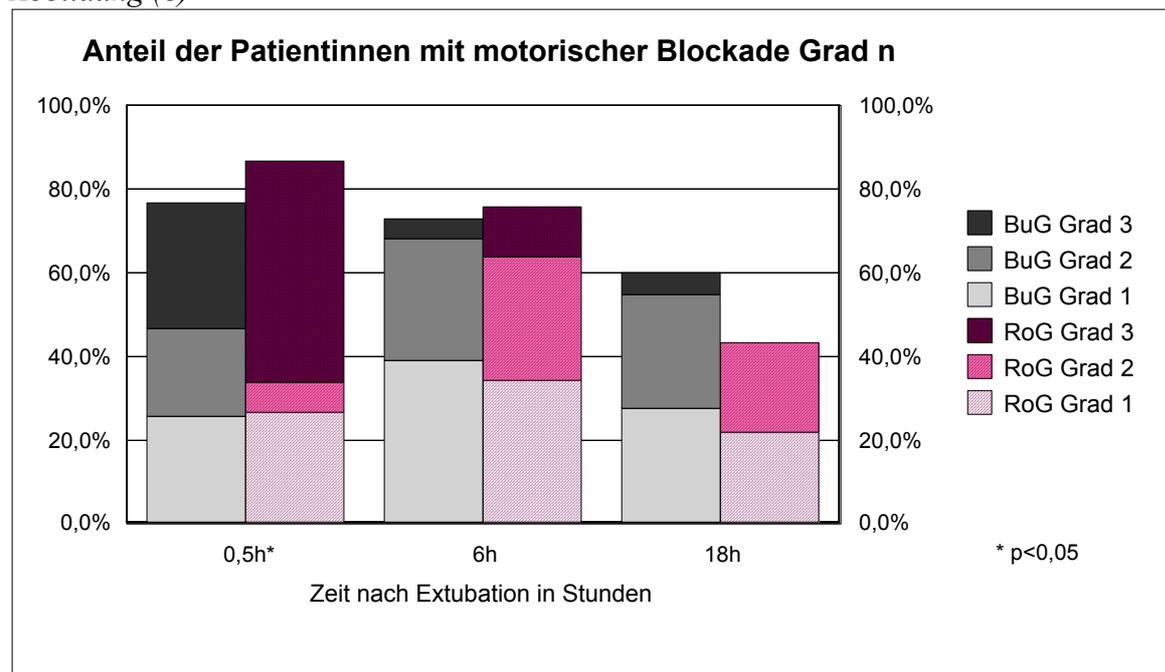


Tabelle (14): Anteil der Patientinnen in % mit motorischer Blockade des Grades n

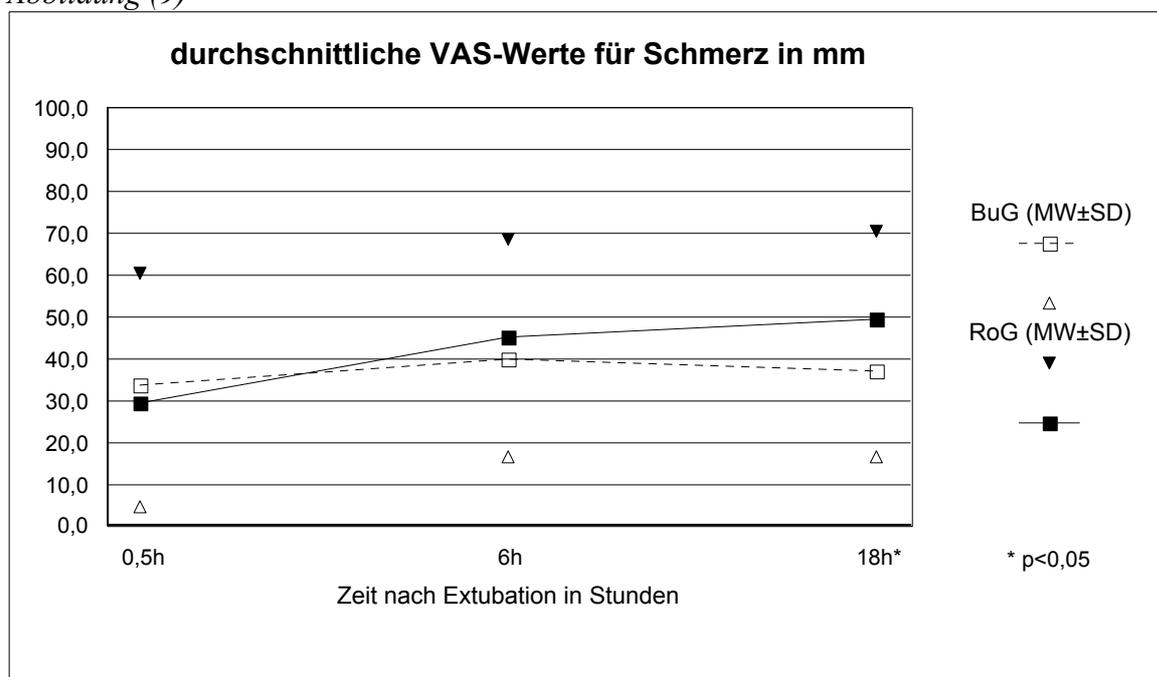
Zeit nach Extubation	Blockadegrad	BuG	RoG
0,5 h	Grad 1	25,6%	26,4%
	Grad 2	20,9%	7,5%
	Grad 3	30,2%*	52,8%*
	Gesamt	76,7 %	86,8%
6 h	Grad 1	39,0%	34,0%
	Grad 2	29,3%	30,0%
	Grad 3	4,9%	12,0%
	Gesamt	73,2%	76,0%
18 h	Grad 1	27,5%	21,7%
	Grad 2	27,5%	21,7%
	Grad 3	5,0%	0,0%
	Gesamt	60,0%	43,5%

\* p<0,05

### 3.4.3 Mittels VAS-Skalen ermittelte Parameter

In der postoperativen Phase wurden zu den Parametern Schmerz, Angst, Übelkeit und Stimmung von den Patientinnen Werte auf einer VAS-Skala angegeben. Für den Parameter Schmerz wurde dabei ein VAS-Wert von 40 oder weniger als erstrebenswert angesehen. Obwohl bezüglich des Niveaus der sensiblen Blockade keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, entwickelt sich bei den VAS-Werten für Schmerz ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zum ersten Messzeitpunkt lag der durchschnittliche VAS-Wert für Schmerz in der BuG mit  $34,0 \pm 29,3$  mm höher als in der RoG ( $29,4 \pm 31,0$  mm), diese Tendenz kehrt sich zu den späteren beiden Messzeitpunkten um. Zum dritten Messzeitpunkt ist der Wert für Schmerz in der BuG  $37,3 \pm 20,5$  mm, in der RoG  $49,3 \pm 21,2$  mm. Der Unterschied zwischen diesen beiden letzten Werten ist statistisch signifikant mit  $p=0,0078$ .

Abbildung (9)



*Tabelle (15): VAS-Werte für Schmerz in mm (MW ±SD)*

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	34,0 ±29,3	39,8 ±23,4	37,3 ±20,5*
RoG	29,4 ±31,0	45,2 ±23,5	49,3 ±21,2*

\* p<0,05

Die weiteren von uns mittels VAS-Skalen ermittelten Werte zu den Parametern Angst, Übelkeit und Stimmung ergaben keine signifikanten Unterschiede.

*Tabelle (16): VAS-Werte für Angst in mm (MW ±SD)*

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	14,7 ±22,4	11,7 ±22,6	13,3 ±25,6
RoG	12,3 ±20,5	16,6 ±26,6	13,7 ±23,2

*Tabelle (17): VAS-Werte für Übelkeit in mm (MW ±SD)*

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	20,7 ±31,7	7,6 ±17,3	11,3 ±24,0
RoG	17,7 ±29,8	7,2 ±20,1	9,8 ±20,8

*Tabelle (18): VAS-Werte für Stimmung in mm (MW ±SD)*

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	48,8 ±24,8	42,2 ±28,1	42,0 ±22,6
RoG	47,9 ±16,3	46,6 ±23,7	45,7 ±27,3

#### 3.4.4 Lokalanästhetika- und zusätzlicher Schmerzmittelverbrauch

Zur Beurteilung der Effektivität der Periduralanästhesie wurde die Höhe der Infusionsrate, der Verbrauch an zusätzlichen intravenösen Opiaten und der Gesamtverbrauch an epiduralen Lokalanästhetika in den beiden Gruppen verglichen. War der schmerzstillende Effekt der Periduralanästhesie trotz maximal dosierter Lokalanästhetika nicht ausreichend, erhielten die Patientinnen außer dem epiduralen Lokalanästhetikum intravenöse Piritramid-Rescue-Dosen.

30 Minuten nach Extubation war bei der Mehrzahl der Patientinnen die Lokalanästhetika-Infusion noch nicht begonnen worden, daher lag die durchschnittliche Infusionsrate noch sehr niedrig. 6 Stunden nach der Extubation erhielten alle Patientinnen bereits eine kontinuierliche Lokalanästhetika-Infusion. Signifikante Unterschiede bei den Infusionsvolumina (ml/h) bestanden zu keinem Zeitpunkt. Bei den verabreichten Lokalanästhetikamengen (mg/h) bestanden zu den Messzeitpunkten 6 und 18h nach Extubation signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (nach 6h p=0,0000, nach 18h p=0,0038). In der BuG belief sich der gesamte postoperative Lokalanästhetikaverbrauch auf 144,6 ±67,7 ml, in der RoG auf 129,0 ±45,0 ml. Die Gesamtdosis an verwendetem Lokalanästhetikum in mg betrug in der BuG 180,8 ±84,6 mg, in der RoG 257,9 ±90,1 mg (p = 0,0000).

Bezüglich des Bedarfs an Piritramid wurden zu allen drei Messpunkten in den beiden Gruppen vergleichbare Mengen verabreicht, ein signifikanter Unterschied bestand nicht. Zum letzten Messzeitpunkt betrug der kumulative Gesamtverbrauch in der BuG 12,8 ±11,7 mg, in der RoG 13,5 ±11,1 mg.

Tabelle (19): durchschnittliche epidurale Infusionsraten in ml bzw. mg/h

Zeit nach Extubation	0,5 h		6 h		18 h	
	ml/h	mg/h	ml/h	mg/h	ml/h	mg/h
BuG	1,3 ±3,2	1,6 ±4,0	8,5 ±2,8	10,6 ±3,5*	4,9 ±5,0	6,1 ±6,3*
RoG	1,8 ±3,6	3,5 ±7,2	8,1 ±3,3	16,2 ±6,6*	5,5 ±5,0	11,0±10,0*

\* p<0,05

Tabelle (20): kumulative verwendete Piritramid-Menge in mg

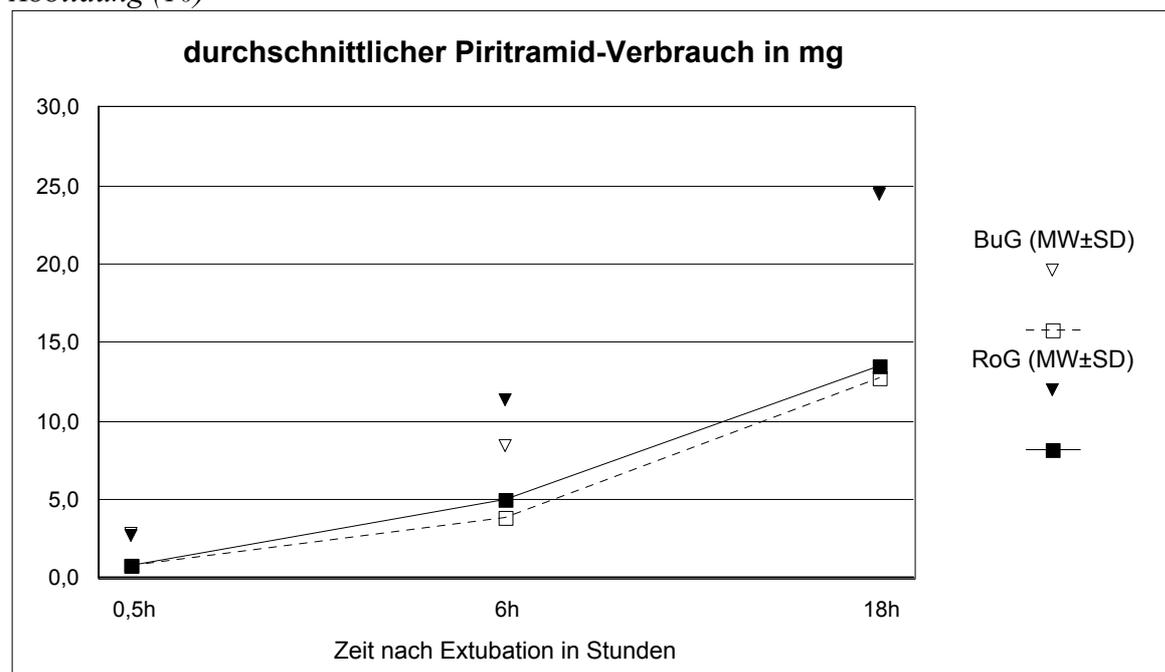
Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	0,8 ±2,1	3,8 ±4,6	12,8 ±11,7
RoG	0,8 ±1,9	5,0 ±6,4	13,5 ±11,1

Tabelle (21): gesamte postoperativ verwendete Lokalanästhetika-Menge

	in ml	in mg
BuG	144,6 ±67,7	180,8 ±84,6*
RoG	129,0 ±45,0	257,9 ±90,1*

\* p<0,05

Abbildung (10)



### 3.4.5 Kreislaufparameter

Im postoperativen Verlauf wurden die im Rahmen des Patienten-Monitorings auf der Intensivstation erhobenen Blutdruckwerte zu den drei Messzeitpunkten ausgewertet. Alle Werte befinden sich im klinischen Normbereich und weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen, die im postoperativen Verlauf Dopamin erhalten hatte, wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

*Tabelle (22): mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg*

Zeit nach Extubation	0,5 h	6 h	18 h
BuG	99,5 ±12,8	94,7 ±17,6	97,5 ±17,4
RoG	98,2 ±16,9	93,1 ±14,9	94,2 ±12,6

## 4 Diskussion

Die Einsatzmöglichkeiten von Bupivacain und Ropivacain zur Periduralanästhesie erstrecken sich sowohl auf den intraoperativen als auch auf den postoperativen Bereich. Zur intraoperativen chirurgischen Anästhesie wird in der Regel präoperativ die Periduralanästhesie mittels fraktioniert applizierter Lokalanästhetika-Boli angelegt. Intraoperativ erfolgen je nach Länge der Operation Nachinjektionen des Lokalanästhetikums. Es werden hohe Lokalanästhetika-Konzentrationen verwendet, da die Intensität der sensiblen und motorischen Blockade den Anforderungen des operativen Eingriffes standhalten muss. Zur postoperativen Analgesie erfolgt die Applikation des Lokalanästhetikums in der Regel als kontinuierliche Infusion, entweder über einen Perfusor mit fest eingestellter Infusionsrate, die an die Bedürfnisse des Patienten angepasst wird, oder als sogenannte patientenkontrollierte Epiduralanalgesie über eine PCEA-Pumpe, die zusätzlich zu einer niedrigen, basalen Infusionsrate „on-demand“-Bolusgaben des Medikaments durch den Patienten vorsieht. Für die postoperative Schmerztherapie werden niedrigere Lokalanästhetika-Konzentrationen verwendet, um nicht durch eine zu starke Intensität der motorischen Blockade die frühe postoperative Mobilisation der Patienten zu beeinträchtigen, und um die Inzidenz von Nebenwirkungen zu senken.

Unsere Studie war darauf angelegt, beide Aspekte der Periduralanästhesie im Verlauf zu dokumentieren und Erkenntnisse über die Wirkung von Ropivacain und Bupivacain in der jeweiligen Phase zu gewinnen.

### 4.1 Prä- und intraoperative Phase: Ropivacain 1,0 % vs. Bupivacain 0,5 %

#### 4.1.1 Qualität der Anästhesie mit Ropivacain 1,0%

Es ist bekannt, dass die sensible Blockade der Nervenwurzeln L5 und S1 oft verzögert eintritt oder unvollständig ist. [6] Als Ursache wird der größere Durchmesser dieser zwei Nervenwurzeln angenommen. Zaric et al. konnte an gesunden Probanden nachweisen, dass sich mit Ropivacain 1,0% eine gute sensible Blockade ohne missing segments erzeugen lässt. Nebenwirkungen unter Ropivacain sind selten und meist hämodynamischer Natur. Lediglich bei einem von 30 Patienten in Zarics Studie trat ein kurzer Blutdruckabfall auf. Die durch Ropivacain 1,0% verursachte motorische Blockade war stark ausgeprägt. Die Probanden, bei denen zur Beurteilung der motorischen Blockade neben der Bromage-Skala auch eine quantitative Meßmethode mit wiederholten isometrischen Kontraktionen für drei verschiedene Bewegungen (Knieextension, Hüftflexion, Großzehenflexion) eingesetzt wurde, erreichten 90 Minuten nach Injektion eines Ropivacain-Bolus lediglich 0%, 1% bzw. 6 % des Ausgangswertes. Niedrigere Konzentrationen verursachten eine geringere und kürzer anhaltende motorische Blockade. Die Autoren ziehen aus diesen Ergebnissen den Schluss, daß Ropivacain 1,0% auf Grund dieser Qualitäten für lange Operationen, bei denen eine gute Relaxation erwünscht ist, besonders geeignet ist. [101]

In unserer Studie waren in der Gruppe, die Ropivacain 1,0% erhalten hatte, nach 30 Minuten im Durchschnitt 30,5 Segmente blockiert. Die Ausdehnung der sensiblen Blockade erreichte bei 89% der Patienten mindestens das Dermatome Th8, die obere Ausdehnung bei 50% aller Patienten das Dermatome Th4. Auch die Blockade der obersten sakralen und untersten lumbalen Nervenwurzel wurde innerhalb von 30 Minuten erreicht, inkomplette Blockaden („spotty analgesia“) traten nicht auf. Das könnte daran liegen, dass der Ausfall der Sensibilität in unserer Studie mit dem Ausfall der Kältewahrnehmung gleichgesetzt wurde.

Theoretisch ist ein Ausfall des Temperaturempfindens ohne gleichzeitigen Ausfall der Sensibilität aufgrund einer unterschiedlichen Struktur temperaturempfindlicher und sensibler Nervenfasern denkbar. Viele einschlägige Studien verwenden die Pinprick-Methode (Wahrnehmung eines spitzen Gegenstandes), in der oben genannten Studie von Arakawa et al. wurde ein Nervenstimulator eingesetzt und der Ausfall der Sensibilität mit einer Schmerzschwelle von 40 mA gleichgesetzt. Beide Sinnesqualitäten werden jedoch sowohl von A-delta- als auch C-Fasern übertragen. [88] Der Austestung der Kältewahrnehmung mittels Eis oder Ethylchlorid wird daher ebenfalls standardmäßig eingesetzt, um die Ausdehnung der sensiblen Blockade zu erfassen. [22, 23, 35, 72]

Die motorische Blockade war stark ausgeprägt, 95,1% aller Patientinnen der RoG hatten eine motorische Blockade Grad 1 oder mehr, 41,5% aller Patientinnen Grad 2 oder mehr. Zum Beginn der Operation war kein bedeutender Blutdruckanstieg zu beobachten, was für die Qualität der intraoperativen Analgesie spricht. Bei keiner Patientin kam es zu kardiovaskulären Zwischenfällen. Mit Ropivacain 1,0 % lässt sich also eine zufriedenstellende Anästhesie ohne starke Nebenwirkungen erreichen. Ropivacain kann auf Grund seiner relativ niedrigen Toxizität auch in dieser hohen Konzentration eingesetzt werden.

Zwei Studien zur Periduralanästhesie als alleinigem Verfahren bei orthopädischen Eingriffen (Hüft- und Knieprothesen) kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich mit Ropivacain 1,0% eine sehr gute Analgesie und motorische Blockade etablieren lässt, die bei 21/22 bzw. 25/29 Patienten eine zufriedenstellende chirurgische Anästhesie erzeugte. [74, 98] Auch für intraperitoneale, gynäkologische Eingriffe in Periduralanästhesie ist Ropivacain 1,0% gerade auf Grund seiner guten motorischen Blockade geeignet. [41, 99]

#### 4.1.2 Vergleich von Ropivacain und Bupivacain

Ropivacain kam 1996 als Neuentwicklung auf den Markt, die sich an dem bereits bewährten, langwirksamen Bupivacain messen musste. Bei der intraoperativen Periduralanästhesie sollten also Anschlagszeit, Intensität und Dauer der Blockade zumindest gleich gut sein. Wir wählten in unserer Studie aus den obengenannten Gründen Ropivacain in einer Konzentration von 1,0%, was im Vergleich zu Bupivacain 0,5% einer Dosiserhöhung um 100% entspricht. In unserer Studie ergab sich für die Ausdehnung der sensiblen Blockade im Zeitverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Lokalanästhetika. Auch bei der Gesamtzahl an geblockten Segmenten und der oberen Ausdehnung der sensiblen Blockade bestand kein signifikanter Unterschied. Bei der motorischen Blockade war bereits nach 5 Minuten der Anteil an Patientinnen mit motorischer Blockade in der RoG höher als in der BuG. Dieser Unterschied bestand bis zum Ende des präoperativen Beobachtungszeitraumes und war zu den Zeitpunkten 20 und 25 Minuten nach Applikation der Initialdosis statistisch signifikant. Zusammenfassend war bei ähnlicher sensibler Blockade die motorische Blockade unter Ropivacain 1,0% also stärker ausgeprägt als unter Bupivacain 0,5%.

Eine These, die in der Literatur häufig vertreten wird, ist, dass Ropivacain in der Periduralanästhesie eine ebenso gute Analgesie und vergleichbare sensible Blockade wie Bupivacain erzeugt, die motorische Blockade jedoch langsamer auftritt, schwächer ausgeprägt ist und sich schneller zurückbildet. Das Ergebnis der vorklinischen Arbeit von Akerman et al. wird häufig zitiert, um die besseren Differentialblock-Eigenschaften von Ropivacain zu belegen. In dieser tierexperimentellen Studie war die Dauer der motorischen Blockade unter epiduralem Ropivacain 0,5-1,0% statistisch signifikant kürzer als die von Bupivacain in gleicher Konzentration. [2] Vergleicht man in derselben Studie die Daten zu Ropivacain 1,0% und Bupivacain 0,5%, scheint sich eine längere Blockade-Dauer unter

Ropivacain 1,0% zu ergeben. Offensichtlich bestehen also, wie auch später in den beiden MLAC-Studien von Polley und Capogna bestätigt wurde, Unterschiede in der Potenz von Ropivacain und Bupivacain. Ob diese Unterschiede die analgetische Potenz oder auch die Potenz bezüglich der motorischen Blockade betreffen, lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht belegen.

Mehrere klinische Studien, die Ropivacain und Bupivacain in gleicher Konzentration zur operativen Periduralanästhesie verglichen, kamen zu dem Schluss, daß hinsichtlich Anschlagszeit, Ausbreitung und Dauer der sensiblen Blockade kaum Unterschiede bestünden. Lediglich bei der Dauer der sensiblen Blockade zeigte sich ein Trend zu einer kürzeren Dauer. Die motorische Blockade mit Ropivacain hatte jedoch häufig eine längere Anschlagszeit, erwies sich als geringer ausgeprägt und war von kürzerer Dauer. Tuttle et al. konnten eine längere Anschlagszeit und eine kürzere Dauer der motorischen Blockade unter Ropivacain 0,75% belegen [94], Kerkkamp et al. sowohl eine geringere Intensität der motorischen Blockade unter Ropivacain 0,75% als auch eine kürzere Dauer [57], Brockway et al. und Brown et al. ebenfalls eine später auftretende, weniger intensive und kürzer anhaltende motorische Blockade [15, 21].

Zu dem gleichen Ergebnis bezüglich Intensität und Dauer der motorischen Blockade kommen auch mehrere Studien, die Ropivacain und Bupivacain 0,5% zur Periduralanästhesie bei Kaiserschnitten verglichen. [3, 31, 32, 43]

*Tabelle (23): Studien Ropivacain (R) vs. Bupivacain (B) in gleicher Konzentration*

Referenz	OP-Gebiet	Konz.	Sensible Blockade			Motorische Blockade		
			Anschlagszeit	Ausdehnung	Dauer	Anschlagszeit	Intensität	Dauer
Tuttle et al. 1995	Unterbauch (gyn.)	B 0,75% R 0,75%	R=B	R=B	<b>R&lt;B</b>	<b>R&gt;B</b>	R=B	<b>R&lt;B</b>
Kerkkamp et al. 1990	Unterbauch (urol.)	B 0,75% R 0,75%	R=B	R=B	<b>R&lt;B</b>	R=B	<b>R&lt;B</b>	<b>R&lt;B</b>
Brown et al. 1990	Bein (orthopäd.)	B 0,5% R 0,5%	–	R=B	R<B ns.	–	R=B	R<B ns.
Brockway et al. 1991	Unterbauch (gyn., urol.), Bein (gefäß, orthopäd.)	B 0,5% R 0,5%	R=B	R=B	R<B ns.	R>B ns.	R<B ns.	R<B ns.
		B 0,75% R 0,75%	R=B	R=B	R<B ns.	<b>R&gt;B</b>	R<B ns.	R<B ns.
Alahuhta et al. 1995	Sectio	B 0,5% R 0,5%	–	R=B	R=B	<b>R&gt;B</b>	R<B ns.	R<B ns.
Datta et al. 1995	Sectio	B 0,5% B 0,5%	R=B	R=B	R=B	<b>R&gt;B</b>	R<B ns.	<b>R&lt;B</b>
Griffin et al. 1995	Sectio	B 0,5% R 0,5%	–	R=B	–	R=B	R<B ns.	<b>R&lt;B</b>
Crosby et al. 1998	Sectio	B 0,5% R 0,5%	–	R=B	–	–	R=B	<b>R&lt;B</b>

#### 4.1.3 Stärkere oder schwächere motorische Blockade durch Ropivacain?

Aus solchen Ergebnissen wird häufig der pauschale Schluss gezogen, daß Ropivacain zwar eine gleich gute sensible Blockade, aber eine schwächere motorische Blockade hervorruft. Erstens ist es fraglich, ob die unter klinischen Bedingungen durchgeführten Studien mit Ropivacain und Bupivacain in gleicher Konzentration tatsächlich in der Lage sind, Unterschiede in der analgetischen und motorischen Potenz mit den üblicherweise verwendeten, qualitativen oder semi-quantitativen Methoden (Pin-Prick, Kältetest, Bromage-Score) aufzuspüren. Zweitens lassen solche Ergebnisse nicht den Schluss zu, daß Ropivacain

in höheren Konzentrationen ebenfalls eine schwächere motorische Blockade als Bupivacain erzeugt.

An erster Stelle muss hier wieder die Studie von Brockway et al. zitiert werden, die insgesamt fünf Gruppen von je 22 Patienten mit einer Periduralanästhesie für verschiedene operative Eingriffe (urologisch, gynäkologisch, orthopädisch oder gefäßchirurgisch) verglich. Eingesetzt wurden Ropivacain 0,5%; 0,75% oder 1,0%; Bupivacain 0,5% oder 0,75%. Diese Studie belegt erstens die bekannte Tatsache, dass steigende Konzentrationen, was bei gleichen Volumen mit steigender Dosis gleichzusetzen ist, zu schnellerer Anschlagszeit, stärkerer Intensität und längerer Dauer sowohl von sensibler als auch von motorischer Blockade führen. Wurden die Daten der 0,5%- und 0,75%-Gruppen jedes Lokalanästhetikums paarweise miteinander verglichen, kommt Brockway zu dem in Tabelle (22) angegebenen Ergebnis. Werden die Daten der beiden Gruppen kombiniert und diese gepoolten Daten untereinander verglichen, ergeben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich Anschlagszeit und Dauer der sensiblen Blockade, und Anschlagszeit, Intensität und Dauer der motorischen Blockade. Bei allen genannten Parametern erwies sich Ropivacain als das schwächer wirksame Lokalanästhetikum. [15] Der statistische Vergleich von Ropivacain 1,0% und Bupivacain 0,5% wurde von den Autoren nicht geführt, die Betrachtung der Daten legt jedoch nahe, dass möglicherweise die Intensität der motorischen Blockade unter Ropivacain in dieser Konzentration tendenziell stärker ist als unter Bupivacain, und die Dauer der sensiblen und motorischen Blockade länger.

Dies lässt sich mit mehreren anderen Studien besser belegen, die ebenfalls Ropivacain 1,0% mit Bupivacain 0,5%, verglichen. Finucane et al. konnten in ihrer Studie bei Patienten mit abdomineller Hysterektomie eine signifikant längere Dauer der sensiblen Blockade unter Ropivacain 1,0% im Vergleich zu Bupivacain 0,5% nachweisen (Dauer der Blockade im Dermatom S1: Bupivacain 4h, Ropivacain 6h). Weitere, nicht signifikante Unterschiede betrafen die Dauer der motorischen Blockade und die Häufigkeit einer motorischen Blockade Bromage Grad 3, die unter Ropivacain 1,0% bei 100% der Patienten auftrat, unter Bupivacain 0,5% bei 72% der Patienten. [41] Es sei nebenbei bemerkt, dass bei unseren Patientinnen die Häufigkeit der Grad-3-Blockade weitaus geringer war. Nach 30 Minuten lag lediglich bei 4,9% der Patientinnen in der RoG und bei keiner Patientin der BuG eine Blockade Grad 3 vor. Dies mag daran liegen, dass in unserer Studie im Durchschnitt 158,4 ±24,8 mg Ropivacain und 81,5 ±12,7 mg Bupivacain in fraktionierten Boli appliziert wurden, in der Studie von Finucane wurden 250 mg Ropivacain und 125 mg Bupivacain als Einzelbolus injiziert. Die Studie von Finucane erlaubt jedoch den ersten, vorsichtigen Schluss, daß für eine gleichwertige Anästhesie Ropivacain in höherer Konzentration verwendet werden sollte, als Bupivacain, und in dieser Konstellation die motorische Blockade unter Ropivacain tatsächlich stärker ist, als unter Bupivacain.

Beim Vergleich solcher Daten sollte man sich stets gewahr sein, daß Studien wie unsere, die unterschiedliche Konzentrationen vergleichen, in der Regel damit auch unterschiedliche Lokalanästhetika-Dosen vergleichen.

Was eine Veränderung des applizierten Volumens bewirken kann, lässt sich anhand der Studie von Morrison et al. belegen: Hier wurden Ropivacain 0,5%, 1,0% und Bupivacain 0,5% zur Periduralanästhesie verglichen, allerdings wurden die Volumina so gewählt, dass alle drei Gruppen dieselbe Dosis von 100 mg erhielten. Außer den bereits bekannten Unterschieden hinsichtlich Dauer und Intensität der motorischen Blockade im Vergleich Ropivacain 0,5% - Bupivacain 0,5% kommt die Studie zu dem statistisch signifikanten Ergebnis, daß 10 ml Ropivacain 1,0% bei 20% der Patienten für eine zufriedenstellende neuromuskuläre Blockade nicht ausreichten, hingegen 20 ml Bupivacain 0,5% in allen Fällen

zu einer zufrieden stellenden neuromuskulären Blockade führten. [71] Werden zu kleine Volumina gewählt, kann also die höhere Ropivacain-Konzentration durchaus zu einer schwächeren Wirkung führen, was nicht weiter verwundert, wenn man berücksichtigt, dass Ropivacain und Bupivacain in derselbe Dosis appliziert wurden, und es nicht an deutlichen Hinweisen für eine geringere Potenz von Ropivacain mangelt.

Eine Studie, deren Ergebnisse weitestgehend mit unseren Ergebnissen korreliert, ist die von Wolff et al. zur Periduralanästhesie bei Eingriffen an der Hüfte (totale Endoprothesen, Arthroplastie). Ropivacain in drei Konzentrationen, 0,5%, 0,75% und 1,0%, wurde mit Bupivacain 0,5% verglichen. Beim Vergleich Ropivacain 0,5% vs. Bupivacain 0,5% kommen die Autoren zu dem bekannten, allerdings nicht signifikanten Ergebnis einer kürzeren sensiblen Blockade und einer schwächeren, kürzer anhaltenden motorischen Blockade unter Ropivacain. Ropivacain 0,75% und Bupivacain 0,5% waren quasi identisch für alle Parameter. Unter Ropivacain 1,0% hingegen kam es zu einer signifikant längeren sensiblen und motorischen Blockade und einer intensiveren motorischen Blockade. Die Qualität von Analgesie und neuromuskulärer Blockade wurde von Anästhesist und Operateur signifikant häufiger als befriedigend eingestuft als unter Bupivacain 0,5%. [98]

Zusammenfassend ergibt sich aus der Datenlage folgendes Bild: In gleicher Konzentration können Unterschiede in der sensiblen Blockade nur selten festgestellt werden und betreffen lediglich die Dauer der Blockade. Die motorische Blockade ist unter Ropivacain langsamer in der Anschlagszeit, weniger stark ausgeprägt und von kürzerer Dauer. In der Studie von Wolff et al. deutet sich außerdem an, daß klinische Äquipotenz am ehesten für Ropivacain 0,75% und Bupivacain 0,5% vorliegt, d.h. für eine um 50% höhere Ropivacain-Konzentration. Ropivacain 1,0% erzeugt zwar ebenfalls eine ähnliche sensible Blockade, aber eine stärkere, länger anhaltende motorische Blockade als Bupivacain 0,5%. Die stärkere Intensität der motorischen Blockade unter Ropivacain können wir mit unseren Ergebnissen bestätigen. Lediglich zur Wirkdauer der beiden Substanzen können wir keine Aussagen machen, da alle Patientinnen eine Vollnarkose erhielten und nach Ende der Operation noch vor dem Rückgang der lokalanästhetischen Wirkung die Periduralanästhesie mit einer kontinuierlichen, niedrig konzentrierten Infusion fortgeführt wurde. Zur Qualität der intraoperativen Blockade können wir nur feststellen, dass die, im Grunde nur semiquantitativen, indirekten Messparameter „Anzahl der Repetitionsdosen von Muskelrelaxanzien“ und „Anzahl der Repetitionsdosen von Analgetika“ keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigten.

Erwähnenswert ist noch, dass das bis zum Ende der Operation verabreichte Gesamtvolumen für beide Lokalanästhetika nicht signifikant von einander abwich. Die Gesamtdosis in der RoG war dagegen um 88% höher als in der BuG. Das entspricht annähernd dem Verhältnis der Konzentrationen RoG:BuG von 2:1.

#### 4.1.4 Nebenwirkungen

Zu den zahlenmäßig häufigsten Frühkomplikationen der Periduralanästhesie gehört der Blutdruckabfall. In beiden Studiengruppen traten in den ersten 30 Minuten nach Beginn der Periduralanästhesie hämodynamische Veränderungen auf, wie sie bei einer sympathischen Blockade dieser Ausdehnung zu erwarten sind. Der mittlere arterielle Blutdruck sank in diesem Zeitraum um 11-13% des Ausgangswertes, ohne dass diesbezüglich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden hätten. Die Ergebnisse des mittleren arteriellen Blutdrucks über den prä- und intraoperativen Studienzeitraum sowie der Sauerstoffsättigung lagen insgesamt durchwegs im Normbereich. Der Anteil an Patientinnen,

die während der Operation Dopamin benötigten, war in beiden Studiengruppen ähnlich hoch. Bei keiner Patientin traten kardiale Rhythmusstörungen oder zerebrale Nebenwirkungen auf.

## **4.2 Postoperative Phase: Ropivacain 0,2 % vs. Bupivacain 0,125 %**

### 4.2.1 Anhaltende Wirkung der intraoperativen Anästhesie

Die Wirkdauer von Ropivacain in Konzentrationen von 0,2-1,0% wird mit 180-360 min angegeben, die von Bupivacain 0,25-0,75% mit 120-280 min. [61] In einer Studie von Casati et al. zur Periduralanästhesie bei Hüftoperationen (Ropivacain und Bupivacain 0,5%) lag die Zeit bis zum Rückgang der sensiblen Blockade um zwei Dermatome im Mittel zwischen 100 und 150 min, die Zeit bis zur Rückkehr der Sensibilität im Dermatome Th12 lag für beide Lokalanästhetika zwischen 200 und 250 min. [25] Interessant ist in diesem Zusammenhang noch das Ergebnis einer Studie von Scott et al., die die Wirkung von Ropivacain 0,1-0,3% zur postoperativen Schmerztherapie untersuchte. Alle Patienten hatten präoperativ einen Lokalanästhetika-Bolus erhalten (Ropivacain 0,5%, 18-22 ml). Zum ersten Messzeitpunkt zwei Stunden nach Beginn der postoperativen Infusion bestand auch in der Kontrollgruppe, die epidurale Kochsalzlösung erhielt, noch eine sensible Blockade von ähnlicher Ausdehnung, wie in den Gruppen, die Lokalanästhetikum erhielten. Erst acht Stunden nach Beginn der Infusionstherapie war keine sensible Blockade mehr nachweisbar. [84] Auch andere Untersucher haben die Erfahrung gemacht, dass die Intensität der postoperativ beobachteten motorischen Blockade wesentlich durch die präoperativen Lokalanästhetika-Gaben beeinflusst wird und eine intraoperativ bestehende motorische Blockade durch die postoperativ applizierte Infusion aufrechterhalten wird. [83]

Da in der Bupivacain-Gruppe alle Patientinnen, in der Ropivacain-Gruppe 98% aller Patientinnen eine intraoperative Nachinjektion des Lokalanästhetikums erhalten hatten, gehen wir bei einer mittleren Operationsdauer von 260 bzw. 240 Minuten davon aus, dass die Ergebnisse des ersten Messzeitpunktes 30 Minuten nach Extubation noch von der Wirkung der prä- und intraoperativen Injektionen beeinflusst wurden. Dieses Ergebnis fügt sich in den oben beschriebenen Trend einer stärkeren motorischen Blockade unter Ropivacain 1,0%. Der Anteil an Patientinnen mit einer motorische Blockade Bromage Grad 1 oder mehr war in der Ropivacain-Gruppe höher als in der Bupivacain-Gruppe, zudem war der Anteil an Patientinnen mit Blockade Grad 3 signifikant höher (52,8%) als in der Bupivacain-Gruppe (30,2%). Hinsichtlich Ausdehnung der sensiblen Blockade, Qualität der Analgesie und Piritramid-Verbrauch bestanden zu diesem Messzeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 4.2.2 Effektivität der Schmerztherapie mit Ropivacain 0,2%

Es ist durchaus möglich, mit einer entsprechend niedrigen epiduralen Ropivacain-Dosis eine effektive Analgesie und gleichzeitig eine so geringe Blockade des propriozeptiven Inputs und der Muskelkraft zu erzeugen, dass freies Stehen und Gehen möglich sind. Letzteres belegen Zaric et al. in ihrer Studie an gesunden Probanden, die eine kontinuierliche epidurale Infusion von 10 ml/h mit Ropivacain 0,1%, 0,2% oder 0,3% erhielten. Die motorische Blockade wurde mit elektrophysiologischen und posturographischen Tests sowie Funktionstests über den propriozeptiven Input gemessen. In derjenigen Gruppe, die Ropivacain 0,1% erhielt, waren alle Probanden in der Lage, mit geschlossenen Augen aufrecht zu stehen, obwohl der propriozeptive Input von der unteren Extremität eingeschränkt war und auch die H-Latenzen als Maß für den Muskelspindelreflex verlängert waren. Diejenigen Probanden, die

Ropivacain 0,3% erhielten, waren fast während der gesamten Dauer der Infusion nicht imstande, an den posturographischen Tests teilzunehmen. In der Gruppe, die Ropivacain 0,2% erhielt, waren 5 von 8 Probanden zumindest gelegentlich in der Lage, aufrecht zu stehen. [102]

In unserer Studie wurde die motorische Blockade mit dem Bromage-Score beurteilt. Der durchschnittliche Bromage-Score betrug 1,3. Der Anteil an Patientinnen mit motorischer Blockade in der Ropivacain-Gruppe war auch sechs Stunden nach Extubation mit 76,0% hoch. Immerhin 12,0% der Patientinnen hatten eine komplette motorische Blockade (Bromage Grad 3). Unter Einbeziehung der obigen Überlegungen zu Wirkungsdauer der intraoperativen Blockade unter Ropivacain sind selbst Daten, die mehrere Stunden nach der Extubation erhoben werden, nicht frei von Einflüssen durch intraoperativ applizierte Lokalanästhetika-Boli. Das mag zu der persistierend starken motorischen Blockade bei unseren Patientinnen geführt haben. Die Ausdehnung und Qualität der sensiblen Blockade entsprach nicht ganz unseren Erwartungen. Sechs Stunden nach der Extubation erreichte die obere Ausdehnung der Blockade bei 50% aller Patientinnen Dermatome Th10, 18 Stunden nach der Operation im Durchschnitt L3. Für eine optimale Analgesie des Operationsgebietes wäre eine anhaltend höhere Ausdehnung der sensiblen Blockade von Vorteil gewesen. Die Patientinnen erreichten im Durchschnitt VAS-Werte um 40 mm, was im Sinne einer effektiven Schmerztherapie gerade noch als tolerabel angesehen werden kann.

Die Effektivität von epiduralem Ropivacain 0,2% zur postoperativen Schmerztherapie wird im Allgemeinen positiv beurteilt. [10, 84, 85, 93] Mehrere andere Autoren kommen in ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich Ausdehnung der sensiblen Blockade, Intensität und Häufigkeit der motorischen Blockade und Qualität der Analgesie.

*Tabelle (23): Studien mit Ropivacain 0,2%: Ergebnisse nach 4-6 Stunden*

Referenz	OP-Gebiet	Sensible Blockade (Median)	Motorische Blockade	VAS
Vorliegende Studie	Abdomen	Th10	1,3 (MW) 75% ≥ Bromage Grad 1 12% Bromage Grad 3	45mm (MW)
Scott et al. 1997	Knie, Hüfte	Th 10	45% ≥ Bromage Grad 1 9% Bromage Grad 3	11mm (Median)
Badner et al. 1996	Knie, Hüfte	Th 10	0,8 (MW)	10mm (MW)
Etches et al. 1997	Unterbauch	Th 9	60% ≥ Bromage Grad 1 0% Bromage Grad 3	20mm (Median)
Scott et al. 1995	Unterbauch	Th 6	30% ≥ Bromage Grad 1 0% Bromage Grad 3	0mm (Median)

Scott et al. verwendeten in ihrer Studie Ropivacain 0,2% zur Periduralanalgesie nach orthopädischen Eingriffen und wählten bedarfsangepasste Infusionsraten zwischen 0 und 14 ml/h. Intraoperativ wurde Ropivacain 1,0% verwendet, zur zusätzlichen Schmerztherapie Morphin-Boli intramuskulär. [85] Die Ausdehnung des anästhesierten Areals deckte das Operationsgebiet für Eingriffe an der unteren Extremität vermutlich besser ab als bei unseren Patientinnen, wodurch die besseren Ergebnisse bezüglich der Qualität der Analgesie erklärbar wären. Wie auch in der unten genannten Studie von Badner et al. verfügten die Patienten außerdem über eine PCA-System, mit dem sie zusätzliche Morphin-Boli intravenös abrufen konnten. Unsere Patientinnen erhielten dagegen vom ärztlichen Personal der Überwachungsstation Piritramid nach Bedarf. Möglicherweise war für die bessere Qualität der Analgesie in diesen beiden Studien auch die flexiblere, selbstbestimmte Opiat-Gabe über eine PCA-Pumpe entscheidend. Interessant ist bei der Studie von Scott noch, das im weiteren

Beobachtungszeitraum die motorische Blockade stark zurückging, 20-28 Stunden nach Beginn der Infusion lag noch bei 27% der Patienten eine motorische Blockade vor, kein Patient erreichte mehr eine Blockade Grad 3.

Badner et al. setzen Ropivacain 0,2% ebenfalls zur Periduralanalgesie nach orthopädischen Eingriffen an Hüft- und Kniegelenk ein. Intraoperativ wurde Ropivacain 0,5% verwendet. Die Infusionsrate war auf 10 ml/h festgelegt. [10] Lediglich im frühen postoperativen Verlauf war der durchschnittliche Bromage-Score niedriger als in unserer Studie. Dies wäre erklärbar durch die intraoperativ niedrigere Ropivacain-Konzentration. Die Patienten, die postoperativ Ropivacain 0,2% erhielten, hatten zwar insgesamt einen geringeren Morphin-Verbrauch, im Zeitraum 8-21 Stunden nach Beginn der Infusionstherapie jedoch war die Anzahl an Patienten, die Morphin-Boli anforderten, in der Ropivacain-Gruppe genauso hoch wie in der Placebo-Gruppe. Daraus schließen die Autoren, daß 20mg/h epidurales Ropivacain alleine für eine zufriedenstellende Analgesie nicht ausreichen.

Etches et al. kamen in einer Multi-Center-Studie mit Ropivacain 0,2% zur Periduralanästhesie bei Unterleibsoperationen zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie in der von uns durchgeführten Untersuchung. Die epidurale Infusionsrate wurde für jede der fünf Studien-Gruppen auf Werte zwischen 6 und 14 ml/h festgelegt. In Tabelle (23) führen wir die Resultate für die Gruppe auf, die Ropivacain 8 ml/h erhalten hatte. Die postoperative motorische Blockade war hier etwas geringer ausgeprägt als bei unseren Patientinnen, wobei allerdings intraoperativ Ropivacain 0,5% verwendet wurde. [38].

Auch in dieser Studie konnten die Patienten zusätzliche Morphin-Boli über ein PCA-System abrufen. Der durchschnittliche kumulative Opiatverbrauch betrug nach 4 Stunden 12 mg Morphin i.v., nach 21 h 47 mg. Der durchschnittliche kumulative Opiatverbrauch in unserer Studie betrug nach 6 Stunden 5,0 mg Piritramid i.v., nach 18 Stunden 13,5 mg. Berücksichtigt man noch die geringere Potenz von Piritramid im Vergleich zu Morphin, mögen Applikationsform und Dosierung mit ein Grund für die niedrigeren Werte von Etches et al. bei den VAS-Scores sein. Die Autoren bewerteten die Ergebnisse der postoperativen Schmerztherapie trotzdem als nicht zufriedenstellend, da im Vergleich mit der Placebo-Gruppe zwar der Opiat-Verbrauch geringer war, aber im Zeitraum 8-21 Stunden nach Beginn der Infusionstherapie kein Unterschied bezüglich der VAS-Scores bestand.

In einer früheren Studie verwendeten Scott et al. bereits Ropivacain 0,2% bei Unterbauch-Operationen. Die Infusionsrate war auf 10 ml/h festgelegt, intraoperativ wurde Ropivacain 0,5% eingesetzt. [84] Die Qualität der Analgesie war besser als in unserer Studie oder derjenigen von Etches et al. Im Vergleich zu unseren Patientinnen war bei Scott et al. der Periduralkatheter im Durchschnitt um 2-3 Segmente höher als bei unseren Patientinnen platziert (Höhe Th12/L1), wodurch möglicherweise eine bessere Übereinstimmung der Ausdehnung der sensiblen Blockade mit dem operierten Areal erzielt wurde. Gegen dieses Argument spricht allerdings, dass sich auch mit der von uns durchgeführten lumbalen Periduralanästhesie intraoperativ ein sehr guter analgetischer Effekt erzielen ließ und der intraoperative Opioid-Verbrauch mit jeweils durchschnittlich 20µg Sufentanil für einen jeweils mehrstündigen Abdominaleingriff sehr niedrig lag.

Evtl. könnte auch die kontinuierlich hohe Infusionsrate von 10 ml/h Ropivacain 0,2% in der Studie von Scott eine Rolle spielen. Nach sechs Stunden lag diese bei unseren Patientinnen im Durchschnitt bei 8 ml/h bzw. 16 mg/h. Die motorische Blockade war in der Studie von Scott et al. im gesamten Verlauf geringer. Auch hier mag sich die höhere Platzierung des Periduralkatheters positiv ausgewirkt haben, da die Blockade der lumbalen Segmente, die für

die motorische Innervation des Beines zuständig sind, so geringer ausfällt (s. 4.3 Ausblicke für die postoperative Schmerztherapie).

Auch Scott et al. wählte als zusätzliches Analgetikum Morphin über ein PCA-System, die verbrauchte Dosis war jedoch deutlich geringer als bei Etches et al oder auch bei uns. Der durchschnittliche kumulative Opiatverbrauch betrug nach 4 Stunden weniger als 1 mg Morphin i.v., nach 21 h 7-8 mg (genaue Mengenangaben fehlen).

Zur Frage der adäquaten Ropivacain-Konzentration kommen die oben zitierten Autoren übereinstimmend zu dem Ergebnis, das mit Ropivacain 0,2% im Vergleich zu niedrigeren oder höheren Konzentrationen (Ropivacain 0,1% bzw. 0,3%) das ausgewogenste Verhältnis zwischen Qualität der Analgesie und Intensität der motorischen Blockade besteht. Unter Ropivacain 0,1% ist die Ausdehnung der sensiblen Blockade und die Analgesie häufig nicht zufrieden stellend, unter Ropivacain 0,3% die motorische Blockade bei lumbal platzierten Kathetern wesentlich stärker ausgeprägt. [10, 83, 84, 93]

Die Höhe der Infusionsrate ist für die Effektivität der postoperativen Schmerztherapie und eine geringe Nebenwirkungsrate ebenfalls von großer Bedeutung. Niedrige Infusionsraten von 6 ml/h Ropivacain 0,2% sind mit signifikant höheren Schmerzscores und höherem Opiatverbrauch vergesellschaftet, während hohe Infusionsraten von 12-14 ml/h bei einem hohen Anteil an Patienten eine motorische Blockade hervorrufen. [38, 93]

Zusammenfassend kann mit Ropivacain 0,2% unter Ausnutzung der intraoperativ aufgebauten Blockade-Wirkung in der frühen postoperativen Phase (bis zum ersten postoperativen Abend) eine gute postoperative Analgesie gewährleistet werden. Zusätzliche intravenöse Analgetika werden jedoch in allen Studien eingesetzt. Insbesondere in der späteren postoperativen Phase ist mit Ropivacain 0,2% alleine keine zufriedenstellende Schmerztherapie zu erreichen, zumal der Nutzen höherer Infusionsraten durch die Zunahme der unerwünschten motorischen Blockade limitiert wird.

#### 4.2.3 Vergleich von Ropivacain und Bupivacain

Gerade in der postoperativen Schmerztherapie ruht das Augenmerk auf der Ausprägung und Häufigkeit der motorischen Blockade, da diese die Mobilisationsfähigkeit der Patienten beeinträchtigt. Wünschenswert wäre also eine gleich große Ausdehnung der sensiblen Blockade und vergleichbare Analgesiequalität bei geringerer motorischer Blockade. Aus den oben genannten Gründen wählten wir für die postoperative Schmerztherapie Ropivacain 0,2%, was im Vergleich zu Bupivacain 0,125% einer Dosiserhöhung um 60% entspricht. Sechs Stunden nach der Extubation waren Ausdehnung der sensiblen Blockade, Intensität und Häufigkeit der motorischen Blockade und VAS-Scores in beiden Gruppen vergleichbar. 18 Stunden nach der Extubation, zum Ende der Schmerztherapie mittels Periduralkatheter, war die obere Ausdehnung der sensiblen Blockade in der Ropivacain-Gruppe etwas stärker zurückgegangen als in der Bupivacain-Gruppe (Dermatom L3/4 vs. Dermatom L2), die motorische Blockade in der RoG war etwas schwächer ausgeprägt und die Häufigkeit einer motorischen Blockade etwas geringer. Der durchschnittliche VAS-Score war in der RoG signifikant höher als in der BuG. Bei vergleichbarem Lokalanästhetika- und Opiatverbrauch scheint also zu diesem Zeitpunkt die Qualität der Analgesie mit Ropivacain 0,2% schlechter zu sein als mit Bupivacain 0,125%.

Die Studienlage zum Vergleich von Ropivacain und Bupivacain in der postoperativen Schmerztherapie ist insofern unübersichtlich, als die Rahmenbedingungen sehr viel inhomogener sind als für den intraoperativen Einsatz. Sowohl die Art und Dosis der

intraoperativ verwendeten Lokalanästhetika als auch das gewählte Applikationsregime für die postoperative Therapie (kontinuierliche Infusion, variable Infusionsrate, patientenkontrollierte Systeme), die eingesetzten Konzentrationen (R=B; R<B; R>B), die Lokalisation des Periduralkatheters, der zusätzliche Einsatz von epiduralen Opioiden und die Art der ergänzenden Analgetika-Regime machen den Vergleich zwischen den Studien schwierig.

Studien, die Ropivacain in niedrigerer Konzentration verwenden, als Bupivacain (Ropivacain 0,2% vs. Bupivacain 0,25%), kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass bei gleicher sensibler Blockade und Analgesie die motorische Blockade mit Ropivacain geringer ausgeprägt sei. [34, 48] Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Zaric et al. an gesunden Probanden, das auch elektrophysiologisch eine schwächere motorische Blockade unter Ropivacain 0,2% im Vergleich zu Bupivacain 0,25% belegt hatte. [102]

*Tabelle (23): Studien Ropivacain (R) vs. Bupivacain (B) zur postoperativen Schmerztherapie*

Referenz	OP-Gebiet	Konz.	Sensible Blockade	Motorische Blockade	VAS
Bertini et al. 2001	Hüfte	B 0,2% R 0,2%	–	<b>R&lt;B</b>	R<B ns.
Muldoon et al. 1998	Knie	B 0,2% R 0,2%	R=B	<b>R&lt;B</b>	R>B ns. (signifikant bei Bewegung)
Jorgensen et al. 2000	Oberbauch (TEA)	B 0,2% R 0,2%	R=B	R=B	R=B
Brodner et al. 1999	Bauch (TEA)	B 0,175% R 0,2%	–	<b>R&lt;B</b>	R=B
Casati et al. 2003	Hüfte	B 0,125% R 0,2%	–	R=B	R=B
Kanai et al. 2003	Bein	B 0,125% R 0,2%	R=B	R=B	R=B
Berti et al. 2000	Bauch	B 0,125% R 0,2%	–	R=B	R=B

TEA = thorakale Epiduralanalgesie

Die Studien, die Ropivacain und Bupivacain in gleicher Konzentration zur postoperativen Schmerztherapie vergleichen, kommen zu dem Ergebnis, dass beide Lokalanästhetika bezüglich der analgetischen Potenz gleichwertig seien. Die motorische Blockade ist, wie bei gleichen Konzentrationen zu erwarten, unter Ropivacain geringer ausgeprägt, außer in der Studie von Jorgensen et al., die einen thorakalen Zugang auf Höhe Th10/11 für den Periduralkatheter gewählt hatte. [13, 51, 72] Muldoon et al. kommen im Übrigen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir bezüglich der Ausdehnung der sensiblen Blockade im späten postoperativen Verlauf (L2/1 nach 24 Stunden).

Senkt man die Bupivacain-Konzentration auf 0,175%, ist im Vergleich die motorische Blockade unter Ropivacain 0,2% immer noch schwächer. [10] Bei den Studien, die Bupivacain 0,125% mit Ropivacain 0,2% vergleichen, erweisen sich die beiden Lokalanästhetika als gleichwertig für alle Parameter. [12, 25, 53] Für die frühe postoperative Phase decken sich diese Ergebnisse mit unseren. Auch 18 Stunden nach der Extubation sind die Unterschiede von sensibler und motorischer Blockade zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Qualität der Analgesie war in unserer Studie im postoperativen Verlauf nicht immer zufriedenstellend. Zwischen dem Zeitpunkt 0,5 und 6 Stunden nach Extubation stiegen die VAS-Scores besonders in der Gruppe, die Ropivacain erhalten hatte, deutlich an. Möglicherweise war der Anteil an Patientinnen, bei denen die Operation nicht auf den Unterbauch beschränkt geblieben war, in der Ropivacain-Gruppe höher und erklärt so die schlechtere Analgesie 18 Stunden nach Extubation, zu einem Zeitpunkt, zu dem die Wirkung der intraoperativen Ropivacain-Dosis abgeklungen war.

#### 4.2.4 Nebenwirkungen

Späte Nebenwirkungen der Periduralanästhesie, die für die postoperative Phase von Bedeutung sein können, sind außer dem Blutdruckabfall, der im gesamten Zeitraum der Wirkung der Periduralanästhesie auftreten kann, Blasenfunktionsstörungen und neurologische Komplikationen. Da unsere Patientinnen alle bereits in der Einleitungsphase einen Blasenkatheter erhalten hatten, der erst am Ende des Beobachtungszeitraumes entfernt wurde, können wir keine Angaben über die Häufigkeit der Urinretention machen. Neurologische Komplikationen traten lediglich bei einer Patientin, die Ropivacain erhalten hatte, in Form von Parästhesien und Schmerzen im Ausbreitungsgebiet der Periduralanästhesie auf, bildeten sich jedoch nach Entfernung des Periduralkatheters vollständig zurück. Die von uns registrierten hämodynamischen Parameter wiesen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Schwerwiegende zerebrale, kardiale oder hämodynamische Nebenwirkungen durch die Periduralanästhesie traten nicht auf.

### 4.3 Probleme und Ausblicke für die postoperative Schmerztherapie

#### 4.3.1 Lage des Periduralkatheters

Bei Operationen im Bereich des Abdomens wird die Periduralanästhesie selten als alleiniges anästhetisches Verfahren eingesetzt. Wird sie zusätzlich zur Vollnarkose eingesetzt, hat sie einige oben schon genannte Vorteile, insbesondere aber ist sie ein potentes Werkzeug in der postoperativen Schmerztherapie. Selbst intraoperativ injizierte Lokalanästhetika-Boli können sich auf die postoperative Schmerztherapie auswirken. [54] Der Fortführung der epiduralen Schmerztherapie nach der Operation kommt jedoch die größere Bedeutung zu. Regelmäßig beweist hier die Periduralanästhesie ihre Überlegenheit gegenüber anderen Schmerztherapieverfahren. [14]

Ein Nachteil der Periduralanalgesie, die auch in unserer Studie sichtbar geworden ist, ist die nicht vollständig zu vermeidende motorische Blockade. Bei 43,5% der Patientinnen in der Ropivacain-Gruppe und 60% der Patientinnen in der Bupivacain-Gruppe bestand auch 18 Stunden nach Extubation noch eine motorische Blockade, die immerhin bei jeweils der Hälfte der Patientinnen noch Grad 2 oder 3 betrug. Wenn man bedenkt, dass auch Patienten mit einem Bromage-Score Grad 1 oft nicht in der Lage sind aufzustehen, wird die Bedeutung dieses Ergebnisses klar. [17, 34]

Diese ausgeprägte motorische Blockade ist aus anatomischen Gründen insbesondere ein Problem der lumbalen Periduralanästhesie. In einer Studie zur Periduralanästhesie mit Bupivacain fiel den Untersuchern auf, dass eine motorische Blockade lediglich bei denjenigen Patienten aufgetreten war, die lumbale Periduralkatheter erhalten hatten. Alle Patienten mit thorakalem Periduralkatheter hingegen konnten bereits am ersten postoperativen Tag mobilisiert werden. [97] In einer Studie zur thorakalen Periduralanästhesie mit Ropivacain in verschiedenen Konzentrationen trat lediglich bei einem von 10 Patienten, die Ropivacain 0,2% erhalten hatten, eine motorische Blockade auf. [83] Auch weitere Untersucher kamen zu dem Schluss, daß lumbal platzierte Periduralkatheter das Risiko einer motorischen Blockade der unteren Extremität erhöhen. [22, 64] Die Höhe, auf der der Periduralkatheter platziert wird, hängt von verschiedenen, im Vorfeld zu klärenden Faktoren ab. Auf Grund der kranialen Ausdehnung des Operationsfeldes fällt bei Operationen im Bereich des Abdomens häufig die Entscheidung für

eine thorakale Periduralanästhesie. Die geringeren Risiken und bessere Zugangsmöglichkeit hingegen sprechen für den lumbalen Zugang.

#### 4.3.2 Kombination mit Opioiden

Außer der kranialeren Lokalisation des Katheters lässt sich das Problem der motorischen Blockade auch durch die Kombination des Lokalanästhetikums mit einem epiduralen Opioid verringern. Wird z.B. Ropivacain 0,2% mit einem epiduralen Opioid kombiniert, ist die motorische Blockade geringer und die Analgesiequalität größer als mit Ropivacain 0,2% alleine. [16, 22]

Durch die Zugabe von Opioiden muss allerdings mit Nebenwirkungen wie Somnolenz, Pruritus, Übelkeit und Atemdepression gerechnet werden, die eine erhöhte Wachsamkeit in der postoperativen Periode erfordern. [19, 48]

#### 4.3.3 Applikationsregimes

Die Effektivität der Analgesie ist in der postoperativen Phase von großer Bedeutung. Um ein optimales Verhältnis von Wirkung und Nebenwirkung zu erreichen, werden daher unterschiedliche Applikationsregimes verwendet. Einige Studien verwenden festgelegte Infusionsraten. So wird jedoch in der Praxis der Effekt der Periduralanästhesie nicht optimal ausgenutzt, da unter Umständen die Infusionsrate zu hoch gewählt wird, und damit auch die Häufigkeit der motorischen Blockade steigt. Zu niedrige Infusionsraten wiederum gewährleisten keine ausreichende Analgesie. [38, 93] Daher sollte unbedingt, wie auch in unserer Studie erfolgt, eine individuelle Anpassung der Infusionsrate erfolgen. Eine dritte Möglichkeit bietet die Verwendung patienten-kontrollierter Systeme (PCEA). Dadurch sind die Patienten in der Lage, durch Selbstmedikation ihre Schmerzen effektiv zu kontrollieren und erreichen daher niedrige Schmerzlevel und eine hohe Zufriedenheit. [13, 25, 34]

Für den wissenschaftlichen Vergleich haben PCEA-Studien jedoch den Nachteil, dass sich in den meisten Studien keine Unterschiede bei den VAS-Scores feststellen lassen, da über die Selbstregulierung der Dosis alle Teilnehmer eine vergleichbar gute Analgesie erreichen. [25, 34, 65] Eine Aussage über die tatsächliche Wirksamkeit der applizierten Lösungen lässt sich daher nur über den zusätzlichen Parameter der tatsächlich applizierten Dosis machen. Dieser Parameter ist wiederum problematisch, da Patienten nach einem gewissen Zeitraum möglicherweise auch aus anderen Gründen als Schmerzen das PCEA-System bedienen.

## 5 Fazit

Wir konnten in unserer Studie an 105 Patientinnen zeigen, dass mit epiduralem Ropivacain sowohl für die intraoperative als auch für die postoperative Anästhesie bei großen Unterbaucheingriffen ein sicheres Medikament mit einer guten Wirksamkeit zur Verfügung steht. Für die intraoperative Periduralanästhesie wird ein Lokalanästhetikum mit ausreichend langer Wirkdauer und suffizienter motorischer und sensibler Blockade benötigt. Mit Ropivacain 1,0% lässt sich rasch eine für Unterbaucheingriffe ausreichende Ausdehnung der Anästhesie und gleichzeitig eine ausgeprägte motorische Blockade erreichen.

Für die postoperative Periduralanalgesie ist eine gute sensible Blockade bei geringer motorischer Blockade erwünscht. Ropivacain 0,2% ist für die postoperative Schmerztherapie gut geeignet. Allerdings kam es im postoperativen Verlauf häufig zu einer höhergradigen motorischen Blockade, wobei dies vermutlich durch die anhaltende Wirkung der intraoperativ eingesetzten Ropivacain-Dosis bedingt war.

Ropivacain 1,0% und Bupivacain 0,5% erwiesen sich in unserer Studie als weitgehend gleichwertig. Ropivacain 1,0% scheint aber eine stärkere motorische Blockade hervorzurufen, als Bupivacain 0,5%. In der postoperativen Schmerztherapie lassen sich mit Ropivacain 0,2% und Bupivacain 0,125% vergleichbar gute Ergebnisse erzielen. Für eine ausreichende postoperative Analgesie ist allerdings eine zusätzliche Analgesie, z.B. mit intravenösen Opiaten erforderlich. Optimieren ließe sich das Verhältnis zwischen guter Analgesie und geringer motorischer Blockade noch durch den zusätzlichen Einsatz periduraler Opiate.

## Literaturverzeichnis

1. Aberg, G., *Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds*. Acta pharmacol toxicol, 1972. **31**: p. 273-286.
2. Akerman, B., I.B. Hellberg, and C. Trossvik, *Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent Ropivacaine*. Acta Anaesthesiol Scand, 1988. **32**: p. 571-578.
3. Alahuhta, S., et al., *The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation*. Anesthesiology, 1995. **83**(1): p. 23-32.
4. Albright, G., *Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine*. Anesthesiology, 1979. **51**: p. 285-287.
5. Aps, C. and F. Reynolds, *An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine*. Br J Clin Pharmacol, 1978. **31**: p. 273-286.
6. Arakawa, M., Y. Aoyama, and Y. Ohe, *Efficacy of 1% ropivacaine at sacral segments in lumbar epidural anesthesia*. Reg Anaesth Pain Med, 2003. **28**(3): p. 208-214.
7. Arlock, P., *Actions of three local anesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels (Vmax)*. Pharmacol Toxicol, 1988. **63**(2): p. 96-104.
8. Arthur, G.R., H.S. Feldman, and B.G. Covino, *Comparative pharmacokinetics of Bupivacaine and Ropivacaine, a new amide local anaesthetic*. Anesth Analg, 1988. **67**: p. 1053-1058.
9. Bader, A.M., et al., *Comparison of Bupivacaine- and Ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve*. Anesth Analg, 1989. **68**: p. 724-727.
10. Badner, N.H., et al., *Continuous epidural infusion of ropivacaine for the prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery: a dose-finding study*. Can J Anaesth, 1996. **43**(1): p. 17-22.
11. Benhamou, D., C. Ghosh, and F.J. Mercier, *A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor*. Anesthesiology, 2003. **99**(6): p. 1383-1386.
12. Berti, M., et al., *Patient supplemented epidural analgesia after major abdominal surgery with bupivacaine/fentanyl or ropivacaine/fentanyl*. Can J Anaesth, 2000. **47**(1): p. 27-32.
13. Bertini, L., et al., *Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia (PCEA) following hip replacement: ropivacaine, versus bupivacaine*. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. **45**: p. 782-785.
14. Block, B.M., et al., *Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis*. JAMA, 2003. **290**(18): p. 2455-2463.
15. Brockway, M.S., et al., *Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine*. Br J Anaesth, 1991. **66**: p. 31-37.
16. Brodner, G., et al., *What concentration of Sufentanil should be combined with Ropivacaine 0,2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia?* Anesth Analg, 2000. **90**: p. 649-657.
17. Brodner, G., et al., *Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier motor recovery with 0,2% Ropivacaine than 0,175% Bupivacaine*. Anesth Analg, 1999. **88**: p. 128-133.

18. Brodner, G., E. Pogatzki, and H. Van Aken, *A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy*. *Anesth Analg*, 1998. **86**: p. 228-234.
19. Broekema, A.A., M.J. Gielen, and P.J. Hennis, *Postoperative analgesia with continuous epidural sufentanil and bupivacaine: a prospective study in 614 patients*. *Anesth Analg*, 1996. **82**(4): p. 754-759.
20. Bromage, P.R., *A comparison of the hydrochloride and carbon dioxide salts of lignocaine and prilocaine for epidural analgesia*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1965. **16**(Suppl.): p. 55-69.
21. Brown, D.L., R.L. Carpenter, and G.E. Thomson, *Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower-extremity surgery*. *Anesthesiology*, 1990. **72**(4): p. 633-636.
22. Buggy, D.J., et al., *Motor block during patient-controlled epidural analgesia with ropivacaine or ropivacaine/fentanyl after intrathecal bupivacaine for caesarean section*. *Br J Anaesth*, 2000. **85** (3): p. 468-470.
23. Campbell, D.C., et al., *Ambulatory labor epidural analgesia: bupivacaine versus ropivacaine*. *Anesth Analg*, 2000. **90**(6): p. 1384-1389.
24. Capogna, G., et al., *Relative potencies of Bupivacaine and Ropivacaine for analgesia in labor*. *Br J Anaesth*, 1999. **82** (3): p. 371-373.
25. Casati, A., et al., *Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind, randomized comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine*. *J Clin Anesth*, 2003. **15**: p. 126-131.
26. Christopherson, R., et al., *Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group*. *Anesthesiology*, 1993. **79**(3): p. 422-434.
27. Clarkson, C.W. and L.M. Hondeghem, *Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole*. *Anesthesiology*, 1985. **62**(4): p. 396-405.
28. Cobby, T.F., et al., *Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy*. *Br J Anaesth*, 1999. **83**(2): p. 253-256.
29. Cox, C.R., et al., *Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block*. *Br J Anaesth*, 1998. **80**(5): p. 594-598.
30. Cox, C.R., et al., *Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine*. *Br J Anaesth*, 1998. **80**(3): p. 289-293.
31. Crosby, E.T., A.N. Sandler, and B.T. Finucane, *Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for caesarean section*. *Can J Anaesth*, 1998. **45**(11): p. 1066-1071.
32. Datta, S., et al., *Clinical Effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section*. *Anesthesiology*, 1995. **82**(6): p. 1346-1352.
33. Dony, P., et al., *The comparative toxicity of Ropivacaine and Bupivacaine at equipotent doses in rats*. *Anesth Analg*, 2000. **91**: p. 1489-1492.
34. Eberhart, L.H.J., et al., *Motorische Blockade während einer patientenkontrollierten lumbalen Epiduralanalgesie nach abdominalen Eingriffen - Ein Vergleich zwischen Ropivacain-Sufentanil und Bupivacain-Sufentanil*. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002. **37**: p. 216-221.
35. Eddleston, J.M., et al., *A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour*. *Br J Anaesth*, 1996. **76**(1): p. 66-71.

36. Emanuelsson, B.K., et al., *Systemic absorption and block after epidural injection of Ropivacaine in healthy volunteers*. *Anesthesiology*, 1997. **87**: p. 1309-1317.
37. Emanuelsson, B.K., et al., *Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers*. *Anesth Analg*, 1995. **81**: p. 1163-1168.
38. Etches, R.C., et al., *Continuous epidural Ropivacaine 0,2% for analgesia after lower abdominal surgery*. *Anesth Analg*, 1997. **84**: p. 784-790.
39. Feldman, H.S., *Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog*. *Anesth Analg*, 1989. **69**(6): p. 794-801.
40. Feldman, H.S., et al., *Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the unconscious dog*. *Anesth Analg*, 1991. **73**: p. 373-384.
41. Finucane, B.T., et al., *A double-blind comparison of Ropivacaine 0,5%, 0,75%, 1,0% and Bupivacaine 0,5% injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy*. *Can J Anaesth*, 1996. **43** (5): p. 442-449.
42. Graf, B.M., et al., *Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties*. *Anesthesiology*, 2002. **96**(6): p. 1427-1434.
43. Griffin, R.P. and F. Reynolds, *Extradural anesthesia for caesarian section: a double-blind comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine*. *Br J Anaesth*, 1995. **74**: p. 512-516.
44. Harding, D.P., et al., *Comparison of the cardiotoxic effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: an in vitro study in guinea-pig and human cardiac muscle*. *Br J Pharmacol*, 1998. **125**: p. 127.
45. Heavner, J.E. and R.H. de Jong, *Lidocaine blocking concentrations for B- and C-fibres*. *Anesthesiology*, 1974. **40**: p. 228.
46. Hofmann-Kiefer, K., et al., *Ropivacaine 2mg/mL vs. bupivacaine 1.25mg/mL with sufentanil using patient-controlled epidural analgesia in labour*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(3): p. 316-321.
47. Huang, Y.F., et al., *Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(4): p. 797-804.
48. Hubler, M., et al., *A comparison of five solutions of local anaesthetics and / or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery*. *Eur J Anaesth*, 2001. **18**: p. 450-457.
49. Jayr, C., et al., *Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA morphine*. *Br J Anaesth*, 1998. **81**(6): p. 887-892.
50. Jorgensen, H., et al., *Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy*. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(4): p. 577-583.
51. Jorgensen, H., et al., *Effect of continuous epidural 0,2% ropivacain vs 0,2% bupivacain on postoperative pain, motor block and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy*. *Br J Anaesth*, 2000. **84** (2): p. 144-150.
52. Jorgensen, H., et al., *Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. CD001893.
53. Kanai, A., et al., *Postoperative analgesia using continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine in comparison with bupivacaine*. *Masui*, 2003. **52**(8): p. 832-829.

54. Katz, J., et al., *Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery*. Pain, 1994. **59**(3): p. 395-403.
55. Kehlet, H., *Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation*. Br J Anaesth, 1997. **78**: p. 606-617.
56. Kehlet, H., *Postoperative pain relief: What is the issue?* Br J Anaesth, 1995. **72**: p. 375-378.
57. Kerkkamp, H.E., M.J. Gielen, and H.H. Edstrom, *Comparison of 0.75% ropivacaine with epinephrine and 0.75% bupivacaine with epinephrine in lumbar epidural anesthesia*. Reg Anesth, 1990. **15**(4): p. 204-207.
58. Khodorova, A.B. and G.R. Strichartz, *The addition of dilute epinephrine produces equieffectiveness of bupivacaine enantiomers for cutaneous analgesia in the rat*. Anesth Analg, 2000. **91**(2): p. 410-416.
59. Knudsen, K., et al., *Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusion of Ropivacaine, Bupivacaine and placebo in volunteers*. Br J Anaesth, 1997. **78**: p. 507-514.
60. Kuhn, S., et al., *Perceptions of pain relief after surgery*. BMJ, 1990. **300**(6741): p. 1687-1690.
61. Larsen, *Anästhesie*. 7 ed. 2002, München: Urban & Fischer Verlag. 158-186.
62. Lee Son, S., et al., *Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics: Evidence for two sites of action?* Anesthesiology, 1992. **77**(2): p. 324-335.
63. Liu, S., R.L. Carpenter, and J.M. Neal, *Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome*. Anesthesiology, 1995. **82**: p. 1474-1506.
64. Liu, S.S., H.W. Allen, and G.L. Olsson, *Patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1,030 surgical patients*. Anesthesiology, 1998. **88**(3): p. 668-695.
65. Liu, S.S., et al., *Comparison of three solutions of ropivacaine / fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia*. Anesthesiology, 1999. **90**: p. 727-733.
66. Mann, C., et al., *Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery*. Anesthesiology, 2000. **92**(2): p. 433-441.
67. Marx, G.F., *Cardiotoxicity of local anesthetics - the plot thickens*. Anesthesiology, 1984. **60**: p. 3-5.
68. McCaughey, W., *Adverse effects of local anaesthetics*. Drug Saf, 1992. **7**(3): p. 178-189.
69. McDonald, S.B., et al., *Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers*. Anesthesiology, 1999. **90**(4): p. 971-977.
70. Modig, J., et al., *Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia*. Anesth Analg, 1983. **62**(2): p. 174-180.
71. Morrison, L.M.M., et al., *Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine*. Br J Anaesth, 1994. **72**: p. 164-169.
72. Muldoon, T., et al., *Comparison between extradural infusion of ropivacaine or bupivacaine for the prevention of postoperative pain after total knee arthroplasty*. Br J Anaesth, 1998. **80**: p. 680-681.
73. Nathan, P.W. and T.A. Sears, *Some factors concerned in differential nerve block by local anesthetics*. Journal of physiology, 1961. **157**: p. 565.
74. Niesel, H.C., et al., *Ropivacain 1% versus Bupivacain 0,75% ohne Vasokonstriktor*. Anaesthesist, 1993. **42**: p. 605-611.

75. Ohmura, S., et al., *Systemic Toxicity and Resuscitation in Bupivacaine-, Levobupivacaine- or Ropivacaine-infused Rats*. *Anesth Analg*, 2001. **93**(3): p. 743-748.
76. Polley, L.S., et al., *Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in Labor*. *Anesthesiology*, 1999. **90**: p. 944-950.
77. Reiz, S., et al., *Cardiotoxicity of Ropivacaine - a new amide local anesthetic agent*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989. **33**: p. 93-98.
78. Rosenberg, P., J. Kytä, and A. Alila, *Absorption of Bupivacaine, Etidocaine, Lignocaine and Ropivacaine into n-heptane, rat sciatic nerve, and human extradural and subcutaneous fat*. *Br J Anaesth*, 1986. **58**: p. 310-314.
79. Rosenberg, P.H. and E. Heinonen, *Differential sensitivity of A and C fibres to long-acting amide local anaesthetics*. *Br J Anaesth*, 1983. **55**: p. 163-167.
80. Rowbotham, D.J., *Current management of postoperative nausea and vomiting*. *Br J Anaesth*, 1992. **69**(7 Suppl 1): p. 46S-59S.
81. Sandler, A.N., et al., *Pharmakokinetics of three doses of epidural Ropivacaine during hysterectomy and comparison with Bupivacaine*. *Can J Anaesth*, 1998. **45** (9): p. 843-849.
82. Santos, A.C. and P.I. DeArmas, *Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes*. *Anesthesiology*, 2001. **95**(5): p. 1256-1264.
83. Schug, S.A., et al., *Postoperative analgesia by continous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery*. *Br J Anaesth*, 1996. **76**(487-491).
84. Scott, D.A., et al., *Epidural Ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal Surgery - a dose finding study*. *Anesth Analg*, 1995. **81**: p. 982-986.
85. Scott, D.A., et al., *Pharmakokinetics and efficacy of long-term epidural Ropivacaine infusion for postoperative Analgesia*. *Anesth Analg*, 1997. **85**: p. 1322-1330.
86. Scott, D.B., et al., *Acute toxicity of Ropivacaine compared with that of Bupivacaine*. *Anesth Analg*, 1989. **69**: p. 563-569.
87. Scott, D.B., et al., *Effects of concentration of local anaesthetic drugs in extradural block*. *British Journal of Anaesthesia*, 1980. **52**(10): p. 1033-1037.
88. Strichartz, G. and B.G. Covino, in *Anesthesia*, Miller, Editor. 1990. p. 441.
89. Thomas, J.M. and S.A. Schug, *Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics. Long-acting amide enantiomers and continuous infusions*. *Clin Pharmacokinet*, 1999. **36**(1): p. 67-83.
90. Thoren, T., et al., *Effects of epidural bupivacaine and epidural morphine on bowel function and pain after hysterectomy*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1989. **33**(2): p. 181-185.
91. Tucker, G.T. and L.E. Mather, *Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics*. *Clin Pharmacokinet*, 1979. **4**(4): p. 241-78.
92. Tuman, K.J., et al., *Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery*. *Anesth Analg*, 1991. **73**(6): p. 696-704.
93. Turner, G., et al., *Continous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery*. *Br J Anaesth*, 1996. **76**(5): p. 606-610.
94. Tuttle, A.A., et al., *A double-blind comparison of the abdominal wall relaxation produced by epidural 0.75% ropivacaine and 0.75% bupivacaine in gynecologic surgery*. *Regional Anesthesia*, 1995. **20**(6): p. 515-520.
95. Valenzuela, C., et al., *Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes*. *Circulation*, 1995. **92**: p. 3014-3024.

96. Vladimirov, M., et al., *Potency of Bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo*. *Anesthesiology*, 2000. **93**: p. 744-755.
97. Wiebalck, A., G. Brodner, and H. Van Aken, *The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia*. *Anesth Analg*, 1997. **85**(1): p. 124-129.
98. Wolff, A.P., et al., *Extradural Ropivacaine and Bupivacaine in hip surgery*. *Br J Anaesth*, 1995. **74**: p. 458-460.
99. Wood, M.B. and A.P. Rubin, *A comparison of epidural 1% Ropivacaine and 0,75% Bupivacaine for lower abdominal gynecological surgery*. *Anesth Analg*, 1993. **76**: p. 1274-1278.
100. Yeager, M.P., et al., *Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients*. *Anesthesiology*, 1987. **66**(6): p. 729-736.
101. Zaric, D., et al., *Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1%, 0,75% and 0,5% Ropivacaine - a double blind study*. *Anesth Analg*, 1991. **72**: p. 509-515.
102. Zaric, D., et al., *The effect of continous epidural infusion of ropivacaine (0,1%, 0,2% and 0,3%) on nerve conduction velocity and postural control in volunteers*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1996. **40**: p. 342-349.
103. Zaric, D., et al., *The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: a double-blind study*. *Regional Anesthesia*, 1996. **21**(1): p. 14-25.

## Lebenslauf

Geboren am 14.02.1975 in Erlangen, bin ich ab dem 6. Lebensjahr im Ausland aufgewachsen. Bedingt durch den Beruf meines Vaters, der Mitarbeiter des Goethe-Instituts im Ausland war, verbrachte ich einen Teil meiner Schulzeit in Algier (Algerien) sowie Damaskus (Syrien). Im Alter von 16 Jahren kehrte ich mit meinen Eltern nach München zurück und besuchte von diesem Zeitpunkt an das Dante-Gymnasium, an dem ich 1994 die Prüfung zur Allgemeinen Hochschulreife ablegte und erfolgreich mit 1,6 bestand.

1994 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und legte dort 1996 die Ärztliche Vorprüfung und 1997 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ab. 1997 begann ich an der Klinik für Anästhesiologie mit der Erhebung von Patientendaten für die oben aufgeführte Arbeit, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter, Herrn Prof. Dr. D. Schwender und Herrn Dr. K. Hofmann-Kiefer. Ich war als Famulus in verschiedenen Kliniken und Einrichtungen tätig, unter anderem an der Klinik für Anästhesiologie sowie an der I. Frauenklinik am Klinikum Innenstadt der LMU München, außerdem in der Abteilung für Pädiatrie am Hôpital Central de Yaoundé, Kamerun, in einer Münchner Allgemeinarztpraxis sowie an einer Klinik für Chinesische Medizin. Während des Studiums besuchte ich etliche Zusatzkurse in Akupunktur und Chinesischer Medizin.

2000 legte ich den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der LMU München ab und begann mein praktisches Jahr im Fach Anästhesie am Kreiskrankenhaus Traunstein. Das darauf folgende Chirurgie-Tertial verbrachte ich ebenfalls am Kreiskrankenhaus Traunstein. Das Tertial in Innerer Medizin absolvierte ich am Städtischen Krankenhaus München-Harlaching. 2001 legte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab und schloss das Medizinstudium an der LMU München mit der Gesamtnote 2,66 ab.

2002 bis 2003 war ich als Ärztin im Praktikum an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München beschäftigt, sowohl auf einer allgemeinneurologischen Station als auch in der interdisziplinären Schmerzambulanz in Zusammenarbeit mit Kollegen aus den Fachbereichen Anästhesie und psychosomatische Medizin. 2003 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Am 12.08.2003 kam meine Tochter Silja Nasrin zur Welt. 2004 erwarb ich das Akupunktur-Diplom der Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur. Im November 2004 beendete ich meinen Erziehungsurlaub und trat eine Stelle als Assistenzärztin am Isar-Amper-Klinikum München-Ost, damals noch Bezirkskrankenhaus Haar, an. Dort befinde ich mich seitdem in Weiterbildung zum Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie und war bereits ein Jahr in der Abteilung für Suchtmedizin sowie ein Jahr in der Abteilung für Allgemeinpsychiatrie beschäftigt. Seit April 2007 bin ich auf einer Spezialstation für depressive Störungen beschäftigt.

Stephanie Schabert