

### 4.3 Diclofenac bei zwei Laborschweinen im OP

#### 4.3.1 Klinisch-chemische und hämatologische Parameter

##### 4.3.1.1 Laktatkonzentration

Für Laktat ergibt sich hier in der 0. Minute ein Messwert von  $3,40 \text{ mmol/l} \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Laktatwert von  $4,35 \text{ mmol/l} \pm 0,02 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $6,38 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ . Für die 90. Minute steigt der Laktatgehalt dann weiter auf  $7,53 \text{ mmol/l} \pm 0,02 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute auf  $8,33 \text{ mmol/l} \pm 0,12 \text{ mmol/l}$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $8,40 \text{ mmol/l} \pm 0,16 \text{ mmol/l}$  und abschließend in der 180. Minute ein Wert von  $8,36 \text{ mmol/l} \pm 0,12 \text{ mmol/l}$ .

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 ab 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. 38** und **Tabelle 18** (S. 158).

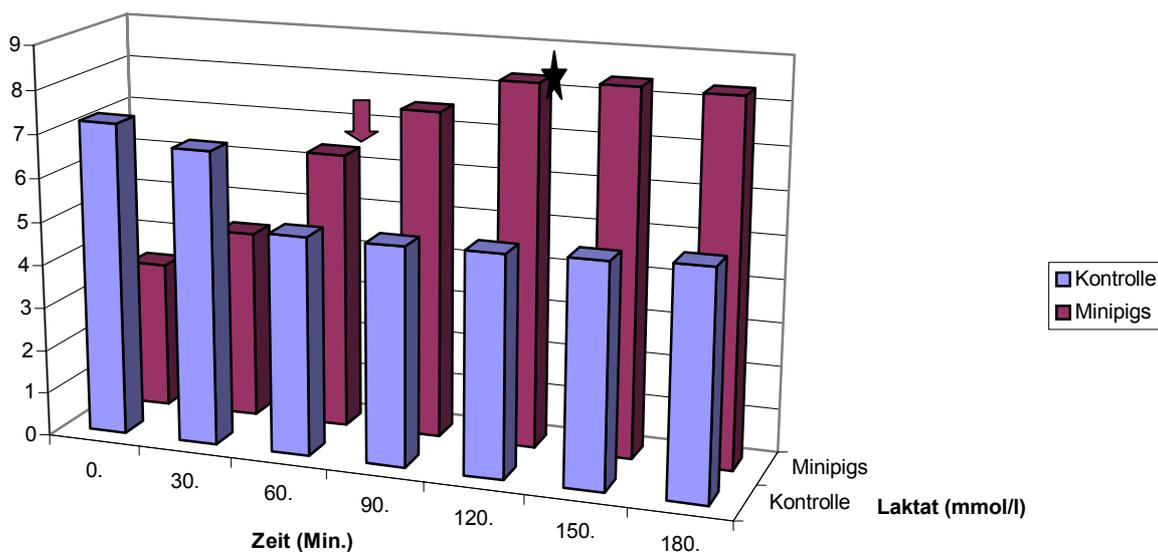


Abb. 1: Verlauf der Laktatkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons, Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Laktatkonzentration steigt in bei den Versuchen mit den Minipigs nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 6,38 mmol/l auf 7,53 mmol/l. Die Laktatkonzentration steigt somit bei Diclofenac um 15%, bei der Kontrolle dagegen fällt sie um 23%. Dies entspricht einer Zunahme der Laktatkonzentration unter Diclofenaceinfluss um effektiv 38%.

#### 4.3.1.2 pH

Es ergibt sich in der 0. Minute ein Messwert von  $7,43 \pm 0,14$ , in der 30. Minute ein Wert von  $7,40 \pm 0,14$  und in der 60. Minute ein Wert von  $7,39 \pm 0,13$ . In der 90. Minute liegt der pH bei  $7,28 \pm 0,28$  und in der 120. Minute bei  $7,23 \pm 0,35$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $7,20 \pm 0,35$  und abschließend in der 180. Minute ein Wert von  $7,19 \pm 0,07$ .

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  $7,38 \pm 0,03$ , 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 zeigt 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. 39** und **Tabelle 19 (S. 158)**.

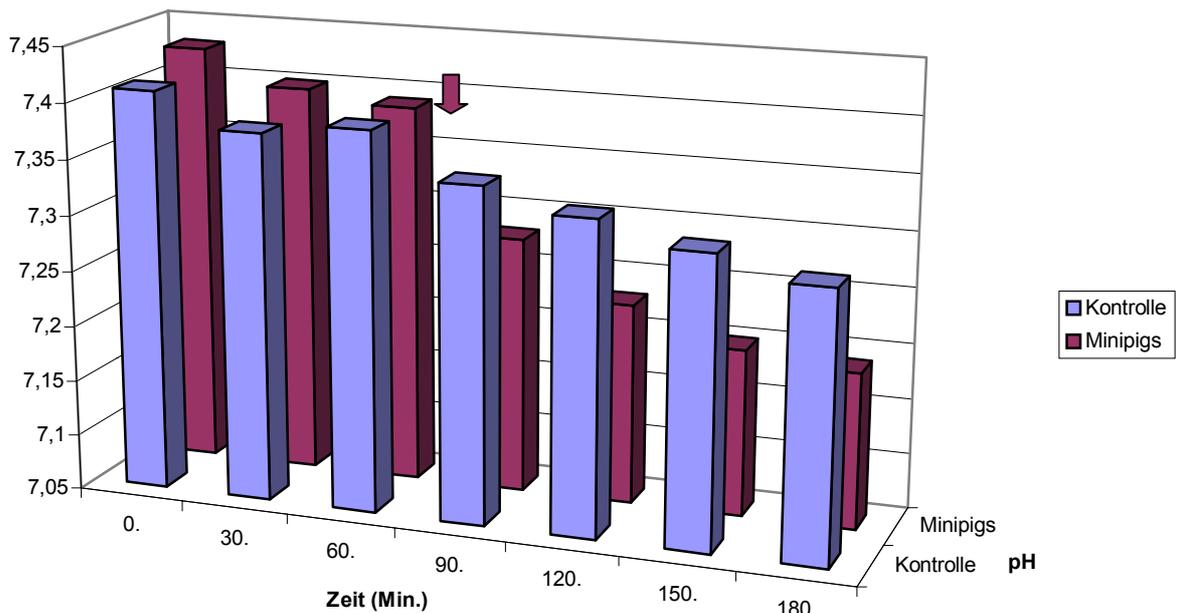


Abb. 2: Verlauf des pH in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der pH fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 7,39 auf 7,28. Somit fällt der pH unter Diclofenaceinfluss deutlicher als in der Kontrollgruppe. Bei Diclofenac liegt der Abfall des pH bei 1,5%, bei der Kontrolle nur bei 1%. Dies entspricht einer Zunahme des Säurecharakters unter Diclofenaceinfluss von effektiv 0,5%. Die pH-Absenkung ist signifikant.

#### 4.3.1.3 Bikarbonatkonzentration

Für Diclofenac ergibt sich in der 0. Minute ein Bikarbonatwert von  $24,95 \text{ mmol/l} \pm 1,42 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $25,45 \text{ mmol/l} \pm 0,64 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $22,00 \text{ mmol/l} \pm 0,28 \text{ mmol/l}$ . Nach Zugabe von Diclofenac in der 90. Minute fällt der Bikarbonatwert deutlich auf einen Wert von  $20,00 \text{ mmol/l} \pm 1,70 \text{ mmol/l}$ . Diese abfallende Tendenz zieht sich bis zum Ende des Versuches weiter hin, so dass in der 120. Minute der Wert bei  $20,50 \text{ mmol/l} \pm 1,27 \text{ mmol/l}$ , in der 150. Minute bei  $19,70 \text{ mmol/l} \pm 1,97 \text{ mmol/l}$  und in der 180. Minute bei  $19,00 \text{ mmol/l} \pm 1,97 \text{ mmol/l}$  liegt.

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 mmol/l, in der 60. Minute ein Wert von 19,14 mmol/l  $\pm$  1,88 mmol/l und in der 90. Minute ein Wert von 20,30 mmol/l  $\pm$  1,73 mmol/l gemessen wird. Auch in der 120. Minute ist ein leichter Anstieg mit einem Wert von 21,54 mmol/l  $\pm$  1,98 mmol/l zu verzeichnen, in der 150. Minute mit einem Wert von 22,12 mmol/l  $\pm$  1,87 mmol/l und einem Wert von 23,38 mmol/l  $\pm$  2,13mmol/l in der 180. Minute.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 40** und **Tabelle 20 (S. 159)**.

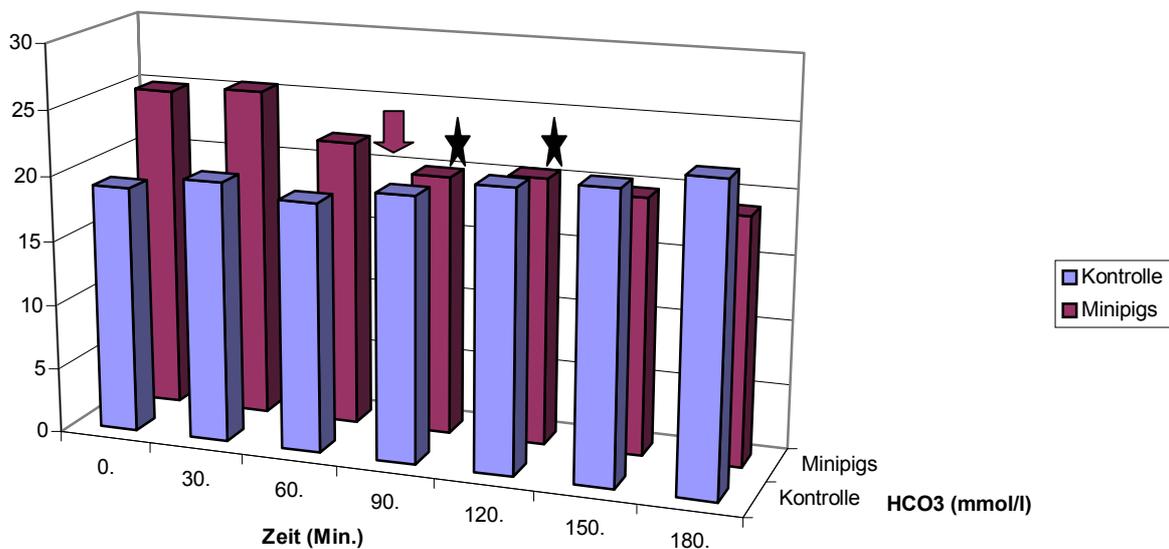


Abb. 3: Verlauf der Bikarbonatkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons; Stern = Substanzeinfluss signifikant).

Die Bikarbonatkonzentration fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 22,00 mmol/l auf 20,00 mmol/l und damit um 9%. Bei der Kontrolle steigt der Bikarbonatwert um 14%. Demzufolge liegt der Bikarbonatabfall insgesamt betrachtet bei Diclofenac 23%.

#### 4.3.1.4 Kaliumkonzentration

In der 0. Minute liegt der Messwert für Kalium vor Versuchsbeginn in der Diclofenacgruppe bei 4,45 mmol/l  $\pm$  0,21 mmol/l und steigt dann bis zur 30. Minute auf 4,50 mmol/l  $\pm$  0,14 mmol/l an. Dieser Anstieg setzt sich bis zum Ende des Versuches fort. So wird in der 60. Minute ein Wert von 5,15 mmol/l  $\pm$  0,07 mmol/l gemessen. In der 90. Minute ergibt sich ein

Wert von  $5,25 \text{ mmol/l} \pm 0,21 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute liegt der Kaliumwert bei  $5,30 \text{ mmol/l} \pm 0,14 \text{ mmol/l}$ , in der 150. Minute bei  $5,50 \text{ mmol/l} \pm 0,70 \text{ mmol/l}$  und als Abschlusswert in der 180. Minute bei  $5,25 \text{ mmol/l} \pm 0,35 \text{ mmol/l}$ .

Die Kaliumkonzentration (mmol/l) 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 steigt 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. 41** und **Tabelle 9 (S. 150)**.

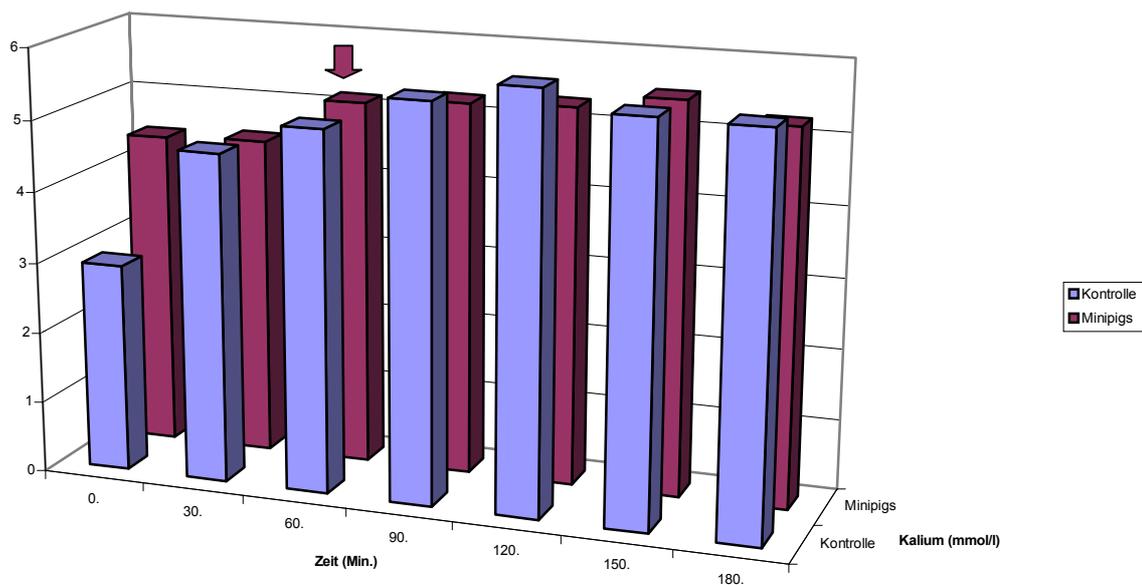


Abb. 4: Verlauf der Kaliumkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Die Kaliumkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $5,15 \text{ mmol/l}$  auf  $5,25 \text{ mmol/l}$  und damit um 2%. Bei der Kontrolle ergibt sich ein Kaliumanstieg von 20%. Dies bedeutet eine Gesamtzunahme des Kaliums gegenüber der Kontrolle von 18% unter Diclofenaceinfluss.

#### 4.3.1.5 Kalziumkonzentration

Es ergibt der Null-Minuten Messwert bei Diclofenac 2,65 mmol/l  $\pm$  0,01 mmol/l. Der Kalziumgehalt hat sich dann in der 30. Minute auf einen Wert von 1,24 mmol/l  $\pm$  0,23 mmol/l und in der 60. Minute auf einen Wert von 1,17 mmol/l  $\pm$  0,19 mmol/l eingependelt. In der 90. Minute ist der Kalziumgehalt dann auf 1,09 mmol/l  $\pm$  0,16 mmol/l angestiegen. Diese Tendenz setzt sich dann auch in der 120. Minute mit 1,09 mmol/l  $\pm$  0,18 mmol/l, in der 150. Minute mit einem Wert von 1,08 mmol/l  $\pm$  0,08 mmol/l und einem Schlusswert in der 180. Minute mit 1,09 mmol/l  $\pm$  0,11 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 mmol/l  $\pm$  0,21 mmol/l. Der Kalziumgehalt fällt dann bis zur 30. Minute auf 2,87 mmol/l  $\pm$  0,11 mmol/l, in der 60. Minute dann auf 2,77 mmol/l  $\pm$  0,09 mmol/l. Die abfallende Tendenz wird bis Versuchsende beibehalten. In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von 2,70 mmol/l  $\pm$  0,09 mmol/l, in der 120. Minute ein Wert von 2,61 mmol/l  $\pm$  0,09 mmol/l, in der 150. Minute ein Wert von 2,55 mmol/l  $\pm$  0,09 mmol/l und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von 2,44 mmol/l  $\pm$  0,13 mmol/l.

Ergebnisse siehe auch **Abb. 42** und **Tabelle 24 (S. 162)**.

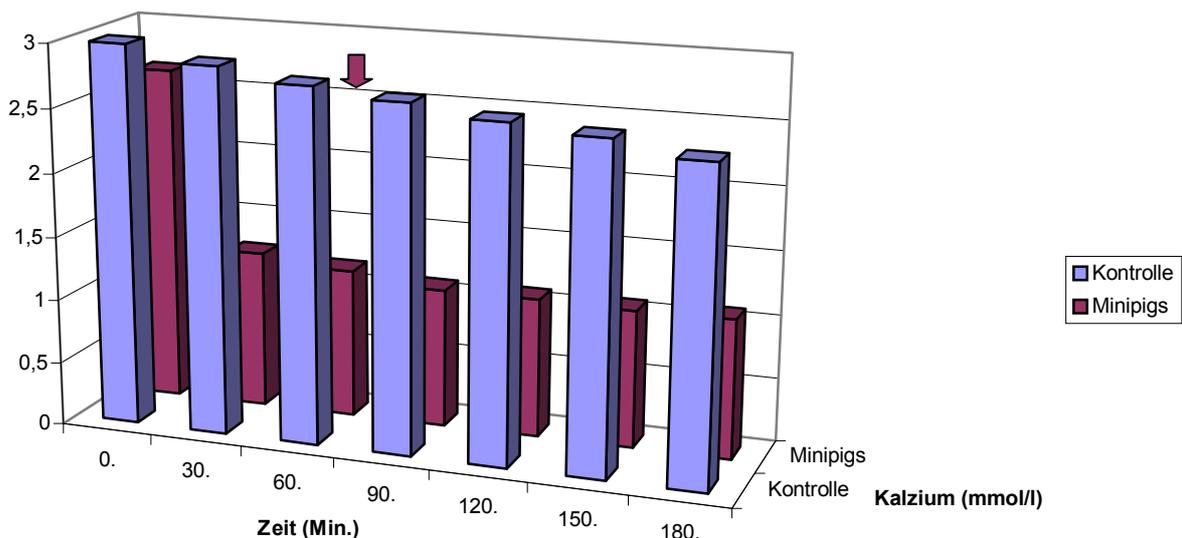


Abb. 5: Verlauf der Kalziumkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Kalziumgehalt nimmt nach Zugabe von Diclofenac zwischen der 60. und 90. Minute um 7% zu. In der Kontrollgruppe kommt es im gleichen Zeitraum zu einem Abfall des Kalziumgehaltes um 2,53%.

#### **4.3.1.6 Hämatokritkonzentration**

Der Null-Minutenwert liegt in der 0. Minute bei  $40\% \pm 1\%$  und fällt dann kontinuierlich bis zum Versuchsende ab. In der 30. Minute ergibt sich ein Wert von  $38\% \pm 4\%$ , in der 60. Minute ein Wert von  $37\% \pm 4\%$  und in der 90. Minute ein Wert von  $33\% \pm 3\%$ . Die Messung in der 120. Minute ergibt einen Hämatokritwert von  $31\% \pm 3\%$ , der dann in der 150. Minute auf einen Wert von  $30\% \pm 4\%$  abgefällt. Der Schlusswert in der 180. Minute liegt bei  $29\% \pm 4\%$ .

In der Kontrollgruppe liegt der Ausgangswert für den Hämatokrit mit  $39\% \pm 9\%$  etwas niedriger. Die Messung in der 30. Minute ergibt 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. 43** und **Tabelle 10 (S. 151)**.

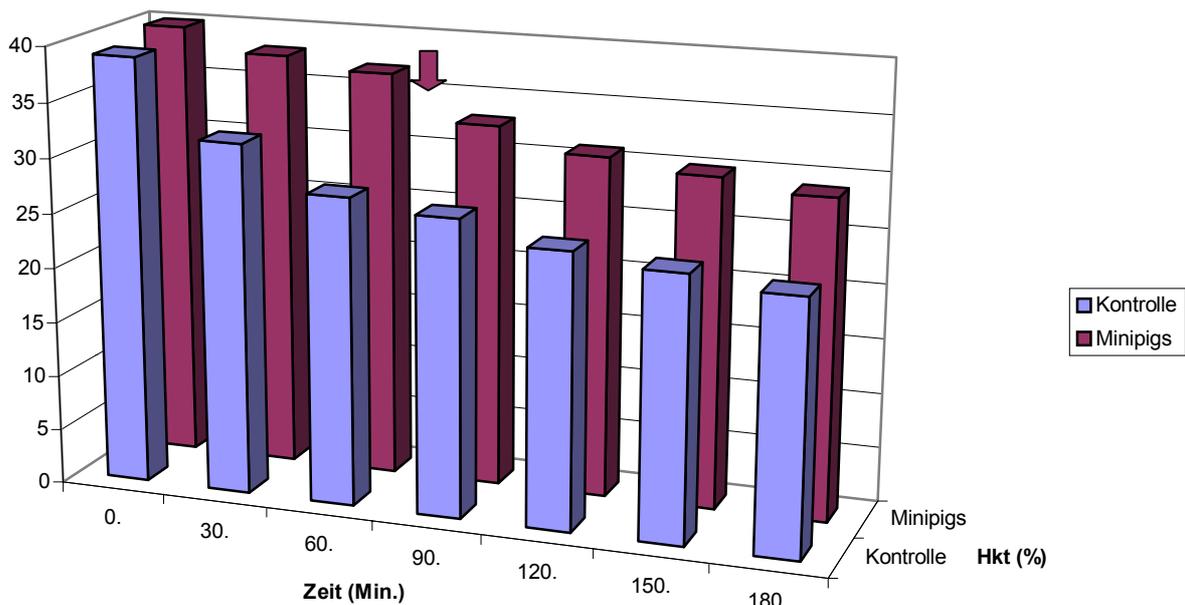


Abb. 6: Verlauf des Hämatokrit (%) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Hämatokrit nimmt nach Gabe von Diclofenac von der 60. bis zur 90. Minute von 37% auf 33% ab. Damit fällt der Hämatokrit in diesem Zeitraum unter Diclofenaceinfluss um 11%. In der Kontrollgruppe hingegen fällt der Hämatokrit in diesem Zeitraum um 4%. Ein signifikanter Einfluss von Diclofenac auf den Hämatokrit war nicht nachweisbar.

#### 4.3.1.7 Erythrozyten

Bei den mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen liegt der Erythrozytengehalt in der 0. Minute bei  $5,35 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,23 \cdot 10^6/\text{pl}$ , in der 30. Minute bei  $3,83 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,69 \cdot 10^6/\text{pl}$ , in der 60. Minute bei  $3,69 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,81 \cdot 10^6/\text{pl}$  und abschließend in der 90. Minute bei einem Messwert von  $3,68 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,59 \cdot 10^6/\text{pl}$ . In der 120. Minute liegt der Erythrozytengehalt bei  $3,74 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,62 \cdot 10^6/\text{pl}$  und in der 150. Minute bei  $3,87 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,67 \cdot 10^6/\text{pl}$ . Den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Erythrozytengehalt von  $3,88 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,80 \cdot 10^6/\text{pl}$ .

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  $5,48 \cdot 10^6/\text{pl} \pm 0,18 \cdot 10^6/\text{pl}$  und 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. 44**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 12 (S. 152)**.

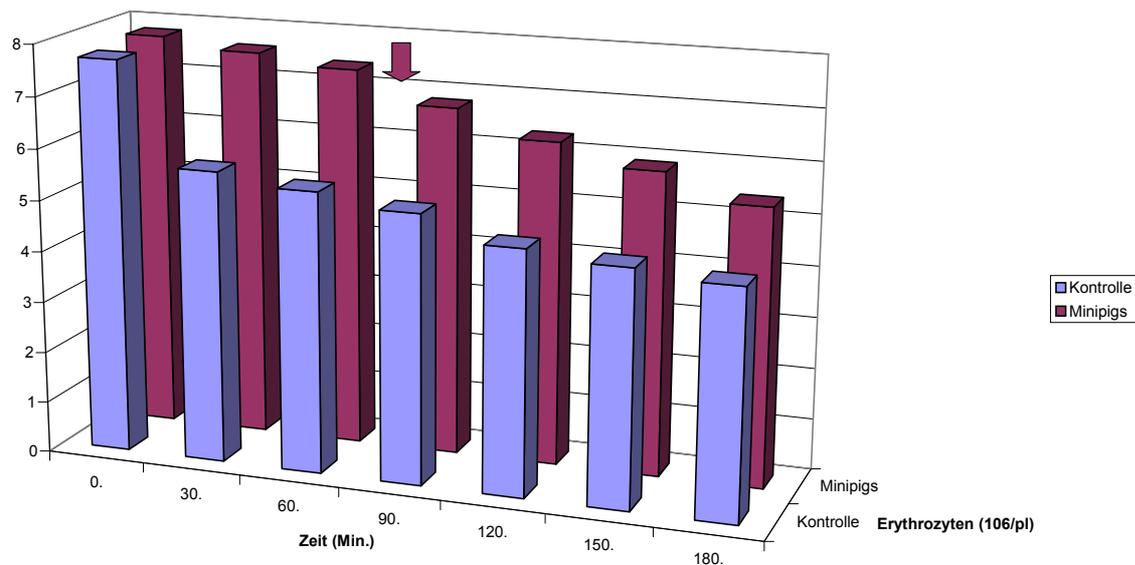


Abb. 7: Verlauf des Erythrozytengehaltes ( $10^6/\text{pl}$ ) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Gehalt an Erythrozyten sinkt damit in der Gruppe der Minipigversuche mit Diclofenaceinsatz im Zeitraum 60. bis 90. Minute um 0,28%. Der Abfall im gleichen Zeitraum in der Kontrollgruppe beträgt 4%.

#### 4.3.1.8 Hämoglobin

Bei der Messung in der 0. Minute ergibt sich in der Diclofenacgruppe ein Wert von  $8,10 \text{ g/dl} \pm 0,56 \text{ g/dl}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $5,75 \text{ g/dl} \pm 0,78 \text{ g/dl}$ . In der 60. Minute zeigt sich ein Wert von  $5,50 \text{ g/dl} \pm 0,99 \text{ g/dl}$  und abschließend in der 90. Minute ein Wert von  $5,60 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$ . In der 120. Minute ergibt sich ein Hämoglobinwert von  $5,70 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$ , in der 150. Minute ein Wert von  $5,80 \text{ g/dl} \pm 0,85 \text{ g/dl}$ , den Schlusswert bildet in der 180. Minute ein Wert von  $5,85 \text{ g/dl} \pm 0,92 \text{ g/dl}$ .

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. 45**, die Tabellen siehe Anhang **Tabelle 13 (S. 153)**.

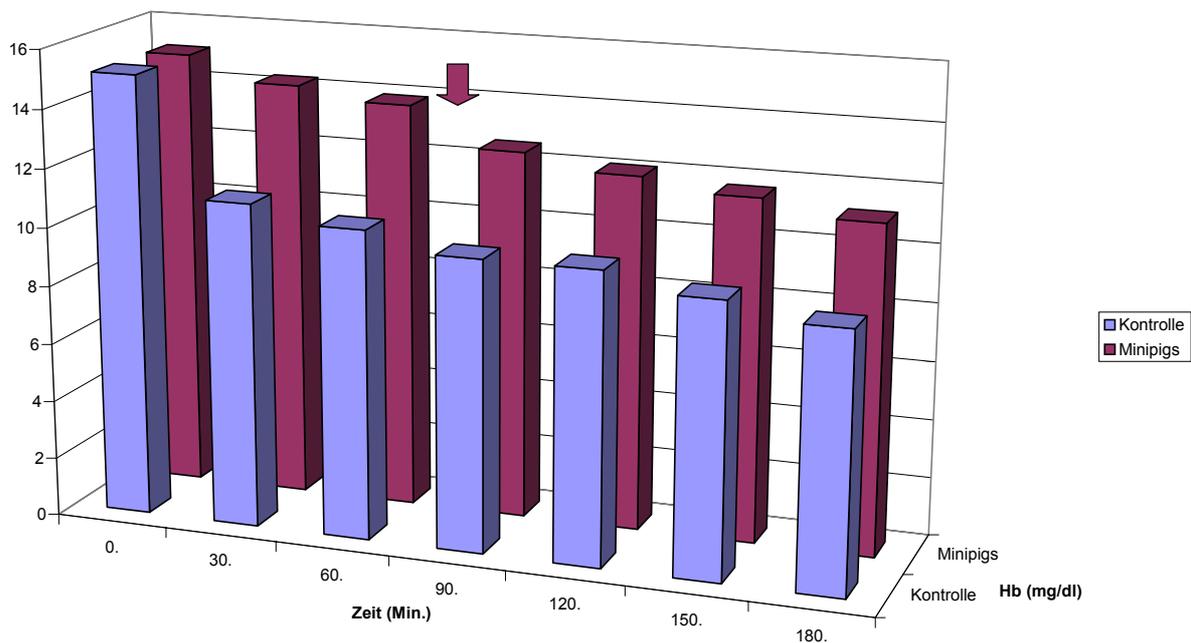


Abb. 8: Verlauf der Hämoglobinkonzentration (mg/dl) in der Kontroll- und in den Versuchen mit den Minipigs im OP mit Diclofenaceinsatz 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Die Hämoglobinkonzentration sinkt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute um 2%, in der Kontrollgruppe sinkt die Hämoglobinkonzentration im gleichen Zeitraum um 6%.

#### 4.3.1.9 Base Excess

Hier ergibt sich in der 0. Minute bei der Diclofenacgruppe ein Messwert von  $4,15 \text{ mmol/l} \pm 0,49 \text{ mmol/l}$ , in der 30. Minute ein Wert von  $6,40 \text{ mmol/l} \pm 0,84 \text{ mmol/l}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $3,15 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ . In der 90. Minute ist der Base Excess dann

deutlich auf einen Wert von  $-1,45 \text{ mmol/l} \pm 5,44 \text{ mmol/l}$  und in der 120. Minute auf  $-1,25 \text{ mmol/l} \pm 5,45 \text{ mmol/l}$  abgefallen. Der deutliche Abfall setzt sich bis zum Ende des Versuches fort und beträgt in der 150. Minute  $-1,55 \text{ mmol/l} \pm 5,30 \text{ mmol/l}$  und abschließend in der 180. Minute  $-4,50 \text{ mmol/l} \pm 3,11 \text{ mmol/l}$ .

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. 46** und **Tabelle 21 (S. 159)**.

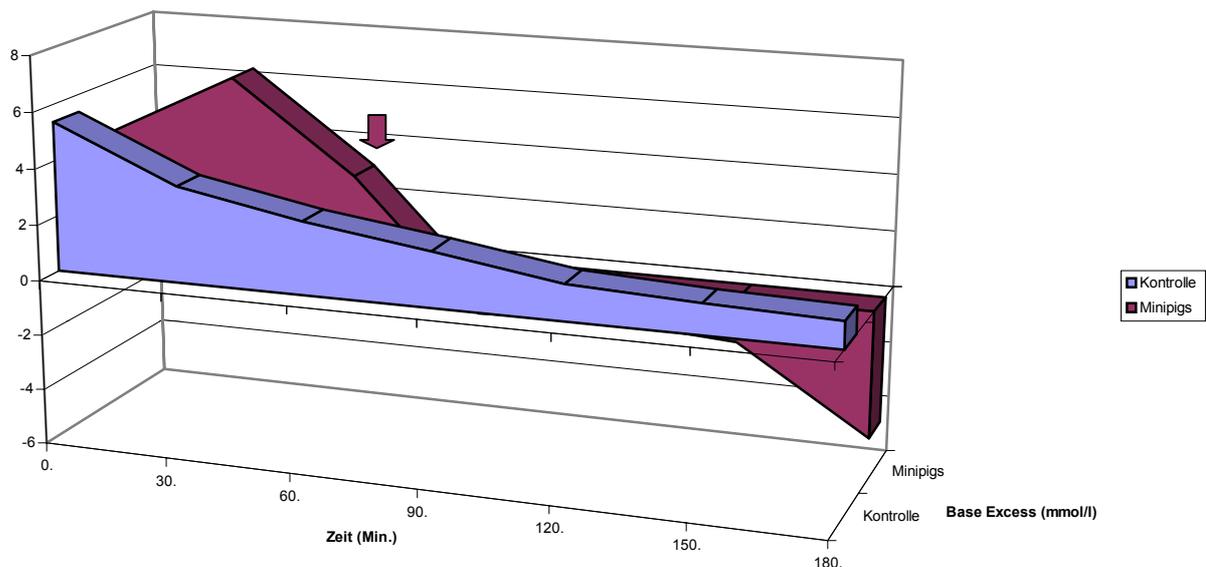


Abb. 9: Verlauf des Base Excess (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Base Excess fällt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $3,15 \text{ mmol/l}$  auf  $-1,45 \text{ mmol/l}$  und damit effektiv um 32%. Der Base Excess sinkt bei der Kontrolle um 24%. Der Base Excess sinkt somit unter Diclofenac um 8% stärker.

#### 4.3.1.10 AST Konzentration

Der AST-Wert bei Diclofenacanwendung liegt in der 0. Minute bei  $10 \text{ U/l} \pm 11 \text{ U/l}$ , in der 30. Minute bei  $45 \text{ U/l} \pm 24 \text{ U/l}$  und in der 60. Minute bei  $80 \text{ U/l} \pm 44 \text{ U/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $111 \text{ U/l} \pm 72 \text{ U/l}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $136 \text{ U/l} \pm 95 \text{ U/l}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von  $155 \text{ U/l} \pm 106 \text{ U/l}$  und als Abschlusswert in der 180. Minute ein Wert von  $170 \text{ U/l} \pm 122 \text{ U/l}$ .

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

Ergebnisse siehe auch **Abb. 47** und **Tabelle 6 (S. 148)**.

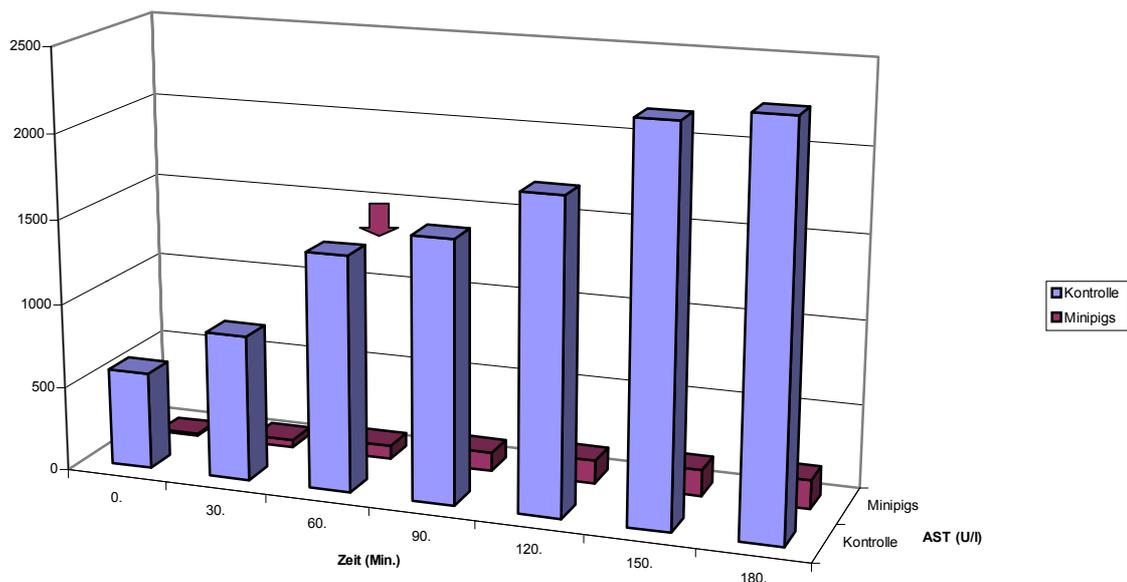


Abb. 10: Verlauf der AST-Konzentration (U/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

AST steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von  $80 \text{ U/l}$  auf  $111 \text{ U/l}$  und damit um 28%. Bei der Kontrolle steigt AST nur um 10% an. Dies entspricht einer Zunahme unter Diclofenaceinfluss von 18% gegenüber der Kontrolle.

#### 4.3.1.11 ALT Konzentration

Bei Diclofenac liegt der ALT-Wert in der 0. Minute bei  $14 \text{ U/l} \pm 1 \text{ U/l}$ , in der 30. Minute bei  $10 \text{ U/l} \pm 0 \text{ U/l}$  und in der 60. Minute bei  $10 \text{ U/l} \pm 4 \text{ U/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein ALT-Wert von  $10 \text{ U/l} \pm 8 \text{ U/l}$  und abschließend in der 120. Minute ein Wert von  $10 \text{ U/l} \pm 6 \text{ U/l}$ . In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von  $10 \text{ U/l} \pm 5 \text{ U/l}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $11 \text{ U/l} \pm 3 \text{ U/l}$ .

In der 0. Minute ergibt sich bei der Kontrollgruppe ein ALT Wert von  $50 \text{ U/l} \pm 16 \text{ U/l}$ , in 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. 48** und **Tabelle 7 (S. 149)**.

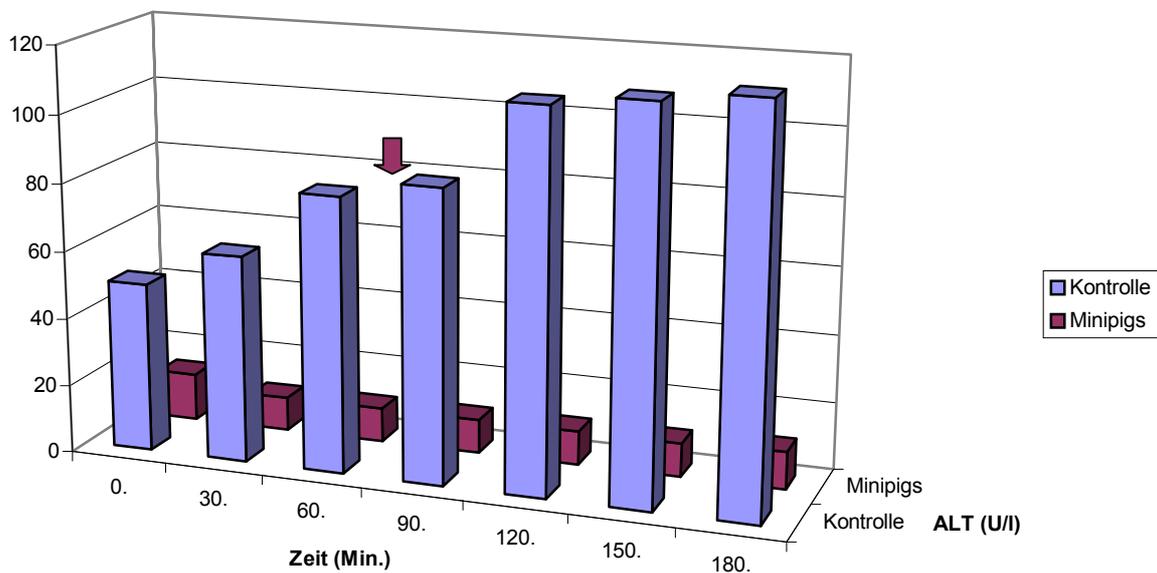


Abb. 11: Verlauf der ALT-Konzentration (U/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

ALT verändert sich bei den Minipigversuchen nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute nicht. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg 6%.

#### 4.3.1.12 Kreatinin

Bei Diclofenac liegt der Ausgangswert (0. Minute) des Kreatininwertes bei  $1,35 \text{ mmol/l} \pm 0,35 \text{ mmol/l}$ . In der 30. Minute beträgt der Kreatininwert  $0,25 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ , in der 60. Minute dann  $0,20 \text{ mmol/l} \pm 0,01 \text{ mmol/l}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Wert von  $0,30 \text{ mmol/l} \pm 0,01 \text{ mmol/l}$ . Die Messung in der 120. Minute ergibt einen Wert von  $0,25 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Messwert von  $0,25 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$  und als letzter Wert in der 180. Minute ein Wert von  $0,25 \text{ mmol/l} \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ .

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 zeigt 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. 49** und **Tabelle 14 (S. 154)**.

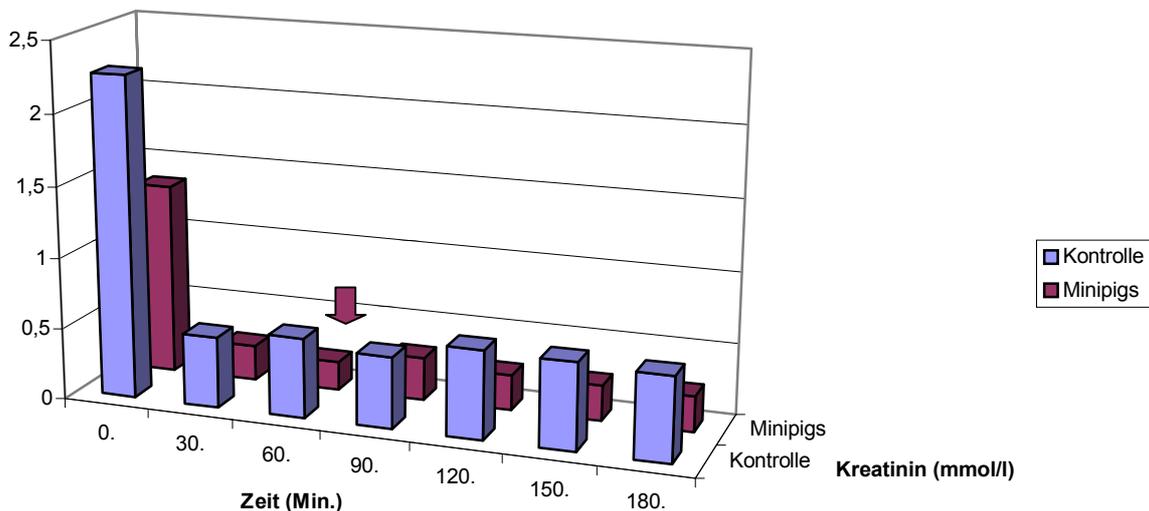


Abb. 12: Verlauf der Kreatininkonzentration (mmol/l) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Die Kreatininkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 0,20 mmol/l auf 0,30 mmol/l. Damit handelt es sich bei Diclofenac um eine Zunahme von 33%. In der Kontrollgruppe hingegen nimmt der Gehalt an Kreatinin in diesem Zeitraum um 11% ab.

#### 4.3.1.13 Bilirubin

Bei Diclofenac liegt der Bilirubinwert in der 0. Minute bei 0,15 mg/dl  $\pm$  0,07 mg/dl, in der 30. Minute bei 0,15 mg/dl  $\pm$  0,07 mg/dl und in der 60. Minute bei 0,10 mg/dl  $\pm$  0,01 mg/dl. In der 90. Minute ergibt sich ein Bilirubinwert von 0,15 mg/dl  $\pm$  0,08 mg/dl und in der 120. Minute ein Wert von 0,15 mg/dl  $\pm$  0,08 mg/dl. In der 150. Minute ergibt sich ein Wert von 0,10 mg/dl  $\pm$  0,01 mg/dl und in der 180. Minute ein Wert von 0,10 mg/dl  $\pm$  0,01 mg/dl.

In der 0. Minute zeigt 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 und 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. 50** und **Tabelle 15** (S. 155).

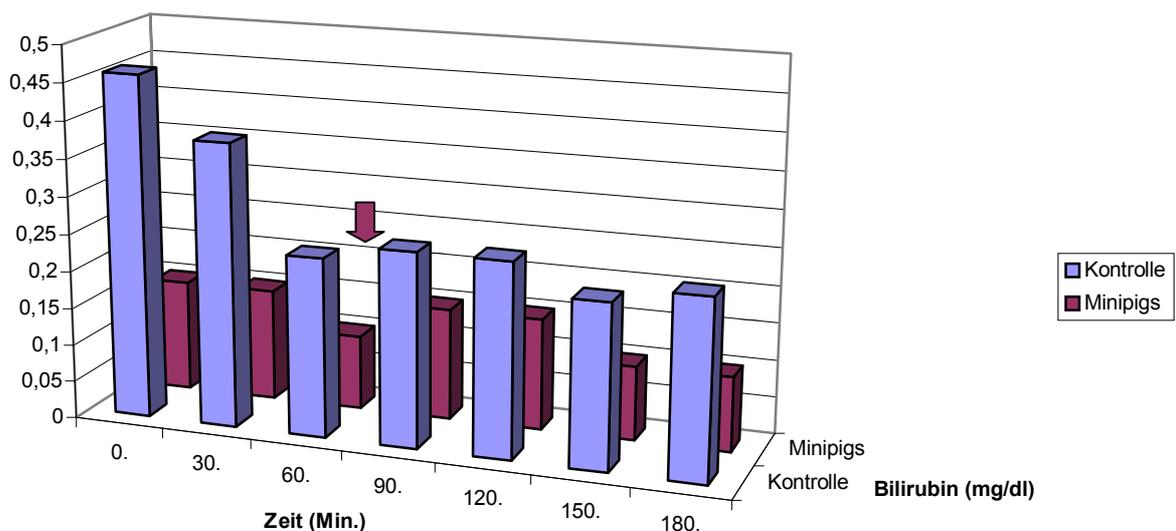


Abb. 13: Verlauf der Bilirubinkonzentration (mg/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Die Bilirubinkonzentration steigt nach Gabe von Diclofenac zwischen der 60. und der 90. Minute von 0,10 mg/dl auf 0,15 mg/dl und damit effektiv um 33%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg im gleichen Zeitraum nur 8%.

#### **4.3.1.14 Albumin**

Bei Diclofenac liegt der Albuminwert in der 0. Minute bei 3,15 g/dl  $\pm$  0,49 g/dl, in der 30. Minute bei 2,30 g/dl  $\pm$  0,28 g/dl und in der 60. Minute bei 2,32 g/dl  $\pm$  0,28 g/dl. In der 90. Minute steigt der Albumingehalt deutlich auf 3,90 g/dl  $\pm$  0,21 g/dl an. Diese steigende Tendenz setzt sich bis zum Versuchsende fort. So ergibt sich in der 120. Minute ein Wert von 4,20 g/dl  $\pm$  0,28 g/dl, in der 150. Minute ein Wert von 4,60 g/dl  $\pm$  0,35 g/dl und in der 180. Minute ein Wert von 4,92 g/dl  $\pm$  0,35 g/dl.

In der 0. Minute liegt der Albumingehalt in der Kontrollgruppe bei 4,50 g/dl  $\pm$  0,07 g/dl, fällt dann bis zur 30. Minute auf einen Wert von 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 ergibt 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. 51** und **Tabelle 16 (S. 156)**

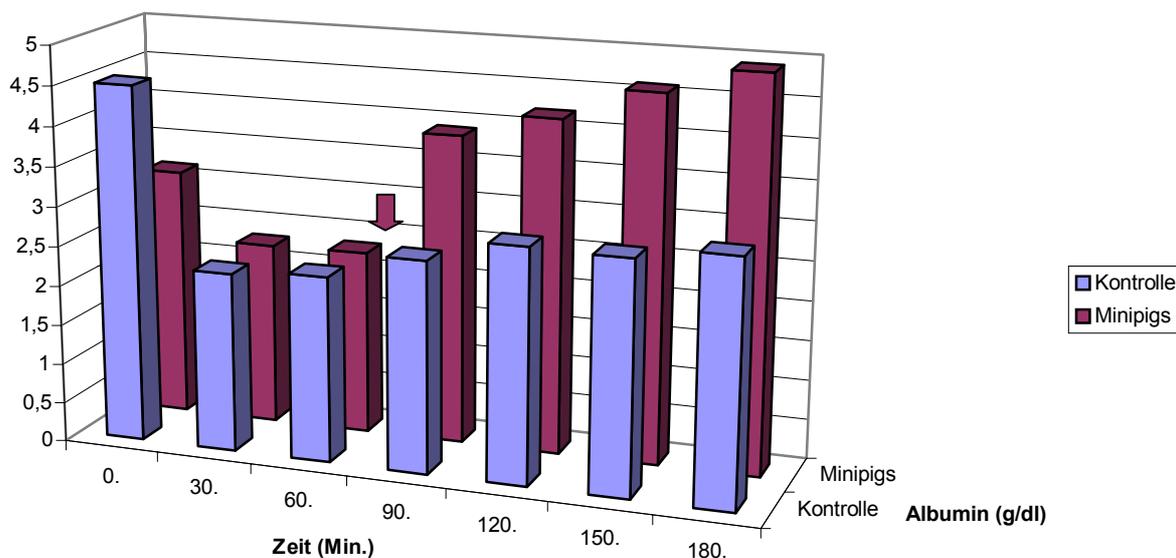


Abb. 14: Verlauf der Albuminkonzentration (g/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Diclofenac führt zwischen der 60. bis zur 90. Minute zu einem Anstieg des Albumingehaltes von 41%. In der Kontrollgruppe beträgt der Anstieg im gleichen Zeitraum bei 12%.

#### 4.3.1.15 Protein

Bei Diclofenac liegt der Proteinwert in der 0. Minute bei  $6,15 \text{ g/dl} \pm 0,35 \text{ g/dl}$ , in der 30. Minute bei  $3,60 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$  und in der 60. Minute bei  $3,45 \text{ g/dl} \pm 0,78 \text{ g/dl}$ . In der 90. Minute ergibt sich ein Proteinwert von  $3,45 \text{ g/dl} \pm 0,64 \text{ g/dl}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $3,40 \text{ g/dl} \pm 0,71 \text{ g/dl}$ . In der 150. Minute zeigt sich ein Wert von  $3,50 \text{ g/dl} \pm 0,84 \text{ g/dl}$  und in der 180. Minute ein Wert von  $3,60 \text{ g/dl} \pm 0,85 \text{ g/dl}$ .

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  $2,31 \text{ g/dl} \pm 0,58 \text{ g/dl}$ , 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 ergibt 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. 52** und **Tabelle 17 (S. 157)**.

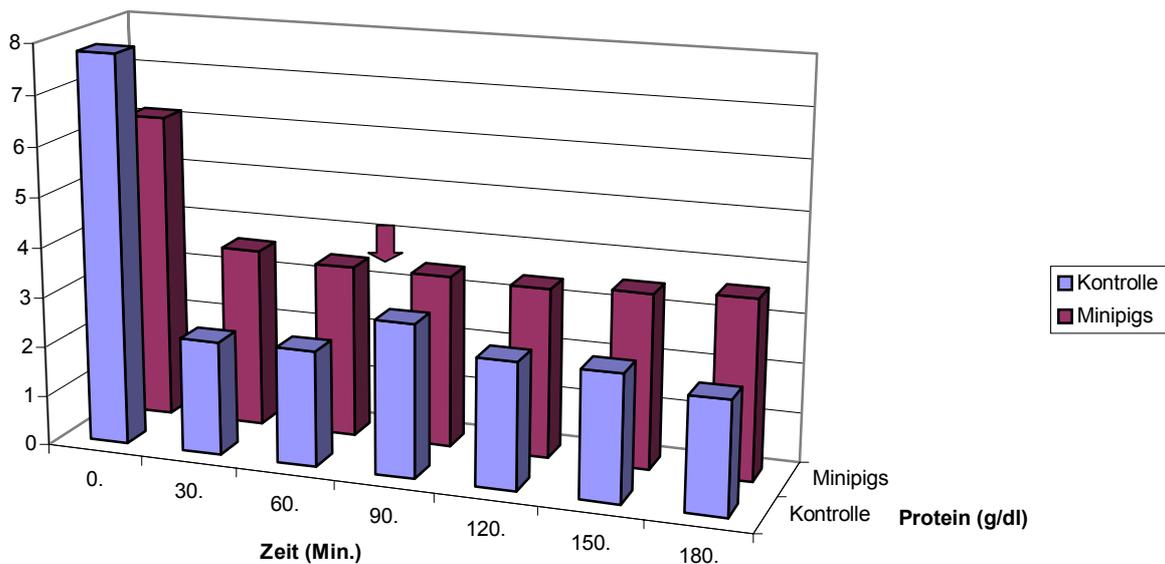


Abb. 15: Verlauf der Proteinkonzentration (g/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Der Proteingehalt verändert sich zwischen der 60. und der 90. Minute, also nach Gabe von Diclofenac, nicht. In der Kontrollgruppe hingegen kommt es zu einem Anstieg des Proteingehaltes von 25%.

## 4.3.2 Stoffwechselfparameter

### 4.3.2.1 Glukosegehalt im arteriellen Blut

Die Begutachtung des Glukosegehaltes im arteriellen Blut ergibt in der Diclofenacgruppe beim Null-Minutenwert  $150,0 \text{ mg/dl} \pm 36,7 \text{ mg/dl}$ . Der Glukosegehalt nimmt dann stetig zu. So ergibt sich in der 30. Minute ein Wert von  $292,0 \text{ mg/dl} \pm 47,4 \text{ mg/dl}$  und in der 60. Minute ein Wert von  $352,0 \text{ mg/dl} \pm 52,3 \text{ mg/dl}$ . Nach Diclofenacgabe steigt der Glukosegehalt weiter merklich an. So wird in der 90. Minute ein Gehalt von  $370,0 \text{ mg/dl} \pm 22,6 \text{ mg/dl}$  und in der 120. Minute ein Glukosegehalt von  $385,0 \text{ mg/dl} \pm 6,4 \text{ mg/dl}$  gemessen. In der 150. Minute wird ein Gehalt von  $383,0 \text{ mg/dl} \pm 1,4 \text{ mg/dl}$  und in der 180. Minute dann ein Glukoseendgehalt von  $381,0 \text{ mg/dl} \pm 15,6 \text{ mg/dl}$  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. 53** und **Tabelle 23 (S. 161)**.

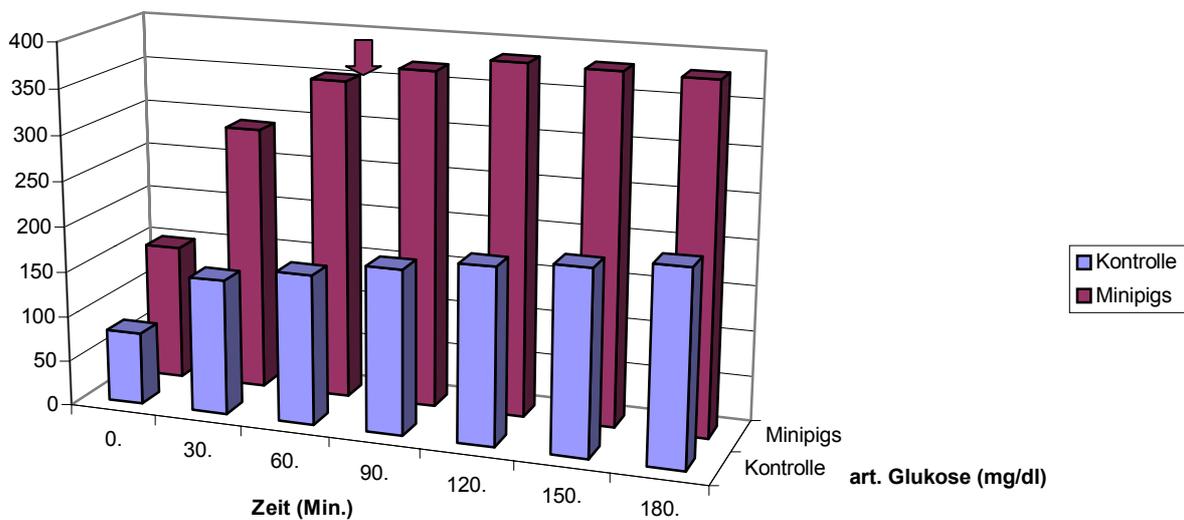


Abb. 16: Verlauf des Glukosegehaltes im arteriellen Blut (mg/dl) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Damit steigt der arterielle Glukosegehalt nach Zugabe von Diclofenac zwischen der 60. und 90. Minute um 5%. In der Kontrollgruppe hingegen beträgt die Steigerung im gleichen Zeitraum 9%.

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

Der Gehalt an Sauerstoff zum Null-Minutenwert liegt bei  $135,0 \text{ mmHg} \pm 20,6 \text{ mmHg}$ . Nach Perfusionsbeginn beträgt der Sauerstoffgehalt in der 30. Minute dann  $491,5 \text{ mmHg} \pm 153,7 \text{ mmHg}$  und in der 60. Minute dann  $491,5 \text{ mmHg} \pm 210,4 \text{ mmHg}$ . Nach Diclofenacgabe fällt der Sauerstoffpartialdruck dann deutlich ab. So wird in der 90. Minute nur noch ein Wert von  $383,3 \text{ mmHg} \pm 286,8 \text{ mmHg}$  und in der 120. Minute ein Wert von  $235,2 \text{ mmHg} \pm 137,5$

mmHg gemessen. Ab der 150. Minute steigt der Sauerstoffverbrauch dann wieder an. Es ergibt sich in der 150. Minute ein Messwert von  $363,8 \text{ mmHg} \pm 24,7 \text{ mmHg}$  und als Schlusswert in der 180. Minute ein Wert von  $383,3 \text{ mmHg} \pm 164,4 \text{ mmHg}$ .

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

Ergebnisse siehe auch **Abb. 54** und **Tabelle 22 (S. 160)**.

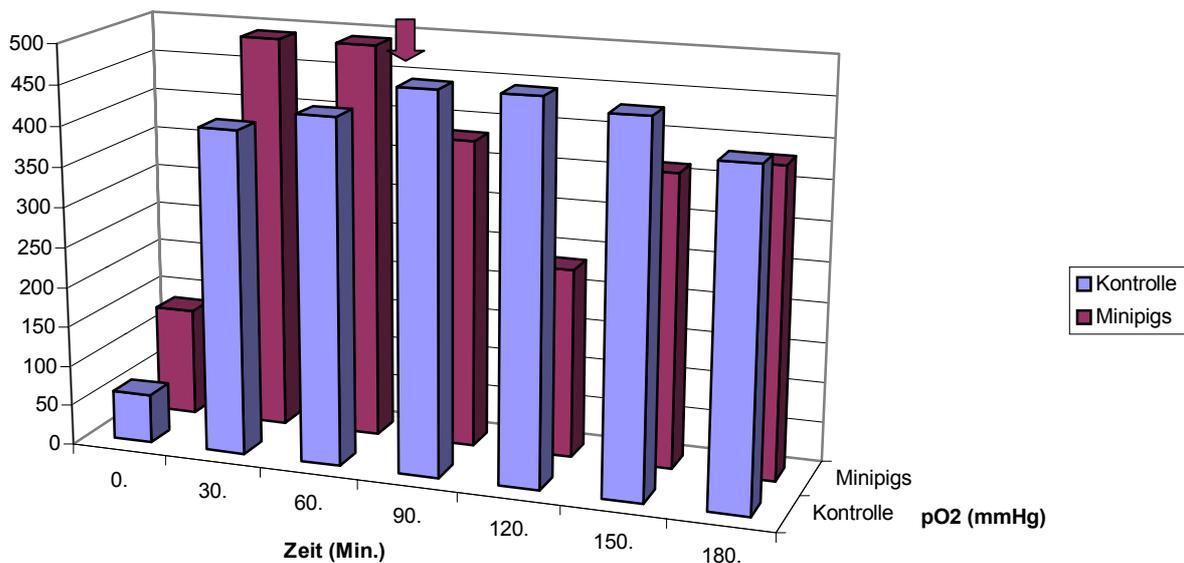


Abb. 17: Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes (mmHg) in der Kontrollgruppe und zwei mit Minipigs im OP durchgeführten Diclofenacversuchen 0, 30, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten nach Perfusionsbeginn (Pfeil = Gabe des Pharmakons).

Somit sinkt der Sauerstoffverbrauch nach Diclofenacgabe zwischen der 60. und der 90. Minute um 22%. In der Kontrollgruppe hingegen steigt der Sauerstoffverbrauch in diesem Zeitraum um 9%.