

## 4.2 Diclofenac

Diclofenac wirkt auf den Säure-Basenhaushalt der Leber, so dass als Versuchsbewertung auf diese Blutwerte besonders Wert gelegt wird. Dazu werden als Versuchswerte herangezogen: Laktat, Bikarbonatkonzentration, Kaliumkonzentration, pH Wert, Base Excess Wert, sowie die Enzyme AST und ALT, ferner Bilirubin, Kreatinin und Albumin. In den Diclofenacversuchen beträgt die Vorlaufzeit 60 Minuten, das heißt dieser Wert wird kurz vor Gabe des Diclofenac gemessen. Die Gesamtperfusionsdauer beträgt hier 180 Minuten. Es werden 8 ml der 75 mg enthaltenden Injektionslösung als Bolus in das Dialysat und 2 ml der gleichen Injektionslösung in das Blutreservoir injiziert. Auch hier werden alle 15 Minuten Proben arteriellen und venösen Blutes für das Blutgasanalysegerät entnommen und alle 30 Minuten Proben für das Labor.

### 4.2.1 Klinisch-chemische und hämatologische Parameter

#### 4.2.1.1 Laktatkonzentration

In den Diclofenacversuchen ist ein deutlicher Anstieg der Laktatkonzentration zu verzeichnen. So ergibt sich in der 0. Minute ein Messwert von  $7,19 \text{ mmol/l} \pm 0,72 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Laktatwert von  $6,78 \text{ mmol/l} \pm 0,49 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $5,01 \text{ mmol/l} \pm 0,52 \text{ mmol/l}$ . Für die 90. Minute steigt der Laktatgehalt dann weiter auf  $9,76 \text{ mmol/l} \pm 0,54 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute auf  $11,00 \text{ mmol/l} \pm 0,46 \text{ mmol/l}$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $11,23 \text{ mmol/l} \pm 0,52 \text{ mmol/l}$  und abschließend in der 180. Minute ein Wert von  $11,49 \text{ mmol/l} \pm 0,54 \text{ mmol/l}$ .

Bei den Versuchen der Kontrollgruppe ergibt sich in der 0. Minute ein Wert von  $7,23 \text{ mmol/l} \pm 0,27 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $6,78 \text{ mmol/l} \pm 1,09 \text{ mmol/l}$ . Der Wert fällt dann in der 60. Minute auf  $5,04 \text{ mmol/l} \pm 2,27 \text{ mmol/l}$  und in der 90. Minute auf  $5,03 \text{ mmol/l} \pm 2,10 \text{ mmol/l}$ , steigt dann auf einen Wert von  $5,08 \text{ mmol/l} \pm 2,00 \text{ mmol/l}$  in der 120. Minute. In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $5,13 \text{ mmol/l} \pm 2,01 \text{ mmol/l}$  und als letzter Messwert in der 180. Minute ein Wert von  $5,22 \text{ mmol/l} \pm 2,04 \text{ mmol/l}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 21**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 18 (S. 158)**.

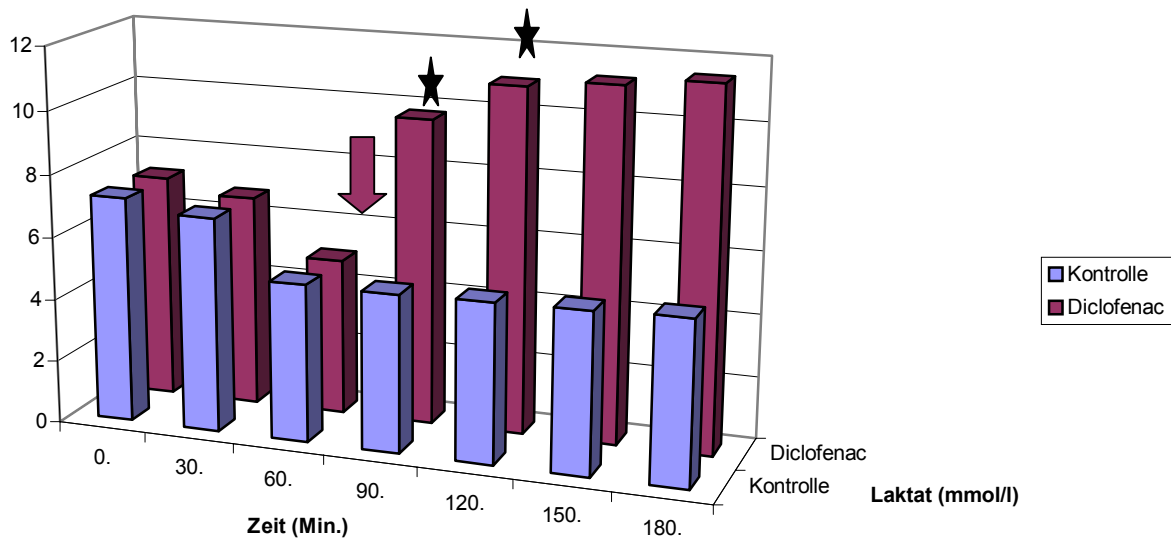


Abb. 1: Verlauf der Laktatkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Laktatkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 5,01 mmol/l auf 9,76 mmol/l. Die Laktatkonzentration steigt somit bei Diclofenac um 41%, bei der Kontrolle dagegen fällt sie um 23%. Dies entspricht einer Zunahme der Laktatkonzentration unter Diclofenaceinfluss um effektiv 64%. Dieser Anstieg ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.2 pH

Der pH der Diclofenacgruppe liegt nach Zugabe von Diclofenac deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe. Somit ergibt sich in der 0. Minute ein Messwert von  $7,39 \pm 0,03$ , in der 30. Minute ein Wert von  $7,37 \pm 0,04$  und in der 60. Minute ein Wert von  $7,37 \pm 0,01$ . In der 90. Minute liegt der pH bei  $7,18 \pm 0,15$  und in der 120. Minute bei  $7,06 \pm 0,05$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $7,07 \pm 0,03$  und abschließend in der 180. Minute ein Wert von  $7,03 \pm 0,04$ .

Die Messung des pH ergibt für die Kontrollgruppe in der 0. Minute einen Wert von  $7,42 \pm 0,09$ , in der 30. Minute ein Wert von  $7,38 \pm 0,09$ , in der 60. Minute ein Wert von  $7,38 \pm 0,03$  und in der 90. Minute ein Wert von  $7,36 \pm 0,10$  und in der 120. Minute auf  $7,33 \pm 0,12$ . In der

150. Minute ergibt sich hier ein Wert von  $7,31 \pm 0,13$  und in der 180. Minute ein Wert von  $7,29 \pm 0,11$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 22**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 19 (S. 158)**.

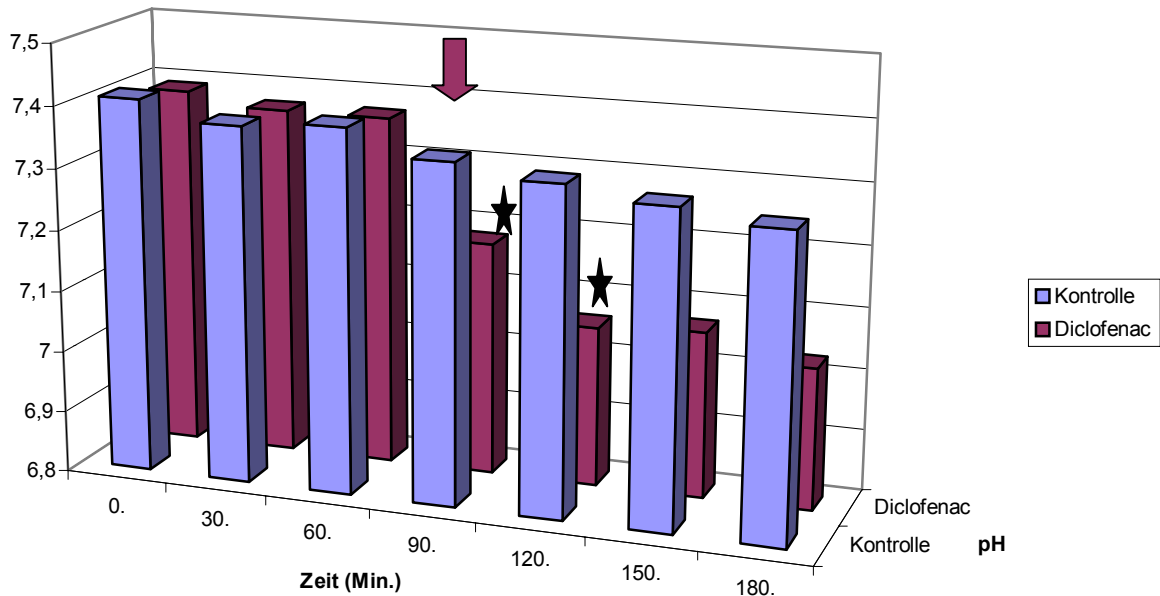


Abb. 2: Verlauf des pH in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30., 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Der pH fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 7,37 auf 7,18. Somit fällt der pH unter Diclofenaceinfluss deutlicher als in der Kontrollgruppe. Bei Diclofenac liegt der Abfall des pH bei 5%, bei der Kontrolle nur bei 1%. Dies entspricht einer Zunahme des Säurecharakters unter Diclofenaceinfluss von effektiv 4%. Die pH-Absenkung ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.3 Bikarbonatkonzentration

Für Diclofenac ergibt sich in der 0. Minute ein Bikarbonatwert von  $18,74 \text{ mmol/l} \pm 0,53 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $19,98 \text{ mmol/l} \pm 0,79 \text{ mmol/l}$ , in der 60. Minute ein Wert von  $19,82 \text{ mmol/l} \pm 0,49 \text{ mmol/l}$ . Nach Zugabe von Diclofenac in der 90. Minute fällt der Bikarbonatwert deutlich auf einen Wert von  $15,74 \text{ mmol/l} \pm 0,45 \text{ mmol/l}$ . Diese abfallende Tendenz zieht sich bis zum Ende des Versuches weiter hin, so dass in der 120. Minute der Wert bei  $14,44 \text{ mmol/l} \pm 0,49 \text{ mmol/l}$  liegt, in der 150. Minute bei  $13,68 \text{ mmol/l} \pm 0,78 \text{ mmol/l}$  und in der 180. Minute bei  $13,42 \text{ mmol/l} \pm 1,11 \text{ mmol/l}$ .

Die Bikarbonatkonzentration liegt bei der Kontrollgruppe in der 0. Minute mit einem Wert von  $19,00 \text{ mmol/l} \pm 0,82 \text{ mmol/l}$  höher, als bei der Diclofenacgruppe. Diese Tendenz wird im Versuchsverlauf auch beibehalten, so dass in der 30. Minute ein Wert von  $20,06 \text{ mmol/l} \pm 0,94 \text{ mmol/l}$ , in der 60. Minute ein Wert von  $19,14 \text{ mmol/l} \pm 1,88 \text{ mmol/l}$  und in der 90. Minute ein Wert von  $20,30 \text{ mmol/l} \pm 1,73 \text{ mmol/l}$  gemessen wird. Auch in der 120. Minute ist ein leichter Anstieg zu verzeichnen mit einem Wert von  $21,54 \text{ mmol/l} \pm 1,98 \text{ mmol/l}$ , einem Wert von  $22,12 \text{ mmol/l} \pm 1,87 \text{ mmol/l}$  in der 150. Minute und einem Wert von  $23,38 \text{ mmol/l} \pm 2,13 \text{ mmol/l}$  in der 180. Minute.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 23**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 20 (S. 159)**.

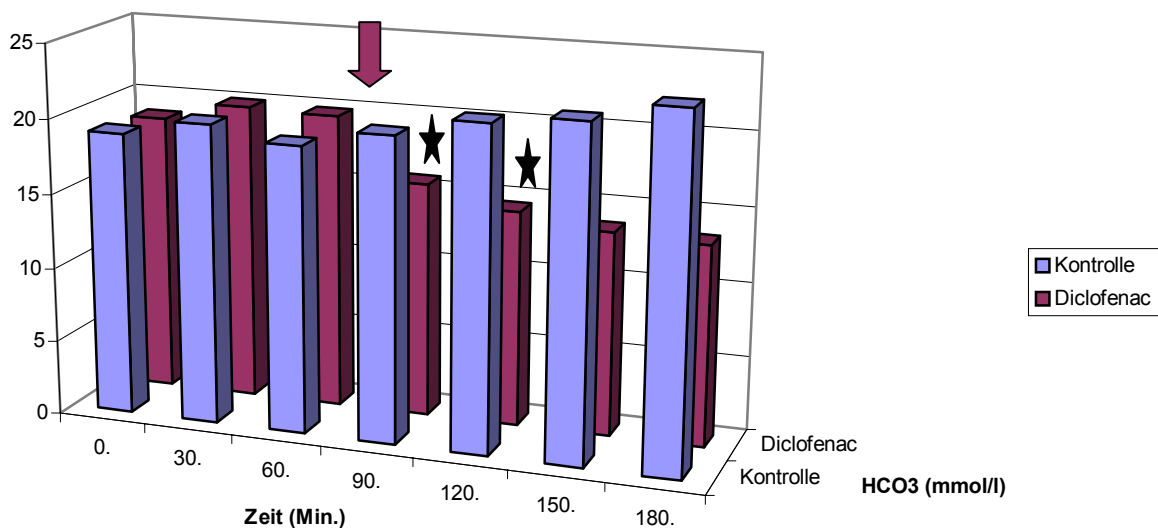


Abb. 3: Verlauf der Bikarbonatkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Bikarbonatkonzentration fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $19,82 \text{ mmol/l}$  auf  $15,74 \text{ mmol/l}$  und damit um 33%. Bei der Kontrolle steigt der Bikarbonatwert um 14%. Demzufolge beträgt der Bikarbonatabfall insgesamt betrachtet bei Diclofenac 47%. Der Abfall des Bikarbonatgehaltes unter Diclofenaceinfluss ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.4 Kaliumkonzentration

In der 0. Minute liegt der Messwert für Kalium vor Versuchsbeginn in der Diclofenacgruppe bei  $5,40 \text{ mmol/l} \pm 0,23 \text{ mmol/l}$  und steigt dann bis zur 30. Minute auf  $4,42 \text{ mmol/l} \pm 0,08 \text{ mmol/l}$  an. Dieser Anstieg setzt sich bis zum Ende des Versuches fort. So wird in der 60. Minute ein Wert von  $4,72 \text{ mmol/l} \pm 0,08 \text{ mmol/l}$  gemessen. In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $5,56 \text{ mmol/l} \pm 0,45 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute liegt der Kaliumwert bei  $6,16 \text{ mmol/l} \pm 0,89 \text{ mmol/l}$ , in der 150. Minute bei  $6,38 \text{ mmol/l} \pm 0,88 \text{ mmol/l}$  und als Abschlusswert in der 180. Minute bei  $6,56 \text{ mmol/l} \pm 0,83 \text{ mmol/l}$ .

Die Kaliumkonzentration liegt bei der Kontrollgruppe in der 0. Minute bei  $5,26 \text{ mmol/l} \pm 1,49 \text{ mmol/l}$  und fällt dann bis zur 30. Minute auf  $4,40 \text{ mmol/l} \pm 0,85 \text{ mmol/l}$ . Bis zur 60. Minute stieg der Kaliumgehalt dann auf  $4,60 \text{ mmol/l} \pm 0,62 \text{ mmol/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich dann ein Wert von  $4,82 \text{ mmol/l} \pm 0,63 \text{ mmol/l}$ , in der 120. Minute ein Wert von  $5,22 \text{ mmol/l} \pm 0,64 \text{ mmol/l}$ . Ein Wert von  $5,34 \text{ mmol/l} \pm 0,62 \text{ mmol/l}$  wird in der 150. Minute gemessen, ein Wert von  $5,48 \text{ mmol/l} \pm 0,67 \text{ mmol/l}$  als Abschlusswert in der 180. Minute.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 24**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 9 (S. 150)**.

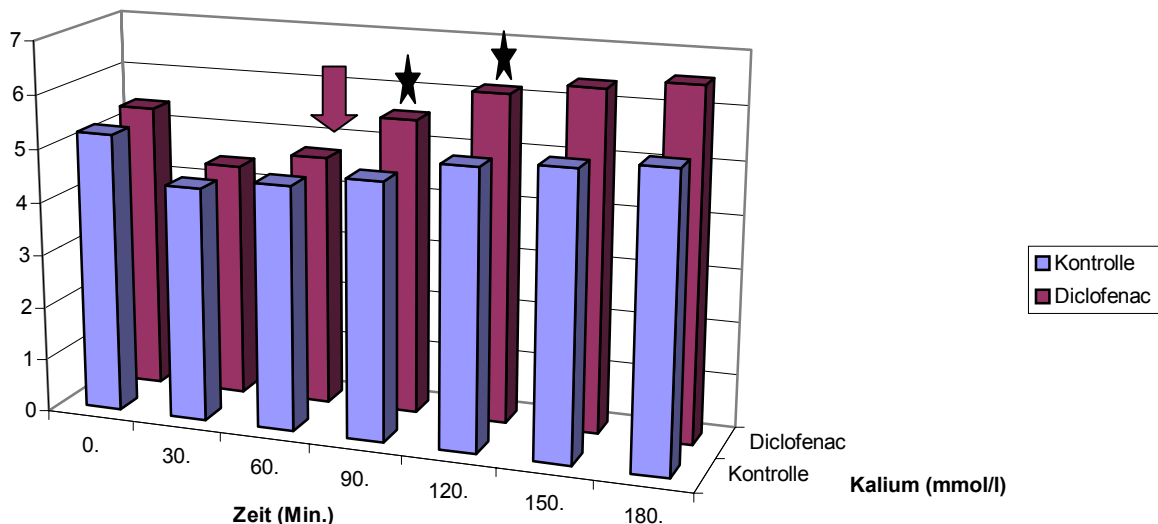


Abb. 4: Verlauf der Kaliumkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Kaliumkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 4,72 mmol/l auf 5,5 mmol/l und damit um 33%. Bei der Kontrolle ergibt sich ein Kaliumanstieg von 20%. Dies bedeutet eine Gesamtzunahme des Kaliums gegenüber der Kontrolle von 13% unter Diclofenaceinfluss. Die Zunahme des Kaliums ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### **4.2.1.5 Kalziumkonzentration**

Die Kalziumkonzentration nimmt unter Diclofenaceinfluss deutlich zu. So ergibt der Null-Minuten-Messwert bei Diclofenac  $2,99 \text{ mmol/l} \pm 0,22 \text{ mmol/l}$ . Der Kalziumgehalt hat sich dann in der 30. Minute auf einen Wert von  $2,86 \text{ mmol/l} \pm 0,12 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute auf einen Wert von  $2,77 \text{ mmol/l} \pm 0,14 \text{ mmol/l}$  eingependelt. In der 90. Minute steigt der Kalziumgehalt dann auf  $3,09 \text{ mmol/l} \pm 0,21 \text{ mmol/l}$  an. Diese Tendenz setzt sich dann auch in der 120. Minute mit  $3,18 \text{ mmol/l} \pm 0,23 \text{ mmol/l}$ , in der 150. Minute mit einem Wert von  $3,28 \text{ mmol/l} \pm 0,20 \text{ mmol/l}$  und einem Schlusswert in der 180. Minute mit  $3,42 \text{ mmol/l} \pm 0,18 \text{ mmol/l}$  fort.

In der Kontrollgruppe liegt der Anfangswert für Kalzium in der 0. Minute in einem ähnlichen Bereich wie in der Diclofenacgruppe mit  $2,99 \text{ mmol/l} \pm 0,21 \text{ mmol/l}$ . Der Kalziumgehalt fällt dann bis zur 30. Minute auf  $2,87 \text{ mmol/l} \pm 0,11 \text{ mmol/l}$ , in der 60. Minute dann auf  $2,77 \text{ mmol/l} \pm 0,09 \text{ mmol/l}$ . Die abfallende Tendenz wird bis Versuchsende beibehalten. In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $2,70 \text{ mmol/l} \pm 0,09 \text{ mmol/l}$ , in der 120. Minute ein Wert von  $2,61 \text{ mmol/l} \pm 0,09 \text{ mmol/l}$ , in der 150. Minute ein Wert von  $2,55 \text{ mmol/l} \pm 0,09 \text{ mmol/l}$  und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von  $2,44 \text{ mmol/l} \pm 0,13 \text{ mmol/l}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 25**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 24 (S. 162)**.

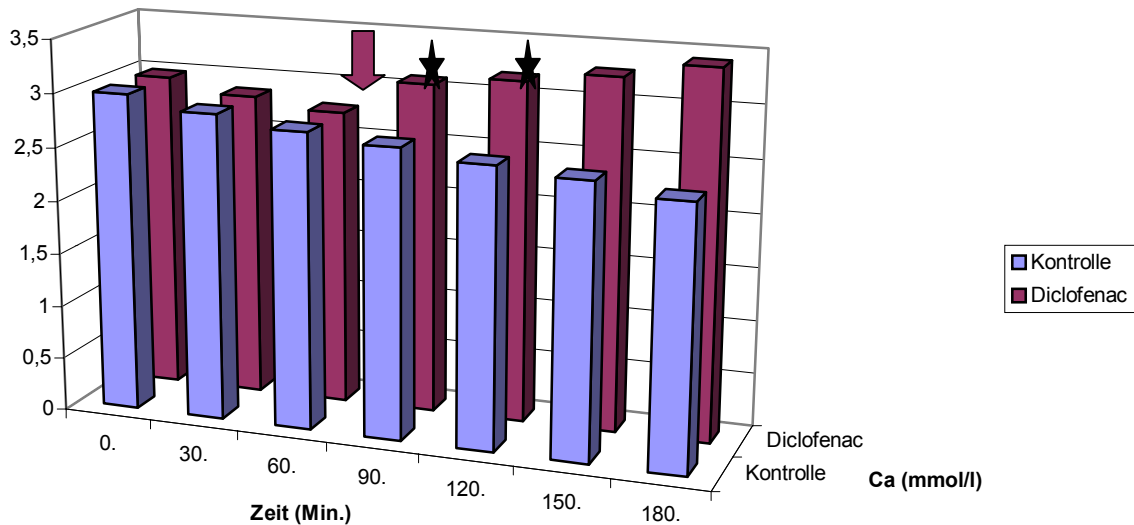


Abb. 5: Verlauf der Kalziumkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Der Kalziumgehalt nimmt nach Zugabe von Diclofenac zwischen der 60. und 90. Minute um 10,36% zu. In der Kontrollgruppe kommt es im gleichen Zeitraum zu einem Abfall des Kalziumgehaltes um 2,53%. Der Anstieg des Kalziumgehaltes unter Diclofenaceinfluss ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.6 Hämatokritkonzentration

Die Hämatokritkonzentration nimmt unter Diclofenac weniger ab, als in der Kontrollgruppe. So liegt der Null-Minutenwert bei  $41\% \pm 1\%$  und fällt dann kontinuierlich bis zum Versuchsende ab. In der 30. Minute ergibt sich ein Wert von  $36\% \pm 3\%$ , in der 60. Minute ein Wert von  $33\% \pm 5\%$  und in der 90. Minute ein Wert von  $32\% \pm 3\%$ . Die Messung in der 120. Minute ergibt einen Hämatokritwert von  $29\% \pm 4\%$ , der dann in der 150. Minute auf einen Wert von  $28\% \pm 4\%$  abgefällt. Der Schlusswert in der 180. Minute liegt bei  $27\% \pm 3\%$ .

In der Kontrollgruppe liegt der Ausgangswert für den Hämatokrit mit  $39\% \pm 9\%$  etwas niedriger. Die Messung in der 30. Minute ergab einen Wert von  $32\% \pm 9\%$ , in der 60. Minute einen Wert von  $28\% \pm 1\%$  und in der 90. Minute einen Wert von  $27\% \pm 2\%$ . Für die 120. Minute ergibt sich ein Wert von  $25\% \pm 3\%$ , für die 150. Minute ein Hämatokritwert von  $24\% \pm 2\%$  und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von  $23\% \pm 2\%$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 26**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 10 (S. 151)**.

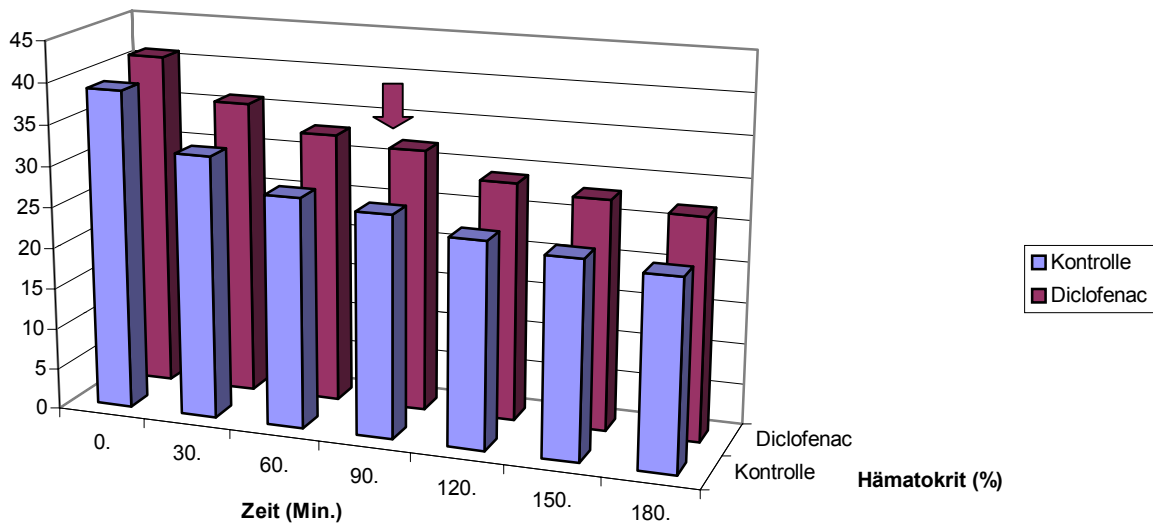


Abb. 6: Verlauf der Hämatokritkonzentration (%) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Hämatokrit nimmt also im Versuchsverlauf betrachtet in der Diclofenacgruppe um 34% ab, in der Kontrollgruppe hingegen um 41%. Ein signifikanter Einfluss durch Diclofenac ist hier nicht nachweisbar.

#### 4.2.1.7 Erythrozyten

In der Diclofenacgruppe liegt der Erythrozytengehalt in der 0. Minute bei  $7,65 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,43 \cdot 10^6/\text{pl}$ , in der 30. Minute bei  $5,90 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,56 \cdot 10^6/\text{pl}$ , in der 60. Minute bei  $5,34 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,48 \cdot 10^6/\text{pl}$  und abschließend in der 90. Minute bei einem Messwert von  $4,88 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,33 \cdot 10^6/\text{pl}$ . In der 120. Minute liegt der Erythrozytengehalt bei  $4,46 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,38 \cdot 10^6/\text{pl}$  und in der 150. Minute bei  $4,20 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,44 \cdot 10^6/\text{pl}$ . Den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Erythrozytengehalt von  $3,82 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,30 \cdot 10^6/\text{pl}$ .

Der Messwert in der 0. Minute liegt in der Kontrollgruppe bei  $7,69 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,47 \cdot 10^6/\text{pl}$ . In der 30. Minute ergibt sich ein Wert von  $5,70 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,26 \cdot 10^6/\text{pl}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $5,48 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,18 \cdot 10^6/\text{pl}$ , in der 90. Minute ein Messwert von  $5,24 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,19 \cdot 10^6/\text{pl}$ . In der 120. Minute dann ergibt sich ein Wert von  $4,76 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,12 \cdot 10^6/\text{pl}$  und in der 150.



Minute ein Erythrozytengehalt von  $4,59 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,20 \cdot 10^6/\text{pl}$ . Den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Erythrozytengehalt von  $4,44 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,40 \cdot 10^6/\text{pl}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 27**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 12 (S. 152)**.

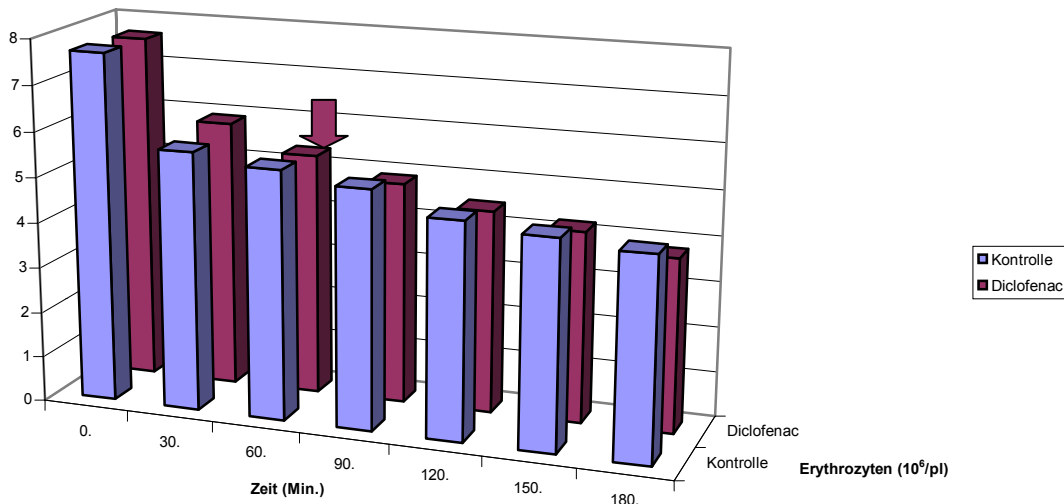


Abb. 7: Verlauf der Erythrozytenkonzentration ( $10^6/\text{pl}$ ) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Damit fällt er Erythrozytengehalt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute um 9%. In der Kontrollgruppe beträgt der Abfall im gleichen Zeitraum nur 4%. Signifikanz ist hier nicht nachweisbar.

#### 4.2.1.8 Hämoglobin

Bei der Messung in der 0. Minute ergibt sich in der Diclofenacgruppe ein Wert von  $14,64 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $11,36 \text{ g/dl} \pm 1,16 \text{ g/dl}$ . In der 60. Minute zeigte sich ein Wert von  $10,22 \text{ g/dl} \pm 0,74 \text{ g/dl}$  und abschließend in der 90. Minute ein Wert von  $9,56 \text{ g/dl} \pm 0,54 \text{ g/dl}$ . In der 120. Minute ergibt sich ein Hämoglobinwert von  $9,10 \text{ g/dl} \pm 0,51 \text{ g/dl}$ , in der 150. Minute ein Wert von  $8,34 \text{ g/dl} \pm 1,03 \text{ g/dl}$ , den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Wert von  $7,58 \text{ g/dl} \pm 0,96 \text{ g/dl}$ .

In der Kontrollgruppe ergibt sich in der 0. Minute ein Wert von  $15,12 \text{ g/dl} \pm 0,68 \text{ g/dl}$  und in der 30. Minute ein Wert von  $11,10 \text{ g/dl} \pm 0,60 \text{ g/dl}$ . Bei der Messung in der 60. Minute ergibt

sich ein Wert von  $10,56 \text{ g/dl} \pm 0,31 \text{ g/dl}$ , in der 90. Minute ein Wert von  $9,94 \text{ g/dl} \pm 0,26 \text{ g/dl}$ , in der 120. Minute ein Wert von  $9,45 \text{ g/dl} \pm 0,39 \text{ g/dl}$  und in der 150. Minute ein Wert von  $9,34 \text{ g/dl} \pm 0,38 \text{ g/dl}$ . Den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Wert von  $8,80 \text{ g/dl} \pm 0,79 \text{ g/dl}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 28**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 13 (S. 153)**.

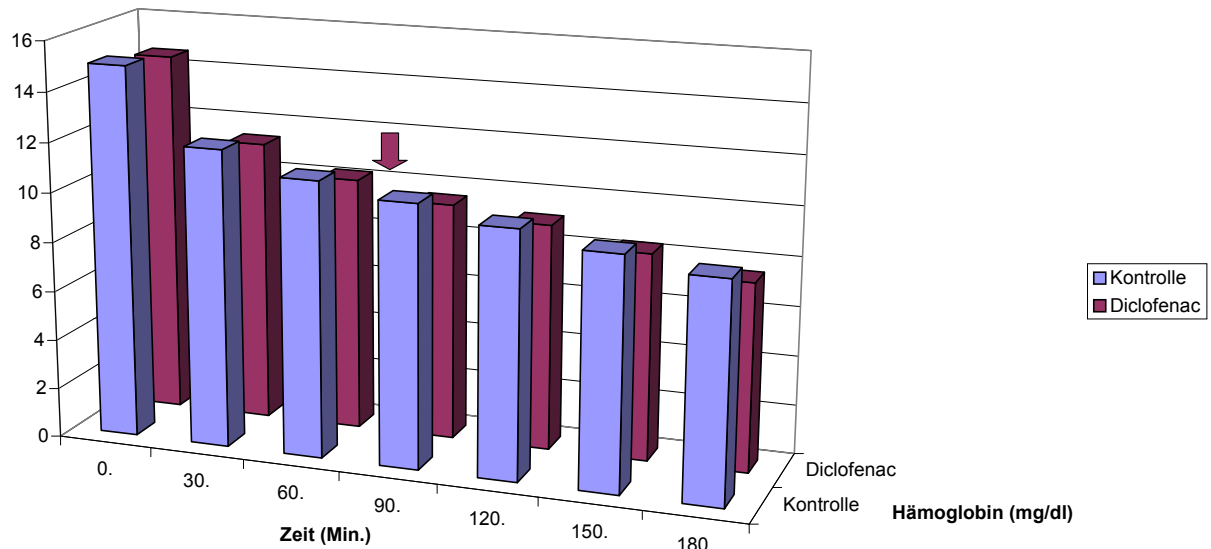


Abb. 8: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Die Hämoglobinkonzentration sinkt in der Diclofenac- und der Kontrollgruppe zwischen der 60. und der 90. Minute um 6%, Signifikanz für einen Einfluss durch Diclofenac ist nicht nachweisbar.

#### 4.2.1.9 Base Excess

Hier ergibt sich in der 0. Minute bei der Diclofenacgruppe ein Messwert von  $5,34 \text{ mmol/l} \pm 0,16 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $3,78 \text{ mmol/l} \pm 0,22 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $2,54 \text{ mmol/l} \pm 0,54 \text{ mmol/l}$ . In der 90. Minute ist der Base Excess dann auf einen Wert von  $-5,82 \text{ mmol/l} \pm 1,38 \text{ mmol/l}$  abgefallen und pendelt sich in der 120. Minute bei  $-8,9 \text{ mmol/l} \pm 2,95 \text{ mmol/l}$  ein. Der deutliche Abfall setzt sich bis zum Ende des Versuches fort und beträgt in der 150. Minute  $-9,06 \text{ mmol/l} \pm 3,08 \text{ mmol/l}$  und abschließend in der 180. Minute  $9,64 \text{ mmol/l} \pm 3,18 \text{ mmol/l}$ .

Der Base Excess liegt bei der Kontrollgruppe in der 0. Minute bei  $5,38 \text{ mmol/l} \pm 0,23 \text{ mmol/l}$  und in der 30. Minute bei  $3,46 \text{ mmol/l} \pm 0,58 \text{ mmol/l}$ . Der Abfall des Base Excess setzt sich zwar fort, jedoch deutlich geringer als in der Diclofenacgruppe mit einem Wert von  $2,60 \text{ mmol/l} \pm 0,41 \text{ mmol/l}$  in der 60. Minute, sowie einem Wert von  $1,98 \text{ mmol/l} \pm 0,51 \text{ mmol/l}$  in der 90. Minute und einem Wert von  $1,28 \text{ mmol/l} \pm 0,22 \text{ mmol/l}$  in der 120. Minute. In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $1,08 \text{ mmol/l} \pm 0,16 \text{ mmol/l}$ , als Abschlusswert in der 180. Minute werden  $0,96 \text{ mmol/l} \pm 0,09 \text{ mmol/l}$  gemessen.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 29**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 21 (S. 159)**.

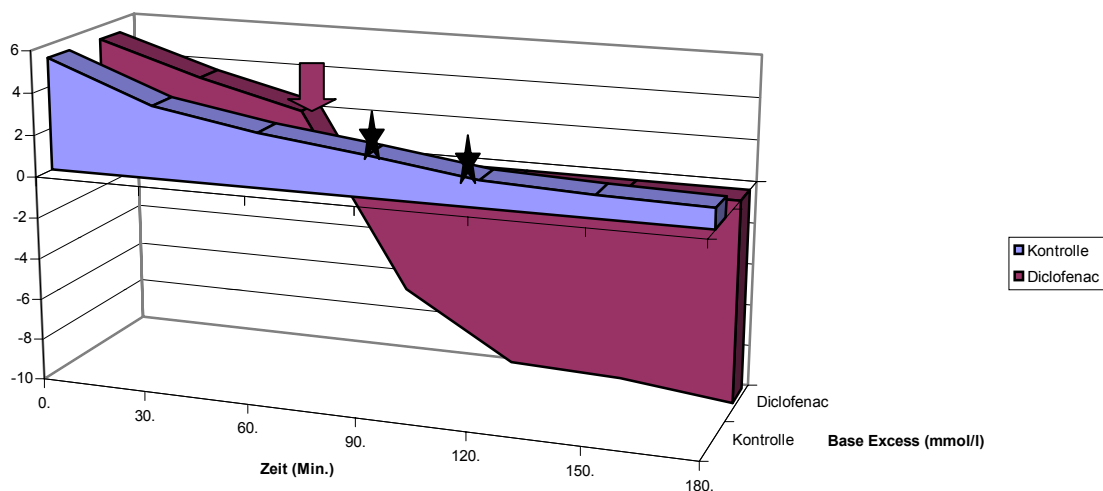


Abb. 9: Verlauf des Base Excess (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Der Base Excess fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $2,54 \text{ mmol/l}$  auf  $-5,80 \text{ mmol/l}$  und damit effektiv um 70%. Der Base Excess sinkt bei der Kontrolle um 24%. Der Base Excess-Abfall ist somit unter Diclofenac um 46% stärker. Diese Veränderung des BE ist statistisch signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.10 AST Konzentration

Der AST-Wert bei Diclofenacanwendung liegt in der 0. Minute bei  $585 \text{ U/l} \pm 64 \text{ U/l}$ , in der 30. Minute bei  $867 \text{ U/l} \pm 1034 \text{ U/l}$  und in der 60. Minute bei  $1498 \text{ U/l} \pm 91 \text{ U/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $1674 \text{ U/l} \pm 78 \text{ U/l}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $1980$

U/l  $\pm$  158 U/l. In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von 2297 U/l  $\pm$  194 U/l und als Abschlusswert in der 180. Minute ein Wert von 2446 U/l  $\pm$  215 U/l.

Es ergeben sich hier bei der Kontrollgruppe in der 0. Minute ein Wert von 577 U/l  $\pm$  194 U/l, in der 30. Minute ein Wert von 864 U/l  $\pm$  616 U/l. In der 60. Minute ein Wert von 1395 U/l  $\pm$  488 U/l, in der 90. Minute ein Wert von 1546 U/l  $\pm$  460 U/l und in der 120. Minute ein Wert von 1842 U/l  $\pm$  625 U/l. In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von 2293 U/l  $\pm$  643 U/l und in der 180. Minute ein Wert von 2365 U/l  $\pm$  638 U/l.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 30**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 6 (S. 148)**.

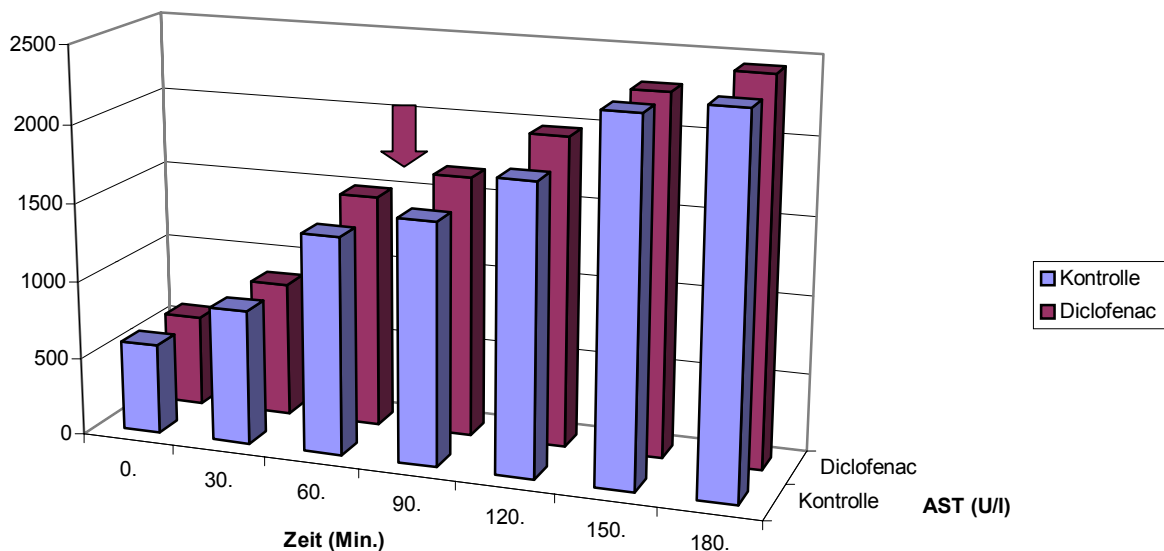


Abb. 10: Verlauf der AST-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

AST steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 1498 U/l auf 1674 U/l und damit um 11%. Bei der Kontrolle steigt AST nur um 10% an. Dies entspricht einer Zunahme unter Diclofenaceinfluss von 1% gegenüber der Kontrolle. Der Einfluss von Diclofenac ist hier nicht statistisch signifikant.

#### 4.2.1.11 ALT Konzentration

Bei Diclofenac liegt der ALT-Wert in der 0. Minute bei  $51 \text{ U/l} \pm 6 \text{ U/l}$ , in der 30. Minute bei  $63 \text{ U/l} \pm 4 \text{ U/l}$  und in der 60. Minute bei  $82 \text{ U/l} \pm 11 \text{ U/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein ALT-Wert von  $103 \text{ U/l} \pm 19 \text{ U/l}$  und abschließend in der 120. Minute ein Wert von  $118 \text{ U/l} \pm 18 \text{ U/l}$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $132 \text{ U/l} \pm 22 \text{ U/l}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $172 \text{ U/l} \pm 17 \text{ U/l}$ .

In der 0. Minute zeigt sich bei der Kontrollgruppe ein ALT-Wert von  $50 \text{ U/l} \pm 16 \text{ U/l}$  der 30. Minute ein Wert von  $61 \text{ U/l} \pm 13 \text{ U/l}$ . Die Messung zum Zeitpunkt der 60. Minute ergibt einen Wert von  $81 \text{ U/l} \pm 16 \text{ U/l}$ , in der 90. Minute einen Wert von  $86 \text{ U/l} \pm 10 \text{ U/l}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $111 \text{ U/l} \pm 12 \text{ U/l}$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $114 \text{ U/l} \pm 12 \text{ U/l}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $117 \text{ U/l} \pm 13 \text{ U/l}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 31**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 7 (S. 149)**.

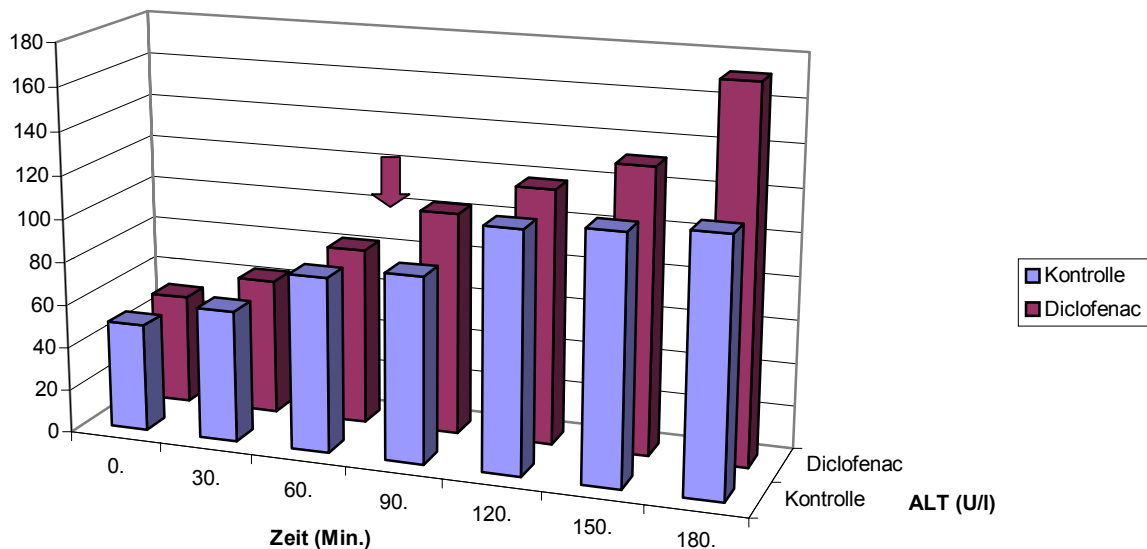


Abb. 11: Verlauf der ALT-Konzentration (U/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

ALT steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $82 \text{ U/l}$  auf  $103 \text{ U/l}$ . Damit steigt ALT unter Diclofenaceinfluss effektiv in diesem Zeitraum um 20%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg nur 6%. Diclofenac bewirkt also eine um 14% stärkere ALT-Zunahme. Der Einfluss ist nicht signifikant.

#### 4.2.1.12 Kreatinin

Bei Diclofenac liegt der Ausgangswert (0. Minute) des Kreatininwerts bei  $2,08 \text{ mmol/l} \pm 0,15 \text{ mmol/l}$ . In der 30. Minute beträgt der Kreatininwert  $0,54 \text{ mmol/l} \pm 0,06 \text{ mmol/l}$ , in der 60. Minute dann  $0,57 \text{ mmol/l} \pm 0,08 \text{ mmol/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $0,78 \text{ mmol/l} \pm 0,27 \text{ mmol/l}$ . Die Messung in der 120. Minute ergibt einen Wert von  $0,92 \text{ mmol/l} \pm 0,42 \text{ mmol/l}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Messwert von  $1,00 \text{ mmol/l} \pm 0,28 \text{ mmol/l}$  und als letzter Wert in der 180. Minute ein Wert von  $1,08 \text{ mmol/l} \pm 0,25 \text{ mmol/l}$ .

In der Kontrollgruppe ergibt sich in der 0. Minute ein Kreatininwert von  $2,26 \text{ mmol/l} \pm 0,13 \text{ mmol/l}$ . In der 30. Minute zeigt sich ein Wert von  $0,50 \text{ mmol/l} \pm 0,12 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $0,56 \text{ mmol/l} \pm 0,05 \text{ mmol/l}$ . Bei der Messung zum Zeitpunkt 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $0,50 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $0,62 \text{ mmol/l} \pm 0,11 \text{ mmol/l}$ . Bei der vorletzten Messung zum Zeitpunkt 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $0,61 \text{ mmol/l} \pm 0,17 \text{ mmol/l}$  und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von  $0,59 \text{ mmol/l} \pm 0,18 \text{ mmol/l}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 32**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 14 (S. 154)**.

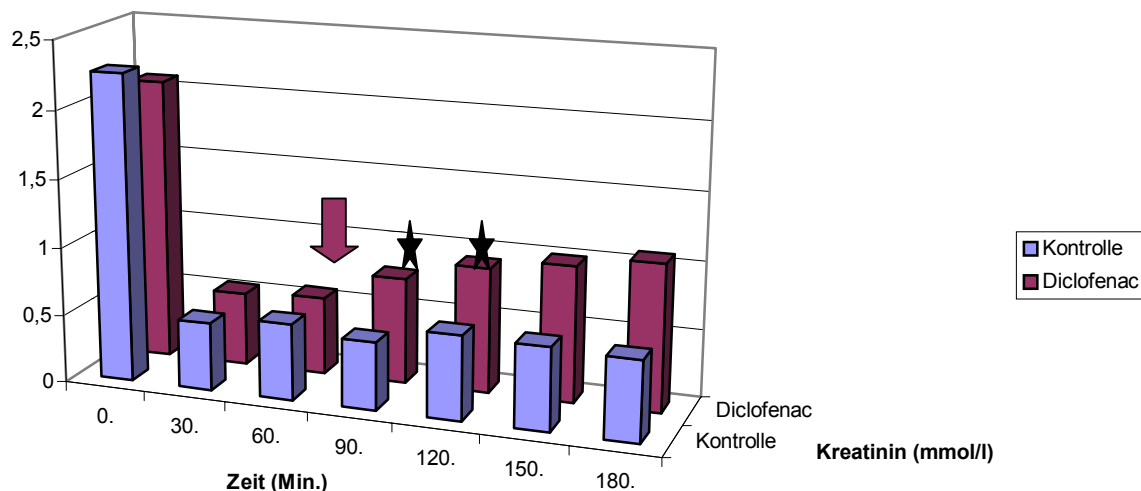


Abb. 12: Verlauf der Kreatininkonzentration (mmol/l) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Kreatininkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 0,57 mmol/l auf 0,78 mmol/l. Damit handelt es sich bei Diclofenac um eine Zunahme von 27%. In der Kontrollgruppe hingegen nimmt der Gehalt an Kreatinin in diesem Zeitraum um 11% ab. Der Kreatininanstieg durch Diclofenac ist signifikant (siehe Graphik \*).

#### 4.2.1.13 Bilirubin

Bei Diclofenac liegt der Bilirubinwert in der 0. Minute bei 0,46 mg/dl  $\pm$  0,09 mg/dl, in der 30. Minute bei 0,25 mg/dl  $\pm$  0,08 mg/dl und in der 60. Minute bei 0,26 mg/dl  $\pm$  0,09 mg/dl. In der 90. Minute ergibt sich ein Bilirubinwert von 0,28 mg/dl  $\pm$  0,08 mg/dl und in der 120. Minute ein Wert von 0,24 mg/dl  $\pm$  0,11 mg/dl. In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von 0,32 mg/dl  $\pm$  0,08 mg/dl und in der 180. Minute ein Wert von 0,30 mg/dl  $\pm$  0,07 mg/dl.

In der 0. Minute ergibt sich bei der Kontrollgruppe ein Bilirubinwert von 0,46 mg/dl  $\pm$  0,09 mg/dl und in der 30. Minute ein Wert von 0,28 mg/dl  $\pm$  0,13 mg/dl. Die Messung zum Zeitpunkt der 60. Minute ergibt einen Wert von 0,24 mg/dl  $\pm$  0,09 mg/dl, in der 90. Minute einen Wert von 0,26 mg/dl  $\pm$  0,13 mg/dl und in der 120. Minute ein Wert von 0,26 mg/dl  $\pm$  0,13 mg/dl. In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von 0,22 mg/dl  $\pm$  0,13 mg/dl und in der 180. Minute ein Wert von 0,24 mg/dl  $\pm$  0,11 mg/dl.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 33**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 15 (S. 155)**.

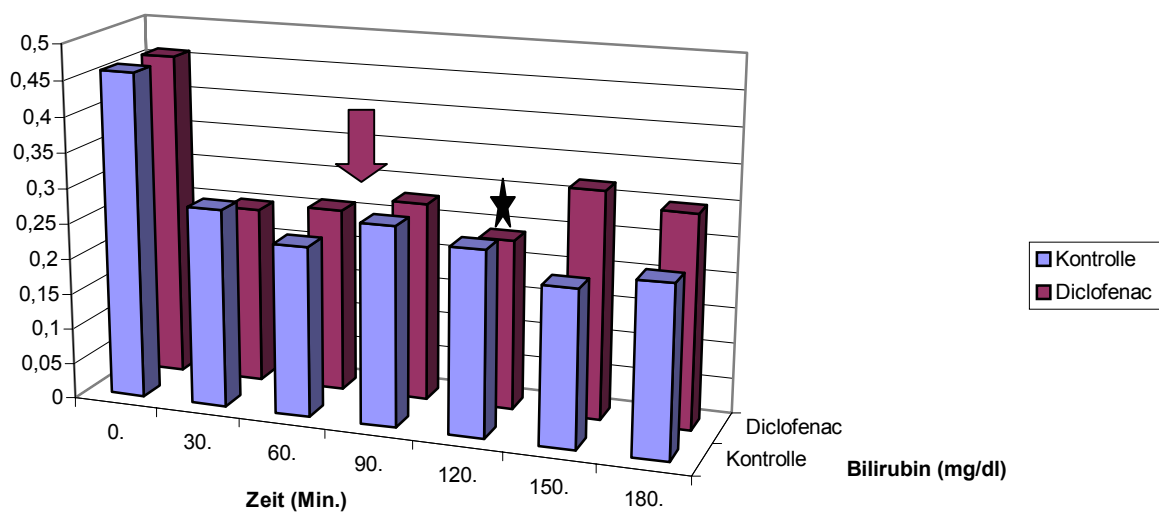


Abb. 13: Verlauf der Bilirubinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Bilirubinkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 0,26 mg/dl auf 0,28 mg/dl und damit effektiv um 7%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg 8% und liegt damit in diesem Zeitraum etwas höher. Eine Signifikanz für den Einfluss von Diclofenac auf den Bilirubinwert ist nachweisbar, jedoch erst nach der 120. Minute (siehe Graphik \*).

#### **4.2.1.14 Albumin**

Bei Diclofenac liegt der Albuminwert in der 0. Minute bei 4,38 g/dl  $\pm$  0,19 g/dl, in der 30. Minute bei 2,28 g/dl  $\pm$  0,31 g/dl und in der 60. Minute bei 2,31 g/dl  $\pm$  0,31 g/dl. In der 90. Minute steigt der Albumingehalt auf 3,72 g/dl  $\pm$  0,58 g/dl an. Diese steigende Tendenz setzt sich bis zum Versuchsende fort. So ergibt sich in der 120. Minute ein Wert von 4,00 g/dl  $\pm$  0,55 g/dl, in der 150. Minute ein Wert von 4,22 g/dl  $\pm$  0,62 g/dl und in der 180. Minute ein Wert von 4,40 g/dl  $\pm$  0,54 g/dl.

In der 0. Minute liegt der Albumingehalt in der Kontrollgruppe bei 4,50 g/dl  $\pm$  0,07 g/dl, in der 30. Minute bei 2,26 g/dl  $\pm$  0,53 g/dl. Die Messung zum Zeitpunkt der 60. Minute ergibt einen Wert von 2,34 g/dl  $\pm$  0,49 g/dl, in der 90. Minute einen Wert von 2,66 g/dl  $\pm$  0,53 mg/dl und in der 120. Minute ein Wert von 2,94 g/dl  $\pm$  0,44 g/dl. In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von 2,92 g/dl  $\pm$  0,52 g/dl und in der 180. Minute ein Wert von 3,06 g/dl  $\pm$  0,59 g/dl.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 34**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 16 (S. 156)**.



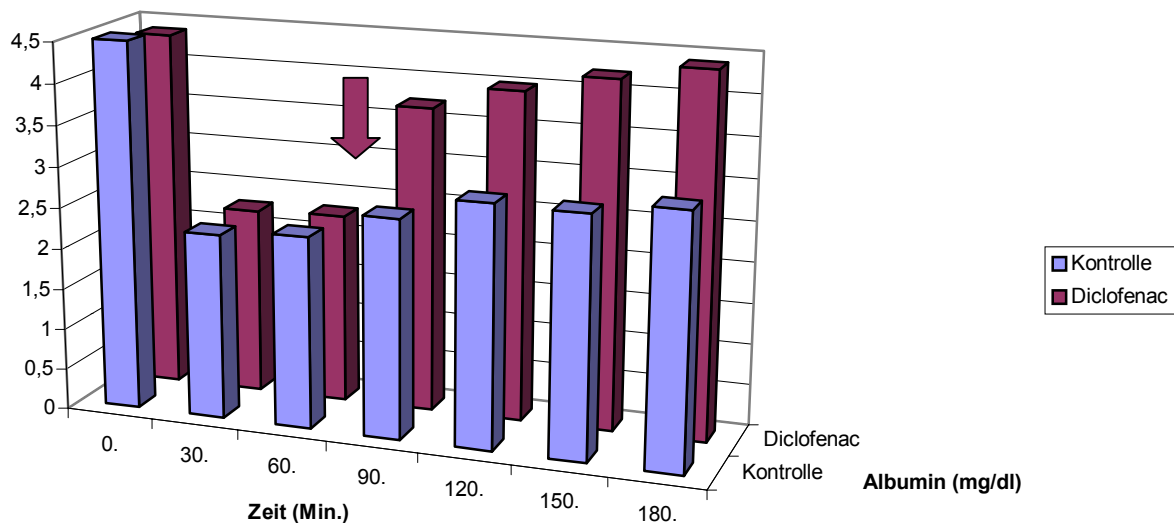


Abb. 14: Verlauf der Albuminkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Diclofenac führt zwischen der 60. bis zur 90. Minute zu einem Anstieg des Albumingehaltes von 38%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg im gleichen Zeitraum 12%. Der Einfluss von Diclofenac ist nicht signifikant.

#### 4.2.1.15 Protein

Bei Diclofenac liegt der Proteinwert in der 0. Minute bei  $7,76 \text{ g/dl} \pm 0,21 \text{ g/dl}$ , in der 30. Minute bei  $2,28 \text{ g/dl} \pm 0,47 \text{ g/dl}$  und in der 60. Minute bei  $2,31 \text{ g/dl} \pm 0,50 \text{ g/dl}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Albuminwert von  $3,84 \text{ g/dl} \pm 0,53 \text{ g/dl}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $3,62 \text{ g/dl} \pm 0,48 \text{ g/dl}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von  $3,30 \text{ g/dl} \pm 0,37 \text{ g/dl}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $2,80 \text{ g/dl} \pm 0,32 \text{ g/dl}$ .

In der 0. Minute ergibt sich bei der Kontrollgruppe ein Proteinwert von  $7,80 \text{ g/dl} \pm 0,52 \text{ g/dl}$  der 30. Minute ein Wert von  $2,28 \text{ g/dl} \pm 0,20 \text{ g/dl}$ . Die Messung zum Zeitpunkt der 60. Minute ergibt einen Wert von  $2,31 \text{ g/dl} \pm 0,58 \text{ g/dl}$  und in der 90. Minute einen Wert von  $3,06 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ mg/dl}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $2,54 \text{ g/dl} \pm 0,69 \text{ g/dl}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von  $2,54 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $2,26 \text{ g/dl} \pm 0,47 \text{ g/dl}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 35**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 17 (S. 157)**.

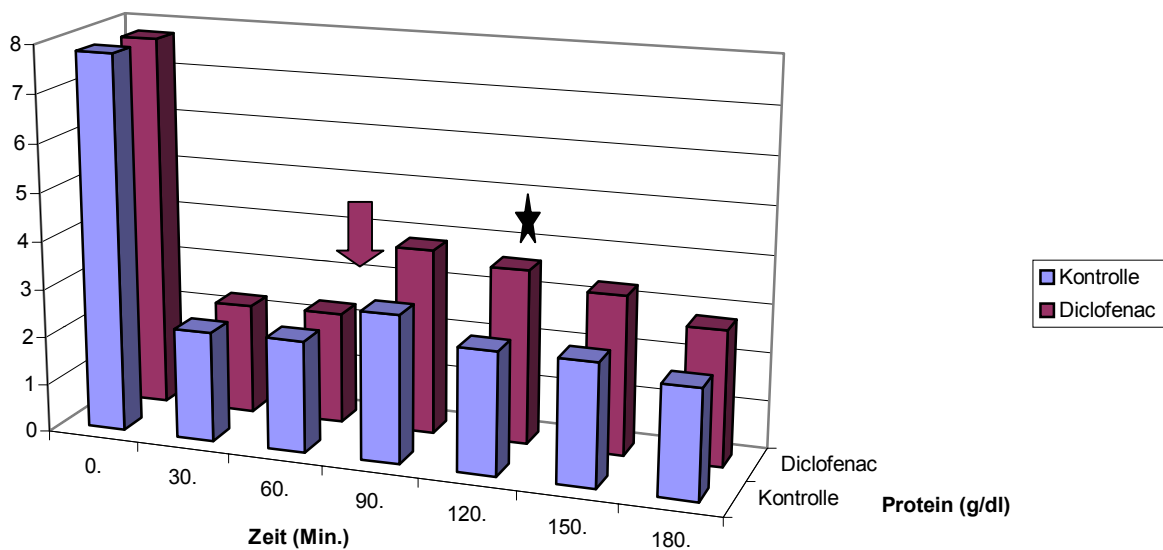


Abb. 15: Verlauf der Proteinkonzentration (g/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Proteinkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 2,31 g/dl auf 3,84 g/dl und damit um 40%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg der Proteinkonzentration 25%. Diclofenac führt also zu einem 15% stärkeren Anstieg des Proteins in diesem Zeitraum. Diese Wirkung durch Diclofenac ist statistisch signifikant (siehe Graphik \*).

## 4.2.2 Stoffwechselfparameter

### 4.2.2.1 Glukosegehalt im arteriellen Blut

Die Begutachtung des Glukosegehaltes im arteriellen Blut ergibt in der Diclofenacgruppe beim Null-Minutenwert 85,4 mg/dl  $\pm$  5,6mg/dl. Der Glukosegehalt nimmt dann stetig zu. So ergibt sich in der 30. Minute ein Wert von 118,6 mg/dl  $\pm$  11,4 mg/dl und in der 60. Minute ein Wert von 136,0 mg/dl  $\pm$  9,6 mg/dl. Nach Diclofenacgabe steigt der Glukosegehalt weiter merklich an. So wird in der 90. Minute ein Gehalt von 157,4 mg/dl  $\pm$  20,2 mg/dl und in der 120. Minute ein Glukosegehalt von 171,6 mg/dl  $\pm$  27,3 mg/dl gemessen. In der 150. Minute wird ein Gehalt von 184,6 mg/dl  $\pm$  23,4 mg/dl und in der 180. Minute dann ein Glukoseendgehalt von 215, 2 mg/dl  $\pm$  19,8 mg/dl gemessen.

In der Kontrollgruppe liegt der Ausgangswert für Glukose im arteriellen Blut etwas niedriger als in der Diclofenacgruppe. Es ergibt sich hier ein Null-Minutenwert von  $79,4 \text{ mg/dl} \pm 17,9 \text{ mg/dl}$ . Der Glukosegehalt des arteriellen Blutes steigt dann im Versuchsverlauf stetig an. So ergibt sich in der 30. Minute ein Messwert von  $149,2 \text{ mg/dl} \pm 22,0 \text{ mg/dl}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $164,8 \text{ mg/dl} \pm 23,8 \text{ mg/dl}$ . In der 90. Minute wird ein Glukosegehalt von  $180,8 \text{ mg/dl} \pm 11,1 \text{ mg/dl}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $193,6 \text{ mg/dl} \pm 3,1 \text{ mg/dl}$  gemessen. Die Messung in der 150. Minute ergibt einen Glukosewert von  $202,4 \text{ mg/dl} \pm 6,1 \text{ mg/dl}$  und der Schlusswert in der 180. Minute einen Wert von  $213,6 \text{ mg/dl} \pm 9,8 \text{ mg/dl}$ .

Ergebnisse siehe auch **Abb. 36**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 23 (S. 161)**.

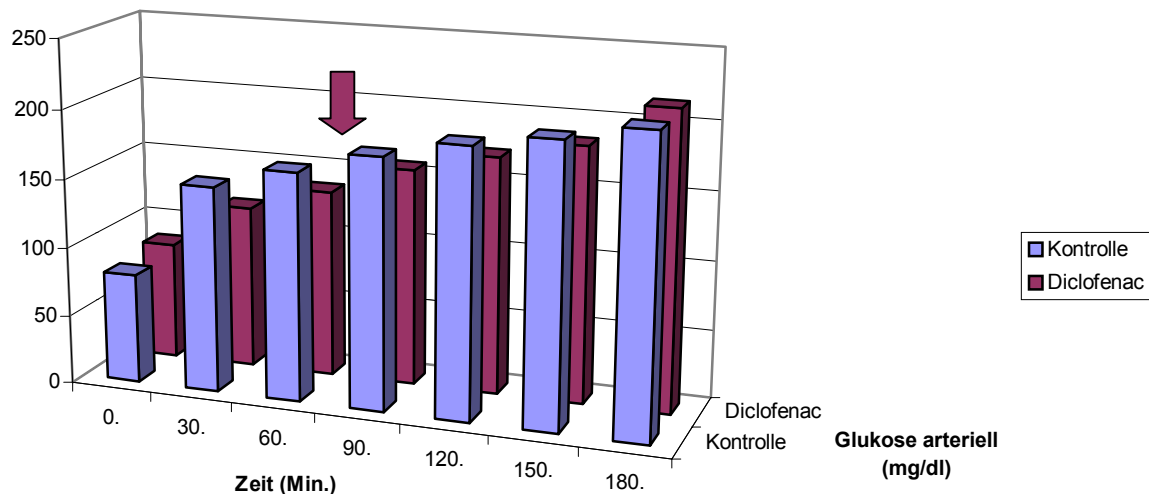


Abb. 16: Verlauf der Glukosekonzentration im arteriellen Blut (mg/dl) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Damit steigt der arterielle Glukosegehalt nach Zugabe von Diclofenac zwischen der 60. und 90. Minute um 13,6%. In der Kontrollgruppe hingegen beträgt die Steigerung im gleichen Zeitraum nur 8,9%. Der Einfluss von Diclofenac auf den Gehalt an Glukose im arteriellen Blut ist nicht signifikant.

#### 4.2.2.2 Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>)

Der Gehalt an Sauerstoff zum Null-Minutenwert liegt bei 68,1 mmHg ± 12,2 mmHg. Nach Perfusionsbeginn beträgt der Sauerstoffgehalt in der 30. Minute dann 414,4 mmHg ± 134,8 mmHg und in der 60. Minute dann 423,4 mmHg ± 113,7 mmHg. Nach Diclofenacgabe fällt der Sauerstoffpartialdruck dann deutlich ab. So wird in der 90. Minute nur noch ein Wert von 289,9 mmHg ± 153,6 mmHg und in der 120. Minute ein Wert von 248,8 mmHg ± 116,1 mmHg gemessen. Ab der 150. Minute steigt der Sauerstoffverbrauch dann wieder an. Es ergibt sich in der 150. Minute ein Messwert von 317,7 mmHg ± 115,7 mmHg und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von 329,5 mmHg ± 125,5 mmHg.

In der Kontrollgruppe liegt der Null-Minutenwert für den Sauerstoffgehalt bei 51,0 mmHg ± 15,6 mmHg. Der Gehalt steigt dann bis zur 30. Minute auf einen Wert von 403,5 mmHg ± 205,0 mmHg und in der 60. Minute auf einen Wert von 428,3 mmHg ± 192,2 mmHg. In der 90. Minute liegt der Sauerstoffverbrauch bei 469,1 mmHg ± 150,1 mmHg und in der 120. Minute bei 470,1 mmHg ± 205,1 mmHg. Gegen Versuchsende sinkt hier der Sauerstoffverbrauch, so dass in der 150. Minute ein Messwert von 456,2 mmHg ± 199,9 mmHg und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von 411,8 mmHg ± 184,5 mmHg gemessen wird.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 37**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 22 (S. 160)**.

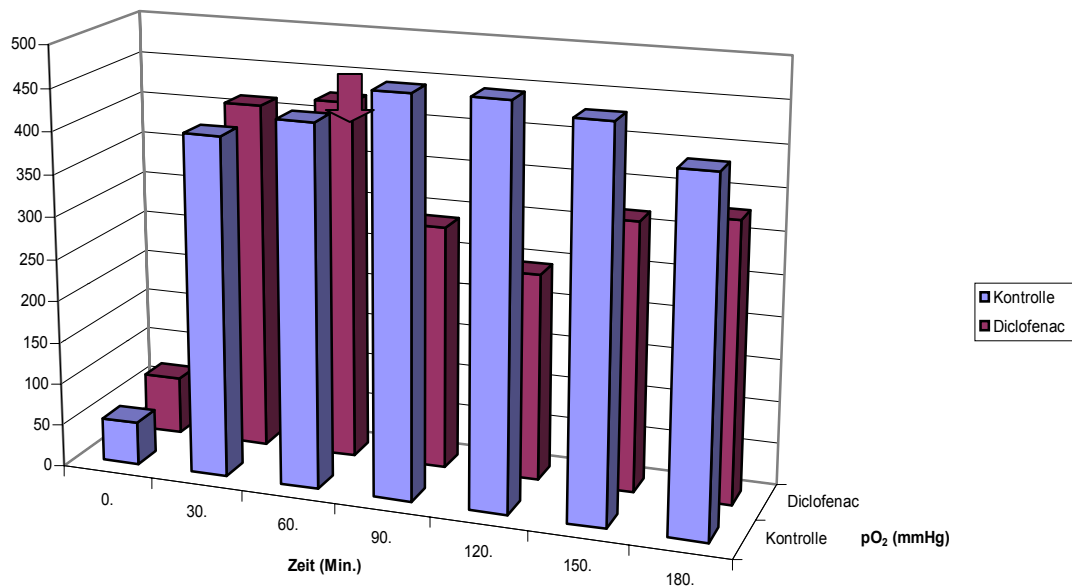


Abb. 17: Verlauf des Sauerstoffverbrauches (mm/Hg) in der Kontroll- und der Diclofenacgruppe 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Somit sinkt der Sauerstoffverbrauch nach Diclofenacgabe zwischen der 60. und der 90. Minute um 32%. In der Kontrollgruppe hingegen steigt der Sauerstoffverbrauch in diesem Zeitraum um 9%. Der Einfluss von Diclofenac ist nicht signifikant.