

Aus der  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin – Campus Mitte,  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Kontinuierliche, epidurale Ropivacaingabe in unmittelbare  
Wundgebietsnähe nach Wirbelkörperperfusionen**

**- Eine Untersuchung zur Sicherheit und Effektivität der Methode**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Björn Hermann Kügler  
aus Stuttgart

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Th. Volk  
2. Priv.-Doz. Dr. med. A. Gottschalk  
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Heller

Datum der Promotion: 30.Oktober 2007

## **Vorveröffentlichung**

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens veröffentlicht:

Schenk MR, Putzier M, Kuegler B, Tohtz S, Voigt K, Schink T, Kox WJ, Spies C, Volk T  
Postoperative Analgesia After Major Spine Surgery:  
Patient-Controlled Epidural Analgesia Versus Patient-Controlled Intravenous Analgesia  
Anesth Analg. 2006 Nov;103(5):1311-1317.



## **Zusammenfassung**

### **Einleitung / Zielstellung**

Zur postoperativen Schmerztherapie nach großen Wirbelkörperfusionen kann ein Verfahren mit kontinuierlicher und zusätzlich patientenkontrollierter Ropivacaingabe mittels intraoperativ gelegtem Periduralkatheter angeboten werden. Einer der Hauptgründe für die bisher zögerliche Anwendung eines epiduralen Lokalanästhetikums, ist die Angst vor einer unkontrollierten, systemischen Aufnahme über das Wundgebiet und damit der Gefahr toxischer Reaktionen. Es sollten daher Plasmakonzentrationen von Ropivacain gemessen sowie klinische Daten erhoben werden, um mögliche toxische Wirkungen ausschließen zu können. Es sollte aufgezeigt werden, dass die kontinuierliche, epidurale Ropivacaingabe zur postoperativen Schmerztherapie, auch nach ausgedehnten, zweiseitigen Wirbelsäuleneingriffen mit Verletzung der knöchernen Integrität, ein sicheres Verfahren darstellt.

### **Methoden**

36 Patienten nach ventrodorsaler Wirbelkörperfusion wurden in diese prospektive, kontrollierte Studie eingeschlossen. Die Schmerztherapie wurde mit einem Initialbolus von 14ml Ropivacain 0,2% + 2ml (10µg) Sufentanil postoperativ begonnen. Anschließend wurde eine Pumpe zur patientenkontrollierten, epiduralen Analgesie (PCEA) mit einer Basallaufrate von 14ml/h Ropivacain 0,125% und zusätzlich möglicher Bolusgabe von 5ml bei einer Sperrzeit von 15 Minuten angeschlossen. Der Verbrauch der Studienlösung, die zugeführte Ropivacaindosis und die Plasmaspiegel von Freiem Ropivacain und Gesamtopivacain wurden über drei Tage gemessen sowie klinische Parameter erhoben um Zeichen einer toxischen Ropivacaindosis feststellen zu können.

### **Ergebnisse**

Eine vollständige Messreihe aller Daten konnte von 28 Patienten erhoben werden. Die mediane (min-max) Ropivacaindosis betrug 18,5 (16,5-19,7)mg/h. Als mediane (min-max) Höchstwerte der Plasmaspiegel wurden gemessen: Freies Ropivacain  $C(U)_{max}$  0,06 (0,018-0,142)µg/ml; Gesamtopivacain  $C_{max}$  2,18 (1,03-3,95)µg/ml. Toxische Plasmaspiegel wurden nicht erreicht. Klinische Zeichen einer Ropivacaintoxizität konnten nicht beobachtet werden. Der Verlauf der Vitalparameter entsprach normalen postoperativen Werten. Als unerwünschte Wirkungen waren häufig Sensibilitätsminderungen (63%) festzustellen.

### **Schlussfolgerungen**

Es ergab sich kein Anhalt für eine Gefährdung durch epidurale Langzeitgabe von Ropivacain in Wundgebietsnähe. Die gemessenen Plasmaspiegel blieben alle unterhalb toxischer Werte. Für eine uneingeschränkte Akzeptanz des Verfahrens müssen Nebeneffekte, wie z.B. Sensibilitätsstörungen, auf ein absolutes Mindestmaß beschränkt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, war die verwendete Ropivacaindosis zu hoch. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die operationsgebietsnahe Ropivacaingabe über einen Periduralkatheter nach Wirbelkörperfusionen als postoperative Schmerztherapie eine vielversprechende und sichere Alternative zu sein scheint.

## Abkürzungsverzeichnis

AAG:	Alpha1-Glykoprotein
ASA:	American Society of Anesthesiology
ATP:	Adenosintriphosphat
AUC:	Area under curve
bpm:	beats per minute
EK:	Erythrozytenkonzentrat
EKG:	Elektrokardiogramm
FFP:	fresh frozen plasma
g:	Gramm
γGT:	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT:	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT:	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HNO:	Hals-Nasen-Ohren
HPLC:	high performance liquid chromatography
Ib-Gabe:	Initialbolusgabe
Id-Nr.:	Identifikationsnummer
i.v.:	intravenös
kg:	Kilogramm
KG:	Körpergewicht
L:	lumbale Wirbelsäulenetage
mg:	Milligramm
Min-Max:	Minimum-Maximum (Range)
ml:	Milliliter
Nr.:	Nummer
Op-Tag:	Operationstag
PCEA:	patient-controlled epidural analgesia
PCA:	patient-controlled analgesia
PDK:	Periduralkatheter
PONV:	postoperative Nausea und Vomitus
postop.:	postoperativ
S:	sacrale Wirbelsäulenetage
Tab.:	Tabelle
td0h0:	time day 0, hour 0 = Messzeitpunkt vor Gabe des Initialbolus
td0h1(-4):	time day 0, hour 1–(4) = Messzeitpunkt 1–(4) Stunde(n) nach Gabe des Initialbolus
td1(-4)-9:00:	time day 1, 9:00 Uhr = Messzeitpunkt Tag1(-4) um 9:00Uhr
TEP:	Totalendoprothese
Th:	thorakale Wirbelsäulenetage
TIVA:	total intravenöse Anästhesie
UV:	Ultraviolett
VAS:	visuelle Analogskala
WHO:	World Health Organisation
ZNS:	zentrales Nervensystem

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	9
1.1	Postoperative Schmerztherapie nach spinalen Fusionsoperationen .....	9
1.2	Ropivacain.....	12
1.2.1	Struktureller, chemischer Aufbau .....	12
1.2.2	Pharmakokinetik.....	13
1.2.3	Pharmakodynamik.....	16
1.3	Problemstellung / Ziel der Arbeit.....	20
2.	Methodik .....	23
2.1	Patientenauswahl .....	23
2.2	Orthopädische Vorgehensweise .....	23
2.2.1	Diagnose und Klinik.....	23
2.2.2	Operationsablauf .....	24
2.3	Anästhesie .....	25
2.4	Ropivacainapplikation.....	25
2.4.1	Periduralkatheter (PDK).....	25
2.4.2	PCEA-Pumpe .....	26
2.4.3	Studienlösung .....	27
2.5	Plasmaspiegel .....	29
2.5.1	Labormethoden.....	29
2.5.2	Konzentrationsbestimmungen .....	30
2.6	Klinische Parameter .....	31
2.6.1	Rückenschmerzen.....	31
2.6.2	Vitalparameter .....	32
2.6.3	Neurologie .....	33
2.6.4	Unerwünschte Wirkungen.....	35
2.7	Statistische Methoden .....	36
3.	Ergebnisse .....	37
3.1	Demographie .....	37
3.2	Operation .....	37
3.3	Anästhesie .....	38
3.4	Ropivacainapplikation.....	38
3.4.1	Periduralkatheter .....	38

3.4.2	PCEA-Pumpe .....	39
3.4.3	Studienlösung .....	40
3.5	Plasmaspiegel .....	45
3.5.1	Labormethoden.....	45
3.5.2	Konzentrationsbestimmungen .....	45
3.6	Klinische Parameter .....	51
3.6.1	Rückenschmerzen.....	51
3.6.2	Vitalparameter .....	52
3.6.3	Neurologie .....	55
3.6.4	Unerwünschte Wirkungen.....	58
4.	Diskussion .....	59
4.1	Demographie, Operation und Narkose.....	59
4.2	Ropivacainapplikation.....	61
4.2.1	Periduralkatheter .....	61
4.2.2	PCEA-Pumpe .....	63
4.2.3	Studienlösung .....	63
4.3	Plasmaspiegel .....	67
4.3.1	Labormethoden.....	67
4.3.2	Konzentrationsbestimmungen .....	69
4.4	Klinische Parameter .....	72
4.4.1	Rückenschmerzen.....	72
4.4.2	Vitalparameter .....	74
4.4.3	Neurologie .....	77
4.4.4	Unerwünschte Wirkungen.....	78
4.5	Schlussfolgerungen .....	79
5.	Literatur .....	80
6.	Danksagung .....	91
7.	Lebenslauf .....	92
8.	Erklärung .....	93

# 1. Einleitung

Patienten nach ventrodorsalen Wirbelkörperfusionen leiden unter starken postoperativen Schmerzen. Zur Therapie dieser Schmerzen kann durch interdisziplinäre Kooperation von anästhesiologischem Akutschmerzdienst und Orthopäden ein Verfahren angeboten werden, dessen Einsatz eine sowohl effektive, als auch sichere postoperative Analgesie ermöglichen kann.

Intraoperativ wird durch den Orthopäden ein Periduralkatheter in unmittelbare Wundgebietsnähe eingelegt. Postoperativ wird dieser an eine patientenkontrollierte, epidurale Infusionspumpe angeschlossen. Darüber wird dem Patienten eine Lösung aus dem Amid-Lokalanästhetikum Ropivacain und dem Opioid Sufentanil, mit kontinuierlicher Laufrate und möglicher zusätzlicher Bolusgabe, epidural appliziert.

Die vorliegende Untersuchung will zeigen, dass mit diesem Behandlungsschema die Schmerzen effektiv therapiert und das potentielle Risiko der Lokalanästhetikumgabe (Ropivacain) in Wundgebietsnähe beherrschbar bleibt.

## 1.1 Postoperative Schmerztherapie nach spinalen Fusionsoperationen

Wirbelkörperfusionsoperationen sind von Art (Knocheneingriff), Ausmaß und zeitlicher Länge her, besonders schwerwiegende Eingriffe. Bei rekonstruierenden und stabilisierenden Operationen im lumbalen und lumbosakralen Bereich aufgrund degenerativer Veränderungen an der Wirbelsäule liegen oft eine langjährige Schmerzanamnese und nicht selten Voroperationen hinter den Patienten. Die behandelnden Ärzte sind von Seiten der Patienten daher häufig mit angstbesetzten Ahnungen über die Schmerzhaftigkeit des Eingriffs und der postoperativen Regenerationsphase konfrontiert. Leider hatten diese Ängste in der Vergangenheit oft einen realen Hintergrund, denn besonders Wirbelkörperfusionen greifen tief in die Integrität des Körpers ein und gehören mit zu den schmerzhaftesten Eingriffen überhaupt. Von der Operation selbst einmal abgesehen, sind besonders die ersten Tage der postoperativen Phase sehr schmerzbelastend. Durch die beginnende Mobilisierung kommt eine zusätzliche Schmerzkomponente hinzu, die nicht selten den physiotherapeutischen Bemühungen zuwiderlaufen. Daher ist eine effektive und sichere postoperative Schmerztherapie eine unabdingbare Voraussetzung für den erfolgreichen Beginn des Heilungsprozesses.

Die Therapie des Schmerzes nach einer Operation gehört seit jeher zu den Aufgaben des medizinischen Personals im Krankenhaus. Lange Jahre wurde die postoperative Analgetikagabe durch Pflegepersonal und Ärzte intramuskulär oder intravenös durchgeführt. Dabei war nicht immer gewährleistet, dass der Patient die für ihn ausreichende Dosierung erhielt. Die schmerzhaften Wirbelsäulenoperationen stellen dabei eine spezielle Herausforderung dar, da hier hohe Dosen zur erfolgreichen Analgesie notwendig sind. Aus Angst vor unbeherrschbaren Nebenwirkungen konnten daher oft vermeidbare Unterdosierungen das Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigen.

Um die Medikamentendosierung individueller zu gestalten, das heißt vor allem angepasster an das unterschiedliche Schmerzempfinden des einzelnen Patienten, hat man die patientenkontrollierte, intravenöse Analgesie (PCA=patient-controlled analgesia) entwickelt [89]. Die Industrie stellt dafür verschiedene Systeme zur Verfügung, die es dem Patienten ermöglichen sich eine ausreichende Dosis – „per Knopfdruck“ – titrierend selbst zu verabreichen. Die Technik der Pumpen mit programmierbarer „lock-out-Zeit“ soll Überdosierungen verhindern.

Bis vor einigen Jahren war dabei die Bestückung mit einem Opioid zur i.v.-Gabe, die am weitesten verbreitete Anwendungsart der PCA-Pumpen. Bei der Schmerztherapie nach Wirbelsäuleneingriffen gilt dies auch heute noch als Goldstandard [19][30]. Als Nachteile werden dabei Nebenwirkungen, wie die oft ausgeprägte Übelkeit, die Atemdepression mit der Gefahr von hypoxischen Episoden und die Vigilanzdämpfung mit einer damit einhergehenden verspäteten Mobilisierung, sowie Obstipation angesehen [21].

In den letzten Jahren sind nun weitere differenzierte und komplexe Methoden und Möglichkeiten der postoperativen Schmerztherapie eingeführt worden [33]. Hierzu zählt die, aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenkende, epidurale, kontinuierliche Schmerztherapie. Sie kann durch technischen Fortschritt seit einigen Jahren auch als PCEA (patient-controlled epidural analgesia) über ein Periduralkathetersystem zur Dauerinfusion angeboten werden. Begünstigt wurde diese Alternative durch die Einführung von Akutschmerzdiensten in den Krankenhäusern und vor allem die Entwicklung neuer Analgetika und zunehmenden Erfahrungen mit ihren Anwendungen und Wirkungsweisen[13]. Die Vor- und Nachteile der PCEA sind in den letzten Jahren in der Literatur kontrovers diskutiert worden [51]. Für die PCEA sprechen die geringeren systemischen Nebenwirkungen gegenüber der i.v.-Opioid-Gabe wie es u.a. nach Sectio caesarea untersucht wurde [60].

Durch Kombination von Opioid und Lokalanästhetikum kann bei epiduraler Gabe eine Dosisreduktion beider Medikamente und damit eine Reduktion der Nebenwirkungen erreicht werden [44]. Zusätzlich wird eine schnellere Erholung der Darmfunktion gefördert [17][71]. Allerdings besitzt die PCEA auch gewisse Nachteile. Es bestehen erhöhte Risiken durch das Einführen des Periduralkatheters (PDK). Dem komplizierteren Applikationssystem mit seinem größeren technischen Aufwand wohnt eine höhere Anfälligkeit für systembedingte Störungen inne [41]. Durch einfaches Abknicken der Katheterleitung oder Dislokation der Katheterspitze kann der regelrechte Medikamentenfluß an den Wirkort behindert werden.

Ein besonderes Augenmerk gilt jedoch den Gefahren durch das Analgetikum selbst. Alle Lokalanästhetika haben eine kardio- und cerebrotoxische Wirkung. Bei der Auswahl des Lokalanästhetikums sind daher Sicherheitsaspekte hinsichtlich seiner Toxizität zu betrachten.

Eine große therapeutische Breite ist wünschenswert. Als weitere Anforderung muss das Medikament eine gute, langandauernde Analgesie bei gleichzeitig geringer sensorischer und motorischer Blockade gewährleisten (auch als Differenzialblock bezeichnet). Andere Nebenwirkungen wie Störungen der Hämodynamik oder Harnretention sollten möglichst selten auftreten [91]. Zur Periduralanästhesie ist seit vielen Jahren das langwirkende Amid-Lokalanästhetikum Bupivacain im klinischen Einsatz. Bereits Anfang der 80er Jahre gab es jedoch Berichte über schwerwiegende, auch letal verlaufende, kardiotoxische Zwischenfälle bei der epiduralen Anwendung von Bupivacain [4]. So entstand der Wunsch, durch pharmakologische Forschung ein neues, weniger arrhythmogenes, langwirkendes Lokalanästhetikum zu entwickeln. Dies führte 1986 zur Entwicklung von Ropivacain [2]. Seither findet dieses vor allem in der Geburtshilfe und der postoperativen, epiduralen Schmerztherapie Verwendung.

Zur postoperativen Schmerztherapie nach Wirbelkörperfusionen ist es bisher nur begrenzt eingesetzt worden [53][76][9]. Vor allem die Angst vor erhöhter systemischer Toxizität hat bisher zu einer zögerlichen Verwendung von Lokalanästhetika, so auch Ropivacain bei dieser Indikation geführt [43].

In der vorliegenden Untersuchung sollte das Lokalanästhetikum über längere Zeit an eine Stelle appliziert werden, an der nicht exakt vorhersehbare Verhältnisse hinsichtlich der systemischen Aufnahme bestehen. Gleichzeitig sollte eine stetige Analgesie gewährleistet sein. Für die Verwendung von Ropivacain sprachen:

- Eine lange Wirkdauer, aber eine kürzere Eliminationshalbwertszeit gegenüber Bupivacain, und dadurch eine erhöhte Sicherheit im Falle einer Überdosierung [24][75].
- Die spezielle Eignung für die epidurale Infusion in unmittelbare Wundgebietsnähe, da es den epiduralen Blutfluss aufgrund vasokonstriktiver Effekte senkt und somit eine mögliche direkte Aufnahme in die Blutbahn mindert [20].
- Eine gegenüber Bupivacain geringere Kardiotoxizität [69].
- Ein guter sensomotorischer Differenzialblock, da eine frühzeitige Mobilisierung angestrebt wurde [56][81].
- Als Studienlösung wurde eine Kombination von Lokalanästhetikum und Opioid gewählt, um einen Synergismus analgetischer Wirkmechanismen zu erzielen und dabei die Nebenwirkungsrate möglichst niedrig zu halten. Mit Erfolg wird in der epiduralen Schmerztherapie seit geraumer Zeit die Verwendung von Sufentanil zur Herstellung einer solchen Mischung eingesetzt [86].

## **1.2 Ropivacain**

### **1.2.1 Struktureller, chemischer Aufbau**

Ropivacain ist ein langwirkendes Lokalanästhetikum vom Amino-Amid-Typ und zählt organchemisch zur Gruppe der Pipecoloxylidide. Die chemische Strukturformel unterscheidet sich daher nur wenig von anderen Pipecoloxylididen wie Mepivacain und Bupivacain. Wie alle klassischen Lokalanästhetika besitzen sie ein ungesättigtes aromatisches Ringsystem und ein tertiäres, hydrophiles(=protonenbindungsfähiges) Amin. Sie sind über eine Amid-Zwischenkette miteinander verbunden. Ropivacain ist durch eine Propylgruppe als Alkylrest am hydrophilen Piperidinring gekennzeichnet. Die chemische Besonderheit liegt nun in der optischen Isomerie, das heißt in seiner dreidimensionalen Molekülstruktur mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom (=Chiralitätszentrum) [10]. Im Gegensatz zu den Razematen (=1:1-Gemische aus rechts- und linksdrehender Form) Bupivacain und Mepivacain, wird es nur als S-Enantiomer (S-(-)-1-Propyl-2',6'-Pipecoloxylidid) synthetisiert, da diese Form weniger toxisch ist und eine längere Wirkdauer als die R-Form hat [88]. In Deutschland wird Ropivacain seit 1997 als Naropin® (AstraZeneca, Wedel) vertrieben.

## 1.2.2 Pharmakokinetik

Tab. 1: Richtwerte pharmakokinetischer Parameter von Ropivacain.

pharmakokinetische Parameter	Richtwerte
Halbwertszeit (nach i.v.-Gabe)	1,85 h
Halbwertszeit (nach epiduraler Gabe)	5,3 h
Plasmaclearance	440 ml/min
Proteinbindung	94%
Verteilungsvolumen:	
- Gesamt	42 L
- freies, ungebundenes	742 L

Modifiziert nach: [50][55][56]

### 1.2.2.1 Absorption

Der Absorptionsablauf ist vom Injektionsort abhängig. Bei der epiduralen Applikation in Wundgebietsnähe, kann die systemische Aufnahme über mehrere Wege erfolgen:

1. Durch "gewöhnliche" epidurale Resorption, d.h. hauptsächlich über den periduralen Venenplexus.
2. Durch erhöhte Resorption im Wundgebiet oder umliegenden Gewebe.
3. Zusätzlich kann es operationsbedingt zur direkten Kommunikation zwischen Epiduralraum und Wundgebiet kommen (siehe 2.2.2. Operationsablauf), so dass Lokalanästhetikum in den frisch operierten Bereich gelangen kann. Dabei kann es über verletzte Gefäße auch zur direkten intravasalen Aufnahme kommen. Dies ist besonders in den ersten unmittelbar postoperativen Stunden möglich, wenn die Gerinnung und somit der Verschluss der Gefäße noch nicht abgeschlossen ist, bzw. die Gerinnung durch Infusionen und lokale Milieustörungen gestört sein kann.

Des Weiteren besteht über die lateralen Intervertebralöffnungen eine Verbindung zum Paravertebralraum mit der umgebenden Muskulatur und dem bindegewebigen Weichteilen. Diese werden durch intraoperative Manipulation stark belastet. Postoperativ kann es zu ödematösen Veränderungen und Hämatombildung kommen. Untersuchungen haben gezeigt, dass Lokalanästhetika bei der Epiduralanästhesie weit bis in die Rückenmuskulatur vordringen können, wenn der vom Unterdruck im Epiduralraum hervorgerufene Widerstand des angrenzenden Gewebes, durch eine hohe Injektionsgeschwindigkeit oder ein hohes Injektionsvolumen, überwunden wird [40]. Durch Störung der physiologischen Gewebeintegrität kann dieser Effekt noch verstärkt werden.

Das applizierte Ropivacain kann nach dem Vordringen in das Wundgebiet direkt über eröffnete Gefäße unmittelbar in den Intravasalraum gelangen. Dabei folgt es einer linearen

Pharmakokinetik bei der die maximale Plasmakonzentration, wie auch nach intravenöser Gabe, proportional zur gegebenen Dosis ist.

Aufgrund von pH-Veränderungen im Wundmilieu oder beeinträchtigte Membranbarrieren, z.B. auch durch beginnende Infektionen, kann das Lokalanästhetikum ungehinderter resorbiert werden. Bei den hier untersuchten Wirbelkörperfusionen können Kleinstverletzungen der Dura und ein in Mitleidenschaft gezogenes, peridurales Venengeflecht, die Absorptionsrate bzw. direkte Aufnahme ansteigen lassen.

Im Vergleich zur intravenösen Gabe (nahezu zeitgleicher Ablauf von Injektion und Absorption mit sofortiger Bioverfügbarkeit), verläuft die Absorption bei epiduraler Applikation langsamer. Dabei zeigt sie einen biphasischen Verlauf mit einer schnellen und einer langsamen Phase, wobei beide als Kinetiken erster Ordnung beschrieben werden können. Die Halbwertszeiten für die schnelle und langsame Phase liegen bei 14 Minuten bzw. 4 Stunden [25][79]. Die erreichbare Absorptionsrate des epiduralen Ropivacains aus dem Gewebe des Epiduralraums in den Blutkreislauf, ist mit 95–98% hoch [46][25]. Aufgrund der guten Lipidlöslichkeit kommt es nach Injektion aber zunächst zur Verteilung im epiduralen Gewebe mit dadurch bedingtem langsamerem Übertritt in den Blutkreislauf. Nach Absättigung des Epiduralraums erleichtert die erhöhte Lipidlöslichkeit die Diffusion durch die Membranen. Dies kommt bei hoher Dosierung und besonders bei repetitiver, kontinuierlicher Infusion, nach Absättigung der epiduralen Fettdepots, zum Tragen.

Es besteht eine umgekehrte Korrelation der Plasmakonzentration zur Gewebefree-Fraktion. Diese ist auch vom pH des Gewebes abhängig. Eine hohe Gewebefree-Fraktion bedeutet eine hohe Verteilung im Gewebe, eine hohe Plasmabindung dementsprechend eine geringere Verteilung im Gewebe.

Von entscheidender Bedeutung für die Plasmagesamtkonzentration ist die direkte Korrelation mit der Durchblutung des Gefäßplexus und bei Single-shot-Gabe (Initialbolusgabe) mit der Volumenkonzentration der Substanz im Epiduralraum [79].

Bei kontinuierlicher, epiduraler Infusion mit geringeren Dosen war in bisherigen Studien oftmals kein Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmakonzentration feststellbar [15][87].

#### 1.2.2.2 Distribution

Das Modell eines offenen 2-Kompartiment-Systems kann zur Beschreibung der Pharmakokinetik von epidural verabreichtem Ropivacain herangezogen werden.

Neben der Aufnahme und Verteilung auf ein zentrales und ein peripheres Kompartiment, erfolgt gleichzeitig auch bereits die Elimination, da der Organismus als offenes System bestrebt ist, den

ursprünglichen Zustand wiederherzustellen. Die Vorgänge der Absorption, Distribution und Elimination laufen also zeitlich überlagert ab. Die Verteilung des Lokalanästhetikums über die gesamte Körperflüssigkeit lässt sich in 2 Phasen unterteilen:

1.  $\alpha$ -Phase: Entspricht dem kürzeren, initialen Verteilungsprozess zwischen den Kompartimenten. Es kommt zu einem schnellen Konzentrationsabfall, da sich das Pharmakon aus dem intravasalen Raum in ein zentrales Kompartiment (gut durchblutete Organe wie Herz, Leber, Niere; Lunge, Gehirn) verteilt.
2.  $\beta$ -Phase: Entspricht der langsameren Phase der Diffusion des Pharmakons in das periphere, schlechter durchblutete Kompartiment (Muskeln, Fettgewebe, Darm) und der bereits einsetzenden Elimination.

Nach intravasaler Infusion hat Ropivacain ein Verteilungsvolumen im Steady-State von 42 Liter. Im Plasma eines Gesunden liegt es zu 94% proteingebunden vor. Bindungsproteine sind das saure Alpha1-Glykoprotein (AAG) als spezifisches Hauptbindungsprotein und das unspezifisch bindende Albumin [55].

In Folge der Stressantwort des Organismus kommt es postoperativ zum Anstieg des AAG, einem Akute-Phase-Protein. Durch die vermehrte Bindung können erhöhte Gesamtkonzentrationen des Lokalanästhetikums im Plasma auftreten. In einer Untersuchung mit gesunden, nichtoperierten Probanden fand sich nach epiduraler Gabe dementsprechend, weder ein dauerhafter Anstieg der totalen Ropivacainkonzentration, noch der Konzentration des Freien Ropivacains. Beide Konzentrationen erreichten nach wenigen Stunden ein Plateau. Die Konzentration von Alpha1-Glykoprotein blieb unverändert [24].

Nach allgemeiner Ansicht ist jedoch fast ausschließlich das freie, ungebundene Ropivacain für die pharmakologische Wirkung an der Nervenzellmembran verantwortlich [3][92]. Die Fraktion des Freien Ropivacains ist dabei zu 50% von der Konzentration des AAG abhängig [28]. Dieser prozentuale Anteil bestimmt entscheidend über toxische Nebenwirkungen [92][22]. Grundsätzlich sind kumulative Effekte bei langdauernder, epiduraler Infusion und damit kritische Plasmaspiegel nicht auszuschließen. In den meisten Untersuchungen nimmt jedoch nur die Konzentration des Gesamtopivacains im Laufe der Infusionsdauer kontinuierlich zu. Der Anteil des Freien Ropivacains erreicht nach 1-2 Tagen seinen maximalen Konzentrationswert ohne weiter anzusteigen und sinkt danach allmählich ab [28][68][87] oder verbleibt zunächst auf einem Plateauniveau [15]. Das heißt, da auch die Proteinbindung im postoperativen Verlauf zunimmt, sind trotz weiterer Zufuhr bisher keine toxischen Spiegel des Freien Ropivacains gemessen worden. Dies entspricht auch den Erfahrungen aus früheren Untersuchungen mit

Bupivacain [92]. Bei beiden Medikamenten wird diese Beobachtung auf die zunehmende Konzentration des AAG zurückgeführt.

### 1.2.2.3 Elimination

Die terminale Halbwertszeit ist nach epiduraler Gabe länger als nach intravenöser Applikation. Hierfür ist die langsame epidurale Absorptionsphase, als die Geschwindigkeit begrenzender Faktor bei der Elimination verantwortlich [80]. Wie die anderen Amid-Lokalanästhetika wird Ropivacain nahezu vollständig durch Biotransformation in der Leber metabolisiert. Dies erfolgt durch aromatische Hydroxilierung, vermittelt über das Cytochrom P450-1A [61]. Hauptmetabolit ist das 3-Hydroxy-Ropivacain. Nach Verstoffwechslung werden 80% einer i.v.-Dosis über den Urin ausgeschieden. Die extensive Metabolisierung in der Leber mit einer relativ niedrigen hepatischen Extraktionsrate sorgen dafür, dass davon nur noch ca. 1% unverändert ist [37]. Die Gesamtclearance des Ropivacains im Plasma ist abhängig von der Fraktion des Freien Ropivacains. Die Clearance des Freien Ropivacains ist abhängig von der Enzymaktivität in der Leber [68].

## 1.2.3 Pharmakodynamik

### 1.2.3.1 Wirkung am Nerven

Nervenfasern werden in A-, B- und C-Fasern kategorisiert. A und B-Fasern sind myelinisiert, C-Fasern sind unmyelinisiert. Abhängig von ihrem Durchmesser und ihrer Leitungsgeschwindigkeit werden die A-Fasern noch in  $A\alpha$ -,  $A\beta$ -,  $A\gamma$ - und  $A\delta$ -Fasern unterteilt. Schmerz wird durch  $A\delta$ - und C-Fasern übermittelt. C-Fasern haben den kleinsten Durchmesser und eine langsamere Leitungsgeschwindigkeit als  $A\delta$ -Fasern. Über  $A\alpha$ - und  $A\beta$ -Fasern laufen Aktionspotentiale für andere sensorische und motorische Funktionen. [54]. Bei Ropivacain ist die differenzierte Hemmung von  $A\delta$ - und C-Fasern, gegenüber den  $A\beta$ -Fasern, für seine dosisabhängige, bessere Steuerbarkeit der motorischen Blockade verantwortlich. [93]. Im Vergleich zu Bupivacain ist die Gesamthemmung der motorischen Fasern geringer, während die sensorische Blockade gleichwertig zu sein scheint [56]. Klinisch gehen die Empfindungsfunktionen des blockierten Nerven entsprechend folgender Reihe verloren: 1.Schmerz, 2.Temperatur, 3.Berührung, 4.Propriozeption, 5.Skelettmuskeltonus.

### 1.2.3.2 Molekulare Wirkungsweise

Wird ein Schmerzreiz ausgelöst, entsteht im peripheren Nervenende ein Aktionspotential. Dieses wird durch Änderungen des Membranpotentials fortgeleitet, da es entlang des Konzentrationsgefälles von Extra- zu Intrazellulärraum zum schnellen Natriumeinstrom in die Zelle kommt und die Membran depolarisiert wird.

Die Lokalanästhetika besitzen eine rezeptorspezifische Kinetik an den Natriumkanälen der Nervenzellmembran [14][39]. In der wässrigen Lösung des Extrazellulärraumes liegen die Lokalanästhetikamoleküle in einem chemischen Gleichgewicht zwischen geladener und ungeladener Form vor. Es stellt sich für Ropivacain bei einem pK<sub>A</sub>-Wert von 8,1 ein. Nur das ungeladene Molekül kann die lipophile Nervenmembran passieren. Bei dem im Axoplasma vorherrschenden pH-Wert wird ein Teil der ungeladenen Form wieder in das Kation überführt. Dieses übernimmt im Natriumkanal eine „Gatingfunktion“ und verhindert den schnellen Natriumeinstrom. Man spricht daher auch von der „Kationentheorie“ der lokalanästhetischen Wirkung [18].

So ruft auch Ropivacain an der Nervenfasierzelle eine reversible Hemmung des Aktionspotentials hervor, indem es Natriumkanäle in der Zellmembran blockt. Die spezifische Wirkung von Ropivacain am Natriumkanal scheint durch seine Stereoselektivität erklärt werden zu können. Die Ionenkanäle bestehen aus Proteinen die ebenfalls ein asymmetrisches Zentrum aufweisen. Geöffnete Kanäle besitzen die Fähigkeit der ionenselektiven Permeabilität [31]. Die Wirkung der Lokalanästhetika ist abhängig vom Membranpotential und dem Öffnungs- und Aktivierungszustand der Kanäle. Nur an geöffneten, und besonders gut an inaktivierten Kanälen, verhindert Ropivacain die Passage der Na-Ionen [84]. Dabei blockt Ropivacain die Natriumkanäle weniger potent als Bupivacain [11].

Unter Ropivacain erholt sich der Ionenkanal in der Repolarisationsphase schneller und die Blockade endet früher als unter Bupivacain. Zur Repolarisation werden am Axon Kaliumkanäle geöffnet, um positive Ladungsträger nach extrazellulär zu transportieren und so das Ruhemembranpotential wieder herzustellen. Um einen dauerhaften Konzentrationsausgleich zwischen Intra- und Extracellulärraum zu verhindern, tauschen energieabhängige Transporter kontinuierlich Natrium- und Kaliumionen unter ATP-Verbrauch wieder aus.

### 1.2.3.3 Ausprägung der Nervenblockade

Die Ausprägung der Nervenblockade steht im Zusammenhang mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums.

Tab. 2: physikalisch-chemische Eigenschaften von Ropivacain

	Ropivacain	Bupivacain
Molekulargewicht	274	288
pKa	8,1	8,1
Verteilungskoeffizient (Gesamt) (Octanol/Wasser (pH 7,4 Pufferlösung) 25°C)	115	346

Modifiziert nach [73]

Der hohe pKA-Wert und die niedrige Lipidlöslichkeit des Ropivacain bedingen eine höhere Präferenz zur Differentialblockade der C-Fasern. Diese sind nicht von einer Myelinscheide umgeben [55]. Obwohl es ein langwirkendes, hochproteingebundenes Lokalanästhetikum ist, hat Ropivacain eine geringere Lipophilie als Bupivacain und Etidocain. Sie entspricht eher einer mittellang wirkenden Substanz wie Mepivacain. Die Lipidlöslichkeit lässt sich gut mit dem Verteilungskoeffizienten beschreiben. Er wird als Quotient der Konzentrationen eines Pharmakons in einem im Gleichgewicht befindlichen Gemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel errechnet. In Octanol/Wasser (pH 7,4 Pufferlösung) bei 25°C beträgt er für Ropivacain 115 und für Bupivacain 346 [73]. Ein höherer Verteilungskoeffizient steht für eine leichtere Diffusion durch eine Lipidmembran. Dies ist für die schnellere Elimination des Ropivacain gegenüber Bupivacain von der Rezeptorbindung entscheidend.

Hinsichtlich seiner pharmakodynamischen Wirkung an der Nervenzellmembran kann man Ropivacain zusammenfassend als „fast in – intermediate out“ – Substanz bezeichnen [5].

### 1.2.3.4 Toxische Wirkungen

Lokalanästhetika (Ropivacain) haben eine spezifische Wirkung am Nerven, jedoch auch an anderen Organsystemen. Mit zunehmender Dosis steigt die Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Nervenblockade, gleichzeitig erhöht sich jedoch auch die Gefahr toxischer Nebenwirkungen. Hierfür sind im klinischen Alltag, neben der Dosis und dem Volumen, die Anschlagszeit und Wirkdauer bedeutsam [77]. Ropivacain hat eine lange Wirkdauer. Die Anschlagszeit ist abhängig vom Applikationsort und der Injektionsgeschwindigkeit [80].

Bupivacain lässt sich als „fast in - slow out“ – Substanz beschreiben. Daraus ergibt sich die stärkere kardiotoxische Wirkung gegenüber Ropivacain. Die höhere Lipophilie von Bupivacain

kennzeichnet zwar seine stärkere Toxizität an der Herzmuskelzelle, die Gefahr der Inotropiesenkung besteht durch Ropivacainüberdosierung jedoch ebenso, wenn auch in einem geringeren Maße [66]. Feldman et al. [29]. induzierte an Hunden kardiale Fibrillationen, die jedoch nach Absetzen von Ropivacain wieder in einen Sinusrhythmus umsprangen. Eine Studie mit freiwilligen Probanden [69] zeigt, dass klinisch apparente Symptome einer kardiotoxischen Wirkung selbst bei Plasmaspiegeln des Gesamtopivacains von 1 – 2 µg/ml nicht vor Symptomen durch toxische Beeinflussung des ZNS auftreten.

Als klinische Anzeichen einer ZNS-Intoxikation können Seh- und Hörstörungen, periorale Taubheit, Kribbelparästhesien und Schwindel auftreten [26]. Bei stärkeren Intoxikationen folgen Dysarthrie, unkontrollierbare Muskelkontraktionen und muskuläre Rigidität [47]. Dies kann sich bis zum generalisierten Krampfanfall steigern. Diese sind auch bereits bei eher niedrigen Dosen beobachtet worden [57]. Unter höheren Dosen folgt die cerebrale Eintrübung mit nachfolgender Bewusstlosigkeit.

Die Kardiotoxizität besteht aus einer indirekten, cerebral bedingten Komponente und einer unmittelbaren, myokardialen Komponente. Die ZNS-bedingte Wirkung auf das Herz zeigt sich durch eine initial stimulierende Wirkung. Klinisch imponiert zuerst ein Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg. Anschließend folgt bei stärkerer Vergiftung eine Depression der kardialen Leistung [32].

Ropivacain hat eine Wirkung auf die Elektrophysiologie des Herzens. Bei massiver Überdosierung kann es zu Störungen der Erregungsleitung und damit zu ventrikulären Arrhythmien kommen. Die direkte Einwirkung auf das Herz äußert sich in negativ chronotropen und inotropen Effekten. Auch eine hemmende Wirkung am Kaliumkanal der Herzmuskelzelle ist beschrieben [83]. Dromotrope Effekte des Ropivacains sind aufgrund der Eigenschaften als S-Enantiomer kaum ausgeprägt. Bei Anreicherung der Lokalanästhetika in mitochondrialen Membranen schnell metabolisierender Zellen, wird der Energiestoffwechsel der Zelle gehemmt, und kann, bei noch höheren Konzentrationen, die ATP-Produktion ganz zum Erliegen bringen [70][74].

In der Literatur wird allgemein ein Plasmaspiegel-Wert von 0,6µg/ml Freiem Ropivacain als toxische Grenze angesehen. Grundlage dafür sind die Untersuchungen von Knudsen et al.[47] an gesunden Freiwilligen. Ein Konzentrationswert des Freien Ropivacains von 0,34 bis 0,85 µg/ml wurde als toxische Schwelle definiert. Dabei wurden nach intravenöser Gabe kardiotoxische Nebenwirkungen bei 0,6 µg/ml, erste ZNS-Symptome schon bei 0,34 µg/ml beobachtet.

### 1.3 Problemstellung / Ziel der Arbeit

Um Patienten ein Lokalanästhetikum über längere Zeit kontinuierlich zuzuführen, muss dessen Verhalten im Organismus bekannt und verlässliche Daten über toxische Grenzen und klinische Erscheinungsformen einer Überdosierung evaluiert sein.

Grundsätzliches Problem bei der kontinuierlichen Gabe eines Lokalanästhetikums ist die Möglichkeit der Kumulation, die eventuell zu erhöhten Plasmaspiegeln, mit sich daraus ergebenden toxischen Reaktionen führen kann. Über die Pharmakokinetik von Ropivacain nach epiduraler Applikation liegen bisher Erkenntnisse aus Studien vor, in denen Plasmaspiegel bis zu 120 Stunden postoperativ untersucht wurden [15][28][68][87]. Die Messungen erfolgten an Patienten mit Knie- und Hüftoperationen bzw. gynäkologischen Eingriffen. Die gemessenen Plasmaspiegel zeigten dabei unterschiedliche Verhaltensweisen bezüglich der Konzentrationen des Gesamten und des Freien Ropivacains über die Zeit.

Zur postoperativen Schmerztherapie werden Lokalanästhetika auch in Operationswunden, kurz bevor diese geschlossen werden, infiltriert. In der Vergangenheit sind Ropivacain-Plasmaspiegel nach einmaliger Infiltration eines inguinalen Wundgebietes mit 50ml einer 0,75%-Lösung [63] sowie während kontinuierlicher Wundinfiltration nach Schulteroperationen über 48 Stunden mit 3,75mg/ml und einer Laufrate von 5ml/h [34] gemessen worden. Die Toxizitätsgrenzen [47] sind in den Studien nicht erreicht worden [9].

Wirbelkörperfusionen, mit operativem Vorgehen von 2 Seiten gehören hinsichtlich Größe und Tiefe des Wundgebietes zu den ausgedehntesten orthopädischen Eingriffen. Die erhebliche Traumatisierung von Muskulatur und Bindegewebe führt postoperativ zu starken Schmerzen. Die operationsbedingt eingeschränkte Mobilisierung, sowie die Schmerztherapie mit hochdosierten Opioiden sind Gründe für eine hohe Komplikations- bzw. Nebenwirkungsrate im postoperativen, klinischen Verlauf. Die Möglichkeit der Frühmobilisierung bei guter Analgesie mit Hilfe einer PCEA, d.h. verringertem Opioidanteil, ist bei diesen Patienten somit wünschenswert.

Durch die unvermeidbaren Verletzungen stark durchbluteter Strukturen, wie der Spongiosa der Wirbelkörper während der Entfernung der Grund- und Deckplatten und der umgebenden vertebralen Gefäße, können bei diesen Operationen große Wundflächen mit hohem Flüssigkeitsumsatz hervorgerufen werden. Dabei kann die Durchlässigkeit der Strukturen, die den Epiduralraum begrenzen (siehe 2.2.2 Operationsablauf) erhöht werden und damit zu einer erweiterten primären Distribution des infundierten Lokalanästhetikums führen. Auch der Einsatz

von Titankörbchen als Intervertebralspacer birgt Gefahren für den Epiduralraum. Diese werden zwar belastungsstabil implantiert, eine sagittale Verschiebung, und damit Eröffnung des Epiduralraums, kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden [23].

Das Einsickern von Lokalanästhetika in die paravertebrale Muskulatur ist schon bei der alltäglichen Periduralanästhesie, ohne operative Beeinträchtigung des umgebenden vertebrealen Gewebes, in erheblichem Ausmaß möglich [40].

Beim dorsalen operativen Zugang zur Wirbelsäule muss die paravertebrale Muskulatur gespalten und nach lateral abgedrängt werden. Dabei entstehen vergleichsweise große Wundflächen mit Störung der muskulären Faserintegrität und postoperativ möglicher Ödem- oder Hämatombildung. Es kann zu einem unkontrollierbaren Ablauf aus dem Epiduralraum, über die Neuroforamina, in das Wundgebiet kommen. Für eine adäquate Lokalanästhesie muss das Katheterende des PDK, zur Umspülung der innervierenden Nervenscheiden, jedoch möglichst nah am betroffenen Segment und damit am oder sogar in direkter Verbindung mit dem Wundgebiet liegen. Zusätzlich zu dem über den periduralen Gefäßplexus aufgenommenen Ropivacain, kann hierbei über die vergrößerte Resorptionsfläche des Op-Gebietes eventuell eine erhebliche Menge in kurzer Zeit in den Blutkreislauf gelangen.

Nicht zuletzt ist auch ein direkter Austritt über die Einstichstelle der Tuohynadel, bzw. des Katheters möglich, da der Katheter zwischen Epiduralraum und Hautaustrittsstelle das Wundgebiet durchquert.

Um Sicherheitsbreiten zu beschreiben, ist es wichtig, klinisch erhobene Daten für unterschiedliche Applikationsformen bei variierenden Indikationen zu erhalten. Mit dieser Arbeit sollte daher festgestellt werden ob die kontinuierliche, epidurale Ropivacaingabe zur postoperativen Schmerztherapie, auch nach ausgedehnten, zweiseitigen Wirbelsäuleneingriffen mit Verletzung der knöchernen Integrität, ein sicheres Verfahren darstellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die quantitative Untersuchung des Ropivacainverbrauch und der Plasmaspiegelverläufe über drei postoperative Tage nach kontinuierlicher, epiduraler Infusion in unmittelbare Wundgebietsnähe. Es soll gezeigt werden, dass die oben genannten, toxischen Plasmakonzentrationen dabei nicht erreicht werden.

Da Ropivacain im Plasma entweder in gebundener oder in freier Form vorliegt, sollten die entsprechenden Parameter Gesamtplasmakonzentration, Konzentration des freien, ungebundenen Anteils, des sauren Alpha1-Glykoproteins gemessen werden.

Um eine Verbindung zwischen den Plasmakonzentrationen mit eventuellem Auftreten klinisch relevanter Zeichen einer möglichen Überdosierung und der Effektivität des Verfahrens, d.h.

einer ausreichenden Analgesie bei geringen Nebenwirkungen, herzustellen, sollten entsprechende klinische Messdaten erhoben werden. Um einen baldigen klinischen Einsatz unter Alltagsbedingungen ermöglichen zu können, sollten die Wirkungen der verwendeten Studienlösung mit den klinisch erhobenen Daten in Zusammenhang gebracht und eine Aussage über die Praktikabilität des Verfahrens getroffen werden.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patientenauswahl**

Nach Zustimmung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Charité erfolgte die Patientenrekrutierung im Rahmen der klinisch, prospektiven Studie „PDK versus PCA zur postoperativen Analgesie nach großen Wirbelsäulenoperationen“. Die Untersuchung gründete sich auf 36 Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik der Charité Campus Mitte, die sich einer elektiven, rekonstruierend-stabilisierenden und instrumentierten Wirbelsäulenoperation bei fortgeschrittener, degenerativer Veränderung der Lendenwirbelsäule unterzogen hatten. Die Patienten wurden intraoperativ mit einem Periduralkatheter (PDK) versorgt. Postoperativ wurden ihre Ropivacain-Plasmaspiegel gemessen. In die Studie wurden sie konsekutiv in der Reihenfolge ihres Operationstermins aufgenommen.

Folgende Einschlusskriterien waren zu erfüllen:

- Alter 18 bis 70 Jahre
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung
- Risikogruppen-Klassifizierung I bis III der American Society of Anesthesiology (ASA)
- kein Vorliegen einer Leberfunktionsstörung ( $\gamma$ GT und Transaminasen GOT+GPT im Normbereich)
- kein Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin und Harnstoff nicht erhöht)
- mentale und körperliche Befähigung eine Schmerzpumpe zu bedienen
- keine analgetische Vormedikation mit starken Opioiden (WHO Stufe 3)
- keine Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Tumor bzw. ossären Metastasen, Infektionen oder einer vorhersehbaren, operativen, ausgedehnten Revision des Spinalkanals. .

Am Vorabend der Operation wurden die Patienten aufgesucht und der Ablauf der Studie mit ihnen besprochen. Dabei wurden sie mit der Methode der Schmerzmessung und den neurologischen Untersuchungen vertraut gemacht.

### **2.2 Orthopädische Vorgehensweise**

#### **2.2.1 Diagnose und Klinik**

Es wurden stationär aufgenommene Patienten mit der Diagnose lumbale Spondylolisthesis operiert. Hierbei handelt es sich entweder um isthmische oder degenerative (Pseudo-)

Spondylolisthesen in den Etagen L4/5 und/oder L5/S1. Dieses waren Patienten mit langen und schweren Rückenschmerzanamnesen. Bei der Spondylolisthesis kommt es sehr häufig zu ein- oder beidseitigen radikulären Beinschmerzen. Eine neurogene Claudicatio spinalis tritt auf, wenn eine Spinalstenose vorliegt und eine Kompression der Nervenwurzel L5, seltener auch L4, existiert. Die Patienten waren konservativ ausbehandelt.

Bei ihnen wurde eine Spondylodese als kombinierte ventrodorsale Fusion durchgeführt. Ziel war es, den/die Gleitwirbel zu reponieren, ventral zu verblocken und mittels dorsaler Instrumentierung zu sichern. Es sollte die Wiederherstellung eines annähernd physiologischen Wirbelsäulenprofils, und damit eine Verbesserung der präoperativen Schmerzsituation erreicht werden [36].

### **2.2.2 Operationsablauf**

Begonnen wird mit dem ventralen Aufsuchen der betroffenen Etage(n). Die Zugangswege bedingen ein erhebliches Zusatztrauma, indem die umgebenden Weichteilstrukturen in unterschiedlichem Ausmaß geschädigt werden. Gefahren bestehen dabei durch Verletzung des Ureters, der daher verlagert und dargestellt werden muss, sowie der großen iliakalen Gefäße. Der Bandscheibenraum wird stumpf präpariert und unter lateralem Schutz leergeräumt. Die Spongiosa der Grund- und Deckplatte(n) der angrenzenden Wirbel wird freigelegt. Die dorsalen Bandscheibenreste werden nach Einsetzen einer Spreizzange entfernt. Mitunter müssen Fragmente aus dem Spinalkanal entfernt werden. Es wird grundsätzlich versucht, ein Eröffnen des Epiduralraums zu vermeiden. Beim Herauslösen der Bandscheibe wird das Ligamentum longitudinale posterior möglichst erhalten. Eine feine Membran zwischen Ligament und Wirbelkörper schließt den Intervertebralraum zum anterioren Epiduralraum hin ab.

Dennoch kann es in Ausnahmefällen zu heftigen epiduralen Blutungen kommen, die durch Koagulation und Auflegen von Kollagenvlies gestillt werden [48].

Pro Bewegungssegment werden je 2 Titankörbchen als „Intervertebral-Spacer“ zur Rekonstruktion der ventralen Wirbelsäule positioniert [52]. Diese sogenannten „Harms-Cages“ werden mit lyophilisierter, allogener Spongiosa gefüllt. Nach Blutstillung wird der ventrale Situs verschlossen und der Patient gedreht.

Dorsal werden die Querfortsätze der betroffenen Etagen dargestellt, nachdem die paravertebrale Muskulatur in ihren tiefen Schichten gespaltet und abgeschoben wurde. Zur transpedikulären Stabilisierung wird ein Fixateur interne eingesetzt. Dazu werden Pedikelschrauben eingedreht,

diese über Stäbe verbunden und anschließend eine Distraction durchgeführt. Nach Einlage eines Redondrains und des Periduralkatheters wird die Operation beendet.

## **2.3 Anästhesie**

Als Prämedikation wurde am Vorabend 1mg Flunitrazepam p.o., sowie am Op-Tag morgens 0.1mg/kg/KG Midazolam p.o. gegeben.

Die Allgemeinanästhesien wurden standardisiert als TIVA durchgeführt. Sie wurden mit 2-3mg/kg/KG Propofol als Induktionshypnotikum, mit 100-150µg Fentanyl als Analgetikum sowie mit 0.1-0.15mg/kg/KG cis-Atracurium als Muskelrelaxans eingeleitet. Zur Narkosefortführung erfolgte die Dosierung dieser Medikamente nach klinischem Bedarf, wobei die Fentanylgabe 0,2mg/h nicht übersteigen sollte. Alle Patienten wurden mit einem Sauerstoff-Air-Mix (FiO<sub>2</sub> 0.5) beatmet, um einen endtidalen pCO<sub>2</sub> von 35 – 45 mmHg zu erreichen. Jeder Patient erhielt einen 3-lumigen Zentralen Venenkatheter (ZVK) über die Vena jugularis interna, eine Kanülierung der Arteria radialis zur arteriellen RR-Messung und einen Blasenkatheter. Nach Operationsende wurden die Patienten beatmet von der Intensivstation übernommen und bei Erreichen der Normothermie (36,5°C) extubiert. Anhand der Narkoseprotokolle wurden die Anästhesiedauer, die Schnitt-Naht-Zeit, der Blutverlust, die Fentanylgabe, die Kristalloid- und Kolloidgabe sowie eine eventuelle Blutgabe protokolliert.

## **2.4 Ropivacainapplikation**

### **2.4.1 Periduralkatheter (PDK)**

#### **2.4.1.1 Anlage des PDK**

Der Periduralkatheter (Portex Ltd., Hythe, England) wurde durch den operierenden Orthopäden intraoperativ, nach erfolgter dorsaler Instrumentation gelegt. Mittels einer Tuohy-Nadel (Größe:18-Gauge), wurde in der Mittellinie durch den Intervertebralraum der proximalen Anschlussstufe des fusionierten Segmentes eingegangen und nach der Loss-of-resistance-to saline-Methode der PDK plaziert. Dann wurde der Katheter unter Sicht 3-6cm über den posterioren Periduralraum nach kranial vorgeschoben. Die Punktionsstelle sowie die Lagetiefe wurden notiert. Die regelrechte Lage wurde anhand der Leichtgängigkeit beim Legen, einer fehlenden Aspiration von Liquor oder mehr als 2 ml frischem Blut und durch eine geringe Applikation einer 0.9%-NaCl-Lösung über eine 2ml-Spritze kontrolliert. Das patientenferne Ende wurde separat von der Operationswunde kranial lateral nach außen geführt. Anschließend

wurde der Katheter mit einem Flachfilter (0.2µm, Portex Ltd., Hythe, England) versehen - über die linke Schulter nach ventral geführt und mittels Pflaster fixiert.

Falls es während der Operation zu einer erkannten Verletzung der Dura mater spinalis kam, konnte der Patient keinen PDK erhalten und wurde somit ausgeschlossen.

#### 2.4.1.2 PDK-Testung und Gabe des Initialbolus

Nach Extubation wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Schmerzen befragt und auf neurologische Defizite untersucht. Bei einem nicht vorbestehenden neu aufgetretenen pathologischen Befund, wie Sensibilitätsstörungen oder Paresen, erfolgte die sofortige Benachrichtigung des Operateurs. In allen Fällen erfolgte die Testung und Beschickung des Periduralkatheters erst nach Freigabe durch den Operateur. Vorher mussten die Patienten adäquat orientiert und ansprechbar sein. Ein erneuter Aspirationstest zeigte die korrekte Lage der Katheterspitze, falls sich nicht Liquor oder mehr als 2 ml Blut aspirieren lies.

Die Testung des PDK wurde mit 3ml Bupivacain 0.5%(=15mg) + Adrenalinzusatz 1:200000 durchgeführt. Nachdem 10 Minuten lang keine, hierauf zurückzuführenden Zeichen der Spinalanästhesie (Störung der Sensomotorik, Blutdruckabfall, Pulsfrequenzerhöhung) oder intravasalen Lage (Blutdruckveränderung, Herzrhythmusstörungen, metallischer Geschmack, Ohrensausen, Schwindel) festgestellt werden konnten, wurde ein 16ml-Initialbolus, bestehend aus 14 ml Ropivacain 0,2% (=28mg Ropivacain) und 2ml Sufentanil (10µg, 5µg/ml) über den PDK gegeben. Um sicherheitshalber auch hier eventuelle Zeichen der Toxizität (s.o) auszuschließen, wurden 15 Minuten nach Gabe des Initialbolus abgewartet, bevor der Anschluß des PDKs an eine patientenkontrollierte Epiduralanalgesie(=PCEA)-Infusionspumpe mit regelmäßiger, obligater Grundlaufrate erfolgte. Falls innerhalb der ersten Stunde nach Initialbolusgabe keine, bzw. nur eine einseitige Schmerzlinderung eintrat, konnte – unter Annahme einer Fehllage der Katheterspitze – der PDK um ein bis zwei Zentimeter zurückgezogen und unter erneuter Testung wieder beschickt werden.

#### 2.4.2 PCEA-Pumpe

Verwendet wurde eine extern tragbare, batteriebetriebene Infusionspumpe (CADD-PCA®, Modell 5800R, SIMS Deltec, Inc., St.Paul, USA). Dies ist eine programmierbare, automatisch laufende Dauerinfusionspumpe. Sie lässt sich u.a. mit einer Medikamentenkassette von 500ml Volumen bestücken. Die Konnektierung der Pumpe wurde durch Studienärzte durchgeführt, die ihrerseits nicht mit der klinischen Untersuchung betraut waren.

Die Pumpe speichert automatisch den Verbrauch sowie die Anzahl der erfolgreichen und der nicht erfolgreichen (frustranen) Bolusanforderungen. Diese können über ein Display abgerufen werden. Dort werden ebenso verschiedene Betriebsstörungen angezeigt, die einen akustischen Alarm ausgelöst haben. Beispiele hierfür sind: Die beschränkte Laufzeit durch die Batteriekapazität und die Anzeige „high pressure“ bei Förderhindernissen durch Verstopfen oder erhebliches Abknicken der Perfusionsleitung. Ein Luftdetektor erkennt, wenn das Medikamentenreservoir leer ist oder eine Undichtigkeit im System vorliegt.

### **2.4.3 Studienlösung**

Den Patienten wurde eine Lösung aus Ropivacain 0,125% und Sufentanil 1,0µg/ml, zugeführt. Diese wurde durch die Apotheke der Charité vorgefertigt und in 500ml-Beuteln zur Verfügung gestellt.

#### 2.4.3.1 Laufrate und Bolusgabe

Die Pumpe war initial auf eine regelmäßige Basislaufrate von 14ml/h (=17,5mg Ropivacain/h) eingestellt. Eine zusätzliche Bolusgabe von 5ml (=6,25 mg Ropivacain), mit einer Lock-out-Zeit von 15 Minuten, war optional. Diese konnte sich der Patient, mittels einer Anforderungstaste an einem Kabel, selbst verabreichen, falls ihm die Analgesie durch die Grundlaufrate - z.B. im Rahmen der Physiotherapie - nicht ausreichte. Unter dieser Standardeinstellung war eine maximale Dosis von 42,5 mg Ropivacain/h möglich.

#### 2.4.3.2 Überwachung und Interventionen

Die gewünschte analgetische Wirkung und damit der ordnungsgemäße Einsatz der Pumpe wurde, bis zum Entfernen des PDKs am 4. postoperativen Tag, durch die Studienärzte kontrolliert.

Nach Befragung und Untersuchung des Patienten konnte eine Anpassung der Basislaufrate vorgenommen werden. Wenn möglich, wurde dabei in 2ml/h-Schritten erhöht oder erniedrigt. Nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten des Akutschmerzdienstes war auch eine Veränderung mit nur 1ml/h möglich. Erhöht wurde sie bei andauernden, hohen Schmerzwerten, d.h. VAS-Werte von >4 in Ruhe oder VAS >6 während der Mobilisierung. Erniedrigt wurde sie bei Nebenwirkungen, wie subjektiv vom Patienten nicht tolerierten neurologischen Sensibilitäts-

und Motorikstörungen oder starker Hypotonie von RR-Werten systolisch  $<90\text{mmHg}$  und diastolisch  $<50\text{mmHg}$ , wenn andere Ursachen, wie etwa Hypovolämie, ausgeschlossen waren. Im Falle einer notwendigen Intervention aufgrund starker Schmerzen, Nebenwirkungen oder Pumpenstörungen war jederzeit der Akutschmerzdienst der Anästhesie erreichbar.

#### 2.4.3.3 Zusatzmedikation

Der Zeitraum zwischen Extubation und Initialbolus konnte mit einer Metamizolgabe, je nach klinischer Erfordernis, überbrückt werden.

In der Folgezeit konnte bei nicht ausreichender Analgesie eine Kurzinfusion (50ml) mit bis zu 3x täglich 2g Metamizol i.v. gegeben werden. Bei erhöhter Temperatur wurde zusätzlich Paracetamol 1000mg oral gegeben.

Nausea wurde mit Ondansetron 2-4 mg i.v. behandelt.

#### 2.4.3.4 Verbrauch

Messzeitpunkte für den Analgetikaverbrauch im vorangegangenen Intervall war jeweils am 1., 2., 3. und 4. Tag um 9:00 Uhr. Diese Zeitpunkte wurden mit td1 bis td4 (t für time, d für day) codiert.

In der Pumpentasche befand sich ein Erhebungsbogen, auf dem die tatsächliche Ablesezeit, der Verbrauch, die Nachfüllmenge, die Anzahlen der Boli und eine eventuelle Laufratenänderung protokolliert wurden. Als Berechnungsgrundlage für den Verbrauch wurden pro Medikamentenbeutel 494ml zugrundegelegt, da beim Befüllen der Pumpenkassette stets ca. 6ml Inhalt verloren gehen.

Die verbrauchte Menge (ml) wurde für jedes Messintervall abgelesen und die Gesamtsumme bestimmt.

Die durchschnittliche Studienlösungsgabe (ml/h) wurde anhand der Protokolle für jedes Messintervall und als Gesamtsumme errechnet.

#### 2.4.3.5 Ropivacaindosis

Vom Studienlösungsverbrauch ausgehend, wurde zu den gleichen Zeitpunkten der entsprechende Ropivacainverbrauch (mg) – pro Messintervall, als Dosis und kumuliert – errechnet. Dabei entsprach der Initialbolus 28mg, die Laufrate 1,25mg/ml und jeder Bolus 6,25mg Ropivacain.

Patienten, deren Gesamtlaufzeit bis zum Tag3 weniger als 60 Stunden betrug, wurden nicht in die Ropivacainbestimmungen einbezogen.

## **2.5 Plasmaspiegel**

### **2.5.1 Labormethoden**

Zu folgenden Zeitpunkten fanden die Messungen statt:

- td0h0= nach Ankunft auf der Intensivstation, vor Gabe des Initialbolus
- td0h1= 1Stunde nach Gabe des Initialbolus
- td0h2= 2 Stunden nach Gabe des Initialbolus
- td0h4= 4 Stunden nach Gabe des Initialbolus
- td1-9:00= am 1. postoperativen Tag um 9:00 Uhr
- td2-9:00= am 2. postoperativen Tag um 9:00 Uhr
- td3-9:00= am 3. postoperativen Tag um 9:00 Uhr

Die Codes wurden als Kürzel in Tabellen und Diagrammen verwendet.

Am Op-Tag wurden jeweils 11ml arterielles Blut aus der arteriellen Kanüle entnommen. Nach schneller Bolusgabe werden innerhalb der ersten Stunde geringfügig erhöhte Plasmaspiegel im arteriellen Blut gemessen. Während der kontinuierlichen Gabe stellt sich in kurzer Zeit ein Gleichgewicht ein [25]. An den postoperativen Tagen wurden jeweils 11ml zentralvenöses Blut aus dem distalsten Schenkel des ZVK mittels Lithiumheparinat-Blutröhrchen (S-Monovetten LithiumHeparin 2x 5.5ml, Sarstedt, Nürnberg) entnommen. Unmittelbar anschließend wurden diese zehn Minuten lang, mit 4000 UpM (Umdrehungen pro Minute) zentrifugiert. Hiernach wurde das gewonnene Serum (6-8ml) abpipettiert, in Kunststoffröhrchen (8ml Falcon®Polystyrene Round-Bottom tube, Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA) gefüllt, mit Stopfen verschlossen und bis zur Untersuchung im Labor bei mindestens  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

Die Messungen der Plasmakonzentrationen wurden im Labor der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgenommen. Zur Anwendung kam dort die quantitative Analyse mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie und UV-Detektion, deren Methode Adams et al.[1] beschrieben haben.

Mit der HPLC (high performance liquid chromatography) können Stoffgemische getrennt werden die Analyte enthalten, die - in einer Flüssigkeit (Eluent, mobile Phase) gelöst - mit den festen Partikeln (stationäre Phase) einer Trennsäule in Wechselwirkung treten.

Die HPLC-Anlage (Millipore Waters, MA, USA) zur Bearbeitung von Ropivacain besteht aus einer Pumpe, einem Probeaufgabegerät, einem UV-Detektor und einem programmierbaren Auswertegerät. Die Trennsäule ( $\mu$ -Bondapak, Waters, MA, USA) mit der stationären Phase wurde mit einer Flußrate von 1ml/min durchlaufen. Als Eluent diente eine Mischung von 30% Acetonitril und 70% Na-Phosphat-Puffer. Der pH-Wert des Puffers war auf 4,45 eingestellt. Die UV-Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 210 nm. Zur externen Kalibrierung diente eine Mischung aus internem Standard (Bupivacain) und Ropivacain.

Die Vorbereitung der Proben nach dem Auftauen, erfolgte durch Zusetzen von internem Standard und Alkalisierung mit Natronlauge. Die Extraktion geschah durch Ausschütteln in Äther und anschließendem Zentrifugieren. Nach Abtrennung der Ätherphase, wurde dieser zur Gegenextraktion Schwefelsäure zugesetzt und geschüttelt. Die wässrige Phase wurde direkt für die HPLC verwendet.

Die Bestimmung von Ropivacain war über einen Konzentrationsbereich von 0,01  $\mu$ g/ml bis 3,95  $\mu$ g/ml linear. Die durchschnittliche Variation betrug 4%, bei einer Richtigkeit von 98%. Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,01 $\mu$ g/ml.

Die Plasmakonzentrationen des freien Ropivacains wurden nach Ultrafiltration der Proben mittels eines Micropartitionssystems (MPS-1; Amicon, Beverly, MA, USA) bestimmt. Durch die Filtration konnten im Mittel 741 $\mu$ l (430 –1030 $\mu$ l) plasmafreies Ultrafiltrat extrahiert werden. Die Konzentration des freien Ropivacains wurde auf  $\mu$ g/ml Plasma bezogen (C(U)) und davon die Fraktion des freien Ropivacains (=f(U)) der Gesamtplasmakonzentration (C) mit der Gleichung  $f(U) = C(U)/C$  errechnet.

Zur Bestimmung der Konzentration des sauren Alpha1-Glykoproteins wurde die Technik der nephelometrischen Immunoassay zur direkten quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Streulichtmessung (Nephelometer BN 100; Behring, Schwalbach) angewandt. Die untere Bestimmungsgrenze betrug 0,01 $\mu$ g/ml, bei einer mittleren Interassay-Varianz von 2%.

## **2.5.2 Konzentrationsbestimmungen**

### **2.5.2.1 Gesamtropivacain (C)**

Die Gesamtkonzentration zeigt an, wie groß die Medikamentenmenge ist, die tatsächlich in den Blutkreislauf gelangt.

7 Messzeitpunkte: td0h0 bis td3-9:00

### 2.5.2.2 Freies = ungebundenes Ropivacain (C(U))

Der Anteil des ungebundenen Medikamentes bestimmt über die gewollte und ungewollte Aktivität am Wirkort.

7 Messzeitpunkte: td0h0 bis td3-9:00

### 2.5.2.3 Saures Alpha1-Glykoprotein (AAG)

Der Referenzwert für dieses Akute-Phase-Protein, auch als Orosomucoid bekannt, beträgt bei gesunden 0,5–1,4g/l. Männer haben dabei leicht höhere Normalwerte als Frauen im gebärfähigen Alter. Es steigt nach chirurgischem Trauma entsprechend der individuellen Stressreaktion an, und erreicht zwischen 6. und 12.Tag sein Maximum [92].

4 Messzeitpunkte: td0h2; td0d1;td2-9:00; td3-9:00

### 2.5.2.4 Prozentuale Proteinbindung (pP)

Die prozentuale Proteinbindung errechnete sich aus der Bestimmung der Fraktion des freien Ropivacains f(U) (siehe Labormethoden) mit der Gleichung  $pP=100-f(U)$ . Bei einer hundertprozentigen Proteinbindung befindet sich kein ungebundenes Ropivacain im Serum.

7 Berechnungszeitpunkte: td0h0 bis td3-9:00

## 2.6 Klinische Parameter

### 2.6.1 Rückenschmerzen

Die Schmerzen wurden anhand einer visuellen Analogskala (VAS) 10cm erfasst. Sie war für den Patienten als roter Balken in einem handelsüblichen Schmerzlineal aus Pappe (Schmerzlineal, Artikel-Nr.9535, Mundipharma GmbH, Limburg) dargestellt. Entsprechend seiner aktuellen Schmerzstärke, konnte er dessen Länge von „kein Schmerz“ bis „stärkster Schmerz“ vergrößern. Ein lachendes bzw. weinendes Gesicht am entsprechenden Ende der Skala verdeutlichte dies. Auf der Rückseite war eine Skala mit Zahlenwerten (0.0-10.0) codiert.

Am Vortag der Operation wurde den Patienten das Verfahren des analogen Schmerzlineals erklärt und dabei der präoperative Schmerzwert in Schonhaltung (=geringster Schmerz) ermittelt. Während der Untersuchung wurden des weiteren postoperativ die Ruheschmerzen und die Schmerzen beim Husten gemessen. Messzeitpunkte waren hierfür: 10 Minuten vor Initialbolusgabe, dann in der ersten Stunde alle 20 Minuten, sowie 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und 16:00 Uhr.

Nach Vorgabe der operierenden Orthopäden wurde eine Mobilisierung am Operationstag nicht empfohlen. Die Mobilisierung wurde in folgenden Einzelschritten durchgeführt:

1. Drehen im Bett.
2. Kurzes Aufrichten mit sofort anschließendem Beinstand, da eine Mobilisierung an der Bettkante im Sitzen nach Wirbelkörperfusionen kontraindiziert ist.
3. Ein paar Schritte gehen.

Messzeitpunkte waren daher für die Mobilisierung: Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und 16:00 Uhr.

## **2.6.2 Vitalparameter**

Auf der Intensivstation erfolgte ein Monitoring mit laufender, elektronischer Registrierung des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des EKGs mit ST-Streckenanalyse, der Atemfrequenz sowie der peripheren Sauerstoffsättigung. In den ersten 4 Stunden nach Initialbolusgabe wurde der Patient auf der Intensivstation permanent durch einen Doktoranden betreut und der Verlauf der oben genannten Parameter notiert. Bei Auftreten von deutlichen kardialen Störungen wie Bradykardien (unter 45 bpm) , Tachykardien (über 120 bpm) oder ST-Streckenveränderungen wurde ein 12-Kanal-EKG angefertigt. Nach Verlegung auf die periphere Station wurden die Herzfrequenz manuell, der Blutdruck auskultatorisch nach Riva-Rocci und die Atemfrequenz durch Auszählen erhoben.

Im einzelnen wurden für die Studie folgende Vitalparameter gemessen:

### **2.6.2.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck**

Hypotonie nach epiduraler Gabe eines Lokalanästhetikums, ist aufgrund der Hemmung sympatischer Leitungsbahnen als physiologische Wirkung einer Nervenblockade anzusehen. Als Zeichen einer akuten Intoxikation wäre initial ein Blutdruckanstieg zu werten.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor bis 1 Stunde nach Ib-Gabe, jeweils alle 10 Minuten. Anschließend 2, 3 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und 16:00 Uhr.

### **2.6.2.2 Herzfrequenz**

Durch die lokale Wirkung von Ropivacain auf das vegetative Nervensystem können häufig bradykarde Pulsfrequenzen auftreten. Ebenso sind nach epiduraler Injektion jedoch auch Tachykardien zu beobachten. Diese können ihre Ursache in der reflektorischen Reaktion auf

Blutdruckabfälle und in der Angstreaktion des Patienten haben aber, besonders im Verlauf der kontinuierlichen Gabe, auch ein Hinweis auf toxische Reaktionen sein.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor bis 1 Stunde nach Ib-Gabe, jeweils alle 10 Minuten. Anschließend 2, 3 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und 16:00 Uhr.

#### 2.6.2.3 Atemfrequenz

Besonders unter Schmerzen zeigt sich eine Tachypnoe. Aber auch eine gesteigerte cerebrale Erregung bei Intoxikation durch das Lokalanästhetikum kann sich in einer erhöhten Atemfrequenz äußern. Eine Atemdepression mit Bradypnoe ist wiederum als Nebenwirkung einer Opioidgabe zu beobachten.

Andererseits kann eine Hyperkapnie zu einer gesteigerten Empfindlichkeit des ZNS gegenüber systemischem Lokalanästhetikum führen.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe und dann 20 Min., 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und 16:00 Uhr.

#### 2.6.2.4 Periphere Sauerstoffsättigung

Cerebrale und kardiale Beeinträchtigungen als Wirkung des Ropivacains aber auch Nachwirkungen der Narkose sowie der Operation selbst, können Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung haben. Um eine vitale Gefährdung der Patienten auszuschließen, wurde routinemäßig die ausreichende O<sub>2</sub>-Versorgung der Patienten überwacht. In der postoperativen Überwachungsphase bis zum Zeitpunkt t<sub>0h4</sub> wurden nach Extubation alle Patienten mit einer O<sub>2</sub>-Nasensonde (2-4 Lit/Min) versorgt.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten bis 1 Stunde nach Ib-Gabe, jeweils alle 10 Minuten. Anschließend 2, 3 und 4 Stunden danach.

### 2.6.3 Neurologie

Bei den Patienten wurde präoperativ ein neurologischer Status erhoben. Vorhandene pathologische neurologische Veränderungen wurden anhand eines Statusbogens erfasst, auf dem die betroffenen Dermatome und Kennmuskeln notiert wurden.

Postoperativ wurden folgende neurologische Untersuchungen durchgeführt:

#### 2.6.3.1 Zeichen der Lokalanästhetika-Toxizität

Die Patienten wurden über Missempfindungen und Sinnesstörungen befragt um Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems feststellen zu können. Ungewöhnliches Verhalten wurde notiert. Im einzelnen wurden folgende präkonvulsive Warnzeichen einer möglichen, initial erhöhten ZNS-Erregbarkeit erfasst: Taubheit von Zunge und Lippen, metallischer Geschmack, Hör- und Sehstörungen, Schwindelgefühl, Muskelzittern.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe, sowie 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und um 16:00 Uhr.

#### 2.6.3.2 Vigilanz

Es wurde ein Sedierungsscore erhoben. Dabei galt: 0=wach; 1=schläfrig; 2= schläft, ist erweckbar; 3=nicht erweckbar.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe, sowie 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und um 16:00 Uhr.

#### 2.6.3.3 Sensibilitätsminderungen

Ropivacain wird perioperativ zur vollständigen sensorischen Blockade eingesetzt. In der postoperativen Schmerztherapie ist man bemüht, durch Konzentrationsminderung die Sensibilitätsausfälle so gering wie möglich zu halten. Vordringlichstes Ziel bleibt jedoch eine ausreichende Analgesie. Daher sind das Auftreten von Hyp- oder Parästhesien typische Wirkungen der epiduralen Schmerztherapie und daher kaum als unerwünschte Nebenwirkung zu bezeichnen. Diese Wirkungen am Nerven wurden unter Berücksichtigung der Dermatome, durch Pin prick der Haut, nach kranial und kaudal untersucht. Die Art der Sensibilitätsstörung, sowie die Ausbreitung über die betroffenen Dermatome wurden notiert.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe, 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 Uhr.

#### 2.6.3.4 Motorik

Die frühe Mobilisierung ist eines der Ziele der postoperativen Schmerztherapie. Eine eingeschränkte Motorik, wie sie durch eine motorische Blockade durch Gabe von Lokalanästhetika verursacht werden kann, sollte daher vermieden werden.

Die Motorik wurde anhand des modifizierten Bromage-Scores beurteilt. Dabei galt: 0=Kniegelenke und Füße - unter Flexion im Hüftgelenk - frei beweglich, 1= Anheben des extendierten Beines nicht möglich, aber Kniegelenke und Füße frei beweglich; 2= nur Füße frei beweglich; 3=untere Extremität nicht beweglich.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe, sowie 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00Uhr.

## **2.6.4 Unerwünschte Wirkungen**

Unerwünschte Nebenwirkungen einer epiduralen Ropivacaingabe können in vielfältiger Weise in Erscheinung treten. Schwierig ist dabei eine Trennung der Ursache von klinischen Ereignissen, die nahezu unvermeidlich mit einer Nervenblockade einhergehen, und solchen die auf eine systemische Wirkung des Medikaments zurückzuführen sind. Als häufige Reaktion des Organismus auf eine systemische Überdosierung von Lokalanästhetika, kommt Übelkeit und Erbrechen vor. Diese können ihre Ursache jedoch ebenso in der ausgelösten Hypotonie haben und in der unmittelbar postoperativen Phase ist es als PONV eine Nachwirkung der Vollnarkose. Alle, möglicherweise mit der Schmerztherapie im Zusammenhang stehenden klinischen Ereignisse, wurden während der vier Untersuchungstage protokolliert.

Messzeitpunkte waren: 10 Minuten vor Ib-Gabe, sowie 1, 2 und 4 Stunden danach. Am 1. bis 3. Tag jeweils um 9:00 und um 16:00 Uhr.

### **2.6.4.1 Nausea/Vomitus**

Übelkeit und Erbrechen wurden folgendermaßen kategorisiert: 0=keine Übelkeit, 1=Übelkeit, 2=Übelkeit und Erbrechen.

### **2.6.4.2 Harnretention**

Regelmäßig können, während der periduralen Analgetikagabe, die sensorischen wie motorischen Funktionen zur Blasenentleerung beeinträchtigt sein. Alle Patienten hatten präoperativ einen Blasenkatheter erhalten. Dieser wurde gemäß dem Studienprotokoll am Morgen des ersten postoperativen Tages entfernt. Die notwendigen erneuten Einlagen eines Blasenkatheters wurden erfasst.

#### 2.6.4.3 Pruritus

Das Auftreten von Juckreiz wurde durch Befragen anhand folgenden Scores erfasst: 0=kein Pruritus, 1=leichter/erträglich, 2=starker, 3=unerträglich.

### 2.7 Statistische Methoden

Als Lagemaß wurde überwiegend der Median mit Minimum/Maximum (Range) genutzt, da auch bei den metrisch skalierten Daten meist keine Normalverteilung feststellbar war. Andernfalls wurden Mittelwert±Standardabweichung entsprechend ausgewiesen. Für die statistischen Berechnungen erfolgte ein fallweiser Ausschluss der fehlenden Werte.

Entsprechend der kleinen Stichprobengröße wurden die statistischen Analysen mit Hilfe nichtparametrischer Testverfahren durchgeführt. Für die metrischen, nicht normalverteilten und die ordinal skalierten Daten des Verbrauchs der Studienlösung, der Plasmaspiegel, der Vitalparameter, sowie der Schmerzen galt als Nullhypothese, daß keine signifikanten Unterschiede im Zeitverlauf der Untersuchung auftraten.

Zur statistischen Überprüfung der Änderungen über den gesamten Zeitverlauf wurde die einfaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA) verwendet.

Für die Testverfahren wurde ein P-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Nominal skalierte Daten der klinischen Scores wurden durch Kreuztabellen und den McNemar-Test deskriptiv statistisch untersucht.

Am Operationstag wurden fixe Messzeitpunkte als Minuten oder Stunden nach Initialbolus festgelegt. Am 1. bis 3. postoperativen Tag wurden die Messwerte zu definierten Uhrzeiten um 9:00 und 16:00 Uhr (Nominalzeiten) erhoben. Die tatsächlichen Messzeitpunkte wurden den Nominalzeiten zugewiesen, falls sie sich innerhalb eines definierten Zeitfensters von ±1,5 Stunden befanden. Auf eine Intrapolation der Plasmaspiegel- bzw. Verbrauchswerte wurde aus statistischen Gründen verzichtet, da auch die klinischen Auswirkungen eines eventuell verkürzten oder verlängerten Messintervalls von bis zu 1,5 Stunden, als gering angesehen wurden.

Zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung wurden die Softwareprogramme SPSS 10.0 (SAS Institute, Cary, NC(USA)) und Microsoft Office Excel 2000 verwendet.

### 3. Ergebnisse

Es konnten die Daten von 30 der eingewilligten 36 Patienten ausgewertet werden. Vier Patienten mussten aufgrund von Problemen bei der Anlage bzw. Testung des PDKs ausgeschlossen werden. Diese werden im Abschnitt „3.4.1. Periduralkatheter“ näher ausgeführt. Bei weiteren zwei Patienten trat im Verlauf eine irreversible Okklusion des PDKs auf.

#### 3.1 Demographie

Tab. 3:

Demographische Werte (n=30)	
Geschlecht (m/w)	15 / 15
Alter	42 (24 - 63) Jahre
Größe	1,71 (1,56-1,85) m
Gewicht	75 (55 - 99) kg
Body-Mass-Index	25 (20 - 33)
ASA	6x I, 14x II, 10x III

Werte als Median und (Min-Max)

#### 3.2 Operation

Tab. 4: Durchgeführte Spondylodesen

Gesamtanzahl [n]	30
- über 1 Segment	26
- L4/5	3
- L5/S1	23
- über 2 Segmente (alle L4-S1)	4
Schnitt-Naht-Zeit [h]	4,4
Min - Max	2,6 – 7,8

Alle Eingriffe führte derselbe Chirurg durch. Dabei wählte er 28 mal ein ventro-dorsales operatives Vorgehen mit ventral je 2 Titankörbchen und anschließender dorsaler transpedikulärer Stabilisierung. Bei zwei Patienten war ein dorso-ventro-dorsales Operationsregime erforderlich. Bei sechs Operationen erfolgte eine zusätzliche

Fixierung/Stabilisierung eines weiteren, angrenzenden Segmentes (1x L3/4, 5x L4/5) und dadurch eine Ausdehnung des Wundgebietes.

### 3.3 Anästhesie

Tab. 5: Anästhesiologische Messwerte

Beatmungsdauer [h]	7,3 (4,9 – 11,6)
intraoperative Fentanylgabe [mg/h]	0,14 (0,08 – 0,39)
Blutverlust [ml]	650 (300 – 3600)
Transfusionen erhalten [n]	19 (=63,33%)
- davon EK+FFP+MAT [ml]	500 (100 – 3310)
- EK [ml]	560 (250 - 800)
- FFP [ml]	380 (300 - 920)
- Cell-Saver (MAT) [ml]	440 (100 - 1800)
Gabe kristalloide Lösung [ml/h]	338 (148 - 965)
Gabe kolloidale Lösung [ml/h]	200 (0 - 328)

Messwerte als Median (Min-Max)

Zwischen Ende der Operation und Extubation auf der Intensivstation, betrug die Stabilisierungsphase zum Erreichen der Normothermie von 36,5°C im Median 1,46 Stunden (Min-Max: 0 - 4,33h).

### 3.4 Ropivacainapplikation

#### 3.4.1 Periduralkatheter

##### 3.4.1.1 Anlage des PDK

Eine intraoperative Verletzung der Dura mater wurde bei zwei Patienten beobachtet und diese daher von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei einem weiteren Patienten konnte aufgrund operativer Erfordernisse kein PDK eingelegt werden. In den anderen Fällen gestaltete sich die Einführung des Periduralkatheters komplikationslos. Die intraoperative Testung zeigte in keinem Fall einen Anhalt für eine subarachnoidale oder intravasale Lage der Katheterspitze.

Folgende Intervertebrärräume wurden punktiert: 1 x L2/3, 12 x L3/4, 17 x L4/5.

Die Spitze lag im Median 5cm (Min-Max 3-6cm) kranial der Einstichstelle.

Das Hautniveau des Katheters an seiner paravertebralen Austrittsstelle lag bei 16 (±2) cm.

#### 3.4.1.2 PDK-Testung und Gabe des Initialbolus

Nach Extubation ließ sich im erneuten Aspirationstest bei einem der untersuchten Patienten Blut aspirieren. Er wurde daher von der Untersuchung ausgeschlossen. Liquor lies sich in keinem Fall aspirieren.

Weder nach Gabe der Testdosis, noch nach Initialbolusgabe, konnten Zeichen der Spinalanästhesie festgestellt werden. Klinische Ereignisse, die auf eine toxische Wirkung der Lokalanästhetika hätten schließen lassen können, wurden nicht festgestellt.

#### **3.4.2 PCEA-Pumpe**

Im dreitägigen Verlauf mussten zwei Patienten aufgrund einer Okklusion des PDKs und damit einer Störung der Zufuhr von der Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine Dislokation konnte jeweils nicht festgestellt werden. Ansonsten sind während der Untersuchung nur vereinzelt Pumpenstörungen aufgetreten. Je einmal wurde der Alarm für leere Batterien und der Alarm „high pressure“ durch Abknicken der Katheterleitung an Pflasterrändern ausgelöst. Sie konnten durch den Akutschmerzdienst immer kurzfristig beseitigt werden.

### 3.4.3 Studienlösung

#### 3.4.3.1 Laufrate und Bolusgabe

Tab. 6: Die vorgegebene Basislaufrate betrug 14ml/h. Ein Bolus hatte ein Volumen von 5ml.

Pat Nr..	Basislaufrate: Änderungen Neue Laufrate [ml/h] mit Änderungszeitpunkt (in Klammern: Stunde nach Initialbolus)	Boli: Anzahl			
		Anzahl [n] erfolgreicher und frustrierender (in Klammern) Anforderungen			
		Tag1	Tag2	Tag3	Tag4
3	unverändert	1 (0)	5 (0)	4 (0)	2 (0)
9	10(5h); 8(14h); 6(39h)	4 (9)	39 (38)	17 (24)	19 (24)
12	16(20h)	12 (11)	5 (0)	8 (11)	4 (3)
13	12(3h)	0 (0)	9 (1)	4 (0)	4 (1)
14	10(2h); 14(25h); 16(50h)	21 (4)	k.A.	k.A.	k.A.
15	10(6h)	4 (0)	19 (7)	8 (0)	2 (0)
19	12(42h); 8(65h)	2 (2)	7 (10)	0 (0)	4 (4)
21	10(4h)	2 (1)	17 (1)	11 (6)	16 (0)
22	15(18h);13(43h);15(62h)	6 (0)	7 (1)	6 (0)	11 (0)
23	10(64h)	0 (0)	6 (0)	0 (0)	0 (0)
24	10(5h); 12(66h)	1 (0)	2 (0)	3 (0)	7 (0)
27	unverändert	1 (0)	2 (0)	34 (79)	5 (9)
29	unverändert	3 (0)	18 (6)	14 (2)	11 (2)
30	12(5h); 14(16h)	6 (2)	27 (7)	3 (1)	25 (1)
31	unverändert	3 (1)	8 (0)	2 (0)	3 (0)
40	unverändert	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
42	unverändert	2 (2)	5 (0)	1 (1)	5 (5)
43	unverändert	0 (0)	2 (0)	1 (0)	0 (0)
47	unverändert	0 (0)	11 (9)	6 (0)	1 (0)
49	unverändert	8 (2)	2 (0)	9 (2)	5 (0)
50	12 (6h); 14(18h); 12(43h)	5 (0)	9 (2)	1 (2)	0 (0)
56	6(3h); 4(25h)	17 (13)	9 (2)	10 (0)	12 (2)
62	8(7h); 14(50h)	20 (10)	22 (7)	7 (0)	18 (2)
66	10(6h); 14(13h)	24 (0)	2 (1)	7 (2)	4 (0)
67	unverändert	23 (5)	17 (2)	12 (2)	6 (0)
68	unverändert	0 (0)	2 (0)	16 (4)	7 (0)
69	unverändert	29 (22)	29 (1)	12 (0)	4 (0)
70	8(3h); 14(17h)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
71	Pause für 14,5h; 11(21h)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
74	unverändert	25 (56)	45(182)	20 (9)	0 (0)
	Minimum	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Median	3 (0)	7 (1)	6 (0)	4 (0)
	Maximum	29 (56)	45(182)	34 (79)	25 (24)

k.A.=keine Angaben im Pumpenprotokoll

### 3.4.3.2 Überwachung und Interventionen

Die Basislaufrate von 14ml/h wurde bei 13 Patienten (43%) über die gesamte Laufzeit unverändert gelassen. Bei 16 Patienten (53%) musste die Laufrate zwischenzeitlich oder dauerhaft mindestens einmal gesenkt werden. In allen Fällen war dabei das Ziel, aufgetretene Sensibilitätsstörungen zu mildern bzw. zu beseitigen. Bei 9 Patienten (30%) erfolgte zwischenzeitlich oder dauerhaft mindestens einmal eine Erhöhung der Laufrate. Grund war immer der Wunsch nach Verbesserung der Analgesie.

Innerhalb der ersten 4 Stunden musste die Laufrate bei 5 Patienten (17%) nach unten korrigiert werden. Über die Gesamtlaufzeit wurde die Laufrate bei 8 Patienten (27%) ein oder mehrmals ausschließlich nach unten korrigiert.

Bei 8 Patienten (27%) erfolgte nach zwischenzeitlicher Absenkung wieder eine Erhöhung der Laufrate. Hiernach war bei 2 Patienten eine erneute Absenkung notwendig, während bei einem Patient die Laufrate auf 16ml/h erhöht wurde.

Zwei weitere Patienten erhielten zwischenzeitlich ebenfalls eine erhöhte Basisdosis von 15 bzw. 16 ml/h.

Die kontinuierliche Analgetikagabe über die PCEA-Pumpe wurde bei sechs Patienten vorübergehend gestoppt: Aufgrund neurologischer Störungen (zunehmende Hypästhesie und abnehmende Motorik, zunehmende Parese, Fußheberschwäche) pausierte die Pumpe zum Ausschluss einer spinalen Wirkung oder operationsbedingter Schäden für ein bis zwei Stunden(=Min-Max). Bei drei Patienten geschah dies am Abend des Operationstages, bei einer Patientin am Morgen des ersten Tages.

Bei einer Patientin (Nr.71) wurde bereits eine Stunde nach Initialbolus die weitere Ropivacaingabe für 14,5 Stunden gestoppt, da eine andauernde progrediente Hypästhesie in den Dermatomen kaudal des operierten Segmentes beobachtet wurde.

Wegen Bradypnoe bei eventuellem Opiatüberhang, musste die Pumpe einer Patientin (Nr.56), 3 Stunden nach Initialbolusgabe, für 40 Minuten pausieren (siehe auch 3.6.2.3 Atemfrequenz).

Bei diesen Patienten wurde nach der Pumpenpause die Laufrate reduziert.

### 3.4.3.3 Zusatzmedikation

Die Zeit bis zur Initialbolusgabe wurde mit folgenden Analgetika überbrückt: Metamizol i.v. bekamen 20 Patienten (66,6%), davon 6 je 1g und 14 je 2g. Drei Patienten erhielten zusätzlich Piritramid (Dipidolor®) (3, 5 und 8mg i.v.), einer erhielt 5mg Morphin i.v.. Postoperatives Shivering wurde bei 13 Patienten zudem mit 0.075 bis 0.3mg Clonidin i.v. therapiert.

Acht Patienten benötigten während des gesamten Untersuchungszeitraums (26,6%) keine weitere Schmerzmedikation. Neun Patienten (30%) benötigten nur an einem Tag eine zusätzliche Metamizolgabe. Für die gesamte Stichprobe verteilte sich die mittlere Metamizolgabe ( $\pm$ Standardabweichung) wie folgt: Op-Tag 0,17g( $\pm$ 0,46); Tag1 0,8g( $\pm$ 1,42); Tag2 1,5g( $\pm$ 1,8); Tag3 0,9g( $\pm$ 1,3).

#### 3.4.3.4 Verbrauch

Den Patienten wurde die Studienlösung im Median über knapp 90 Stunden zugeführt. Dabei erreichte das Volumen pro Zeit einen medianen Wert von 14,7 ml/h. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen. Das absolute Volumen war zwischen Initialbolus und Tag1 geringer, da der Infusionsbeginn am Operationstag variierte.

Die Einzelwerte zeigt Tabelle 7 (nächste Seite).

Tab. 7: Volumenverbrauch der Studienlösung (Ropivacain 0,125% mit Sufentanil 1,0µg/ml) in den Messintervallen und als Gesamtsummen nach viertägiger Infusionsdauer.

Pat. Nr.	Studienlösung: Verbrauch im Messintervall Summe (ml) und Zufuhr pro Zeit(ml/h). Messzeitpunkt:								Gesamtverbrauch Studienlösung [ml]	Gesamtlaufzeit Pumpe [h]	Volumenzufuhr ü. Gesamtlaufzeit [ml/h]
	Tag1(*)		Tag2		Tag3		Tag4				
	ml	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h	ml	ml/h			
3	211	13,7	351	15,2	374	14,7	351	16,0	1287	86	14,9
9	152	11,2	342	14,3	239	9,8	217	10,7	950	84	11,4
12	354	17,3	334	16,4	351	14,5	354	15,1	1393	88	15,8
13	186	11,2	333	13,8	356	12,7	207	13,3	1082	85	12,8
14	292	16,0	380	15,4	294	12,9	407	16,8	1373	90	15,3
15	220	12,2	344	14,3	267	11,8	347	12,2	1178	93	12,7
19	328	14,0	252	14,0	178	7,7	215	9,0	973	89	11,0
21	168	10,8	351	14,9	321	12,3	308	13,4	1148	88	13,0
22	194	14,9	426	15,9	317	14,2	416	16,8	1353	87	15,6
23	208	13,5	387	15,2	226	9,8	239	10,0	1060	88	12,1
24	197	11,3	256	11,4	253	9,7	281	14,1	987	86	11,5
27	280	14,2	320	13,2	470	20,7	415	14,1	1485	96	15,5
29	292	13,3	429	17,5	386	19,8	369	13,7	1476	93	15,9
30	222	14,3	473	19,3	468	18,0	423	19,4	1586	88	18,1
31	285	14,4	373	15,7	309	14,4	494	15,1	1461	98	14,9
40	266	13,5	320	14,0	317	13,9	358	14,2	1261	91	13,9
42	277	14,6	307	14,1	494	14,4	232	15,1	1310	90	14,5
43	237	13,9	354	14,4	320	14,1	351	14,0	1262	89	14,1
47	251	13,8	386	16,1	328	15,1	374	14,4	1339	90	14,9
49	258	16,5	310	13,4	403	15,7	345	15,1	1316	88	15,0
50	224	12,4	391	15,7	298	12,0	341	12,0	1254	96	13,1
56	210	11,9	191	7,3	133	6,0	152	6,6	686	89	7,7
62	248	12,0	256	11,5	375	15,4	421	17,8	1300	89	14,6
66	344	19,1	300	12,9	442	15,2	246	12,8	1332	90	14,9
67	367	24,1	441	17,3	396	16,5	346	14,6	1550	88	17,5
68	327	13,5	270	14,9	457	17,0	352	15,1	1406	92	15,2
69	407	21,5	481	19,9	481	19,0	330	14,7	1699	91	18,7
70	158	8,3	308	13,8	319	12,9	301	13,1	1086	89	12,2
71	Pau	Pau	292	11,0	269	12,0	261	11,0	836	73	11,5
74	346	21,2	498	25,5	490	16,8	330	13,9	1664	89	18,7
MW	251	14,4	349	15,0	344	14,0	326	13,8	1270	89	14,2
±St	80	3,4	73	3,1	93	3,3	78	2,6	238	4	2,4
min	152	8,3	191	7,3	133	6,0	152	6,6	686	73	7,7
<b>Med</b>	<b>250</b>	<b>13,8</b>	<b>343</b>	<b>14,7</b>	<b>325</b>	<b>14,3</b>	<b>346</b>	<b>14,1</b>	<b>1305</b>	<b>89</b>	<b>14,7</b>
max	407	24,1	498	25,5	494	20,7	494	19,4	1699	98	18,7

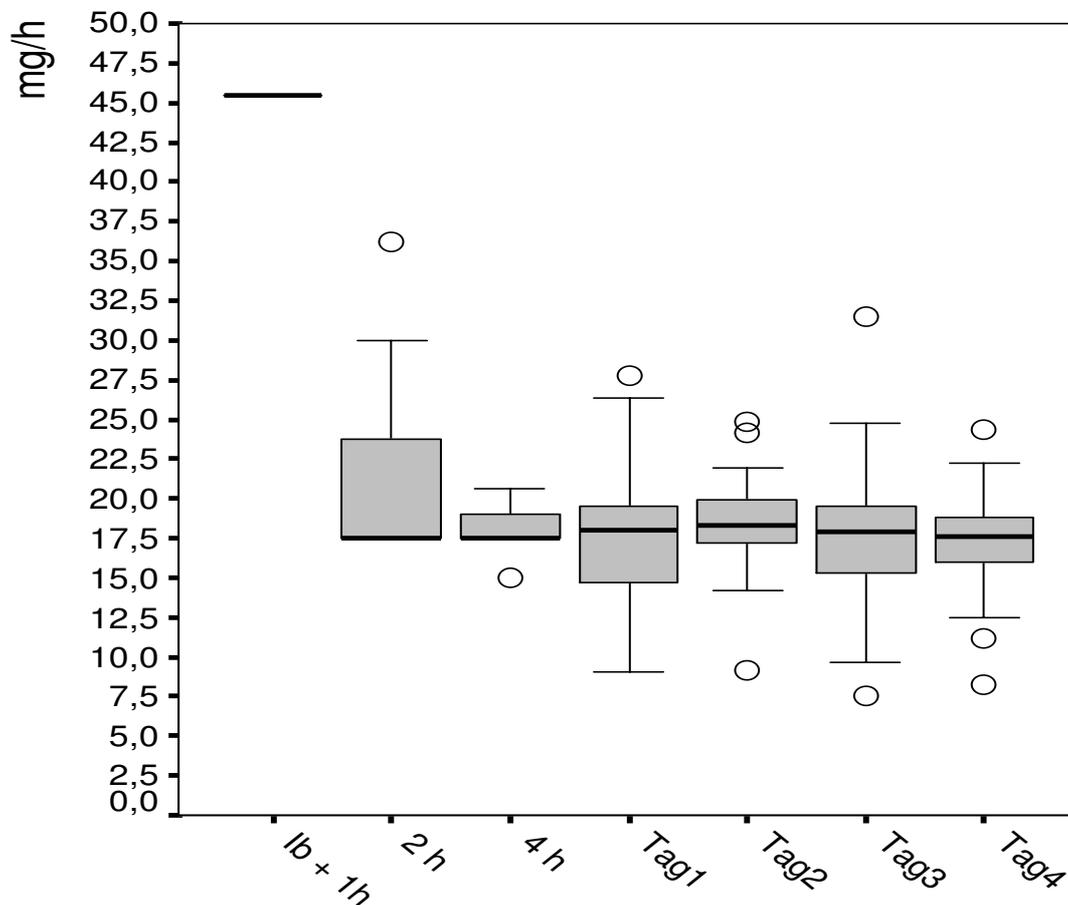
(\*) Der Verbrauchszeitraum zwischen Initialbolus und der Messung am Tag1 betrug 18h05min (±2h39min)

Pau= Pumpe lief nur 1 Stunde;

MW=Mittelwert; St=Standardabweichung; min=niedrigster Wert; Med=Median; max=höchster Wert

### 3.4.3.5 Ropivacaindosis

Abb. 1: Ropivacaindosis (mg/h) zwischen Messzeitpunkten



Dargestellt sind der Median (=waagrechte dicke Linie im Boxplot), obere (75%) und untere (25%) Quartile (=obere und untere Begrenzung der Boxplots), größter und kleinster Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-fache des Medians) (=“Antennen“) sowie die Ausreißer (=Kreise).

Am Tag1 und Tag2 blieb die mediane Dosis annähernd gleich hoch, um danach am 3. und 4. Tag im Mittel leicht zu sinken. Diese Minderung war statistisch jedoch nicht signifikant. In Abbildung 1 wird die konstante Dosis durch den, sich auf näherungsweise einer Höhe befindlichen Medianstrich, verdeutlicht. Nur in der ersten Stunde wurde aufgrund des Initialbolus deutlich mehr Ropivacain zugeführt.

Die mediane Ropivacaindosis betrug bis zum Tag3 (=letztmalige Blutentnahme zur Plasmaspiegelbestimmung) 18,5 (10,6-26,1)mg/h. Das entsprach einer Gesamtdosis von 1199 (696-1739)mg.

## 3.5 Plasmaspiegel

### 3.5.1 Labormethoden

Von 28 Patienten konnte eine vollständig auswertbare Messreihe des Gesamtopivacains, von 27 Patienten eine des Freien Ropivacains aufgestellt werden. Bei zwei Patienten wurden zum Zeitpunkt td0h4 bzw. td3-9:00 überhaupt keine Werte gemessen. Bei einem Patienten wurden nur der Nullwert und der Messwert eine Stunde nach Initialbolusgabe bestimmt, da die Pumpe anschließend pausierte. Dreimal konnte das freie Ropivacain aufgrund eines zu geringen Probenvolumens nicht gemessen werden.

### 3.5.2 Konzentrationsbestimmungen

Tab. 8: Plasmaspiegel nach  $66 \pm 2,5$  Stunden.

#### **Konzentrationen**

---

#### **Gesamtopivacain: [n=28]**

$C_{\max}$	Median [ $\mu\text{g/ml}$ ]	2,18
-	Minimum - Maximum [ $\mu\text{g/ml}$ ]	1,03 - 3,95
-	$C_{\max}$ erreicht am Tag2 (td2) bei [n]	16 (=57%)
-	$C_{\max}$ erreicht am Tag3 (td3) bei [n]	12 (=43%)
	letzte Messung (td3) [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$1,80 \pm 0,92$

---

#### **Freies Ropivacain: [n=27]**

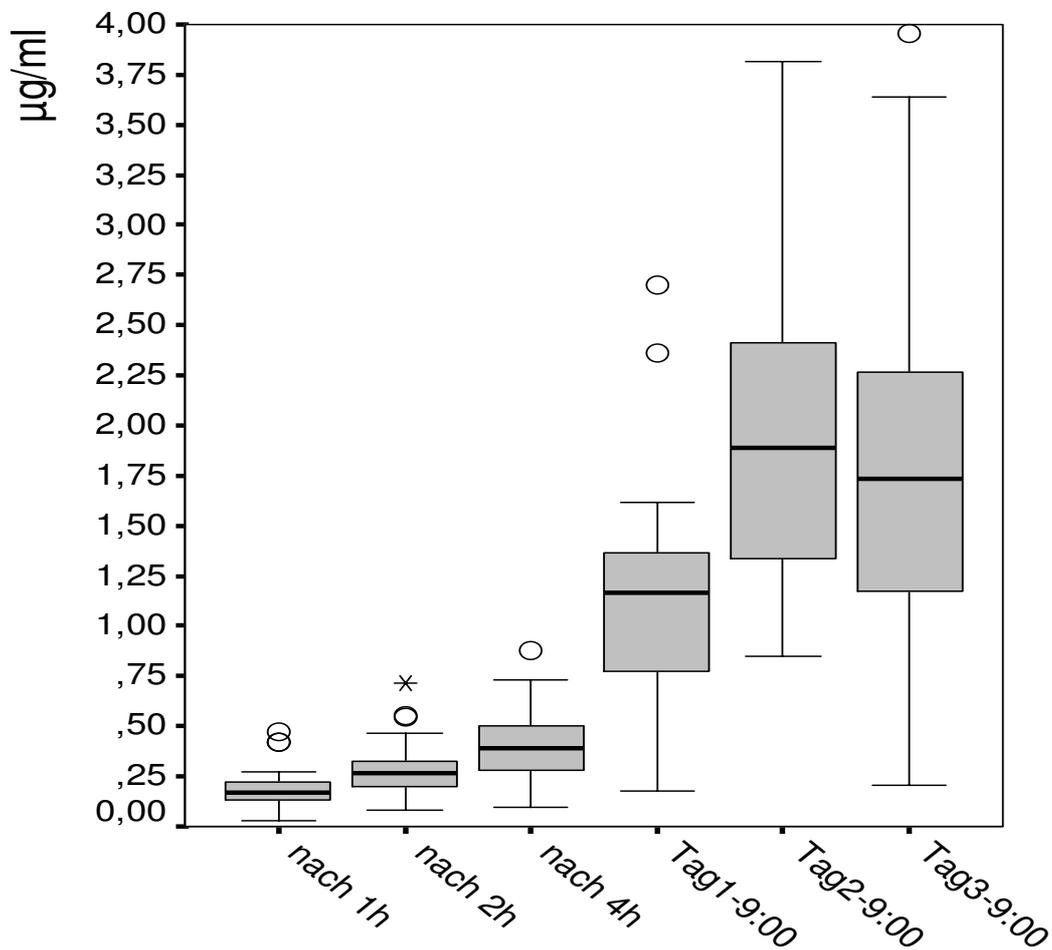
$C(U)_{\max}$	Median [ $\mu\text{g/ml}$ ]	0,060
-	Minimum - Maximum [ $\mu\text{g/ml}$ ]	0,018 - 0,142
-	erreicht am Tag1 (td1) bei [n]	5 (=19%)
-	erreicht am Tag2 (td2) bei [n]	16 (=59%)
-	erreicht am Tag3 (td3) bei [n]	6 (=22%)
	letzte Messung (td3) [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$0,038 \pm 0,025$

---

Zum Zeitpunkt der letzten Blutabnahme war die epidurale Infusion in unmittelbare Wundgebietnähe im Durchschnitt ( $\pm$ Stabw) über  $66 \pm 2,5$  Stunden erfolgt.

### 3.5.2.1 Gesamtropivacain

Abb. 2: Plasmaspiegel des Gesamtropivacains nach Initialbolusgabe und an den drei postoperativen Tagen.



Dargestellt sind der Median (=waagrechte dicke Linie im Boxplot), obere (75%) und untere (25%) Quartile (=obere und untere Begrenzung der Boxplots), größter und kleinster Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-fache des Medians) (=“Antennen“) sowie die Ausreißer (=Kreise).

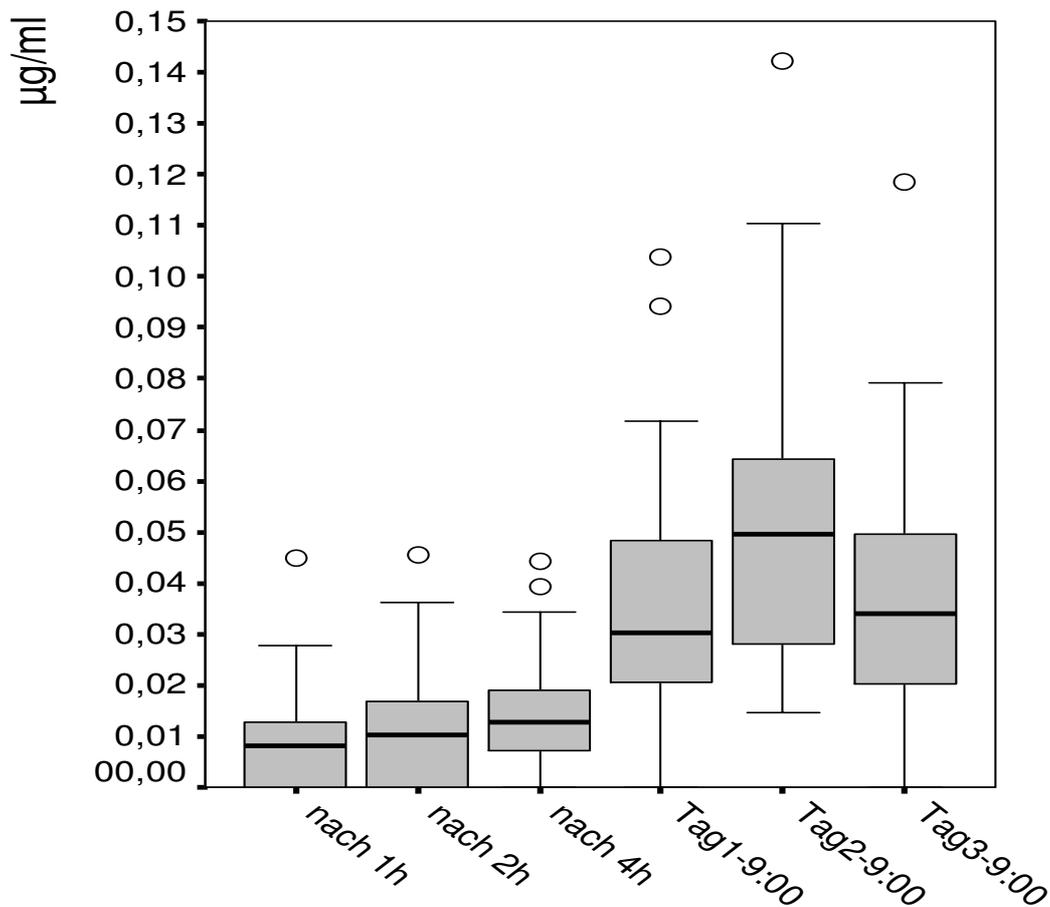
Der Plasmaspiegel stieg in den ersten vier Stunden und bis zum Tag2(td2) signifikant, kontinuierlich steil an. Nur bei zwei Patienten sank die Konzentration (einmal nach 4h; einmal am Tag1), trotz ununterbrochener Zufuhr, zwischenzeitlich leicht ab.

Am Tag3(td3) war der Verlauf uneinheitlich: Bei 12 Patienten (=43%) stieg die Plasmakonzentration bis zum letzten Messzeitpunkt am Tag3 weiter an. Bei 16 Patienten (=57%) war dagegen die Plasmakonzentration, trotz weiterer Zufuhr, bereits abgesunken. Obwohl zum Tag3 auch die Dosis im Mittel leicht zurückging, konnte individuell keine Verbindung mit dem Konzentrationsabfall festgestellt werden. Beide Minderungen waren zudem statistisch nicht signifikant.

Der höchste gemessene  $C_{\max}$ -Wert ( $3,95\mu\text{g/ml}$ ), wurde am Tag3 nach 65,25h, bei einer Gesamtdosis von 1157mg Ropivacain, unter einer mittleren Dosis von  $17,7\text{mg/h}$  erreicht. Der niedrigste  $C_{\max}$ -Wert ( $1,03\mu\text{g/ml}$ ) wurde am Tag2 nach 38,75h bei einer Gesamtdosis von 646mg Ropivacain, unter einer mittleren Dosis von  $16,6\text{mg/h}$  erreicht.

### 3.5.2.2 Freies Ropivacain

**Abb. 3: Plasmaspiegel des Freien Ropivacains nach Initialbolusgabe und an den drei postoperativen Tagen.**



Dargestellt sind der Median (=waagrechte dicke Linie im Boxplot), obere (75%) und untere (25%) Quartile (=obere und untere Begrenzung der Boxplots), größter und kleinster Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-fache des Medians) (=“Antennen“) sowie die Ausreißer (=Kreise).

Eine Stunde nach Initialbolus war erst bei 15 Patienten (52%) ein messbarer Plasmaspiegel aufgetreten. Bei 9 Patienten (31%) konnte nach zwei Stunden noch kein Wert gemessen werden und bei 3 Patienten (11%) war dies auch nach vier Stunden noch nicht möglich. Ein Patient hatte trotz überdurchschnittlicher Zufuhr bis zum Tag1 keinen messbaren Plasmaspiegel.

Prinzipiell stieg der Plasmaspiegel des ungebundenen Ropivacains bis zum Tag2(td2-9:00) an, um dann zum Tag3(td3-9:00) jedoch signifikant ( $p=0,0047$ ) abzufallen. Der Anstieg verlief in den ersten vier Stunden allerdings nicht linear. Bei 10 Patienten (42%) sank der Spiegel vom Zeitpunkt zwei Stunden nach Ib-Gabe (td0h2) bis vier Stunden nach Ib-Gabe (td0h4) wieder leicht ab, was bei vier Patienten bereits in der zweiten postoperativen Stunde der Fall war. Dennoch war der Anstieg insgesamt signifikant.

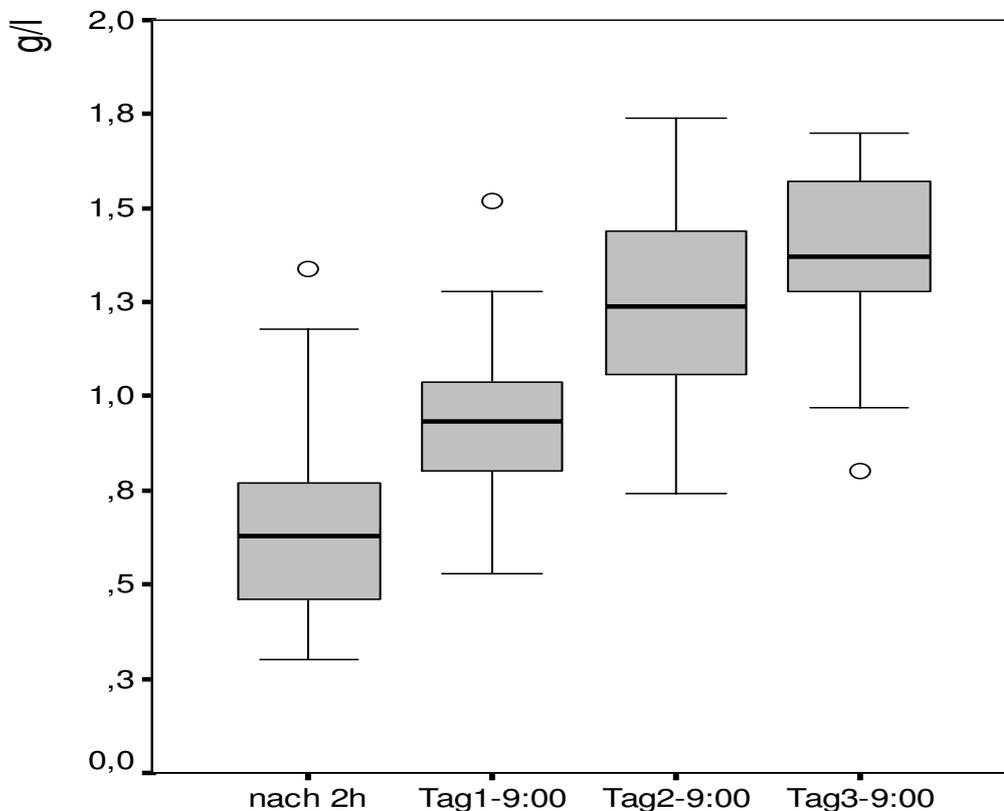
17 Patienten (63%) erreichten ihren höchsten individuellen Plasmaspiegel des freien, ungebundenen Ropivacains ( $=C(U)_{\max}$ ) zum gleichen Messzeitpunkt wie ihre  $C_{\max}$  des Gesamt-Ropivacains. Fünf Patienten (18,5%) erreichten ihre  $C(U)_{\max}$  bereits am Tag1. Sie hatten bis dahin alle nur eine unterdurchschnittliche Dosis erhalten.

Auch bei den Konzentrationen des freien Ropivacain war kein Zusammenhang zwischen hohen Plasmaspiegeln und hoher Dosis festzustellen.

Der höchste gemessene  $C(U)_{\max}$ -Wert ( $0,142\mu\text{g/ml}$ ), wurde am Tag2 nach 43,08h, bei einer Gesamtdosis von 1138mg Ropivacain, unter einer mittleren Dosis von 26,4 mg/h erreicht. Bei zwei Patienten sank der Wert zwischenzeitlich auf ein nicht messbares Niveau, obwohl die erhaltene Dosis im jeweils vorangegangenen Intervall überdurchschnittlich gewesen war.

### 3.5.2.3 Saures Alpha1-Glykoprotein

Abb. 4: Plasmaspiegel des sauren Alpha1-Glykoprotein an vier postoperativen Messzeitpunkten.



Dargestellt sind der Median (=waagrechte dicke Linie im Boxplot), obere (75%) und untere (25%) Quartile (=obere und untere Begrenzung der Boxplots), größter und kleinster Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-fache des Medians) (=“Antennen“) sowie die Ausreißer (=Kreise).

Bei der ersten Messung zwei Stunden nach Initialbolusgabe (td0h2) lies sich nur bei 3 Patienten ein Wert über 1,0 g/l bestimmen, alle anderen Konzentrationen lagen im unteren Normbereich, teilweise sogar darunter.

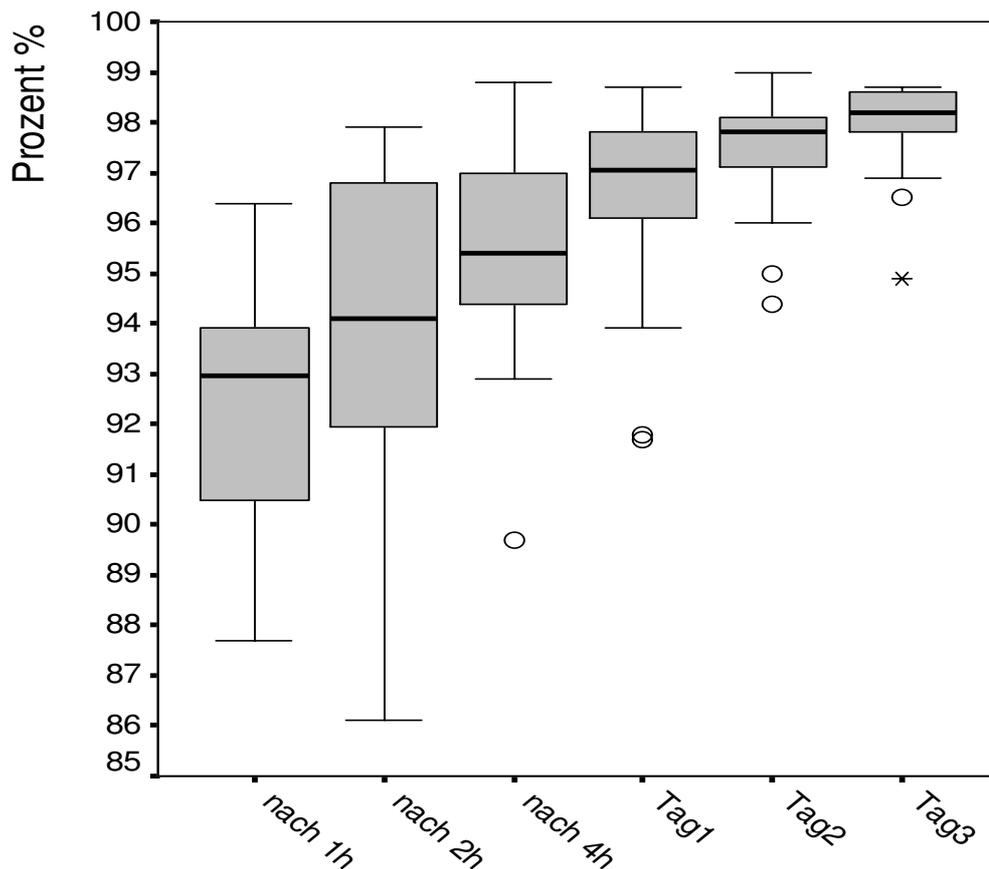
Die Konzentration des sauren Alpha1-Glykoproteins stieg an allen vier Messzeitpunkten kontinuierlich, signifikant an. Der Anstieg verlief bis zum Tag2 nahezu linear. Erst zum Tag3 zeigte sich eine leichte Abflachung der medianen Werte, bei vier Patienten sank die Konzentration leicht ab.

Insgesamt verdoppelte sich zum Tag3 der Median der Konzentration dieses Akute-Phase-Proteins von 0,63 auf 1,37 g/l. Bei 8 Patienten verminderte sich die Konzentration des sauren Alpha1-Glykoprotein auch zwischenzeitlich. Von diesen stieg siebenmal zeitgleich die Konzentration des Freien Ropivacains an.

Der niedrigste individuelle Wert des sauren Alpha1-Glykoproteins wurde zu Beginn mit 0,30 g/l, der höchste am Tag2 mit 1,74 g/l gemessen.

### 3.5.2.4 Prozentuale Proteinbindung

**Abb. 5: Entwicklung der prozentualen Plasma-Proteinbindung des gesamten Ropivacains nach Initialbolus**



Dargestellt sind der Median (=waagrechte dicke Linie im Boxplot), obere (75%) und untere (25%) Quartile (=obere und untere Begrenzung der Boxplots), größter und kleinster Wert innerhalb der inneren Eingrenzung (1,5-fache des Medians) (=“Antennen“) sowie die Ausreißer (=Kreise).

Die Proteinbindung von Ropivacain nahm im Verlauf der Untersuchung zu, d. h. der prozentuale Anteil der Fraktion des ungebundenen Ropivacains am Gesamtopivacain nahm entsprechend ab. Die steigende Proteinbindung entsprach der Zunahme der Konzentration des sauren Alpha1-Glykoproteins. In der zweiten Stunde nach Initialbolus (td0h2) sank bei 5 Patienten (35,7%) die Proteinbindung leicht ab, dies war jedoch nicht signifikant.

Die Extremwerte der individuellen Fraktionen des ungebundenen Ropivacains erstreckten sich von 13,9% am Messzeitpunkt td0h2 bis 1% am Tag2.

## 3.6 Klinische Parameter

### 3.6.1 Rückenschmerzen

Tab. 9: VAS-Schmerzwerte (cm) in Ruhe

	prä-Op	vor Initial-bolus	nach 20 Min	nach 40 Min	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.	Tag1-9:00	Tag1-16:00	Tag2-9:00	Tag2-16:00	Tag3-9:00	Tag3-16:00
MW	1,5	4,6	0,5	0,1	0,1	0,2	0,3	0,7	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4
Stabw	1,8	3,4	1,0	0,3	0,2	0,8	0,8	1,5	1,3	1,1	1,5	1,3	1,3
Min	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Med</b>	<b>1,0</b>	<b>3,6</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Max	5,4	10,0	3,5	0,9	0,8	4,5	3,2	6,5	6,5	4,5	5,5	6,5	6,1

Präoperativ ergab sich für den geringsten Schmerz in Schonhaltung ein VAS-Wert im Median von 1,0 (Min-Max 0,0 – 5,4).

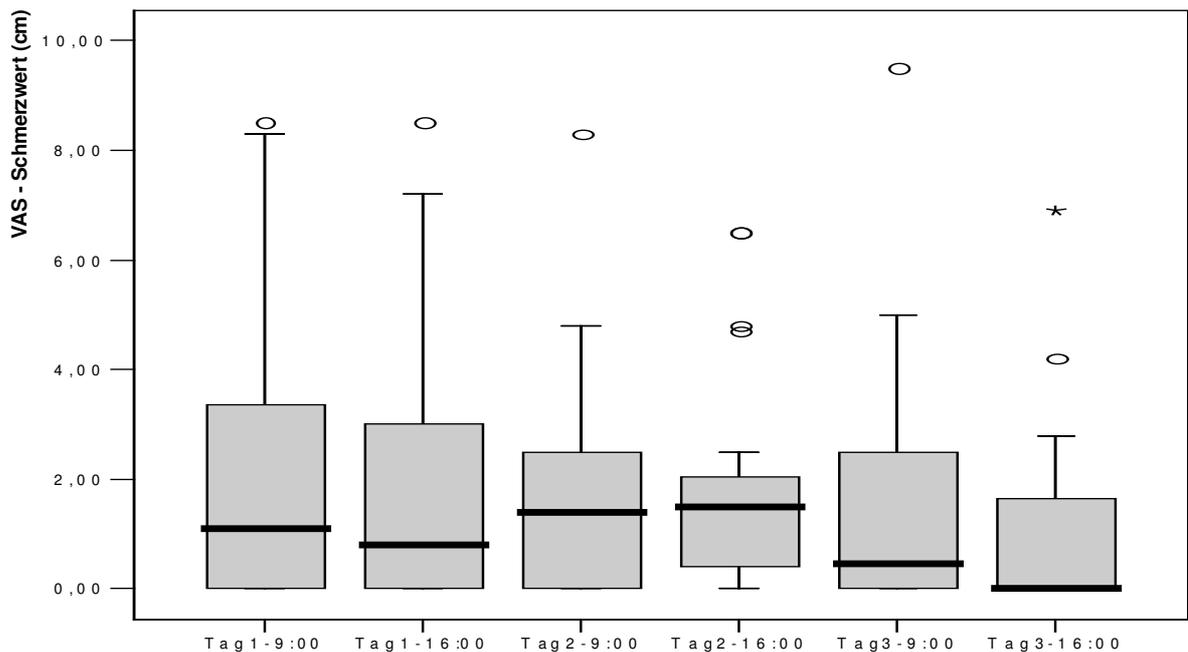
Vor Gabe des Initialbolus betrug der angegebene VAS-Schmerzwert 3,6 im Median. Sechs Patienten gaben dabei allerdings maximalste Schmerzen (VAS 10,0) an. Bereits 20 Minuten nach Initialbolus gaben 75% der befragten Patienten an, keinen Ruheschmerz zu haben. Der Median verblieb an den 3 postoperativen Tagen bei 0,0. Bei den vereinzelt aufgetretenen starken Schmerzen, wurden nur zweimal maximale Werte von 6,5 gemessen. Die erhöhten Einzelwerte traten zunehmend an den postoperativen Tagen auf.

Tab. 10: VAS-Schmerzwerte (cm) beim Husten

	vor Initial-bolus	nach 20 Min	nach 40 Min	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.	Tag1-9:00	Tag1-16:00	Tag2-9:00	Tag2-16:00	Tag3-9:00	Tag3-16:00
MW	4,8	0,7	0,3	0,2	0,2	0,4	1,3	1,1	0,5	0,6	0,7	0,5
Stabw	3,5	1,2	0,6	0,4	0,5	1,1	2,3	2,2	1,2	1,6	1,8	1,3
Min	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Med</b>	<b>3,6</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Max	10,0	3,6	3,2	1,5	2,1	4,1	8,0	8,5	5,0	6,5	8,5	5,6

Der Schmerz beim Husten unterschied sich nur unwesentlich vom Ruheschmerz. Auch hier blieb der Median bei 0,0. Im Verlauf waren daher nur einige Einzelwerte höher. Der gemessene Maximalwert betrug 8,5. Nur ein Patient gab an den 3 postoperativen Tagen durchgehend Schmerzen beim Husten an.

Abb. 6: VAS-Schmerzwerte (cm) nach Mobilisierung



An den 3 postoperativen Tagen wurde nach dem Drehen im Bett bei 34% aller Schmerzmessungen der Skalenwert mit 0,0 angezeigt. Ohne Signifikanz zeigte sich ein tendenzielles Maximum des Medians am Tag2. Der mediane Wert betrug hier 1,4 am Vormittag, sowie 1,5 am Nachmittag. Die Abnahme der Schmerzen über den gesamten Zeitverlauf war signifikant ( $p=0,047$ ).

Nur ein Patient konnte am ersten postoperativen Tag am Bett stehen. Die anderen lehnten dies entweder ab, oder die Mobilisierungsversuche mussten aufgrund von Kreislaufschwäche bzw. dem Auftreten von Übelkeit abgebrochen werden.

### 3.6.2 Vitalparameter

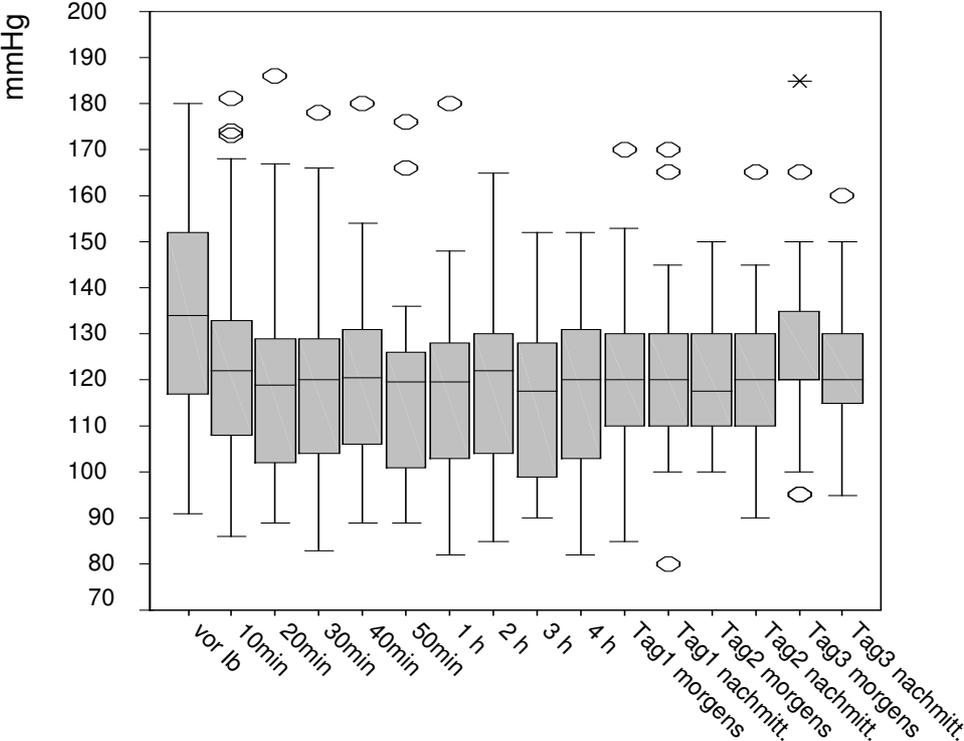
#### 3.6.2.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der Median des systolischen Blutdrucks fiel in den ersten 20 Minuten nach Initialbolusgabe signifikant ( $p=0,0001$ ) um 11,2% ab. Danach verblieb er, bis zum Ende der Untersuchung am Tag3, auf einem konstanten Niveau.

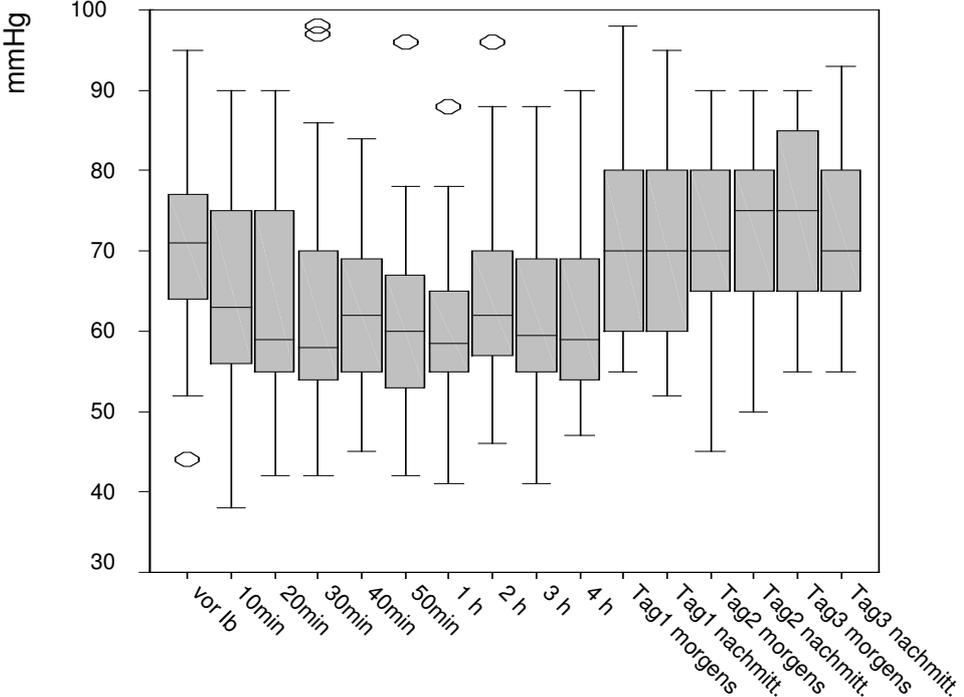
Der Median des diastolischen Blutdrucks fiel bis 30 Minuten nach Initialbolusgabe signifikant ( $p=0,0001$ ) ab. Bis zum Ende der ersten Stunde sank der diastolische Blutdruck tendenziell weiterhin ab, stabilisierte sich dann aber zusehends auf niedrigem Niveau (~60mmHg) bis zum letzten Messzeitpunkt am Op-Tag nach 4 Stunden. Am Tag1 wurden dann, gegenüber dem letzten Messzeitpunkt am Operationstag (td0h4), signifikant höhere diastolische Blutdrücke

gemessen, die bis zum Untersuchungsende am Tag3 auf annähernd gleichmäßigem Niveau (~70mmHg) verblieben.

**Abb. 7: systolischer Blutdruck**

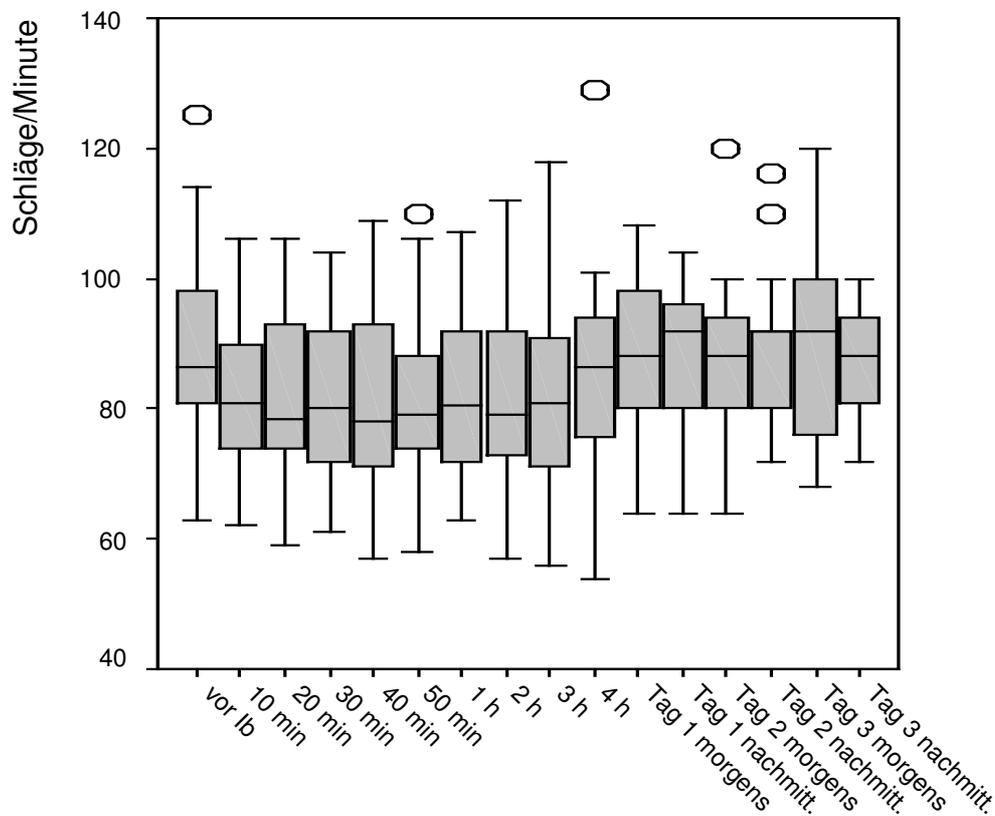


**Abb. 8: diastolischer Blutdruck**



### 3.6.2.2 Herzfrequenz

Abb. 9: Herzfrequenz im gesamten Untersuchungszeitraum



Die mediane Herzfrequenz sank bis 40 Minuten nach Initialbolusgabe statistisch signifikant ( $p=0.001$ ) um 10,3%, bezogen auf die Frequenz vor Initialbolus, ab. Vier Stunden danach, begann sie wieder tendenziell ( $p=0,057$ ) leicht anzusteigen und verblieb auch an den postoperativen Tagen auf relativ hohem Niveau, mit medianen Werten nicht unter 88 Schlägen/Minute. Die vereinzelt aufgetretenen hohen Werte ließen sich nicht auf medikamentöse Einflüsse zurückführen, sondern waren durch Schmerzen oder psychische Einflüsse bedingt. Es sind keine Störungen der Herztätigkeit im Verlauf der EKG-Registrierungen beobachtet worden.

### 3.6.2.3 Atemfrequenz

Vor Initialbolusgabe wurden bei 43% der Patienten eine Tachypnoe (hier definiert als eine Atemfrequenz  $> 16$ /min) festgestellt. Der Median lag bei 16 Atemzügen/Minute.

Nach Beschickung des PDKs betrug die Anzahl der Atemzüge im Median dauerhaft nicht mehr als 14 Atemzüge/Minute. Tendenzuell sank die Atemfrequenz bis zum Tag3 leicht ab, ohne

jedoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten aufzuweisen. Am Tag3 um 16:00 Uhr betrug sie im Median noch 10 Atemzüge/Minute. Eine Patientin (Nr.56) atmete drei Stunden nach Gabe des Initialbolus nur mit einer Frequenz von sechs Atemzüge/Minute. Dies verbesserte sich, nach Pausieren der Pumpe, innerhalb von 40 Minuten auf neun Atemzüge/Minute (siehe „3.4.3.2 Überwachung und Intervention“).

#### 3.6.2.4 Periphere Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung lag während der Messzeitpunkte td0h0 bis td0h4 im Median bei 99%. Eine Patientin (Nr.56) hatte in dieser Phase auf der Intensivstation kurzzeitig eine  $S_pO_2$  von 79% ohne weitere klinische Beeinträchtigung. Nach erhöhter Sauerstoffzufuhr über eine O<sub>2</sub>-Maske (6Lit/Min) besserte sich die Sättigung rasch wieder zu Normalwerten. Die PCEA-Pumpe wurde zwischenzeitlich (40 Minuten) gestoppt. Eine Atemdepression im Sinne einer Beatmungspflichtigkeit lag jedoch nicht vor.

Unmittelbar nach der vierstündigen intensivmedizinischen Überwachungsphase kam es bei einem anderen Patienten zu einer hypoxischen Phase, nachdem er auf eine periphere Station verlegt worden war. Auch hier wurden durch die sofortige O<sub>2</sub>-Gabe über eine Nasensonde wieder Normalwerte erreicht. Am Morgen des nächsten Tages konnte diese Sauerstoffzufuhr beendet werden. Die Infusion der Studienlösung wurde nach Laufratenreduktion, ohne weitere Sättigungsabfälle, entsprechend des Studienprotokolls fortgeführt.

### 3.6.3 Neurologie

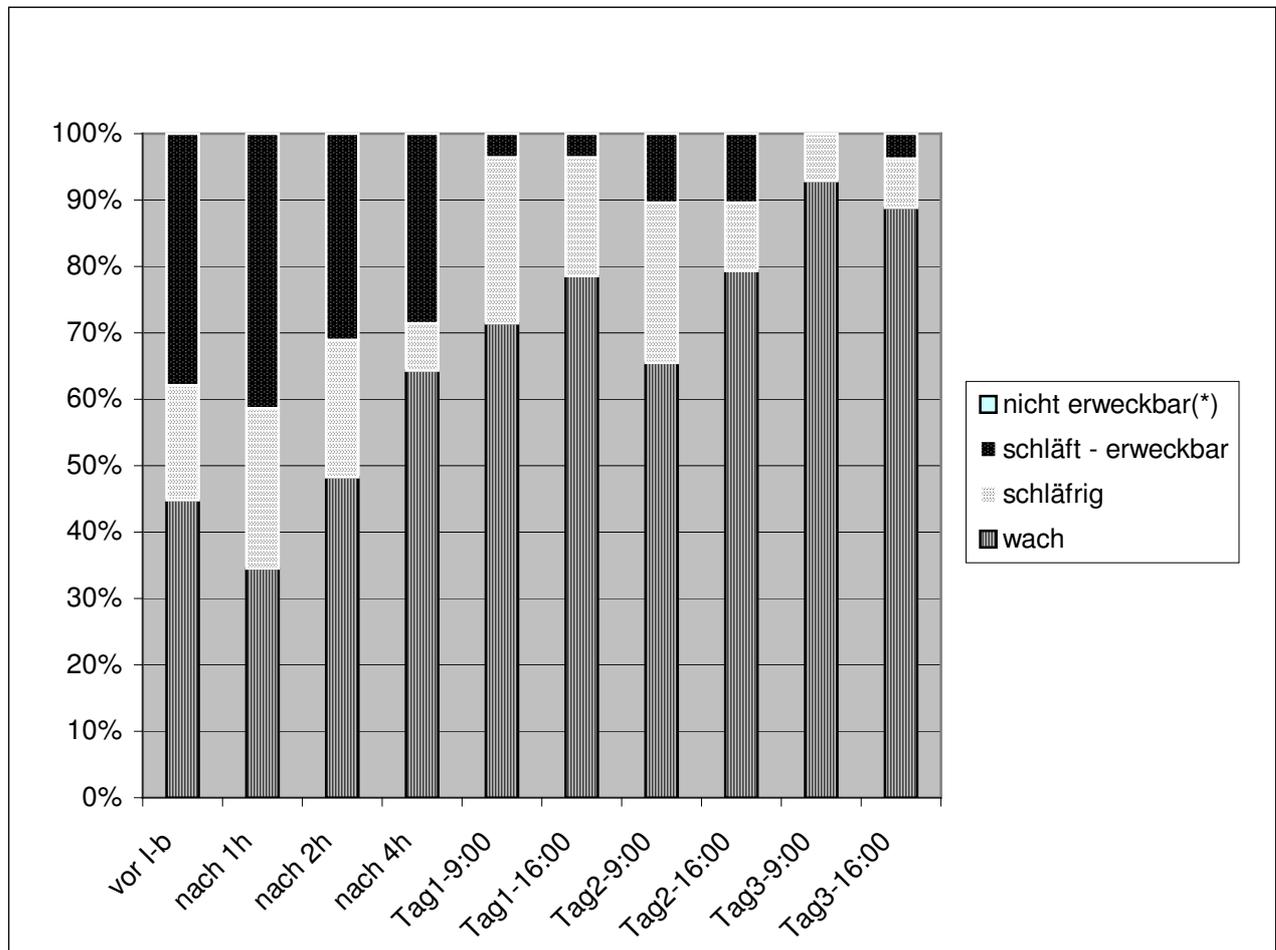
#### 3.6.3.1 Zeichen der Lokalanästhetika-Toxizität

Anzeichen toxischer Beeinflussung cerebraler Funktionen durch die Studienlösung konnten nicht beobachtet werden.

In einem Fall kam es am Tag2 zu einer einseitigen, deutlichen Minderung des Hörvermögens. Diese hielt, in abnehmenden Maße, während der gesamten stationären Behandlung an. Durch die behandelnden HNO-Ärzte wurde eine Dysakusis im Sinne von Mikrozirkulationsstörungen des Innenohrs diagnostiziert („Hörsturz“). Ein Zusammenhang mit der Studienlösung wurde dabei ausgeschlossen.

### 3.6.3.2 Vigilanz

Abb. 10: Sedierungsscore



(\*)Der Score „3=nicht erweckbar“ trat nicht auf.

Die Vigilanz der Patienten zeigte während der Infusionszeit einen ansteigenden Verlauf. Wie Abb. 9 zeigt, war die Schläfrigkeit als Nachwirkung der Narkose am Operationstag stärker als an den folgenden Tagen. Der höhere Anteil Schläfriger oder Schlafender eine Stunde nach Initialbolusgabe als vor Initialbolus, lässt sich auf die erfolgreiche Schmerzbekämpfung zurückführen. Eine Patientin (Nr.56) war während des gesamten Untersuchungszeitraums trotz reduzierter Laufrate sehr schläfrig und am Tag1 nur durch Berührung erweckbar.

### 3.6.3.3 Sensibilitätsminderungen

Präoperativ lagen bei 16 Patienten (=53%) Hypästhesien oder Kribbelparästhesien vor.

Bei 19 Patienten (=63%) traten während der Untersuchungszeit mindestens einmal Sensibilitätsminderungen auf, die nicht vorbestehend waren und daher am ehesten auf die

Ropivacaingabe zurückzuführen waren. Zwei und vier Stunden nach Initialbolusgabe wurden diese entsprechend am häufigsten festgestellt.

Tab. 11: Anzahl Patienten (aus n=30) mit Sensibilitätsstörungen

	nach 1h	nach 2h	nach 4h	am Tag1	am Tag2	am Tag3
Patienten mit Hyp-/Parästhesie	12	17	17	13	10	10
davon Patienten mit betroffenen Dermatomen -						
- kranial → und/oder	10	14	17	13	10	9
- kaudal →	11	16	16	13	9	10

Die Bezeichnung „kranial“ bzw. „kaudal“ bezieht sich auf die Lage der Katheterspitze.

Nur vier Patienten (=13%) hatten an allen vier Untersuchungstagen durchgehend Sensibilitätsstörungen. In der kranialen und kaudalen Ausdehnung der klinisch betroffenen Dermatome in Bezug auf die Lage der Katheterspitze, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die höchste kraniale Ausbreitung verteilte sich auf folgende Dermatome: 7 x thorakale; 6 x L1; 5 x L2; 1 x L3. Das höchste betroffene Dermatome war dabei Th8, festgestellt bei einem Patienten eine Stunde nach Initialbolusgabe. Diese vereinzelt hohen kranialen Ausbreitungen, bis maximal 7 Segmente kranial der Punktionsstelle, konnten nur am Operationstag, d.h. bis zu vier Stunden nach Initialbolusgabe, festgestellt werden. Die tiefste rostrale Ausbreitung verteilte sich bei den 19 Patienten auf folgende Dermatome: 5 x L4; 7 x L5; 7 x S1.

#### 3.6.3.4 Motorik

Die Studienlösung induzierte nur eine geringe Einschränkung der Motorik. Bei 17 Patienten blieb der Bromage-Score beiderseits über die gesamte Zeit bei „Null“. Neun Patienten (=30%) hatten am Operationstag nach Gabe des Initialbolus erhöhte Scores. Von diesen war bei Sieben die Motorik beiderseits eingeschränkt. Die Motorik war dabei an den Messzeitpunkten t0h2 und t0h4 zunehmend schwächer als eine Stunde nach Gabe des Initialbolus. Diese Tendenz in der Zunahme des Bromagescores war jedoch statistisch nicht signifikant.

Zwei Patienten zeigten am Operationstag zwischenzeitlich einen vollständigen motorischen Block der unteren Extremitäten. Am Tag1 wurden nur noch bei drei Patienten Scores bis maximal „2“ festgestellt. Nur ein Patient hatte bis zum Tag 2 durchgehend Scores über Null.

Am Tag3 ergaben alle Messungen einen Bromagescore von „Null“.

### 3.6.4 Unerwünschte Wirkungen

Tab. 12: Unerwünschte Wirkungen bei 30 Patienten

	Anzahl Patienten mit unerwünschten Wirkungen in Klammern:(Prozent der Fälle)
Nausea(*):	
am Operationstag	5 (17%)
postoperative Tage	4 (13%)
Vomitus(*):	
am Operationstag	6 (20%)
postoperative Tage	7 (23%)
Blasenkathetereinlagen:	7 (23%)
postop. Tag1	3 (10%)
postop. Tag2(**)	3 (10%)
postop. Tag3(**)	2 (7%)
Pruritus:	
1= leichter	9 (30%)
2= starker	4 (13%)
3= unerträglicher	1 (3%)
Atemdepressionen(***):	2 (7%)

(\*) Je ein Patient litt unter Übelkeit bzw. Erbrechen länger als ein Tag.  
(\*\*) Eine Patientin musste am Tag2 und 3 katheterisiert werden.  
(\*\*\*) Beide Fälle am Op-Tag (siehe „3.6.2.4 Sauerstoffsättigung“)

Bei acht Patienten (=27%) wurden an unterschiedlichen Tagen im postoperativen Verlauf Hitzewallungen und Schweißausbrüche beobachtet. Davon wurde bei vier Patienten eine erhöhte Temperatur (bis 38°C) gemessen. Ein Patient hatte Fieber mit Temperaturen über 38°C am Op-Tag und Tag1. Nur ein Patient hatte an allen drei postoperativen Tagen durchgehend erhöhte Temperaturen. Fünf Patienten erhielten an einem oder zwei Tagen jeweils 1g Paracetamol oral. Bei einem Patienten mit Schweißausbrüchen konnten diese auf eine Unverträglichkeit gegenüber der Zusatzmedikation mit Metamizol zurückgeführt werden.

Bei einer Patientin traten in der ersten Stunde nach Initialbolusgabe krampfartige intestinale Beschwerden auf. Auch unter Gabe von Butylscopolamin (Buscopan®) besserte sich die Symptomatik kaum und hielt bis zum Tag1 an. Sie entwickelte eine Harnretention und musste an den folgenden zwei Tagen katheterisiert werden.

Bei einer Patientin wurde am Tag1 eine Beckenvenenthrombose diagnostiziert, woraufhin sie zusätzlich zu der üblichen antithrombotischen Prophylaxe Bettruhe verordnet bekam.

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Methode zur postoperativen Schmerztherapie nach Wirbelkörperfusionen, auf ihre klinische Sicherheit und Effizienz unter Alltagsbedingungen zu untersuchen. Dabei hat sich die intraoperative Anlage eines PDKs zur kontinuierlichen, epiduralen Gabe von Ropivacain mittels PCEA-Pumpe in unmittelbare Wundgebietsnähe, als eine Erweiterung der schmerztherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bewährt.

Die vorliegende Studie ist eine der Ersten, bei der die langdauernde, epidurale Analgesie durch Ropivacaininfusion mit Sufentanilzusatz in die unmittelbare Nähe des Operationsgebietes nach ventrodorsalen Wirbelkörperfusionen beim Erwachsenen untersucht wurde. Keine Untersuchung verband bisher die laborchemisch gestützte Erfassung der pharmakokinetischen Sicherheit mit der Erprobung der Effektivität und Praktikabilität dieses patientenkontrollierten Periduralkatheterversfahrens in einem klinischen Setting.

Es wurden keine kritischen Ropivacain-Plasmaspiegel gemessen. Bei allen 30 untersuchten Patienten konnte eine ausgezeichnete Qualität der Analgesie, bei Ausbleiben toxischer Reaktionen, erreicht werden. Kritische Nebenwirkungen wurden kaum beobachtet, bzw. ließen sich nicht mit Gewissheit auf die Schmerztherapie zurückführen. Dazu zählen die zwei Fälle von Atemdepression. Das Auftreten von unerwünschten Nebeneffekten war hoch. Besonders Sensibilitätsstörungen wurden häufig beobachtet (63%). Nur bei 7 Patienten (23%) konnten keinerlei Nebenwirkungen festgestellt werden.

### 4.1 Demographie, Operation und Narkose

Bisher ist die epidurale Lokalanästhetikagabe nach spinalen Fusionsoperationen vor allem bei Kindern und Adoleszenten nach Skolioseoperationen untersucht worden. Nach anterioren Wirbelfusionen unter offener Thorakotomie untersuchten Lowry et al. [53] 10 Patienten mit einem mittleren Alter von 15,3 Jahren. Vierzehn Kinder im Alter von 12,7 Jahren wurden in eine Studie von Tobias et al. [76] nach posterioren Fusionen eingeschlossen. Diese sind die einzigen beiden momentan vorliegenden Studien, in denen Ropivacain zusammen mit einer epiduralen Opioidgabe nach Wirbelkörperfusionen verwandt wurden. Beide nutzten Hydromorphon als epidurales Opioid.

In den im Folgenden genannten Studien wurde Bupivacain, in variablen Dosierungen, als additives Analgetikum genutzt. Nach posterioren Skoliosekorrekturen untersuchten Turner et al. [82] 14 Heranwachsende im Alter von 12-22 Jahren und Cassady et al. [17] 17 Patienten mit im

Mittel 14,6 Jahren. Ekatothramis et al. [27] wählten operativ ein kombiniert, ventrodorsales Vorgehen bei 23 Adoleszenten mit einem medianen Alter von 15 Jahren. In älteren Untersuchungen von Arms [6] und Shaw [72] wurden 12 bzw. 71 Patienten nach posterioren und teilweise kombiniert anterior-posterioren Wirbelkörperfusionen, im Alter von durchschnittlich 13,5 bzw. 13,6 Jahren, auf die klinische Wirkung einer epiduralen Schmerztherapie mit Lokalanästhetika untersucht.

Nach dorsalen, lumbalen Wirbelkörperfusionen bei Erwachsenen ist die epidurale Lokalanästhetikagabe bisher in einer Vergleichsstudie zwischen Morphin-PCA und kontinuierlicher epiduraler Morphingabe mit geringer Bupivacainbeimischung (0,0625%) bei 26 Patienten auf ihre Effektivität untersucht worden [19]. In einer aktuellen Studie wurden 36 Patienten mit lumbalen Fusionen, ebenfalls nach dorsalem Vorgehen, mit einer Kombination aus Fentanyl 5µg/ml, Bupivacain 1mg/ml und Epinephrin 1µg/ml behandelt [30]. Die Fallzahlen dieser beiden Studien bewegen sich in ähnlicher Höhe, wie die 30 Patienten in der Vorliegenden. Unsere Population war in der Verteilung der demographischen Merkmale relativ homogen. Extremwerte in den Körpermaßen lagen nicht vor, auch der Anteil Übergewichtiger ist bei einem medianen Bodymassindex von 25 gering. Mit einem medianen Alter von 42 Jahren war sie verhältnismäßig jung. Aufgrund der Verwendung einer anderen Studienlösung mit Bupivacain und dem nur einseitigen, operativen Vorgehen, ist ein Vergleich jedoch nur eingeschränkt möglich.

Der Grad des operationsbedingten Traumas („Schwere der Operation“) ließ sich durch die Anzahl der fusionierten Segmente, die Op-Dauer und den Blutverlust einschätzen. Hier zeigten sich, trotz annähernd gleicher Diagnose, Unterschiede zwischen den Patienten. Bei der kürzesten Operation mit 2,6 Stunden, war auch der Blutverlust mit 300 ml gering. Operationen an zwei betroffenen Segmenten bzw. eine Operationserweiterung auf angrenzende Segmente, erhöht die Gefahr der Verletzung des Epiduralraums und seiner Gefäße. Die Patientin, die postoperativ eine Beckenvenenthrombose entwickelte, war dabei diejenige mit dem höchsten intraoperativen Blutverlust von 3600 ml.

## **4.2 Ropivacainapplikation**

### **4.2.1 Periduralkatheter**

Für die postoperative Gefahr der erhöhten Absorption und direkten Aufnahme von potentiell, toxischem Ropivacain in den Blutkreislauf – und damit auch für die klinische Wirkung - ist die Integrität des Epiduralraums von entscheidender Bedeutung.

Das tatsächliche Ausmaß der intraoperativ beigebrachten Verletzungen von Strukturen, die den Epiduralraum begrenzen, kann nicht mit absoluter Gewissheit festgestellt werden. Eine Einschätzung ergibt sich aus dem Erfolg des vorsichtigen Entfernens der Bandscheibe von ventral, unter Vermeidung einer Verletzung des Ligamentum longitundinale posterior, sowie aus der sicheren und röntgenologisch nachgeprüften Einbringung der Pedikelschrauben im dorsalen Operationsabschnitt. Die Operateure sahen in den hier untersuchten 30 Fällen diese Sicherheitsmerkmale als ausreichend erfüllt an, um anschließend den Periduralkatheter zu platzieren. Dies gelang in allen Fällen ohne Schwierigkeit, jedoch konnte der PDK in 6 Fällen nicht in den unmittelbar an die Fusion angrenzenden Intervertebralraum eingebracht werden. Eine zusätzlich erforderliche Stabilisierung/Fixierung des kranialen Wirbelkörpers verhinderte dies. Die elastische Fixierung bedeutete gleichzeitig eine Erweiterung des Operationsgebietes. Dennoch ist in diesen Fällen der Infusionsort der Analgetikalösung ca. 4-5 cm (je nach Wirbelkörperhöhe) weiter von der betroffenen Fusionsetage entfernt. Zwei der hiervon betroffenen Patienten zeigten besonders am Operationstag einen verzögerten Erfolg der Schmerzbehandlung mit leicht erhöhten Schmerzwerten. Einer davon (Nr.74) zeigte dabei auch deutlich erniedrigte Spiegel des Gesamtopivacain. Durch die entferntere Lage der Katheterspitze kam es hier möglicherweise zu einer verminderten Aufnahme von Ropivacain über das Wundgebiet.

Es wurden keine radiologischen Überprüfungen der Katheterlage durchgeführt, da sich mit einfacher Durchleuchtung im Operationssaal keine Aussage über eventuelle spinale oder intravasale Lagen der Katheterspitze machen lassen. Durch Kontrastmittelgabe und Epidurogramm wäre dies möglich gewesen. Im Vergleich zur „gewöhnlichen“, perkutanen PDK-Anlage, erscheint die Einlage durch den Operateur, unter Sicht der Intervertebralräume, jedoch bereits eine höhere Sicherheit der korrekten Lage zu gewährleisten, so dass wir bewusst auf die radiologische Kontrolle verzichteten. Des weiteren sollte eine mögliche Veränderung des Wundmilieus durch die Kontrastmittelgabe vermieden werden. Eine eventuelle laterale Lage bzw. eine Abknickung nach intraperiduraler Schlaufenbildung kann im allgemeinen, durch

vorsichtiges Zurückziehen des Katheters um wenige Zentimeter, behoben werden. In unserer Untersuchung waren diese Manöver jedoch nicht notwendig, was auf die Kürze des periduralen Kathetervorschubes zurückzuführen ist. Trotz Röntgenkontrolle mussten bei Fisher et al.[30] 5 Patienten mit einer Katheterfehllage bzw. -fehlfunktion ausgeschlossen werden. In dieser Studie war die Katheterspitze immer 10 cm nach kranial vorgeschoben worden. Cohen [19] platzierte die Katheterspitze gar zwei bis drei Etagen über dem operierten Segment und konnte daher auch keinen Benefit mit einem Bupivacainzusatz erzielen. Auch er vermutete, dass die geringe Dosierung des Lokalanästhetikums, zusammen mit der operationsgebietsfernen Applikation, eine adäquate Analgesie verhinderten.

Die hohe durchschnittliche systemische intraoperative Fentanylgabe von 0,14 mg/h gibt einen deutlichen Hinweis auf die Intensität, der während dieser Operation verursachten Schmerzen. In der Zeitspanne, die sich aus der Differenz von Schnitt-Naht-Zeit und Beatmungsdauer ergibt, verliert die letzte intraoperative Analgetikagabe mit Fentanyl einen bedeutenden Teil ihrer analgetischen Wirkung. Daher musste nach Extubation bei 66,6% der Patienten, bis zum Anschluss der epiduralen Analgesie nach neurologischer Untersuchung, eine Überbrückung mit zentral wirkenden Analgetika erfolgen. Bei 26 Patienten (87%) konnte diese zusätzliche Schmerzmedikation auf maximal zwei Gramm Metamizol beschränkt werden.

In den Studien von Shaw und Ekatodramis wurden vor der PDK-Beschickung intravenöse Opiode in deutlich stärkerer analgetischer Dosierungen verabreicht [27][72]. In anderen Studien wurde ohne Angabe der genauen Dosierungen, Paracetamol und/oder Diclofenac [6][82] oder zusätzlich Toradol als epidurales Opioid [53] - jeweils nach Maßgabe des Anästhesisten - gegeben. Diese Medikamentengaben können einen starken Einfluss auf die Angabe der Schmerzwerte vor und nach Initialbolusgabe haben und somit eine Beurteilung der Effektivität der Methode, in der unmittelbar auf ihre Initialisierung folgenden Zeit, erschweren.

Zum verlässlichen Ausschluss operationsbedingter Schädigungen ist eine exakte neurologische Stuserhebung durch den Operateur nach diesen Eingriffen unabdingbar. Eine frühzeitige Beschickung des PDK mit einem Lokalanästhetikum, kann eine Trennung der Einwirkung von Operation oder Medikament auf Sensibilität und Motorik erschweren oder unmöglich machen. Die neurologische Untersuchung erfolgt nach Extubation und vor Initialbolusgabe. Sie erfordert die aktive Mitwirkung des Patienten. Diese ist nur bei ausreichender Vigilanz des Patienten zufriedenstellend durchführbar. Die Aktivierung während der Untersuchung führt häufig zu verstärkten Schmerzen. Im Anschluss ist daher eine schnelle, effektive Analgesie erforderlich.

Wir wählten daher ein hohes Volumen für den Initialbolus, um möglichst rasch eine komplette Analgesie hervorrufen zu können. Es bestand dabei die Überlegung den Patienten mit chronischen Rückenschmerzen so postoperativ ein schmerzfreies Intervall zu ermöglichen. Unsere Initialbolusgabe von 16ml einer Lösung aus 14ml Ropivacain 0,2% mit 2ml Sufentanil (10µg) konnte diese Anforderung in exzellenter Form erfüllen, da 70% der Patienten 20 Minuten nach Initialbolus in Ruhe keinen Schmerz verspürten. Von den restlichen Patienten gab nur ein Einziger Schmerzen mit einem Wert von über 1,0 auf der VAS-Skala an.

Hinsichtlich der schnellen Aufnahme hoher Ropivacaindosen über das noch frische Wundgebiet, waren die ersten zwei Stunden nach Initialbolus, von uns vor Studienbeginn als besonders kritisch angesehen worden. Das erhöhte Volumen des Initialbolus kann das Austreten von Lokalanästhetikum aus dem Epiduralraum über verletzte Strukturen befördern. Eine Gefährdung der Patienten konnte von uns nicht festgestellt werden, da keine klinischen Zeichen der Intoxikation auftraten.

In den bisher publizierten Studien mit Erwachsenen wurden entweder kein Initialbolus gegeben [19] oder ein sehr geringer Lokalanästhetikumanteil (10mg Bupivacain) [30] verwendet. In den Studien mit Ropivacain bei Adoleszenten wurden im Mittel zu Beginn Boli von 12ml (=15mg) [53] und 4,4+8,8ml (=8,8+17,7mg) [76] gegeben. Die Operationszugänge waren hierbei jedoch nur einseitig, so dass die Gefahr einer toxischen Aufnahme über verletzte Weichteile als geringer als in der vorliegenden Untersuchung einzustufen ist. In keiner der genannten Studien sind Anzeichen für eine toxische Lokalanästhetikawirkung beschrieben worden.

## **4.2.2 PCEA-Pumpe**

Die seltenen technischen Störungen bei der Anwendung des PDK und der PCEA-Pumpe in dieser Untersuchung, ist nach unserer Ansicht ein Verdienst der stetigen Kontrolle durch Pflegekräfte und Akutschmerzdienst. Ein Abknicken oder eine Dislokation des Katheters kann durch sorgfältige Pflasterfixierung vermieden werden.

## **4.2.3 Studienlösung**

### **4.2.3.1 Laufrate und Bolusgabe mit Überwachung und Interventionen**

Diese Untersuchung galt einem schmerztherapeutischen Verfahren, die sich auch unter „normalen“ Klinikbedingungen als verlässlich erweisen und vor allem eine individuelle Schmerzbekämpfung, angepasst an das Empfinden des Patienten, erlauben sollte.

Daher waren Eingriffsmöglichkeiten in die Dosierung der Analgetika vorgesehen. Der Schmerzdienst nahm je nach Befund am Patienten eine Justierung der Basislauftrate vor. Dabei war eine Absenkung aufgrund von Sensibilitätsstörungen durch „Überdosierung“ öfter notwendig, als eine Erhöhung aufgrund zu starker Schmerzen. Die Möglichkeit der patientenkontrollierten Bolusgabe ist hierbei sicherlich mit ursächlich für die Sensibilitätsstörungen, da der Patient in der Lage war seine Schmerzen durch Bedienung der Pumpe selbst zu behandeln. Er konnte innerhalb einer gewissen Grenze seine Dosis selbst erhöhen. Bei der Akzeptanz des Verfahrens durch den Patienten muss dies bedacht werden, da eine Intervention des Schmerzdienstes häufig erforderlich ist.

Sensibilitätsstörungen, die einen Zufuhrstopp notwendig machten, traten hauptsächlich am Operationstag ungefähr 6 Stunden nach Initialbolusgabe auf. Dies steht mit den Ergebnissen anderer Autoren im Einklang, in denen wenige Stunden nach Initialbolus die stärksten Ausmaße einer sensorischen Blockade beobachtet wurden [15][68]. Nach maximal zwei Stunden waren die Sensibilitätsstörungen soweit rückläufig, dass die Pumpe wieder in Betrieb genommen werden konnte. Nur bei einer Patientin war eine längere Pause von 14,5 Stunden notwendig. Da die Patientin in der Folge immer Schmerzwerte von 0,0 auf der VAS-Skala angab - bei persistierender Hypästhesie - wurde die Pumpe über Nacht deaktiviert. Zusätzlich handelte es sich um eine sehr ängstliche Patientin, die über die Gefühlsstörungen äußerst beunruhigt war. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer präoperativen Aufklärung, die in besonderem Maße auf die möglichen Nebenwirkungen dieser Schmerzbehandlung eingeht. Psychische Faktoren wie Ängstlichkeit haben großen Einfluss auf den postoperativen Umgang mit Schmerzen und die Akzeptanz von Behandlungsmethoden [64]. Fisher et al. erhoben in ihrer Untersuchung präoperativ einen Ängstlichkeitsstatus [30]. Er gab Patienten mit großer Ängstlichkeit daher postoperativ zusätzlich ein Anxiolytikum (Methotrimeprazin). Dabei zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Analgesie zwischen Patienten mit präoperativ hoher oder niedriger Ängstlichkeit. Wir verzichteten daher auf die Gabe eines eventuell sedierend wirkenden Medikaments um eine frühzeitige Mobilisierung zu ermöglichen. Wir legten daher einen Schwerpunkt auf die intensive Aufklärung des Patienten hinsichtlich der möglichen angstausslösenden Nebenwirkungen des Verfahrens.

Die Möglichkeit der Bolusgabe wurde in unserer Untersuchung in sehr unterschiedlichem Maße wahrgenommen. Auffällig war ein Patient mit zwischenzeitlich sehr hohen erfolgreichen, aber besonders auch frustranen Anforderungen (182x in 24 Stunden). Wie oben bereits beschrieben, wurde der PDK bei diesem Patient eine Etage weiter vom Operationsgebiet entfernt platziert. Da es sich um einen 1,80m großen und 93kg schweren Mann handelte, war mutmaßlich die Lage der

Katheterspitze etwas zu weit von den schmerzleitenden Nervenscheiden entfernt. Auch eine Dislokation des PDK lässt sich im Nachhinein nicht sicher ausschließen. Trotzdem war es dem Patienten möglich, sich soviel Analgetika (Sufentanil mit dann systemischer Wirkung) zu titrieren, dass in Ruhe ein Schmerzwert von 1,4 im Median erreicht werden konnte. Eine getrennte Erfassung der abgeforderten Boli wurde in anderen Studien zu Wirbelkörperfusionen nicht durchgeführt.

#### 4.2.3.2 Zusatzmedikation

Zusätzlich zur Variabilität in der Dosierung der Studienlösung, wurde auch die Zusatz- („Rescue-“) Medikation in unterschiedlichem Ausmaß in Anspruch genommen. Zu beachten ist, dass nach großen Operationen dieser Art Unwohlsein und Schmerzen jedweder Form auch an anderen Körperstellen als der operierten auftreten, z.B. aufgrund muskulärer Verspannungen durch die intraoperative Lagerung (Bauchlagerung) und somit nicht durch lokale Schmerzmedikation am Op-Gebiet behandelt werden können. Dennoch benötigten mehr als die Hälfte der Patienten entweder keine oder nur eine einmalige Gabe der Zusatzmedikation von Metamizol. Darin zeigt sich der hervorragende analgetische Effekt der hier verwendeten PDK-Medikation.

Die zusätzliche Analgetikagabe wird in anderen Untersuchungen unterschiedlich gehandhabt. Entweder wird nach festem Grundschemata mit fakultativer Zusatzmedikation, z.B. 650mg Paracetamol alle vier Stunden und zusätzliche Ketamingabe bei Bedarf [30] vorgegangen oder es wird komplett darauf verzichtet und statt dessen auf Bolusgaben des ärztlichen Personals vertraut [19]. Insgesamt war die notwendige Zusatzmedikation, mit dem höchsten Tagesdurchschnittswert von 1,5g Metamizol am Tag 2 in der vorliegenden Untersuchung sehr gering.

#### 4.2.3.3 Verbrauch

Der Median der Zufuhr pro Zeit lag an allen Tagen mit Werten um 14ml/h auf Höhe der vorgegebenen Basislauftrate. Darin waren die Bolusgaben ebenso enthalten, wie die kontinuierliche Applikation nach den erfolgten Lauftratenänderungen. Der gewählte Ausgangswert der Lauftrate von 14 ml/h scheint daher zur Schmerzbekämpfung für die Gesamtheit unserer Stichprobe ideal gewesen zu sein.

Ein hohes Infusionsvolumen stellt sicher, dass eine ausreichende Lokalanästhetikamenge an den gewünschten Wirkort gelangen kann. Fisher et al. [30] beginnen mit einer geringen Lauftrate von

2ml/h, die bei nicht ausreichender Analgesie, auf bis zu 8ml/h gesteigert werden konnte. Über notwendige Anpassungen der Laufrate werden keine Angaben gemacht. In der Studie wurden keine VAS-Schmerzscores erhoben. Die Zufriedenheit mit der Schmerzbehandlung war mit dem Wert „7“ auf einer Skala von „0“ bis „10“ (=höchste Zufriedenheit) jedoch gut. Allerdings findet hier ein Gemisch aus Fentanyl (5µg/ml) und Bupivacain(1mg/ml) mit Epinephrinzusatz seine Anwendung. In der Verwendung von Ropivacain/Hydromorphon-Lösungen bei Adoleszenten, wurden die Laufraten entsprechend des Körpergewichts im Mittel auf 12ml/h bzw. auf 8,9+4,4ml/h (Zweikathetertechnik) eingestellt und entsprechend der klinischen Bedürfnisse vom behandelnden Anästhesisten verändert [53] [76].

#### 4.2.3.4 Ropivacaindosis

Unsere Daten zeigen entsprechend des Verbrauchs an Studienlösung eine annähernd gleichbleibende Ropivacainzufuhr über die Gesamtzeit. Die hohe Dosis des Initialbolus sorgt in der ersten Stunde für eine „breakthrough“-Analgesie. Die Schmerzfreiheit zusammen mit der postnarkotischen Müdigkeit verhinderten wahrscheinlich in den ersten vier Stunden vermehrte Bolusgaben.

In unserem Dosierungsregime war die erreichbare Maximaldosis mit 42,5mg/h hoch angesetzt. Mit Maximaldosen von über 30mg/h wurden an den drei postoperativen Tagen relativ hohe Dosen erreicht. Entsprechend der Studienlage [8][12][67] werden vom Hersteller zur gewöhnlichen postoperativen Schmerztherapie 12-28mg/h bei einer Laufrate von 6-14ml/h zur kontinuierlichen, epiduralen Gabe, ohne Bezug zum Wundgebiet, empfohlen. Um die Lokalanästhetika an die gewünschten Segmente in der Fusionsregion zu applizieren wurden bei Adoleszenten Verfahren mit zwei Kathetern – einer kaudal einer kranial des Op-Gebiets – angewandt [27][76]. Die Lokalanästhetikadosierung erfolgte in diesen Studien bei Kindern körperrgewichtabhängig. Es wurden mittlere Dosierungen von 8,9+4,43mg/h Ropivacain in der Zweikathetertechnik appliziert [76]. Lowry erreicht bei einem mittleren Körpergewicht seiner Stichprobe von 60kg eine Dosis von 12mg/h [53]. Jedoch handelte es sich hierbei um langstreckige Skoliosekorrekturen mit einseitigem operativen Vorgehen im thorakolumbalen Übergang und somit sind die Ergebnisse schwer mit unserer Patientenpopulation vergleichbar.

Bei Erwachsenen spielen die Körpermaße zur Dosisermittlung von epidural applizierten Analgetika nur eine untergeordnete Rolle. Entscheidender sind hier die epidurale Fettmenge und Durchblutung [20][79]. Wir verwendeten nur einen lumbalen epiduralen Zugangsweg mit kranialem Vorschub vom Op-Gebiet. Um ein sicheres und kontinuierliches Anfluten des

Ropivacain an seinen Bestimmungsort zu gewährleisten, wählten wir eine mittlere Ausgangsdosierung von 17,5mg/h, die dann durch patientenkontrollierte Bolusgaben erhöht werden konnte. Durch die Möglichkeit der Abänderung der vorgegebenen Basislauftrate, je nach klinischer Erfordernis, sahen wir die Sicherheitsaspekte, hinsichtlich der Dosisvorgabe, als ausreichend beachtet an. Dies wird durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt.

Die verwendete Studienlösung gründete sich auf die guten klinischen Erfahrungen mit dieser Medikamentenkombination in der sonstigen postoperativen Schmerztherapie, da auch dort eine adäquate Schmerztherapie bei erhaltener Motorik mit Hilfe der Periduralanästhesie erreicht werden soll.

Durch die Kombination mit Sufentanil wird, zusätzlich zur Lokalanästhesie durch Ropivacain an den Nervenwurzeln der betroffenen Segmente, die Erregung von  $\mu_1$ -Rezeptoren im Rückenmark zur Analgesie ausgenutzt [38]. Opioide haben einen schnelleren Wirkungseintritt. Die eventuell höhere  $\kappa$ -Rezeptoraffinität kann zusätzliche analgetische Effekte auf spinaler Ebene bewirken aber auch zu verstärkter Sedierung führen. Die Gefahr der verspäteten Atemdepression durch rostrales Aufsteigen, mit depressiver Wirkung auf das Atemzentrum in der Medulla oblongata, gilt bei Sufentanil (segmentale Wirkung), gegenüber Fentanyl, als weniger ausgeprägt [42]. Eine Studie zur postoperativen Analgesie nach abdominalchirurgischen Eingriffen favorisiert dabei eine Kombination mit 0,75 $\mu$ g/ml Sufentanil bei Verwendung von 0,2%-igem Ropivacain [12]. Als einzige wichtige Nebenwirkung wird ein zunehmender Pruritus bei steigender Sufentanilkonzentration angegeben. Die von uns gewählte Konzentration von Sufentanil 1 $\mu$ g/ml entspricht dem klinischen Gebrauch, in dem sie sich auch in der Kombination mit Bupivacain zur Therapie des Wehenschmerzes unter der Geburt bewährt hat. In der postoperativen Schmerztherapie nach Hüft-TEP, ist diese Konzentration in einer Mischung mit Ropivacain 0,1% erfolgreich eingesetzt worden [44]. Wir wählten trotz höherem Ropivacainanteil (0,125%) diese Konzentration, da wir im Vergleich mit den vorgenannten Studien von noch höheren Schmerzintensitäten ausgehen mussten.

## **4.3 Plasmaspiegel**

### **4.3.1 Labormethoden**

Es wurden Blutentnahmen zur Messung der Plasmaspiegel von Gesamt- und Freiem Ropivacain an sechs Zeitpunkten nach Initialbolus durchgeführt. Während des Verlaufs der kontinuierlichen Zufuhr sollte dadurch eine Kontrolle zur Detektion toxischer Plasmaspiegel gewährleistet sein.

Da nach Wirbelsäulenoperationen für die epidurale, langdauernde, patientenkontrollierte Ropivacaingabe bisher keine Plasmaspiegelbestimmungen durchgeführt wurden, lassen sich die Ergebnisse nur mit Untersuchungen zur kontinuierlichen, epiduralen Gabe während und nach Operationen vergleichen, bei denen kein Bezug des Operationsgebiets zum Epiduralraum bestand [15][68][87]. In diesen Untersuchungen lag der Schwerpunkt auf pharmakokinetischen Evaluationen mit Berechnung der entsprechenden Parameter. Um Plasmaspiegelverläufe exakt verfolgen zu können, benötigt man häufige Messungen in kurzen Abständen [49]. Diese wurden von uns nicht durchgeführt, da unsere Untersuchung eine patientenkontrollierte Methode unter klinischen Bedingungen behandelt, eine exakte pharmakokinetische Erhebung jedoch nur bei gleichbleibender Zufuhr an vergleichbare Applikationsorte sinnvoll erscheint.

Die Area under the curve (AUC), zur Einschätzung der Bioverfügbarkeit, hat nur eine relevante Aussage wenn der tatsächliche  $C_{max}$ -Wert ermittelt werden kann. Besonders unmittelbar vor und ca. zwei Stunden nach Bolusgaben und Laufratenänderung müssen zusätzliche Blutentnahmen stattfinden um tatsächliche Peak-Konzentrationen zu messen [15][68]. Die von uns angegebenen Höchstwerte sind daher keine  $C_{max}$ -Werte im engeren Sinne, da zwischen den Messungen im Tagesabstand zwischenzeitliche Konzentrationsspitzen durch die patientenkontrollierte Bolusgabe jederzeit möglich waren. Da die Clearance sich aus dem Quotienten von Dosis und AUC ergibt, fand hierzu keine Berechnung statt. Die terminale Halbwertszeit lässt sich anhand der Neigung der Plasmakonzentration-versus-Zeit-Kurve nach Ende der Medikamentenzufuhr errechnen [68]. Wir führten keine Konzentrationsbestimmungen nach Dekonnectierung der Pumpe durch.

Die Aussagekraft dieser pharmakokinetischen Kenngrößen über Sicherheit und Effektivität der hier durchgeführten Methode der Ropivacainzufuhr wären sicherlich begrenzt. Die grundlegenden pharmakokinetischen Daten zu epiduraler und intravenöser Applikation von Ropivacain sind seit langer Zeit bekannt [50][25]. Allenfalls die duale systemische Aufnahme von Ropivacain, d.h. epidural und direkt über das Wundgebiet, hätten aufgrund der unklaren Anteilsverteilung eine pharmakokinetische Untersuchung interessant erscheinen lassen. Durch Variabilitäten der physiologischen bzw. pathologischen Voraussetzungen der untersuchten Stichprobe könnten sich spezielle Fragestellungen zur Beschreibung von Sicherheitsbreiten ergeben [26]. In unsere Studie war jedoch ein weitgehend homogenes und eher junges Patientengut ohne schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen eingeschlossen.

Die Methode der HPLC/UV zeigte sich in dieser Untersuchung als sensitive und präzise Methode um therapeutische und eventuelle toxische Plasmaspiegel zu messen. Das von uns

beauftragte Labor führt die Bestimmung von Lokalanästhetika seit vielen Jahren als Routineuntersuchung durch [35][87].

## 4.3.2 Konzentrationsbestimmungen

### 4.3.2.1 Gesamt-Ropivacain (C)

Die Menge der systemischen Aufnahme von Ropivacain kann bei diesem Verfahren als unproblematisch bewertet werden. Die Breite der individuellen Maximalwerte des Gesamtropicacains von 1,03 bis 3,95µg/ml lag im vergleichbaren Bereich mit anderen Untersuchungen [68][87], in denen die epidurale Zufuhr nicht in die Nähe des Wundgebietes erfolgte. Dabei betrug die zugeführte Gesamtdosis des Ropivacains bei Scott [68] nach 3 Tagen zwischen 690 und 1559mg, bei Wiedemann [87] nach 5 Tagen 1786(±553)mg. Unsere Daten ergaben nach 3 Tagen eine Gesamtdosis von 1223(±228)mg mit einem Min-Max zwischen 696 und 1739mg. Ähnliche Gesamtdosen und Gesamtropicacainkonzentrationen lassen daher den Schluss zu, dass die Zufuhr in unmittelbare Wundgebietsnähe nicht zu einer erhöhten direkten intravasalen Aufnahme führte. Eine weitere Variable für die Absorption bestand in den Wundverhältnissen. Aufgrund der niedrigen Plasmaspiegel am Op-Tag scheint die Gefahr der unkontrollierten Aufnahme über das Wundgebiet gering zu sein.

Bei 43% stieg das Gesamtropicacain bis zum Tag3 (±66h) kontinuierlich an. Bis zum Tag 1 stieg die Konzentration proportional zur Gesamtdosis an. Dies entspricht der Beobachtung von Erichsen in seiner Grundlagenstudie bei der Gabe von bis zu 20mg/h über 24 Stunden postoperativ [28].

Darauf folgend ergaben unsere Daten am Tag2 den höchsten medianen Wert der individuellen Höchstwerte ( $C_{max}$ ), der jedoch statistisch nicht signifikant war. Die letzte Blutentnahme führten wir einen Tag vor Ende der Infusionsdauer durch. Ein möglicher weiterer Anstieg des Gesamtropicacains hätte von uns somit nicht aufgedeckt werden können. Die Tendenz des Absinkens der Plasmaspiegel bereits zum Tag3 lässt jedoch vermuten, dass es zu keiner weiteren Steigerung gekommen ist. Dies entspricht den Ergebnissen von Wiedemann [87], der während einer 120-stündigen Untersuchung die  $C_{max}$  nach 67,7±16,5 Stunden erreichte. Eine Höchstkonzentration vor Infusionsende wird nach langdauernder epiduraler Gabe auch in einer weiteren Studie mit tendenziell hoher Dosis (15mg/h+30mg/h mögliche Bolusgabe) nach ca. 72h beobachtet [35]. Auch Scott et al.[68] sehen am Ende ihrer Untersuchungszeit nach 72 Stunden einen leichten Rückgang der Konzentration. Wiedemann [87] vermutet, dass eine verstärkte Aktivierung der P450-Cytochrome CYP1A2 und CYP3A4 durch die langdauernde Applikation

hervorgerufen wird, wie dies auch bei anderen Medikamenten, wie Theophyllin und Midazolam während chronischer Zufuhr festgestellt wurde [62].

Ein Grund für den fehlenden Zusammenhang zwischen injizierter Dosis und maximaler Gesamtkonzentration kann in der Lipophilie des Ropivacains liegen, die zunächst eine vermehrte Einlagerung in das peridurale Fettgewebe bewirkt. Die individuell stark unterschiedliche anatomische Ausprägung sorgt für Variationen in der Speicherkapazität und somit der Plasmaspiegel. Die andere bestimmende Variable, die großen Schwankungen unterliegt, ist der peridurale Blutfluss [92]. Der fehlende signifikante Zusammenhang von Dosis und Gesamtplasmaspiegel fand sich bei Burm et al. [15], sowohl bei Patienten mit verminderter, wie auch mit unveränderter Laufrate (20 bzw. 30mg/h). Sie führten dies ebenfalls auf interindividuelle Unterschiede zurück. Ebenso konnten Wiedemann et al. [87] keine Verbindung zwischen der abnehmenden Infusionsdosis und einer Abnahme der Plasmaspiegel des Freien und Gesamt-Ropivacains herstellen. Dadurch ergibt sich weiterhin eine potentielle Unsicherheit, die eine regelmäßige Betreuung durch einen Akutschmerzdienst erforderlich macht.

#### 4.3.2.2 Freies = ungebundenes Ropivacain (C(U))

Die Konzentrationen des freien Ropivacains bewegten sich allesamt weit entfernt von der toxischen Schwelle für klinische Zeichen einer Beeinträchtigung des ZNS, die Knudsen [47] mit 0,34 bis 0,85 µg/ml angab. Sie lagen bei den Höchstkonzentrationen ( $C_{\max(U)}$ ) mit einem Mittelwert von  $0,060 \pm 0,034 \mu\text{g/ml}$  und einem Min-Max von 0,018-0,142µg/ml, in einem vergleichbaren Bereich mit den Untersuchungen von Scott [68] (Min-Max 0,015-0,150µg/ml) und Wiedemann [87] (Mittelwert  $0,096 \pm 0,034 \mu\text{g/ml}$ ). Auch in diesen Studien wurden Dosisanpassungen entsprechend der klinischen Erfordernis vorgenommen. Die mittlere Dosiszufuhr veränderte sich bei ihnen von 12mg/h zu Beginn bis zu einem Min-Max von 14-18mg/h an den Tagen 1-3 [68] bzw. von 14,6mg/h am Op-Tag bis 15,6mg/h an den Tagen 1-5 [87]. Unsere Patienten erhielten bis zum Tag3 eine mittlere Dosis von 18,5mg/h. Dass von uns trotz höherer Zufuhr keine höheren Plasmawerte gemessen wurden, kann auf den schwächer dosierten Initialbolus (28mg) zurückgeführt werden. Dieser diente bei uns der postoperativen Schmerztherapie. In den beiden genannten Studien wurde er bereits präoperativ in weitaus höherer Dosis (150-200mg) gegeben, so dass es auch zu einem deutlich steileren Anstieg der freien Plasmakonzentration in diesen Studien kam.

Bei unveränderter Infusionsrate kann die Konzentration des freien Ropivacains ein Plateau erreichen. Dies wurde für einen Zeitraum bis zum dritten Infusionstag gemessen und beruht auf

der gleichbleibenden hepatischen Enzymkapazität, die für die Clearance des freien Ropivacains entscheidend ist [15][68]. In der vorliegenden Studie wurden wechselnde Dosen verabreicht, so dass sich kein klarer Steady-State einstellen konnte. Betrachtet man jedoch die Konzentrationsunterschiede an den Tagen 1 bis 3, bewegen sich diese im Bereich von wenigen Mikrogramm, so dass prinzipiell von einer ähnlichen Pharmakokinetik ausgegangen werden kann, da auch die Ropivacaindosis im Median nur einer Schwankung zwischen 18,3 und 17,6mg/h unterlag.

Bei der Ropivacaingabe zur perioperativen Blockade müssen höhere Dosen gegeben werden, die dann auch einen rascheren Anstieg der Fraktion des freien Ropivacains bewirken [87], als dies bei der postoperativen Schmerztherapie notwendig ist. Die geringere Dosis des Initialbolus in der vorliegenden Untersuchung, führte nicht zu einer Erschöpfung der Bindungskapazität des Plasmas. Daher konnte bei einem großen Anteil Patienten in den ersten vier Stunden noch kein freies Ropivacain nachgewiesen werden. Falls die Bindungskapazität jedoch erschöpft war, ließ sich vier Stunden nach Initialbolus eine um 1,8% (Unterschied des Medians zwischen Zeitpunkt  $t_{d0h4}$  und  $t_{d1-9:00}$ ) größere Fraktion des freien Ropivacains feststellen, als an den postoperativen Tagen.

Der Anstieg der prozentualen Bindung von der ersten zur zweiten Stunde nach Initialbolusgabe war nicht signifikant. Vereinzelt zeigte sich auch eine Zunahme der freien Fraktion. Dies stimmt mit den Beobachtungen in anderen Untersuchungen überein, wonach die Konzentration des sauren Alpha1-Glykoproteins postoperativ während einer kurzen Zeitspanne zunächst sinkt. Auch hier wurden einerseits Verdünnungseffekte [87] vermutet, andererseits war auch ein intraoperativer Verlust bzw. eine kurzzeitig verzögerte Bildung des AAG in Betracht zu ziehen.

#### 4.3.2.3 Saures Alpha1-Glykoprotein (AAG) und prozentuale Proteinbindung

Die AAG-Konzentration stieg postoperativ stetig an und verdoppelte sich zum Tag 3. Dieser Befund korreliert gut mit den Untersuchungen Wulfs [92]. Ausgehend von einem höheren Ausgangswert, verdoppelt sich auch bei Wiedemann et al. [87] der Ausgangswert. Dafür werden fünf Tage nach Knie-TEP benötigt. Eventuell ist die Stressantwort in diesem Kollektiv etwas geringer. Der Verlauf der Konzentration verlief insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Besonders der niedrige mediane Wert von 0,6g/L, zwei Stunden nach Initialbolus, lässt auf einen intraoperativen Verlust bzw. einen Verdünnungseffekt schließen. Der Gesamtvolumenersatz betrug im Median 3625ml. In anderen Bestimmungen der AAG-Konzentration während der unmittelbar postoperativen Phase, konnte ein initiales Absinken zum präoperativen Wert

festgestellt werden [28][87]. Dies wurde ebenfalls auf den intraoperativen Volumenersatz zurückgeführt. Entsprechend dieser Beobachtung kam es in diesen Studien zunächst zu einem starken Anstieg der Konzentration des Freien Ropivacains. Zu beachten ist, dass dort epidurale Boli von 42,5mg bzw. 150-180mg vor Operationsbeginn, d.h. vor Anstieg des AAG, gegeben wurden. Die hier vorliegenden Daten ergaben einen eher zögerlichen Anstieg, mit teilweise nicht messbaren Spiegeln in den ersten Stunden. Grund dafür ist ein vergleichsweise kleinerer Initialbolus, der nach Operationsende injiziert wurde. Die Bindungskapazität des AAG wurde somit, trotz niedriger Konzentration, noch nicht komplett ausgeschöpft. Einschränkungen in der Aussage ergeben sich durch den fehlenden Ausgangswert der AAG-Konzentration und der singulären Abnahme zwei Stunden nach Initialbolusgabe. Daher lassen sich mit den vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen Gesamtvolumenersatz und niedrigen AAG-Konzentrationen herstellen.

Für die postoperativen Tage kann nach unseren Daten eine genügende Sicherheit vor toxischen Plasmaspiegeln angenommen werden. Der Anstieg des Akute-Phase-Protein ergibt einen protektiven Effekt gegen einem überhöhten Anteil des Freien Ropivacains. Die Bindung an das saure Alpha1-Glykoprotein schwächt u.a. den negativ inotropen Effekt am Herzmuskel ab [90]. Dies ist einer der Gründe für die große therapeutische Breite während epiduraler Langzeitgabe. Als weiterhin beachtenswert scheint die Dosis des Initialbolus zu sein. Wir fanden nach einer Stunde (td0h1) bei drei Patienten eine Fraktion des Freien Ropivacains von über 10%. Der niedrige AAG-Spiegel in den unmittelbar postoperativen Stunden, kann zum Schutz vor erhöhten Fraktionen und damit möglicherweise zu hohen Plasmaspiegeln, im ungünstigsten Fall nicht ausreichend sein.

## **4.4 Klinische Parameter**

### **4.4.1 Rückenschmerzen**

Erwachsene mit degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen haben - anders als Jugendliche mit Skoliosekorrekturen, bei denen meist keine präoperativen Schmerzen bestehen - oftmals langjährig vorbestehende Schmerzen. Der präoperative chronische Schmerz ist nicht unmittelbar mit dem postoperativen Schmerz vergleichbar, da er nicht durch ein unmittelbares Ereignis (Operation) hervorgerufen wird, sondern einem längeren Entwicklungsweg folgt [65]. Der „erlernte“ Schmerz hat jedoch großen Einfluss auf die Schmerzerwartung im postoperativen Verlauf [59]. Daher ist eine sofortige Schmerzausschaltung in der unmittelbar postoperativen Phase, d.h. nach dem Erwachen aus der Narkose und dem Nachlassen der Wirkung der

intraoperativ gegebenen Opiate, besonders wichtig. Der Patient erwartet „seinen“ Schmerz wiederzufinden. Im Verlauf der Untersuchung konnten wir mehrfach Patienten beobachten, die nach dem Aufwachen, auf die Frage nach Schmerzen erst eine Art Kontrollbewegung der Wirbelsäule ausführten, um zu spüren, ob die vertrauten, präoperativen Schmerzen noch bestanden. Der frühe Einsatz von Lokalanästhetika kann eine sofortige Neuaktivierung der Schmerzengramme bei diesen chronischen Lumbalschmerzpatienten verhindern und somit den klinischen Erfolg der Spondylodese, durch ein langfristiges Ausbleiben der Schmerzen, zumindest theoretisch ermöglichen.

Die präoperativ gemessenen Werte lagen bei uns mit VAS-Werten um 1,0 auf eher niedrigem Niveau. Die Messungen wurden zum Teil unter der Medikation von oralen Analgetika durchgeführt.

Der verhältnismäßig niedrige Anfangswert nach Extubation und vor Initialbolusgabe war auffällig. Er betrug im Median nur 3,6 - sowohl in Ruhe als auch beim Husten. Er lässt sich wahrscheinlich durch die Zwischenmedikation mit Metamizol bzw. auf einen Opiatnachhang der Narkose erklären. Dass einzelne Werte nicht erfasst werden konnten, beruhte auf den erschwerten Untersuchungsbedingungen, die mit mangelnder Kooperations-/Konzentrationsfähigkeit der Patienten, in der unmittelbar auf die Narkose folgenden Zeit, einhergingen.

Postoperativ konnte durch unsere Methode der Schmerzbekämpfung, insgesamt eine hervorragende Analgesiequalität erreicht werden. Der Median verblieb nach Initialbolusgabe über die gesamte Untersuchungszeit bei 0,0 auf der VAS-Skala. Dies traf ebenso für die Schmerzen beim Husten zu. Dass über die Zeit vermehrt einzelne erhöhte Werte auftraten, lässt sich auf die zunehmende Mobilisierung zurückführen, bei der auch nozizeptive Signale in betroffenen Bereichen entstehen, deren afferente Nervenbahnen nicht vom Lokalanästhetikum erreicht werden. Der Schmerz beim Husten, der durch die leichte Erschütterung in der Wirbelsäule und durch die kurzzeitige abdominelle Druckerhöhung entsteht, konnte mit unserer Analgetikakombination gut beherrscht werden. Aufgrund des ähnlichen Bildes der Schmerzwerte in Ruhe, scheint dafür vor allem die synergistische lokale Wirkung von Ropivacain auf spinaler Ebene und Sufentanil auf spinaler und supraspinaler Ebene verantwortlich zu sein.

Besonders die Drehbewegung in der Längsachse der Wirbelsäule, bei der Mobilisierung aus dem Bett (Drehen), erzeugt Schmerzen. Für deren vollständige Ausschaltung reichte die analgetische Dosierung nicht aus. Die Schmerzen nach dem Drehen im Bett zeigten ihr Maximum am Tag2, mutmaßlich bedingt durch die zunehmende Wachheit und Bewegung der Patienten. Ein

gezielterer Umgang mit der PCEA-Pumpe reduzierte die Schmerzen am Tag3 wieder. Insgesamt konnten auch diese Mobilisierungsschmerzen auf ein sehr niedriges Niveau gesenkt werden.

Das Aufstehen ist in den allermeisten Fällen am ersten postoperativen Tag aufgrund allgemeiner Schwäche, bedingt durch die Belastung der Operation selbst oder der postoperativen Schmerzbehandlung, limitiert. In unserer Untersuchung wurde nur ein Patient am Tag1 zum Stehen vor dem Bett mobilisiert. Die Schwierigkeiten der Frühmobilisierung ergeben sich bei spinalen Fusionsoperationen vor allem durch die fehlende Möglichkeit der Mobilisierung im Sitzen an der Bettkante, mit der normalerweise eine postoperative Mobilisierung begonnen wird. Als unsere Patienten am Tag2 dazu in der Lage waren, empfanden sie durch das Stehen eine Erleichterung. Die stärksten Schmerzen während der Mobilisierung wurden durch die Drehung im Bett verursacht.

Die erzielte Güte der Analgesie war deutlich besser als in anderen Studien [9][19]. Die ausschlaggebenden Faktoren dürften dabei die passgenauere Applikationsstelle und die verwendete Analgetikakombination gewesen sein. Cohen et al. [19] bringen die Katheterspitze an einer weiter kranial gelegenen Stelle ein. Sie verwenden mit 0,0625%-igem Bupivacain nur einen sehr geringen Lokalanästhetikaanteil und mit Morphin eine eher hydrophile Opiatlösung deren spinale Wirkung bei epiduraler Gabe, als gering angesehen wird [42]. Demgegenüber kann das von uns genutzte Sufentanil durch seine Lipidlöslichkeit leichter die Dura durchdringen und somit sowohl eine direkte Stimulation der spinalen Opioidrezeptoren bewirken, wie auch, durch systemische Aufnahme oder cerebrospinalen Fluss, eine supraspinale Analgesie hervorrufen. Die erzielten Schmerzwerte betragen zwischen 4,5 am Tag1 und 3,8 am Tag3. Bianconi et al.[9] führten eine kontinuierliche Wundinfiltration oberhalb der Faszie mit Ropivacain 0,5% durch. Hier nahmen die Schmerzen auf der VAS-Skala von 4,0 vier Stunden nach Op-Ende, auf 1,0 am Tag3 ab.

#### **4.4.2 Vitalparameter**

Es wurden bei keinem Patienten Werte gemessen, die auf eine toxische Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems durch das Lokalanästhetikum schließen lassen könnten.

Die mediane systolische und diastolische Blutdruckabsenkung um 15mmHg in den ersten 10-20 Minuten nach Initialbolus, machten in keinem Fall eine Intervention zur Anhebung des Blutdrucks notwendig. Die Absenkung entsprach der zu erwartenden Medikamentenwirkung, die aus den Komponenten Schmerzlinderung, Sympatikushemmung präganglionärer Fasern durch Ropivacain auf spinaler Ebene und hypotensiver Wirkung des Sufentanil auf supraspinaler

Ebene bestand. Eine rasche akzidentielle systemische Aufnahme führt initial zu einem Blutdruckanstieg, bevor der kardiovaskuläre Kollaps einsetzt. In einer Untersuchung mit gesunden Freiwilligen denen 80-200mg Ropivacain i.v. injiziert wurde, kam es zu einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um ca. 10mmHg und des diastolischen Blutdrucks um ca. 20mmHg innerhalb von zwei Minuten nach Infusionsende [69]. Zu einem Blutdruckanstieg dieses Ausmaßes kam es in unserer Untersuchung nicht.

Ähnliches gilt für den Verlauf der Herzfrequenz. Auch hier wurde keine plötzliche Chronotropieänderung im Sinne einer Intoxikation beobachtet. Die Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems bestand daher eher nur indirekt durch die Pharmakodynamik der verwendeten analgetischen Medikamente. Hier zeigten sich nur Wirkungen, wie sie bei gewöhnlicher PDK-Anwendung zu erwarten sind: Nach Extubation betrug der Median der Herzfrequenz 87 Schläge pro Minute. Innerhalb von 20 Minuten nach Initialbolus sank die Frequenz signifikant ( $p=0,0001$ ) auf 79 Schläge pro Minute. Blutdruck und Herzfrequenz zeigten zu diesem Zeitpunkt ein gleichsinniges Verhalten. Als Ursache für diese erhöhte Frequenz vor Initialbolus sind vor allem die Schmerzen und weniger eine Kompensationsreaktion auf postoperativen Volumenmangel anzusehen. Die frühzeitig einsetzende sympathische Blockade der dünnen C-Fasern führt zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes mit Absinken des Blutdrucks. Ein kompensatorisches Ansteigen der Herzfrequenz wurde nicht beobachtet. Es ist daher davon auszugehen, dass die effektive Reduktion der Schmerzen und damit der Senkung der Stressreaktion, das moderate Absinken der Herzfrequenz bewirkte. Bradykardien im Sinne einer Absenkung der Frequenz auf unter 45 Schläge pro Minute, wie sie in Untersuchungen zur perioperativen Epiduralanästhesie beobachtet wurden und die im klinischen Alltag nicht selten bei alten Patienten und vorgeschädigten Herzen zu beobachten sind, traten nicht auf [85]. Dies lässt zum Einen auf das junge Alter unserer Stichprobe von 42 Jahren, und damit der geringen kardialen Vorschädigung zurückführen, zum Anderen war die Dosis des Initialbolus mit 16ml (=28mg Ropivacain) niedrig genug angesetzt, um ein massives Vordringen von Ropivacain in thorakale Segmente ab Th4 zu verhindern, welches dort eine direkte nervale Beeinflussung efferenter Bahnen bewirken könnte. Die Initialbolusgabe machte somit keine speziellen Interventionen zur Kreislaufstabilisierung notwendig. Hier war die routinemäßige postoperative Volumenzufuhr zur Kreislaufregulierung ausreichend.

Nach vier Stunden stieg die Herzfrequenz bereits wieder tendenziell an, so dass von einem Abklingen der Wirkung des Initialbolus ausgegangen werden kann. Am Tag1 waren diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz wieder auf Ausgangsniveau ( $\geq 70$ mmHg bzw.  $\geq 88$  Schläge pro Minute) zurückgekehrt. Die mediane Herzfrequenz über Normalwerte an den

postoperativen Tagen könnte im Zusammenhang mit dem Auftreten von Hitzewallungen und Schweißausbrüchen stehen. Eine Temperaturerhöhung nach epiduraler Infusion ist auch in anderen Studie beobachtet worden [16][68]. Eine erhöhte Temperatur in den postoperativen Tagen ist jedoch nicht ungewöhnlich und kann bei jeder Art von Operation als allgemeine Stressantwort auftreten. Der systolische Blutdruck verblieb konstant mit medianen Werten um 120mmHg.

Nach intravasaler Applikation oder erhöhter systemischer Aufnahme hätte sich ein anderes klinisches Bild ergeben, entsprechend den Ergebnissen von Scott et al. [69] und Knudsen et al. [47]. Nach ihren Untersuchungen - an gesunden Probanden mit einmalig injizierten Dosen bis zu 200mg - steigen Herzfrequenz (um ca. 10-15%) sowie systolischer (um ca. 5%) und diastolischer Blutdruck (um ca.10-15%) unmittelbar nach Applikation zunächst an. Nach 30 Minuten haben sie sich dem Ausgangswert wieder weitestgehend angenähert [69]. Zum Verhalten der Kreislaufparameter während der epiduralen Langzeitinfusion von Ropivacain liegen kaum Daten vor. Erichsen et al.[28] fanden keine Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck während ihres 24-stündigen Untersuchungszeitraums.

Somit entsprachen alle Messungen dem - auch nach anderen Operationen zu erwartenden Verlauf - und zeigten daher keine spezielle Gefährdung durch die epidurale Langzeitinfusion von Ropivacain hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauffunktion.

Nach unseren Daten war die Atmung durch die epidurale Gabe von Ropivacain und Sufentanil nicht beeinflusst. Wir beobachteten dennoch zwei Fälle von geminderter peripherer O<sub>2</sub>-Sättigung. Sie traten am Op-Tag - drei bzw. vier Stunden nach Initialbolusgabe - auf (5,5 bzw. 5 Stunden nach Operationsende). Die intraoperative Fentanyl-dosis lag bei diesen Patienten mit 0,13 bzw. 0,14 mg/h im Bereich des Medians. Die additive Wirkungsverstärkung der postoperativen, epiduralen Sufentanilgabe durch einen vorbestehenden Opiatüberhang, kann hier nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die von uns verwendete Sufentanildosierung war mit 1,0µg/ml verhältnismäßig hoch. In einer Studie zur postoperativen Schmerztherapie nach Hüft-TEP, ist - bei gleicher Sufentanildosierung - jedoch von einem unauffälligen klinischen Verlauf und von keiner Atemdepression berichtet worden [44]. Eine Studie mit Sufentanil allein - postoperativ 2,5µg Bolus/Lock-out 10min und ohne Basallaufgabe - berichtet ebenfalls von keiner Atemdepression [42]. Brodner et al. [12] favourisieren nach abdominalchirurgischen Eingriffen die Kombination von 0,75µg/ml Sufentanil mit Ropivacain 0,2%, da sie mit 1,0µg/ml keinen zusätzlichen Benefit erzielen können. Sie berichten ebenfalls von keinem Auftreten einer Atmungsbeeinträchtigung. Eine Reduktion der Sufentanildosis wäre somit für die Zukunft

möglicherweise in Erwägung zu ziehen. Voraussetzung dafür wäre der Nachweis einer äquivalenten Effektivität in der Analgesie für die hier untersuchte Indikation.

#### **4.4.3 Neurologie**

In der Untersuchung konnte keine Beeinträchtigung zentraler neurologischer Funktionen festgestellt werden. Bezogen auf die Gefahr von cerebralen Dysfunktionen mit darauffolgenden Krämpfen oder Sinnesstörungen, kann das durchgeführte Verfahren als sicher angesehen werden. Auch eine signifikante Minderung der Vigilanz war unter der verwendeten Dosierung für die Gesamtheit der untersuchten Kohorte nicht festzustellen. Die deutliche Vigilanzminderung einer Patientin bis zum Tag2, ist am ehesten auf ein verstärktes Ansprechen auf das Sufentanil zurückzuführen.

Unerwünschte Wirkungen auf neurologische Funktionen, traten nur im peripheren Nervensystem als „Nebeneffekt“ der Lokalanästhesie auf: Erwartungsgemäß zeigte sich eine annähernd symmetrisch, homogene Ausbreitung der Hypästhesie, bezogen auf die Lage der Katheterspitze. Die Verteilung der betroffenen Dermatome entsprach den Ergebnissen von Emanuelsson et al. [25] hinsichtlich der symmetrischen Ausbreitung über den gesamten Applikationszeitraum. Dies galt auch für die initial stärkere Wirkung auf kranialere Dermatome bis in den thorakalen Bereich in den ersten Stunden nach Bolusgabe. Bei der Langzeitinfusion über 72 Stunden in der Untersuchung von Scott et al. [68] zeigten sich die höchsten sensiblen Niveaus ebenfalls kurz nach Initialbolusgabe. Über die Sensibilitätsstörungen bei postoperativer Schmerztherapie mit PDK nach Wirbelsäulenoperationen, liegen bisher kaum Studien vor. EkatoDRAMIS et al.[27] fanden bei der Applikation von Bupivacain über zwei Katheter, jeweils kranial und kaudal des Operationsgebietes (Th4-6 und Th10-L1), ebenfalls eine homogene Ausbreitung des reduzierten Sensibilitätsniveaus, kranial bis Th1 und kaudal bis L1. Damit entsprechen die vorliegenden Ergebnisse den bekannten Auswirkungen epidural applizierter Lokalanästhetika zur postoperativen Schmerztherapie für andere Indikationen [8]. Ein Unterschied durch die Art der Operation - direkt in Epiduralraumnähe – ergab sich nicht.

Dennoch sind eben diese Sensibilitätsstörungen der größte Hemmschuh für die Akzeptanz des Verfahrens. Für die Operateure ergibt sich eine erhöhte Schwierigkeit, durch die Überschneidung des Symptoms „Sensibilitätsstörung“ als chirurgische Komplikation (Hämatombildung, Verletzung von Nervenwurzeln) mit der Möglichkeit der durch Ropivacain induzierten Hypästhesie.

Auch die Ängste der Patienten müssen zum erfolgreichen Einsatz des PDK beachtet werden. Besonders die Sensibilitätsstörungen sind für an der Wirbelsäule operierte Patienten beunruhigend, da sie mit Ängsten über bleibende Nervenschäden einhergehen („Bin ich jetzt querschnittsgelähmt?“). Eine sorgfältige Aufklärung über die neurologischen Nebenwirkungen ist daher - einmal mehr - besonders wichtig. In unserer Untersuchung war dies auch der Grund, nicht an starren Regimen festzuhalten zu können, sondern patientenorientiert Anpassungen - wie Änderungen der Laufrate und Pumpenstopps – vornehmen zu müssen. Dadurch lässt sich andererseits eine bessere Aussagen hinsichtlich der klinischen Praktikabilität treffen. Die unproblematische Dosisanpassung mit der elektronischen Pumpe ist dabei positiv hervorzuheben. Als nachteilig erwies sich hier die lange Wirksamkeit des Ropivacains, so dass mitunter ein völliges Verschwinden der beunruhigenden Sensibilitätsstörungen erst bis zu sechs Stunden nach Dosisreduktion feststellbar war. Eine intensive Betreuung des Patienten bleibt somit unerlässlich.

Die Einschränkung der Motorik blieb in einem vertretbaren Rahmen. Erhöhte Bromagescores, d.h. eine Einschränkung der Motorik wurden hauptsächlich am Operationstag durch die Gabe des Initialbolus hervorgerufen. An den postoperativen Tagen waren nur bei drei Patienten nennenswerte Hemmungen der Motorik zu beobachten. Dies entspricht vergleichbar den Ergebnissen von Badner [8], der intraoperativ einen ebenfalls höherkonzentrierten Bolus gab und postoperativ mit einer kontinuierlichen Laufrate fortsetzte. Dabei ergaben sich bei einer Konzentration von 0,1 und 0,2%igem Ropivacain (10ml/h) bereits nach 8 Stunden Bromagescores von im Mittel <1.

Behinderungen bei der Mobilisierung ergaben sich in unserer Untersuchung an den postoperativen Tagen eher durch Kreislaufdysregulationen, hervorgerufen durch Flüssigkeitsmangel und orthostatische Fehlregulation auch in Verbindung mit der Vigilanzminderung durch den Sufentanilzusatz der Studienlösung. Diese Probleme wurden jedoch hauptsächlich bei der ersten Mobilisierung in den Stand beobachtet und traten im weiteren Verlauf kaum noch auf. Dennoch ergibt sich daraus auch hier eine mögliche Forderung nach Reduzierung der Opiatdosis in der weiteren klinischen Anwendung des Verfahrens.

#### **4.4.4 Unerwünschte Wirkungen**

Nausea und Vomitus traten im Vergleich mit anderen Untersuchungen nicht in erhöhtem Maße auf [8][27]. Erfreulich selten trat der, bei Sufentanilgabe häufig zu beobachtende, starke Pruritus

auf. Als mögliche Nebenwirkung der Opioidgabe war in der vorliegenden Studie nur die respiratorische Depression in erhöhtem Maße zu beobachten. Dies geschah in beiden Fällen noch am Operationstag selbst. Ein kumulative Wirkung mit den intraoperativ verabreichten Opiaten scheint daher wahrscheinlich. Für die Zukunft muss hier über eine verlängerte Überwachungszeit auf entsprechenden Stationen, beziehungsweise eine verzögert einsetzende Sufentanilgabe nachgedacht werden.

Die Inzidenz der notwendig gewordenen Blasenkatheterisierungen blieb unter der allgemein nach PDK-Anlage bei großen abdominellen Eingriffen auftretenden Harnretentionen [13]. Dennoch wurden diese von den Patienten als besonders belastend beschrieben. Eine Störung der Blasenentleerung durch Wirkung der Lokalanästhetika muss daher möglichst vermieden werden.

#### **4.5 Schlussfolgerungen**

Einer der Hauptgründe für die bisher zögerliche Anwendung eines epiduralen Lokalanästhetikums nach Wirbelsäulenoperationen, ist die Angst vor einer unkontrollierten, systemischen Aufnahme und damit der Gefahr toxischer Reaktionen. Unsere Daten ergaben keinen Anhalt für eine Gefährdung der Patienten durch die epidurale Langzeitgabe von Ropivacain in Wundgebietsnähe. Die gemessenen Plasmaspiegel von Gesamtopivacain und Freiem Ropivacain blieben alle unterhalb toxischer Werte.

Die gewählten Konzentrationen der Studienlösung müssen jedoch in kritischem Zusammenhang mit den aufgetretenen Nebeneffekten und unerwünschten Wirkungen bewertet werden. Um eine uneingeschränkte Akzeptanz des Verfahrens bei Patienten, Orthopäden und Pflegepersonal zu erreichen, müssen Nebeneffekte durch zu hohe Ropivacaindosierungen, wie Sensibilitätsstörungen, Harnretention und besonders eine Einschränkung der Motorik auf ein absolutes Mindestmaß beschränkt werden. Um dieses Ziel zu erreichen, war die hier verwendete Ropivacaindosis von bis zu 42,5mg in einer Stunde zu hoch. Weitere Studien zur Bestimmung einer optimalen Dosierung sind daher notwendig.

Abschließend bleibt festzustellen, dass die vorliegende Untersuchung zeigen konnte, dass die operationsgebietsnahe Ropivacaingabe über einen Periduralkatheter nach Wirbelkörperfusionen als postoperative Schmerztherapie eine vielversprechende und sichere Alternative zu sein scheint.

## 5. Literatur

1. Adams HA et al.  
Die quantitative Analyse von Amid-Lokalanaesthetika mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und UV-Detektion (HPLC/UV).  
Reg Anaesth 1989;12:53-57.
2. Akerman B et al.  
Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103).  
Acta Anaesthesiol Scand 1988 Oct;32(7):571-578.
3. Alahuta S  
Ropivacaine: a new agent for epidural labour analgesia?  
Acta Anaesth Scand 1998;42:887-889.
4. Albright GA  
Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine.  
Anesthesiology. 1979 Oct;51(4):285-287.
5. Arlock P  
Actions of three local anaesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels ( $V_{max}$ ).  
Pharmacol Toxicol. 1988 Aug;63(2):96-104.
6. Arms DM et al.  
Postoperative epidural analgesia for pediatric spine surgery.  
Orthopedics. 1998 May;21(5):539-544.
7. Arthur GR et al.  
Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. Anesth Analg. 1988 Nov;67(11):1053-8.
8. Badner NH 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 Jan;43(1):17-22.

9. Bianconi M et al.  
Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery.  
Br J Anaesth. 2003 Dec;91(6):830-5.
10. Biscoping J  
Klinische Pharmakologie von Ropivacain, in Van Aken H (Hrsg.):  
Regionalanästhesiologische Aspekte Band 10. Ein neues Lokalanästhetikum-Naropin. Arcis Verlag, München 1997: S.9-19.
11. Brau ME et al.  
Block of neuronal tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> currents by stereoisomers of piperidine local anesthetics.  
Anesth Analg 2000 Dec;91(6):1499-505.
12. 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(3):649-657.
13. Brodner G et al.  
Patientenkontrollierte postoperative Epiduralanalgesie. Prospektive Befunde von 1799 Patienten.  
Anaesthesist. 1997 Sep;46 Suppl 3:S165-71.
14. Butterworth JF 4th et al.  
Molecular mechanisms of local anesthesia: a review.  
Anesthesiology. 1990 Apr;72(4):711-34.
15. Burm AG et al.  
Epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major orthopedic surgery: pharmacokinetic evaluation.  
Anesthesiology. 2000 Aug;93(2):395-403.
16. Camann WR et al.  
Maternal temperature regulation during extradural analgesia for labour.  
Br J Anaesth 1991;67:565-568.
17. Cassady JF Jr et al.  
A randomized comparison of the effects of continuous thoracic epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia after posterior spinal fusion in adolescents.  
Reg Anesth Pain Med. 2000 May-Jun;25(3):246-253.

18. Catterall WA.  
Structure and function of voltage-sensitive ion channels.  
*Science*. 1988 Oct 7;242(4875):50-61.
19. Cohen BE et al.  
Postoperative pain control after lumbar spine fusion. Patient-controlled analgesia versus continuous epidural analgesia.  
*Spine*. 1997 Aug 15;22(16):1892-1896.
20. Dahl JB et al.  
The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow.  
*Acta Anaesthesiol Scand*. 1990 May;34(4):308-310.
21. Dahl JB et al.  
Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery.  
*Anesth Analg*. 1992 Mar;74(3):362-365.
22. Denson DD  
The relationship between free bupivacaine concentration and central nervous system toxicity.  
*Anesthesiology* 1984;61: A211.
23. Eck KR et al.  
Analysis of titanium mesh cages in adults with minimum two-year follow-up.  
*Spine*. 2000 Sep 15;25(18):2407-2415.
24. Emanuelsson BM et al.  
Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers.  
*Anesth Analg*. 1995 Dec;81(6):1163-1168.
25. Emanuelsson BM et al.  
Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers.  
*Anesthesiology*. 1997 Dec;87(6):1309-1317.
26. Emanuelsson BM et al.  
Intraindividual and interindividual variability in the disposition of the local anesthetic ropivacaine in healthy subjects.  
*TherDrugMonit* 1997;19(2):126-131.

27. Ekatodramis G et al.  
Use of a double epidural catheter provides effective postoperative analgesia after spine deformity surgery.  
Can J Anesth 2002; 49(2):173-177.
28. Erichsen CJ et al.  
Pharmacokinetics and analgesic effect of ropivacaine during continuous epidural infusion for postoperative pain relief.  
Anesthesiology. 1996 Apr;84(4):834-842.
29. Feldman HS et al.  
Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog.  
Anesth Analg. 1989 Dec;69(6):794-801.
30. Fisher CG et al.  
Prospective randomized clinical trial comparing patient-controlled intravenous analgesia with patient-controlled epidural analgesia after lumbar spinal fusion.  
Spine. 2003 Apr 15;28(8):739-743.
31. Graf BM  
Stereoisomere – Fortschritt in der Lokalanästhesie, in Van Aken H (Hrsg.):  
Regionalanästhesiologische Aspekte Band 10. Ein neues Lokalanästhetikum-Naropin. Arcis Verlag, München 1997: S.21-38.
32. Graf BM  
The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine.  
Curr Top Med Chem. 2001 Aug;1(3):207-214.
33. Grass JA  
Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route.  
J Pain Symptom Manage. 1992 Oct;7(7):419-430.
34. Gottschalk A et al.  
Continuous wound infiltration with ropivacaine reduces pain and analgesic requirement after shoulder surgery.  
Anesth Analg. 2003 Oct;97(4):1086-1091.
35. Gottschalk A et al.  
Plasmakonzentrationen von Ropivacain und Bupivacain während postoperativer patientenkontrollierter thorakaler Epiduralanalgesie.  
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2003 Nov;38(11):705-709.

36. Hähnel H et al.  
Lumbar segmental spondylodesis--isolated ventral or combined dorsoventral? A comparison of results  
Z Orthop Ihre Grenzgeb. 1991 Mar-Apr;129(2):197-203.
37. Halldin MM et al.  
Metabolism and excretion of ropivacaine in humans.  
DrugMetabDispos1996;24:962-968.
38. Hansdottir V et al.  
The cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics of sufentanil.  
Anesth Analg. 1995;80:724-729.
39. Hille B  
Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction.  
J Gen Physiol. 1977 Apr;69(4):497-515.
40. Hogan Q  
Basic Science of Regional Anesthesia: Reexamination of Anatomy in Regional Anesthesia.  
In: Brown DL (ed.) Regional Anesthesia and Analgesia.  
W.B.Saunders Company, Philadelphia 1996:S.50-83.
41. Jage J et al.  
Untersuchungen zum Ergebnis der postoperativen Schmerztherapie mit einer i.v.PCA oder einer kontinuierlichen epiduralen Analgesie  
Anästhesiol Intensivmed 1996, 37: 459-466.
42. Joris JL et al.  
Spinal mechanisms contribute to analgesia produced by epidural sufentanil combined with bupivacaine for postoperative analgesia.  
Anesth Analg 2003,97(5);1446-1451
43. Joshi GP et al.  
Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine.  
Anesth Analg 1995 Mar;80(3):511-514.
44. Kampe S et al.  
Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0.1% and sufentanil after total hip replacement.  
Anesth Analg. 1999 Aug;89(2):395-398.

45. Katz JA et al.  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans.  
Anesth Analg. 1990 Jan;70(1):16-21.
46. Katz JA et al.  
Pharmacokinetics of intravenous and epidural ropivacaine in the rhesus monkey.  
Biopharm Drug Dispos. 1993 Oct;14(7):579-588.
47. Knudsen K et al.  
Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers.  
Br J Anaesth. 1997 May;78(5):507-514.
48. Kossmann T et al.  
Traumatische Querschnittslähmung : operative Maßnahmen.  
Schweiz Med Wochenschr. 2000 Jun 3;130(22):816-828.
49. Lauven PM et al.  
Grundlagen der Pharmakokinetik.  
Anaesthesist 1995; 44:663-676.
50. Lee A et al.  
Disposition kinetics of ropivacaine in humans.  
Anesth Analg. 1989 Dec;69(6):736-738.
51. Liu S et al.  
Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.  
Anesthesiology. 1995 Jun;82(6):1474-506.
52. Lowery GI et al.  
Titanium surgical mesh for vertebral defect replacement and intervertebral spacers.  
In: Thalgott JS, Aebi M (eds). Manual of internal fixation of the spine.  
Lippincott-Raven, Philadelphia 1996
53. Lowry KJ et al.  
Postoperative pain control using epidural catheters after anterior spinal fusion for adolescent scoliosis.  
Spine. 2001 Jun 1;26(11):1290-1293.
54. Marsh CR et al.  
Ropivacaine: a new local anaesthetic agent.  
Br J Hosp Med. 1991 Feb;45(2):94-95.

55. Markham A et al.  
Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia.  
Drugs. 1996 Sep;52(3):429-449.
56. Morrison LM et al.  
Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine.  
Br J Anaesth. 1994 Feb;72(2):164-169.
57. Müller M et al.  
Grand mal convulsion and plasma concentrations after intravascular injection of ropivacaine for axillary brachial plexus blockade.  
Br J Anaesth. 2001 Nov;87(5):784-787.
58. Nau C et al.  
Drug chirality in anesthesia.  
Anesthesiology. 2002 Aug;97(2):497-502.
59. Neugebauer E  
Schmerzmessung und – dokumentation.  
Anästh Intensivmed 1993;34:391-397.
60. Ngan Kee WD et al.  
Comparison of patient-controlled epidural analgesia with patient-controlled intravenous analgesia using pethidine or fentanyl.  
Anaesth Intensive Care. 1997 Apr;25(2):126-132.
61. Oda Y et al.  
Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450.  
Anesthesiology. 1995 Jan;82(1):214-220.
62. Pelkonen O et al.  
Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes.  
Xenobiotica 1998;28:1203-1253.
63. Petterson N et al.  
High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after inguinal hernia repair: aclinical and pharmacokinetic evaluation.  
Reg Anesth Pain Med. 1998 Mar-Apr; 23(2):189-196.
64. Perry F et al.  
Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia.  
Clin J Pain. 1994 Mar;10(1):57-63.

65. Price DD et al.  
The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain.  
Pain 1983;17:54-56.
66. Reiz S et al.  
Cardiotoxicity of ropivacaine--a new amide local anaesthetic agent.  
Acta Anaesthesiol Scand. 1989 Feb;33(2):93-98.
67. Scott DA et al.  
Epidural ropivacain infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery: a dose finding study.  
Anesth Analg 1995; 81:982-986.
68. Scott DA et al.  
Pharmacokinetics and efficacy of long-term epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia.  
Anesth Analg. 1997 Dec;85(6):1322-1330.
69. Scott DB et al.  
Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine.  
Anesth Analg 1989 Nov;69(5):563-569.
70. Scutari G et al.  
Mitochondrial effects of L-ropivacaine, a new local anesthetic.  
Biochem Pharmacol. 1998 Dec 15;56(12):1633-1637.
71. Seeling W et al.  
Influence of postoperative pain on morbidity and mortality.  
Der Schmerz 1993, 7: 85-96.
72. Shaw BA et al.  
The safety of continuous epidural infusion for postoperative analgesia in pediatric spine surgery.  
J Pediatr Orthop. 1996 May-Jun;16(3):374-377.
73. Strichartz GR et al.  
Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs.  
Anesth Analg. 1990 Aug;71(2):158-170.

74. Sztark F et al.  
Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics.  
Anesthesiology. 1998 May;88(5):1340-1349.
75. Thomas JM et al.  
Recent Advances in the Pharmacokinetics of Local Anaesthetics: Long-Acting Amide Enantiomers and Continuous Infusions  
Clin Pharmacokinet. 1999 Jan;36(1):67-83
76. Tobias JD et al.  
A dual epidural catheter technique to provide analgesia following posterior spinal fusion for scoliosis in children and adolescents.  
Paediatr Anaesth. 2001 Mar;11(2):199-203.
77. Tryba M  
Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika - klinische Bedeutung.  
Sonderdruck aus „Regionalanästhesie“, 3. Aufl.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart New York 1989: S.6-8.
78. Tucker GT  
Drug metabolism.  
Br J Anaesth. 1979 Jul;51(7):603-618
79. Tucker GT  
Pharmacokinetics of local anaesthetics.  
Br J Anaesth. 1986; 58:717-731
80. Tucker GT et al.  
Clinical pharmacokinetics of local anaesthetic agents.  
Clin Pharmacokinet 1979;4:241.
81. Turner G et al.  
Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery.  
Br J Anaesth. 1996 May;76(5):606-610.
82. Turner A et al.  
The efficacy of surgically placed epidural catheters for analgesia after posterior spinal surgery.  
Anaesthesia 2000 ; 55 :367-390.

83. Valenzuela C et al.  
Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv1.5) cloned from human ventricle.  
*Anesthesiology*. 1997 Mar;86(3):718-728.
84. Weiskopf RB et al.  
Drug Chirality in Anesthesia.  
*Anesthesiology* 2002;97:497-502.
85. Whitehead E et al.  
An open study of ropivacaine in extradural anaesthesia.  
*Br J Anaesth* 1990 Jan;64(1):67-71.
86. Wiebalck A et al.  
The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia.  
*Anesth Analg*. 1997 Jul;85(1):124-129.
87. Wiedemann D et al.  
Ropivacaine plasma concentrations during 120-hour epidural infusion.  
*Br J Anaesth*. 2000 Dec;85(6):830-835.
88. Wildsmith JA et al.  
Structure-activity relationships in differential nerve block at high and low frequency stimulation.  
*Br J Anaesth*. 1989 Oct;63(4):444-452.
89. White PF  
Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain  
*JAMA*. 1988 Jan;259:243-247.
90. Wulf H  
Die kardialen Effekte der Lokalanästhetika: Wirkmechanismen und Interaktionen mit anderen Pharmaka.  
Arcis-Verlag, München 1996: S.107
91. Wulf H  
Postoperative Epiduralanalgesie mit S-Ropivacain, in Van Aken H (Hrsg.):  
Regionalanästhesiologische Aspekte Band 10. Ein neues Lokalanästhetikum-Naropin. Arcis Verlag, München 1997: S.51-59.

92. Wulf H et al.

Pharmacokinetics and protein binding of bupivacaine in postoperative epidural analgesia.  
*Acta Anaesthesiol Scand.* 1988 Oct;32(7):530-4.

93. 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.  
*Reg Anesth* 1996 Jan-Feb;21(1):14-25.

## 6. Danksagung

Herrn Dr. med. Michael Schenk, zum Zeitpunkt der Studie zunächst Facharzt und später Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte gilt mein Dank für die Initiative zum Start der Studie, die organisatorische Vorarbeit sowie die fachliche und immer wieder motivierende Unterstützung.

Herrn PD Dr. med. Thomas Volk, zum Zeitpunkt der Studie Oberarzt, jetzt leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte danke ich für die Überlassung des Themas, die Korrektur der Arbeit und ebenfalls für die motivierende Unterstützung.

Frau Sandra Eberwein und Frau Kristina Voigt, zum Zeitpunkt der Studie Doktorandinnen an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit und teamorientierte, praktische Hilfe.

Den Pflegekräften der Intensivstation und der orthopädischen Bettenstation im chirurgisch-operativen Zentrum der Charité, Campus Mitte bin ich besonders dankbar für die langdauernde, wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Hilfestellung bei der Patientenbetreuung.

Zu Dank verpflichtet bin ich den Ärzten der orthopädischen Universitätsklinik der Charité für die Mitarbeit und Unterstützung bei der Rekrutierung und Aufklärung der Patienten.

Ein besonderer Dank gilt natürlich den Patientinnen und Patienten die durch ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, diese erst ermöglichten.

## **7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **8. Erklärung**

„Ich, Björn Kügler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Kontinuierliche, epidurale Ropivacaingabe in unmittelbare Wundgebietsnähe nach Wirbelkörperfusionen - Eine Untersuchung zur Sicherheit und Effektivität der Methode“, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

B.Kügler