

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer**

**Untersuchung der postoperativen Wirkdauer und Analgesie bei
handchirurgischen Eingriffen in axillärer Plexusanästhesie –
Ropivacain im Vergleich zu Prilocain und Bupivacain**

Inaugural – Dissertation

**zur
Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg**

**vorgelegt von
Pamela Stieber
aus Karbach**

Würzburg, Mai 2008

Referent: Prof. Dr. N. Roewer

Koreferent: PD Dr. U. Schwemmer

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 3. September 2008

Die Promovendin ist Ärztin

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation „Untersuchung der postoperativen Analgesie bei handchirurgischen Eingriffen in axillärer Plexusanästhesie – Ropivacain im Vergleich zu Prilocain und Bupivacain“ selbständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder vollständig noch teilweise, schon einmal einer anderen Fakultät vorgelegt worden ist, mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben.

Ich habe früher keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht, mir wurde auch kein akademischer Grad entzogen. Gegen mich wurde weder ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren, noch ein Disziplinarverfahren eingeleitet.

Karbach, den

Unterschrift
(Vor- und Zuname)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Geschichtliches	1
1.2	Eigenschaften der Lokalanästhetika	2
1.2.1	Chemische Struktur	2
1.2.2	Physikalische Größen	4
1.2.3	Die Aminoamide Prilocain, Bupivacain und Ropivacain	5
1.3	Ziel der Arbeit	7
2.	Material und Methoden	9
2.1	Die Anästhesie des Plexus brachialis	9
2.1.1	Anatomie	9
2.1.2	Möglichkeiten der Blockade des Plexus brachialis	10
2.1.2.1	Die Plexus axillaris Blockade	11
2.2	Das Patientenkollektiv	12
2.3	Der Untersuchungsablauf	13
2.4	Bewertungskriterien	16
2.5	Statistik	19
3.	Ergebnisse	20
3.1	Vergleich der Gruppen	20
3.2	Intraoperativer Analgetikaverbrauch und Sedation	21
3.3	Intraoperative Kreislaufparameter und Sauerstoffsättigung	22
3.4	Intraoperative Veränderung der motorischen Blockade	22
3.5	Wirkungsdauer der sensiblen Blockade	23
3.5.1	Anästhesiedauer	23
3.5.2	Analgesiedauer	25
3.6	Dauer der motorischen Blockade	26
3.7	Rückkehr des Temperaturempfindens	28
3.8	Schmerzstärke bei Plexusende	29
3.9	Analgetikaverbrauch	30
4.	Diskussion	32
4.1	Anästhesiedauer, Analgesiedauer und Dauer der motorischen Blockade	33

4.2	Analgetikaverbrauch und Dauer der Schmerzmittelfreiheit	37
4.3	Toxizität	39
4.4	Schlussfolgerung	41
5.	Zusammenfassung	43
6.	Literaturverzeichnis	45
7.	Glossar	49

1. Einleitung

1.1 Geschichtliches

Schon seit Jahrtausenden versuchen Menschen die Kontrolle über den Schmerz zu erlangen, sei es durch Betäubung der ganzen Person, oder durch eine nur auf lokale Regionen beschränkte Anästhesie.

Bereits im 1. Jahrhundert nach Christus erwähnt der römische Enzyklopädist *Gaius Plinius Secundus der Ältere* den „Stein von Memphis“, einen bunten, fettig glänzenden Kiesel, der in geriebenem und in Essig aufgelöstem Zustand seine lokalanästhetische Wirkung entfaltet und in verschiedener Zubereitung in den medizinischen Schriften bis in das 17. Jahrhundert hinein immer wieder auftaucht (1). Doch erst mit der Einführung des Kokains durch *Karl Koller* im Jahre 1884 in Wien zur Betäubung der Hornhaut bei Augenoperationen trat die Regional- und Lokalanästhesie weltweit ihren Siegeszug an (2-4).

Mit der zunehmenden Anwendung von Kokain traten die dieser Substanz zuzuordnenden Nebenwirkungen immer mehr in den Vordergrund. In der Folge wurde sowohl von ärztlicher wie auch von pharmazeutischer Seite nach sinnvollen chemischen Alternativen gesucht (5-7).

Ende des 19. Jahrhunderts kam Procain, das von *Einhorn* entwickelt worden war, als erstes synthetisch hergestelltes Lokalanästhetikum auf den Markt.

Hauptvorteil dieser Substanz war die deutlich geringere Toxizität im Vergleich zu Kokain. Allerdings hatte auch diese Substanz noch erhebliche Schwächen.

Sie war thermolabil und ihre Wirkdauer mit 30 Minuten relativ kurz. Aufgrund der Esterbindung verfügte sie zusätzlich über eine hohe allergene Potenz.

Trotzdem stellte Procain die Grundsubstanz der Esterlokanästhetika dar, von denen in der Folgezeit unterschiedliche Varianten synthetisiert wurden (7).

1930 kam mit Tetracain ein weiteres, neues Esterlokanästhetikum in den klinischen Gebrauch, das im Vergleich zu Procain wesentlich länger wirkte und daher vor allem im Bereich der Spinal-, Epidural- und Oberflächenanästhesien zunehmend verwendet wurde (6,7).

Die klinische Einführung des ersten Lokalanästhetikums vom Säureamidtyp im Jahr 1947, das von *Löfgren* synthetisierten Lidocain, war ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der Lokalanästhetika.

Im Gegensatz zu den bis dahin entwickelten Lokalanästhetika der Aminoester-Gruppe zeichnete sich die neue Substanzgruppe der Säureamide durch eine deutlich verlängerte Wirkdauer, große chemische Stabilität und ein relativ geringes allergisches Potential aus (8).

In der weiteren Folge wurde im Jahr 1960 das Prilocain und im Jahr 1972 das langwirkende Etidocain eingeführt. Diese drei Substanzen, sowie die später entwickelten ersten Vertreter der Pipecoloxylidlokanästhetika Mepivacain und Bupivacain sowie das 1996 zugelassene Ropivacain, veränderten aufgrund ihrer guten Verträglichkeit und ihres langanhaltenden Effektes die klinischen Einsatzmöglichkeiten der Lokalanästhetika (6,7,9).

1.2 Eigenschaften der Lokalanästhetika

1.2.1 Chemische Struktur

Sowohl die Aminoester wie auch die Aminoamide setzen sich aus vier Strukturgruppen zusammen, einer aromatischen Gruppe, der Ester- bzw. Amidbrücke, einer Kohlenstoffgruppe und einer Aminogruppe.

Bei den meisten Lokalanästhetika besitzt die aromatische Gruppe Ringstruktur. Lipidlöslichkeit, pK_a und Stabilität des Moleküls können durch Substitutionen am aromatischen Ring verändert werden.

Auch die sich anschließende Ester- bzw. Amidbrücke, über die der aromatische Ring mit der Aminogruppe verbunden wird, ist für die Stabilität verantwortlich.

Die Amidbrücke ist dabei wesentlich resistenter gegenüber hydrolytischer Spaltung als die Esterbindung der Aminoester.

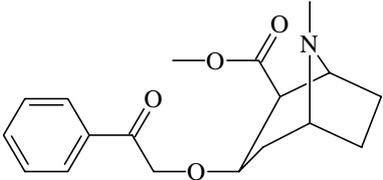
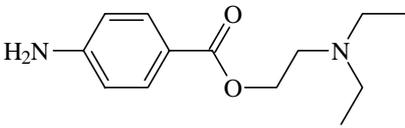
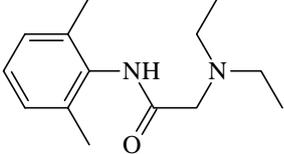
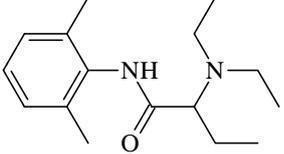
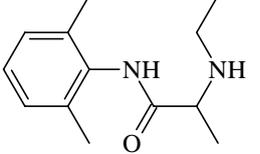
Während die Aminoester vorwiegend im Plasma durch das Enzym Pseudocholinesterase hydrolytisch gespalten werden und somit einer schnellen Metabolisierung unterliegen, erfolgt der Abbau aller gebräuchlichen Aminoamide, mit Ausnahme des Prilocains, fast ausschließlich in der Leber. Dabei werden die Aminoamide in der Leber in mehreren Teilschritten durch Hydroxylierung des aromatischen Ringes abgebaut. Ihre Elimination ist in erster Linie von der Leberdurchblutung abhängig, Leberfunktionsstörungen können den Abbau verzögern. Prilocain hingegen verfügt als einziges Aminoamid über

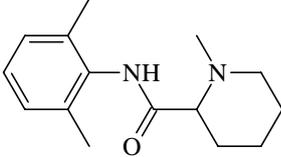
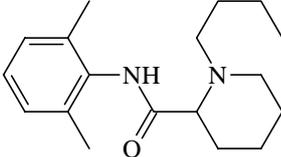
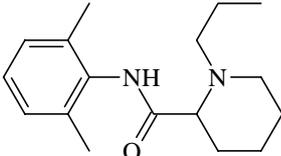
einen extrahepatischen Metabolisierungsweg. Bei der Hydrolyse der Amidbindung entsteht dabei Ortho-Toluidin, welches zur Bildung von Methämoglobin führt und in hoher Dosierung zur entsprechenden Reduktion von sauerstofftragendem Hämoglobin führen kann (10).

Die CH-Gruppe verbindet die Ester- bzw. Amidgruppe mit der abschließenden Aminogruppe und erhöht je nach Substitutionsgrad die Lipidlöslichkeit des Lokalanästhetikums, wohingegen Art und Ausmaß der Substitution am tertiären Aminoende Hydrophilie und Ionisationsgrad bestimmen (11).

Tabelle 1: Chemische Struktur verschiedener Lokalanästhetika.

Die Jahreszahlen beziehen sich auf die klinische Einführung der jeweiligen Substanz (9)

Substanzname	Struktur
Kokain (1884)	
Procain (1905)	
Lidocain (1947)	
Etidocain (1971)	
Prilocain (1960)	

Mepivacain (1957)	
Bupivacain (1963)	
Ropivacain (1996)	

1.2.2 Physikalische Größen

Die Wirkung der Lokalanästhetika ist eng mit ihren physikalischen Eigenschaften verknüpft. So sind Lipophilie und Hydrophilie verantwortlich für die Reaktionsbereitschaft der Substanzen mit der Zellmembran, die sowohl aus hydro- als auch aus lipophilen Lipoproteinen besteht. Lokalanästhetika mit hoher Lipidlöslichkeit, d.h. mit hoher Affinität zu lipophilen Medien, durchdringen biologische Membranen schneller, erreichen dadurch in der Nervenzelle höhere Konzentrationen und werden auch langsamer wieder resorbiert als Substanzen mit geringerer Lipidlöslichkeit.

Auch das Molekulargewicht der Lokalanästhetika spielt eine Rolle. Durch eine verlangsamte Diffusionsrate infolge des höheren Molekulargewichts nimmt die Wirkzeit der Substanzen zu. Das Molekulargewicht der gebräuchlichen Substanzen variiert zwischen 220g/mol und 300g/mol.

Die meisten Lokalanästhetika sind schwache Basen und befinden sich in einem Gleichgewicht zwischen ionisierter und nichtionisierter Form. Das Verhältnis ist abhängig vom pH-Wert der Umgebung. Der pK- Wert bezeichnet dabei den pH-Wert, bei dem 50% des Lokalanästhetikums in dissoziierter, d.h. in nichtionisierter Form vorliegt. Er wird in der Regel für eine Temperatur von 25°C angegeben und sinkt bei steigender Temperatur (11).

Die gebräuchlichen Lokalanästhetika haben einen pK_a - Wert zwischen 7,6 und 8,9, liegen also in biologischen Medien (pH 7,35- 7,45) vorwiegend in der ionisierten Form vor. Je höher der pK_a - Wert, desto größer ist bei gegebenem pH-Wert auch der Anteil der ionisierten Form. Dabei ist der nichtionisierte Anteil diejenige Form, welche zum Wirkort Nerv vordringen kann, während der ionisierte Anteil die aktive Form darstellt, welche den Natriumkanal blockiert und so für die anästhetische Wirkung verantwortlich ist. Substanzen mit einem größeren, nichtionisierten Anteil haben demnach also einen schnellen Wirkungseintritt (12).

Die Abnahme des pH-Wertes im Gewebe verzögert dagegen den Wirkungsbeginn, indem sie den ionisierten Anteil des Lokalanästhetikums erhöht und so ein Eindringen der Lokalanästhetika behindert. Dies erklärt auch, warum Lokalanästhetika im entzündeten, vorwiegend sauren Milieu, eine geringere Wirkung aufweisen.

Bis auf Chlorprocain werden alle Lokalanästhetika im Plasma in unterschiedlichem Umfang an Proteine gebunden. Man kann dabei zwischen Substanzen mit geringer Bindung, solchen mit mittlerer Bindung, wie die mittellang wirkenden Amid- Lokalanästhetika, und Lokalanästhetika mit hoher Proteinbindung wie Bupivacain und Etidocain unterscheiden. Dabei korreliert die Bindung an Proteine im Plasma mit der Bindung im Gewebe. Stark proteingebundene Lokalanästhetika bleiben auch im Nervengewebe länger gebunden (11).

Da jedoch nur der nichtgebundene Anteil des Lokalanästhetikums biologisch aktiv ist, erklärt sich, dass die Systemtoxizität vor allem durch den frei im Plasma vorliegenden Teil bestimmt wird, der z.B. durch Hypoproteinämien oder Interaktionen mit anderen Substanzen starken Schwankungen unterliegen kann (11).

1.2.3 Die Aminoamide Prilocain, Bupivacain und Ropivacain

Bei peripheren Nervenblockaden werden im Allgemeinen Amid-Lokalanästhetika mit mittellanger (Prilocain, Mepivacain) oder langer Wirkdauer (Bupivacain, Ropivacain) verwendet.

Prilocain ist eine Substanz mit relativ kurzer Anschlagzeit und sehr guter Blockade sensibler sowie motorischer Nervenfasern. Als enger Verwandter des Lidocains, dem ersten, heute noch weltweit am meisten verwendeten Amid-Lokalanästhetikum, besitzt Prilocain eine etwas längere Wirkdauer als dieses. Prilocain hat zudem die größte therapeutische Breite aller Lokalanästhetika. Es ist etwa 40% weniger toxisch als Mepivacain. Hauptursache dafür ist die hohe Eliminationsrate aus dem Blutplasma in Folge einer ausgeprägten Absorption von Prilocain in der Lunge, die selbst bei versehentlich intravasaler Injektion einen gewissen Schutz vor systemisch-toxischen Nebenwirkungen gibt (7,9,13,14).

Als Hauptnebenwirkung von Prilocain kann bei Dosen von mehr als 10 mg/kg Körpergewicht infolge der Verstoffwechslung unter Bildung des aktiven Metaboliten Ortho-Toluidin eine relevante Methämoglobinämie (MetHb) von 10% und mehr auftreten. Aus diesem Grund eignet sich Prilocain auch nicht zur kontinuierlichen Injektion und darf wegen mangelhafter Ausbildung MetHb-reduzierender Enzyme des Säuglings nicht in den ersten drei Lebensmonaten und ebenfalls nicht zur geburtshilflichen Regionalanästhesie verwendet werden.

Zur Verlängerung der Blockadedauer von Prilocain ist es möglich, dieses mit den langwirksamen Amid-Lokalanästhetika Bupivacain oder Ropivacain zu kombinieren, da alle drei Substanzen über fast identische pK_a -Werte verfügen. Somit lassen sich die Vorteile der geringen toxischen Nebenwirkungen des Prilocains und seiner kurzen Anschlagzeit mit der langen Wirkdauer von Bupivacain oder Ropivacain vereinen, wobei Ropivacain geringer kardiotoxisch ist als Bupivacain (15). Als eine Ursache für die verstärkte Kardiotoxizität von Bupivacain wird seine im Gegensatz zu Ropivacain langsamere Lösung vom Rezeptor postuliert (16). Als weiterer Patomechanismus bei Bupivacain-induziertem Herzstillstand wird die Blockierung der Carnitin-abhängigen mitochondrialen Fettsäuremetabolisierung diskutiert (10,17).

Tabelle 2: Übersicht gebräuchlicher Lokalanästhetika

Generikum	Handelsname	Mol.-Gew. (g/mol)	pK (25°C)	Prot.-Bdg. (%)	max. Dosis (mg)	Wirkdauer (min)	Plasma-HWZ (h)
Prilocain	Xylonest	220	7,9	55	600	60- 180	1,6
Bupivacain	Carbostesin	288	8,1	96	150	120- 600	2,7
Ropivacain	Naropin	274	8,1	95	250	120- 500	1,8

Die *maximal empfohlene Dosis* ist die Lokalanästhetika- Menge, bei der keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Sie ist bezogen auf einen 70 kg schweren, gesunden Patienten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei peripheren Nervenblockaden die empfohlenen Grenzdosen für einzelne Lokalanästhetika höher als bisher üblich angesetzt werden können (15).

1.3 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Studie zur axillären Plexusblockade galt es zu untersuchen, ob Ropivacain alleine (Gruppe R) oder in Kombination mit Prilocain (Gruppe PR) eine längere analgetische Wirkdauer liefert als die Kontrollgruppen mit einer Kombination von Prilocain und Bupivacain (Gruppe PB) sowie einer Standardmedikation mit Prilocain (Gruppe P). Des Weiteren wurde untersucht, ob sich Unterschiede zwischen dem Einsatz von Bupivacain und Ropivacain im Hinblick auf die intra- und postoperative Blockade zeigen.

Tabelle 3: Zusammensetzung der verschiedenen LA- Lösungen

	Prilocain (1%)	Bupivacain (0,5%)	Ropivacain (0,5%)
Gruppe PB	7 mg/kg KG	0,75 mg/kg KG	---
Gruppe PR	7 mg/kg KG	---	0,75 mg/kg KG
Gruppe P	7 mg/kg KG	---	---
Gruppe R	---	---	3 mg/kg KG

Primäre Zielkriterien der Untersuchungen waren der Unterschied der analgetischen Wirkdauer zwischen den Gruppen P und PB, P und PR, P und R, sowie der Unterschied der Anästhesiedauer und der Dauer der motorischen Blockade zwischen den Gruppen R und PB, R und PR, R und P.

Die Nullhypothese HO1 lautet: Zwischen den vier Gruppen besteht im Hinblick auf Anästhesiedauer und Dauer der motorischen Blockade kein Unterschied.

Die Alternativhypothese HA1 lautet: Anästhesiedauer und Dauer der motorischen Blockade der Gruppe R sind länger als die der anderen Gruppen.

Die zweite Nullhypothese HO2 lautet: Es besteht kein Unterschied in der Wirkdauer der Analgesie zwischen den Gruppen. Die Alternativhypothese HA2 lautet: Kollektiv PB, PR und R bewirken eine längerdauernde Analgesie.

Weitere Fragestellungen, die sich aus den gewonnenen Daten bearbeiten ließen, sind der Vergleich der Anschlagszeit und des Analgetikaverbrauchs zwischen den Gruppen.

Auch die verwendeten Konzentrationen der Lokalanästhetika und die Lokalanästhetikakombinationen, sowie die Frage nach der Toxizität sollten im Hinblick auf andere Studien diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Die Anästhesie des Plexus brachialis

2.1.1 Anatomie

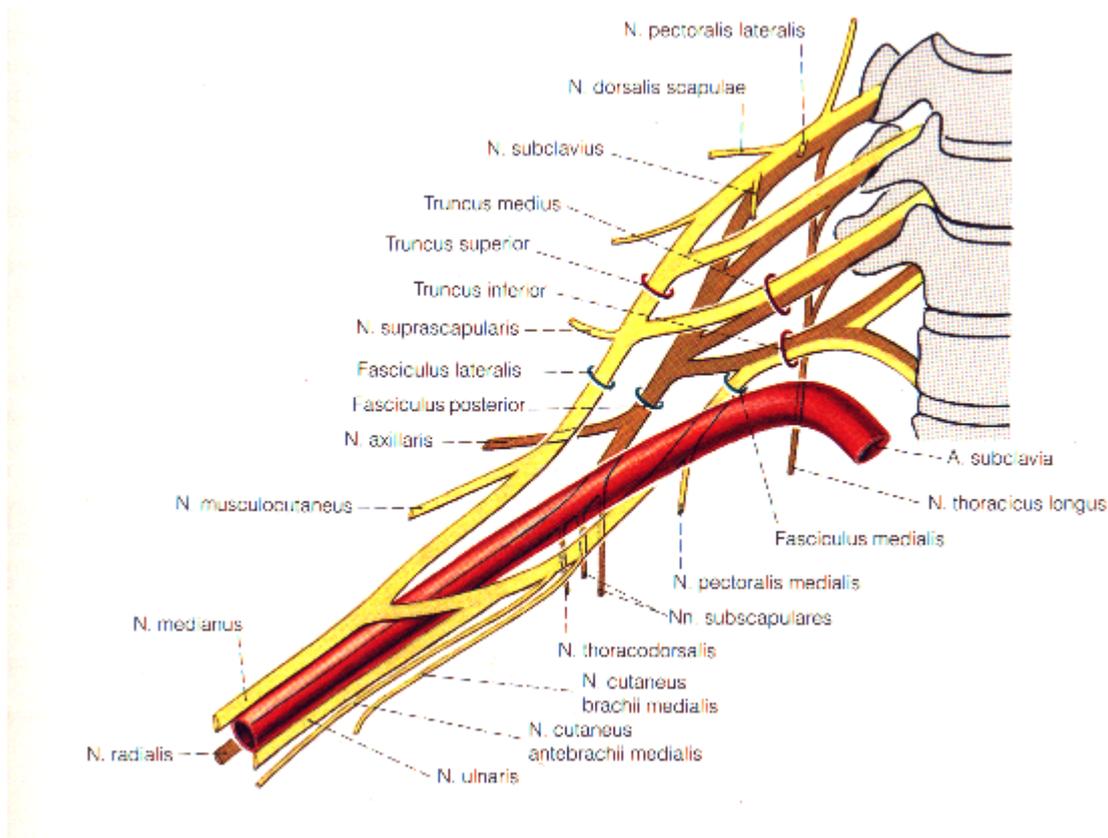
Die Rami anteriores des 5. bis 8. Zervikalnervs und des 1. Thorakalnervs der segmentalen Spinalnerven bilden den Plexus brachialis, der sich zwischen vorderer Skalenuslücke und Achselhöhle ausdehnt. Er erhält Verbindungsäste aus C4 und Th2. Die Plexusbildung zeigt individuelle Unterschiede, ein Grundbauplan ist aber immer erkennbar: C5 und C6 vereinigen sich am medialen Rand des M. scalenus medius zu einem oberen (Truncus superior), C8 und Th1 zu einem unteren Strang (Truncus inferior), während C7 für sich allein einen mittleren Strang (Truncus medius) bildet. Die drei Stränge sind als solche nur ein kurzes Stück laterokaudalwärts verfolgbar. Oberhalb oder hinter dem Schlüsselbein findet eine Umgruppierung statt: Zunächst teilt sich jeder der drei Stränge in einen ventralen und dorsalen Ast. Die dorsalen Äste aller drei Stränge vereinigen sich zum Fasciculus posterior des Plexus brachialis, der im Bereich hinter der A. axillaris zu liegen kommt. Die ventralen Äste des oberen und mittleren Stranges verbinden sich zum Fasciculus lateralis, der die A. axillaris lateral flankiert, während der ventrale Ast des unteren Stranges als Fasciculus medialis des Plexus brachialis an die mediale Seite der Arterie tritt. Aus den drei Faszikeln gehen distal in charakteristischer Weise die Nerven der oberen Extremität hervor (18).

Der laterale Faszikel gibt in variabler Höhe, meist noch oberhalb der Axilla, den N. musculocutaneus ab und bildet dann mit einem Anteil des medialen Faszikels den N. medianus (Medianusgabel). Der N. ulnaris formiert sich aus dem medialen Faszikel, ebenso wie der N. cutaneus brachii medialis (mit Anteilen von Th2) und der N. cutaneus antebrachii. Der posteriore Faszikel teilt sich hinter der A. axillaris in den N. thoracodorsalis (meist sehr weit oben), den N. axillaris und den N. radialis auf.

Der Plexus brachialis ist von einer Faszienhülle umgeben, die die A. subclavia von medial aufnimmt und als Gefäß- Nerven- Scheide bis in die Axilla zieht. Dort ist sie oft durch verschieden stark ausgeprägte Septen unterteilt, was

Ursache dafür ist, dass bei einzeitigen axillären Plexusanästhesien der N. musculocutaneus und der N. radialis häufig unvollständig blockiert werden, während der N. medianus und der N. ulnaris gut anästhesierbar sind (19). Da die Faszienhülle sich zur Peripherie hin in bindegewebige Hüllen der großen Nerven aufteilt, die schließlich das Perineureum bilden, können die o.g. Bindegewebssepten als zentrale Fortsetzung dieser Aufteilung betrachtet werden. Daraus ist auch erklärbar, dass die Septierung umso ausgeprägter ist, je weiter distal man sich in der Axilla befindet (20).

Abbildung 1: Anatomie des Plexus brachialis (18)



2.1.2 Möglichkeiten der Blockade des Plexus brachialis

Seit 1911 sind verschiedene Methoden zur Leitungsanästhesie des Plexus brachialis entwickelt worden. Um sämtliche Operationen im Schulter- Arm-Bereich in Regionalanästhesie durchführen zu können, genügen insgesamt drei

verschiedene Blockadetechniken des Plexus brachialis, bei denen auf unterschiedlichen Höhen anästhesiert wird. Dabei handelt es sich um die axilläre, die vertikal- infraklavikuläre und die interskalenäre Blockade. Supraklavikuläre Methoden (z. B. nach Kulenkampf, perivaskulär nach Winnie) werden wegen höherer Komplikationsraten (Pneumothorax) im deutschsprachigen Raum nur selten angewendet.

In der klinischen Praxis haben der axilläre und der infraklavikuläre Zugang, jeweils abhängig von der operativen Indikation, die größte Bedeutung. Dabei ist die Blockade des Plexus brachialis über den axillären Zugangsweg bei Operationen im Bereich der Hand, Unterarm und Ellenbogen die technisch einfachste, risikoärmste und deshalb am meisten verbreitete Methode (9,15,20).

2.1.2.1 Die Plexus axillaris Blockade

Bei der axillären Plexusanästhesie erfolgt die Punktion der Gefäß- Nerven- Scheide in Höhe der Axilla. Dabei wird der Arm im Schultergelenk um 90° abduziert, im Ellenbogengelenk um 90° gebeugt und so gelagert, dass die Hand neben dem Kopf des Patienten zum liegen kommt. Die A. axillaris ist nun in der Achelhöhle als Leitstruktur tastbar. Nach Rasur und Desinfektion wird mit Lokalanästhetikum eine Hautquaddel an der Punktionsstelle gesetzt und die Haut mit einer scharfen Kanüle vorgestanzt. Die Punktion der Gefäß- Nerven- Scheide erfolgt parallel zur A. axillaris. Dazu wird das Gefäß in ihrem Verlauf mit Zeige- und Mittelfinger der nicht punktierenden Hand getastet und die Kanüle dann zwischen den Fingerkuppen 45° zur Haut nach kranial zum Oberrand der Arterie geführt. Die Perforation der Gefäß- Nerven- Scheide ist bei der Verwendung von atraumatisch geschliffenen Kanülen als deutlicher Widerstandsverlust zu spüren. Da alle Zielnerven nahe der Arterie liegen, kann die Kanüle so in die Nähe des N. medianus, des N. ulnaris, oder dorsal der A. axillaris in die Nähe des N. radialis gerichtet werden. Der N. musculocutaneus liegt beim axillären Zugang zum Plexus meist schon außerhalb der Gefäß- Nervenscheide im M. coracobrachialis und muss, ebenso wie die Nn. intercostobrachiales, gesondert blockiert werden.

Die Plexus axillaris Blockade kann sowohl mit, als auch ohne Nervenstimulation durchgeführt werden, wobei die Vorteile einer Elektrostimulation deutlich überwiegen. Sie verbessert die objektive Beurteilung der Position der Kanülenspitze, da durch das Auslösen von Kontraktionen der zugehörigen Leitmuskeln die unmittelbare Nähe der Kanüle zum Nerven angezeigt wird. Sie bietet eine höhere Sicherheit, da mit dieser Methode die unmittelbare Berührung der Kanülenspitze mit dem Nerven vermieden werden kann und damit mechanische Nervenläsionen durch absichtliches Auslösen von Parästhesien verhindert werden. Nach einer Untersuchung von Eifert *et al* wird die Erfolgsquote bei axillären Plexusanästhesien mit Nervenstimulation deutlich erhöht, wenn die minimale Stromstärke für die Nervenstimulation vor Injektion des Lokalanästhetikums $<0,5\text{mA}$ ist und die Zeit zwischen Blockade und Operationsbeginn mindestens 30 min beträgt. Auch ist mit Nervenstimulation die erfolgreiche Durchführung relativ unabhängig von der Erfahrung des Anästhesisten und damit auch von großen Fallzahlen (21).

2.2 Das Patientenkollektiv

Nach Beurteilung des Studienvorhabens durch die regionale Ethikkommission wurden von Mai 1998 bis März 1999 insgesamt 120 Patienten untersucht, die sich einem handchirurgischen Eingriff in Plexusanästhesie in der Universitätsklinik Würzburg unterzogen. Die operativen Eingriffe setzen sich wie folgt zusammen: 28 Arthroskopien des Handgelenks, 16 Eingriffe bei Sehnen- und Schnittverletzungen, 15 bei Frakturen im Handbereich, 15 Operationen wegen Karpaltunnelsyndrom, 11 Ganglionextirpationen, 10 Eingriffe bei Dupuytren'scher Kontraktur, 6 Metallentfernungen, 5 Defektdeckungen und 4 Eingriffe bei Bandverletzungen.

Nach eingehender Information über die Untersuchung und Dokumentation ihrer Einwilligung erhielten jeweils 30 Patienten randomisiert und doppelblind eine der folgenden in der Tabelle aufgeführten Anästhetikakombinationen zur Blockade des axillären Plexus brachialis (Tabelle 3).

Tabelle 3 (siehe oben): Zusammensetzung der verschiedenen LA- Lösungen

	Prilocain (1%)	Bupivacain (0,5%)	Ropivacain (0,5%)
Gruppe PB	7 mg/kg KG	0,75 mg/kg KG	---
Gruppe PR	7 mg/kg KG	---	0,75 mg/kg KG
Gruppe P	7 mg/kg KG	---	---
Gruppe R	---	---	3 mg/kg KG

In die Studie eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit einer ASA-Risikoklassifizierung nicht höher als 2, d.h. normale gesunde Patienten (ASA 1) oder Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung (ASA 2), sowie einem Gewicht nicht unter 50 kg bzw. nicht über 100 kg.

3 der 120 Patienten konnten wegen fehlendem Blockadeerfolg nicht wie vorgesehen in Regionalanästhesie operiert werden und wurden als „komplette Versager“ von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.3 Der Untersuchungsablauf

Die Untersuchung wurde als Doppelblindstudie durchgeführt: Weder der durchführende Anästhesist noch der Patient kannten die verwendete Lökalanästhetikamischung. Die Zulosung der Patienten zu einer der vier Gruppen erfolgte über eine Randomisierungsliste, die vor Untersuchungsbeginn durch eine unabhängige Person erstellt worden war.

Alle Patienten erhielten am Vorabend der Operation 10- 40mg Temazepam p.o. zur Unterstützung eines erholsamen Nachtschlafes und vor Abruf in den Operationssaal 3,75- 7,5mg Midazolam p.o. als Prämedikation zur Anxiolyse. Entsprechend der Randomisierungsliste wurden die Lokalanästhetika von einem unabhängigen Anästhesisten kurz vor der Blockade aufgezogen, so dass weder behandelnder Anästhesist noch Untersucher, Patient oder Operateur von der zugeteilten Gruppe wussten.

Die Überwachung der Herz- und Blutdruckparameter sowie der O₂- Versorgung war obligat. Während der Durchführung der Blockade und der Operation erfolgten die kontinuierliche Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) sowie die kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung im Blut mittels Pulsoxymetrie (SaO₂). Der Blutdruck wurde als indirekte Messung nach Riva-Rocci in 10minütigen Abständen gemessen. Das EKG wurde dabei vorzugsweise linkspräkordial über 3 Elektroden abgeleitet (Ableitung II nach Einthoven), Blutdruckmessung und Pulsoximetrie wurden jeweils am nicht zu operierenden Arm durchgeführt, indem eine Blutdruckmanschette über der A. brachialis angelegt und der Federclip des Pulsoximetriegerätes an einem Finger angebracht wurde.

Alle Patienten bekamen eine periphere Venenverweilkanüle am nichtoperierten Unterarm bzw. Handrücken angelegt, über die eine Vollelektrolytlösung (z.B. 500 ml Stereofundin®) infundiert wurde.

Da es sich bei allen Patienten um Operationen im Bereich der Hand bzw. des Unterarms handelte, wurde ausschließlich die axilläre Blockade des Plexus brachialis durchgeführt.

Nach Vorbereitung des Injektionsgebietes (Ausrasur der Achselhöhle, Desinfektion) und Positionierung des Patienten in Rückenlage mit im Schultergelenk um 90° abduzierten Arm und Abduktion des Unterarms im Ellenbogengelenk um ebenfalls 90° wurde die Pulsation der A. axillaris ertastet und die vorgesehene Einstichstelle markiert.

Unter sterilen Bedingungen (nochmalige Desinfektion, Lochtuch, sterile Handschuhe) wurde eine Hautquaddel mit 0,5ml Prilocain 1% am Markierungspunkt gesetzt, die Stelle mit einer Einwegkanüle vorpunktiert und anschließend die Gefäß- Nervenscheide mit einer immobilen, atraumatisch geschliffenen Sprotte-Stimulationskanüle 24G (Pajunk™, Geisingen, Deutschland) unter kontinuierlicher Nervenstimulation (Stimuplex® HNS11, Braun™, Melsungen, Germany) aufgesucht (22). Das Prinzip der peripheren Nervenstimulation besteht darin, den zu blockierenden Nerv genau zu lokalisieren, indem durch elektrische Impulse am Nerv Depolarisationen ausgelöst werden, die sich in muskulären Zuckungen am Erfolgsorgan ausdrücken. Parästhesien durch direkten Kontakt von Injektionskanüle und

Nerv werden dabei bewusst vermieden, die Gefahr von mechanischen Nervenläsionen dadurch weitgehend gebannt (23). Dabei unterscheiden sich die verschiedenen Nervenfasertypen hinsichtlich ihrer elektrischen Stimulationsfähigkeit. Die A- Alpha- Faser der motorischen Efferenzen haben die kürzeste Chronaxie (50- 100 μ s), während die Fasern der Schmerzempfindung (A- Delta und C- Faser) bei minimaler Stromstärke einen längeren Impuls benötigen (150- 400 μ s). Gemischte periphere Nerven können demnach mit kurzen Impulsen (0,1ms) lokalisiert werden, ohne Schmerzempfindungen auszulösen, da so nur motorische Nerven ohne Reizung sensorischer Fasern stimuliert werden (20).

Zum Aufsuchen der Zielnerven wird der Nervenstimulator auf eine Reizfrequenz von 2 Hz (2 Impulse pro Minute) und eine Reizbreite von 0,1 ms eingestellt. Das Gerät gibt Rechteckimpulse von regelbarer Stromstärke bis unter 0,2 mA ab. Bei der Elektrostimulationskanüle handelt es sich um eine Kanüle mit isoliertem Nadelschaft und leitfähiger Spitze, an der sowohl ein Stromkabel, welches mit dem Nervenstimulator verbunden wird, als auch ein Verlängerungsschlauch zur Injektion des LA angeschlossen ist.

Bei Verwendung von Unipolarakanülen korreliert die zur Auslösung von Muskelzuckungen notwendige Stromstärke mit der Entfernung der Nadelspitze zum Nerv. Je geringer also die Schwellenstromstärke, desto genauer ist der Nerv lokalisiert und umso zuverlässiger ist der Erfolg der Blockade (24,25). Die korrekte Nadelposition war erstens definiert als Identifikation des Widerstandsverlust nach Penetration der Fascia axillaris sowie zweitens über die Stimulation des N. medianus als Zielnerv mit Stromstärken kleiner als 0,4 mA bei einer Stimulationsfrequenz von 2 Hz und einer Impulsdauer von 0,1 ms. Bei optimaler Position der Nadel und nach negativem Aspirationstest erfolgte nun die Injektion des Lokalanästhetikums über den Verlängerungsschlauch der Stimulationsnadel durch eine Hilfsperson mit weiteren Aspirationsversuchen in Abständen von jeweils 5 ml.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Blockade der Nn. Intercostobrachiales und des N. musculocutaneus 50 mg Prilocain 1% s.c. und i.m..

Nach Plexusanlage wurden Sensibilität, Motorik und Temperaturempfinden in den 3 Hautarealen des N. medianus, radialis und ulnaris alle 5 Minuten bis zum Operationsbeginn überprüft und dokumentiert (s.u.). Ebenfalls wurden

Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung vor Injektion der Lokalanästhetika und anschließend in 10minütigen Abständen bis zum Ende der Operation dokumentiert.

Bei nicht ausreichender Analgesiequalität eines der drei Hauptnerven wurde dieser mit dem Nervenstimulator nochmals aufgesucht und mit 100 mg Prilocain 1% nachblockiert.

Die Freigabe des Patienten zur Operation erfolgte, wenn die Anästhesie im Operationsgebiet vollständig war.

Auf Wunsch konnte der Patient für die Dauer des Eingriffs mit Midazolam i.v. sediert werden, eine nötige Augmentation zur Analgesie wurde mit Fentanyl i.v. durchgeführt und ebenfalls dokumentiert.

Konnte eine befriedigende Analgesietiefe nicht erreicht werden erfolgte eine Allgemeinanästhesie.

Postoperativ wurden Sensibilität, Motorik und das Temperaturempfinden der 3 Hauptnerven N. medianus, N. radialis und N. ulnaris alle 15 Minuten bis zur vollständigen Rückkehr der Sinnesqualitäten überprüft. Der Zeitpunkt für das postoperative Auftreten von Schmerzen und der Zeitpunkt einer Schmerzmittelaufnahme wurden notiert. Die aktuelle Schmerzstärke wurde durch Befragung des Patienten alle 30 Minuten mit Hilfe einer leicht verständlichen, 5 verbale Deskriptoren enthaltenden Kategorienskala ermittelt (26).

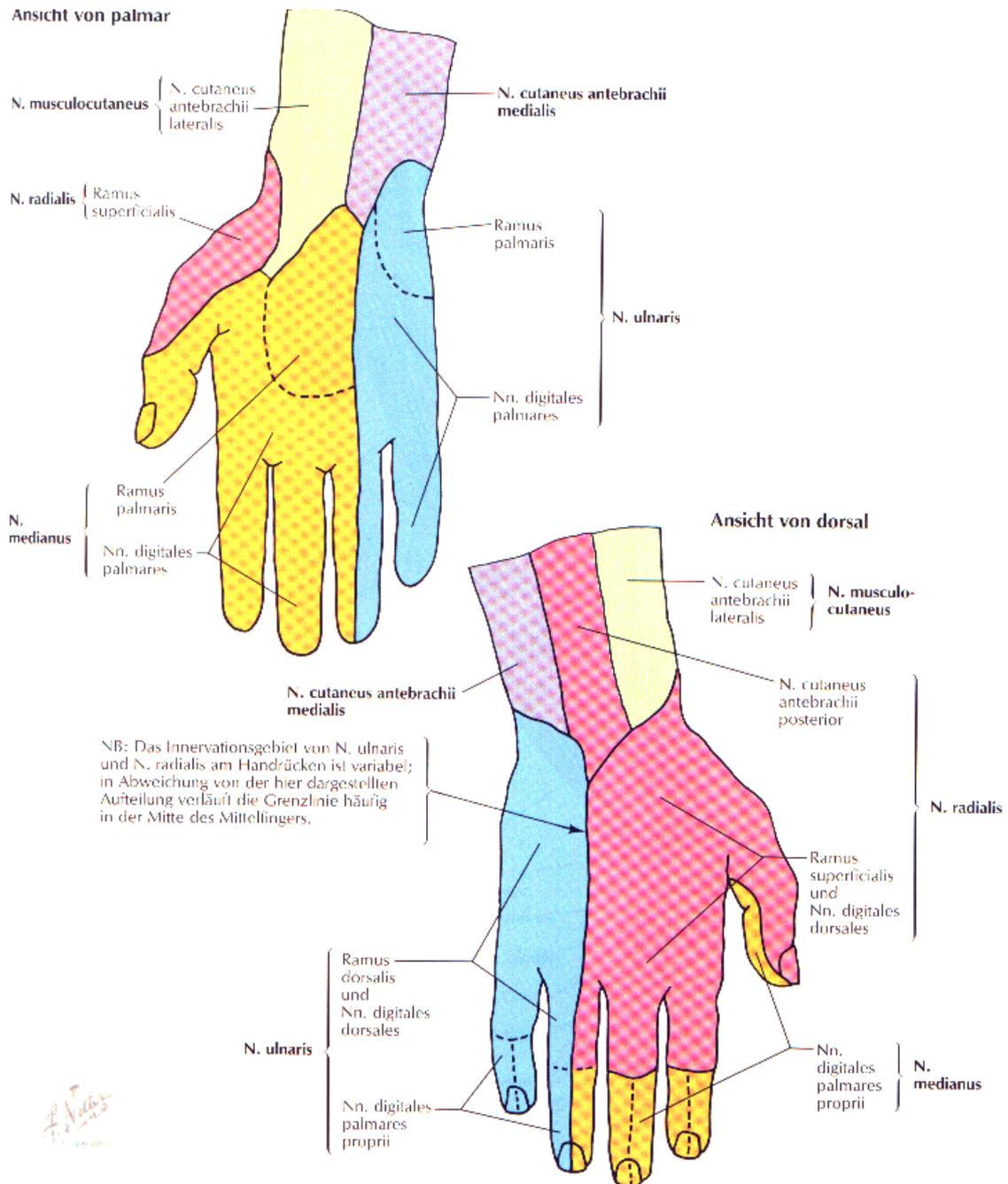
2.4 Bewertungskriterien

Folgendes Bewertungsschema wurde bei der Überprüfung der Sensibilität, die mit Hilfe der pin- prick Methode durchgeführt wurde, sowohl prä- als auch postoperativ verwendet:

- | | |
|---|--|
| 2 | = spitz- stumpf- Diskriminierung intakt |
| 1 | = keine Diskriminierung von spitz und stumpf (Analgesie) |
| 0 | = vollständiger Sensibilitätsverlust (Anästhesie) |

Die Areae propriae, d.h. die Innervationsgebiete der großen Nerven, die ausschließlich durch den betroffenen Nerv versorgt werden, waren dabei für die Austestung unerlässlich (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Sensible Innervationsfelder der Hand (27)



Die Austestung der motorischen Blockade erfolgte präoperativ für jeden Hauptnerven gesondert unter Berücksichtigung der jeweiligen Kennmuskeln (siehe Tabelle), die postoperative Überprüfung der Handmotorik war jedoch aufgrund von Gipsverbänden meist nur eingeschränkt möglich, so dass hier der Arm des Patienten als Ganzes betrachtet werden musste.

Präoperativ :	2	= Volle Bewegung der Handmuskulatur
	1	= Einschränkung der Handmotorik (Parese)
	0	= keine Bewegung der Handmuskulatur (Paralyse)

Postoperativ :	2	= volle Kontrolle über den Arm
	1	= Einschränkung der Kontrolle über den Arm (Parese)
	0	= keine Kontrolle über den Arm (Paralyse)

Tabelle 4: Motorische Funktionsprüfung der betroffenen Nerven (18)

Nerv	Leitmuskeln	Funktionsprüfung
N. medianus	M. pronator teres Mm. flexor digitorum M. abductor pollicis longus	Pronation des Unterarms Beugung im Handgelenk Beugung in Mittel- und Endgelenken des I. bis III. Fingers Abspreizen des Daumens
N. radialis	Mm. extensor carpi Mm. extensor digitorum	Hand- und Fingerstreckung
N. ulnaris	M. adductor pollicis M. flexor digiti minimi M. abductor digiti minimi	Beugung der beiden ulnaren Finger Adduktion des Daumens Abspreizen des kleinen Fingers

Das Temperaturempfinden wurde sowohl vor als auch nach der Operation durch Sprühen von alkoholischem Hautantiseptikum (Neo- Kodan farblos®) auf das jeweilige Hautareal des betreffenden Nerven überprüft und, nach Vergleich mit dem analogen Hautareal des nicht operierten Armes, wie folgt klassifiziert:

2	= Temperaturempfinden intakt
1	= Einschränkung des Temperaturempfindens
0	= Temperaturempfinden aufgehoben

Die Bestimmung der Schmerzstärke erfolgte postoperativ durch den Patienten mit Hilfe einer verbalen Ratingskala (VRS), d.h. einer leicht verständlichen, 5 verbale Deskriptoren enthaltenden Kategorialskala (26):

0	= kein Schmerz	(„none“)
1	= geringer Schmerz	(„mild“)
2	= mäßiger Schmerz	(„moderate“)
3	= starker Schmerz	(„severe“)
4	= maximal vorstellbarer Schmerz	(„exhausting“)

2.5 Statistik

Alle Messergebnisse wurden auf Datenblättern dokumentiert und anschließend auf einem Personalcomputer mittels des Statistikprogramms SPSS für Windows 9.0.1. in einen Datenbogen eingetragen und ausgewertet.

Zur Analyse der Stichprobengleichheit wurde bei normalverteilten Variablen der ANOVA und t- Test für unverbundene Stichproben verwendet, bei nicht normalverteilten Variablen der Kruskal- Wallis- Test sowie der U- Test von Mann und Withney.

Nominale Variablen wurden mit dem Chi- Quadrat- Test überprüft.

Zur statistischen Auswertung der primären und sekundären Zielkriterien fand der Kruskal- Wallis- Test und der U- Test von Mann und Withney Anwendung.

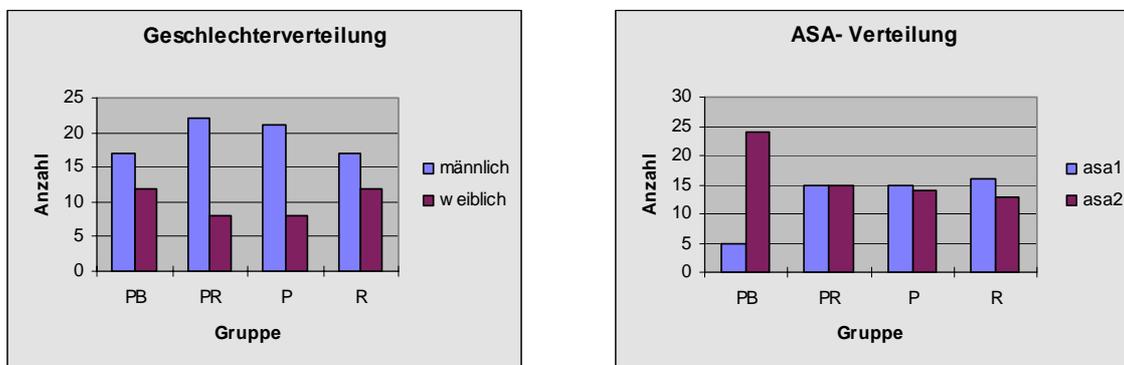
Die Signifikanzschranke wurde mit $p < 0,05$ für „signifikant“ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Vergleich der Gruppen

Die Patienten unterschieden sich hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht zwischen den einzelnen Gruppen nicht. 117 Operationen konnten in Regionalanästhesie durchgeführt werden, 3 Patienten erhielten bei ungenügender Wirkung eine Allgemeinanästhesie und wurden von der Studie ausgeschlossen.

Abbildung 3, Tabelle 5: Patientenparameter im Gruppenvergleich



Gruppe	Alter ($\bar{x} \pm 2s$)	Gewicht ($\bar{x} \pm 2s$)	Größe ($\bar{x} \pm 2s$)	m / w	ASA 1 / 2
PB (n= 29)	41,3 ± 17,3	77,4 ± 14,0	1,73 ± 7,6*10 ⁻²	17 / 12	5 / 24
PR (n= 30)	40,8 ± 16,7	79,0 ± 11,6	1,75 ± 8,3*10 ⁻²	22 / 8	15 / 15
P (n= 29)	41,3 ± 16,0	76,5 ± 12,5	1,72 ± 8,1*10 ⁻²	21 / 8	15 / 14
R (n=29)	42,4 ± 12,9	74,1 ± 13,4	1,72 ± 9,8*10 ⁻²	17 / 12	16 / 13

Die durchschnittliche Stimulationsstromstärke der 4 Gruppen war vergleichbar und auch die Zahl der Nachblockierungen bei Ausfall einzelner Nerven (22 der 117 Patienten wurden mittels Nervenstimulator nachblockiert) wies keine signifikanten Unterschiede auf. Die Zeit bis zur Nachblockierung, bis zur Freigabe, bis zum Operationsbeginn und bis zum Ende der Operation sowie die Operationsdauer waren ebenfalls in allen 4 Gruppen ohne Unterschied.

Tabelle 6: Zahl der Nachblockierungen und verschiedene Zeitparameter (min)

Gruppe	Nachblockierung	Zeit bis zur Nachblockierung ($\bar{x} \pm 2s$)	Zeit bis zur Freigabe ($\bar{x} \pm 2s$)	OP- Dauer ($\bar{x} \pm 2s$)
PB (n= 29)	8	40,1 \pm 6,8	46,0 \pm 21,9	54,5 \pm 31,9
PR (n=30)	5	36,2 \pm 9,1	36,7 \pm 16,6	51,1 \pm 37,2
P (n= 29)	5	38,0 \pm 7,6	41,9 \pm 19,5	56,3 \pm 34,4
R (n= 29)	4	39,5 \pm 3,3	50,0 \pm 21,6	59,4 \pm 40,4

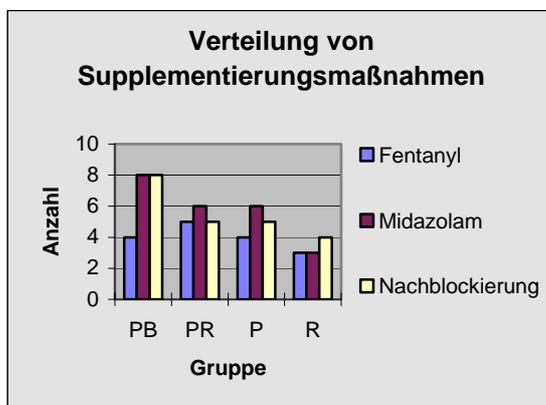
3.2 Intraoperativer Analgetikaverbrauch und Sedation

Insgesamt waren bei 74 Patienten keinerlei supplementierende Maßnahmen nötig. Auf Wunsch erhielten 18 Personen intraoperativ Midazolam i.v. zur Sedierung, 11 Personen benötigten während der Operation eine Fentanylgabe wegen unzureichender Analgesietiefe, 5 Personen erhielten beides.

Die intraoperative Midazolamdosierung betrug maximal 10 mg, die maximale Fentanylgabe überstieg in allen Fällen 0,1 mg nicht.

Zwischen den vier Gruppen ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der intraoperativen Sedierung wie auch der Supplementierung mit Fentanyl i.v..

Abbildung 4, Tabelle 7: intraoperative Supplementierung



Gruppe	Midazolam i.v.	Fentanyl i.v.
PB (n= 29)	8	4
PR (n= 30)	6	5
P (n= 29)	6	4
R (n= 29)	3	3

3.3 Intraoperative Kreislaufparameter und Sauerstoffsättigung

Weder Herzfrequenz noch systolischer und diastolischer Blutdruck wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Die Werte der prozentualen Sauerstoffsättigung lagen aber bei Gruppe R höher als bei Gruppe PB ($p=0,16$ nach 30 Minuten, $p=0,02$ nach 60 Minuten und $p<0,001$ nach 90 Minuten) und PR ($p=0,01$ nach 30 Minuten, $p=0,003$ nach 60 Minuten und $p=0,004$ nach 90 Minuten), und „signifikant“ über denen der Gruppe P in Bezug auf die Messungen nach 30 ($p=0,01$), 60 ($p=0,002$) und 90 Minuten ($p<0,001$).

Tabelle 8: prozentuale Sauerstoffsättigung (%)

Gruppe	O ₂ - Sättigung nach 0 min ($x \pm 2s$)	O ₂ - Sättigung nach 30 min ($x \pm 2s$)	O ₂ - Sättigung nach 60 min ($x \pm 2s$)	O ₂ - Sättigung nach 90 min ($x \pm 2s$)
PB (n= 29) [#]	97,7 \pm 1,6	97,4 \pm 1,2	97,0 \pm 1,4	96,2 \pm 1,6
PR (n= 30) [#]	97,4 \pm 1,5	96,8 \pm 1,5	96,6 \pm 1,5	95,9 \pm 2,4
P (n= 29) [#]	97,7 \pm 1,8	96,5 \pm 2,3	96,3 \pm 2,0	95,2 \pm 2,0
R (n= 29)	98,2 \pm 1,4	98,0 \pm 1,5	98,0 \pm 1,7	98,2 \pm 1,3

[#] Signifikanz R zu P, PB, PR

3.4 Intraoperative Veränderung der motorischen Blockade

Bei insgesamt 31 Patienten verbesserte sich die motorische Blockade unter der Operation noch, bei 10 Personen fand sich eine Abnahme der motorischen Blockade während der Operationszeit.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war ohne statistischen Wert.

Tabelle 9: Intraoperative Veränderung der motorischen Blockade

Gruppe	Zu- / Abnahme der motorischen Blockade
PB (n= 29)	9 / 2
PR (n= 30)	10 / 0
P (n= 29)	4 / 5
R (n= 29)	8 / 3

3.5 Wirkungsdauer der sensiblen Blockade

3.5.1 Anästhesiedauer

Im Hinblick auf die Dauer der Anästhesie, d.h. bis zum Wiederkehren des Berührungsempfindens, lagen die Werte der Gruppe R, die nur Ropivacain erhalten hatte, mit durchschnittlich $533,3 \pm 177,3$ Minuten „signifikant“ über denen der anderen 3 Gruppen ($p < 0,001$).

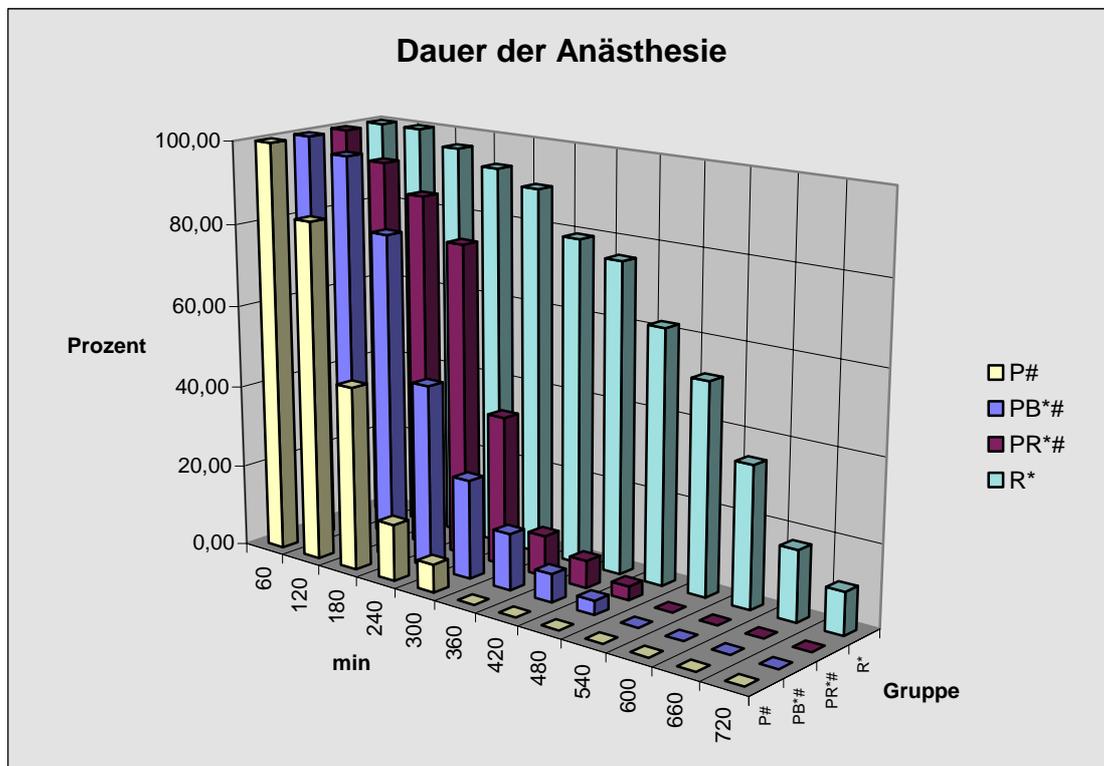
Bei der Prilocain- Gruppe ließ die Anästhesie mit $184,6 \pm 68,8$ Minuten gegenüber Gruppe PR ($p=0,003$), die im Mittel $255,6 \pm 92,5$ Minuten benötigte, und Gruppe R ($p < 0,001$) „signifikant“ früher nach. Im Vergleich mit Gruppe PB, die nach $258,0 \pm 95,1$ Minuten ihr Berührungsempfinden wiedererlangte, zeigte sich aber nur in den Hautarealen des N. medianus ($p=0,005$) und des N. ulnaris ($p=0,002$) ein „signifikantes“ Ergebnis, im Gebiet des N. radialis konnte keine Signifikanz, aber ein Trend gezeigt werden ($p=0,061$).

Gruppe PB und PR unterschieden sich in Bezug auf das N. ulnaris- Gebiet kaum ($p=0,453$), der N. radialis lieferte ein grenzwertiges Ergebnis ($p=0,065$). Das Gebiet des N. medianus blieb bei Gruppe PR „signifikant“ länger anästhesiert als bei Gruppe PB ($p=0,033$).

Die Anästhesie ließ in allen 4 Gruppen zuerst im Gebiet des N. radialis nach, danach folgte der N. medianus. Das N. ulnaris- Gebiet erlangte sein Berührungsempfinden als letztes wieder.

Tabelle 10, Abbildung 5: Anästhesiedauer der 3 Hauptnerven (min)

Gruppe	Anästhesiedauer des N. m. ($x \pm 2s$)	Anästhesiedauer des N. r. ($x \pm 2s$)	Anästhesiedauer des N. u. ($x \pm 2s$)
PB (n= 29) ^{*#}	217,0± 75,3	176,1± 75,9	250,1± 100,0
PR (n= 30) ^{*#}	255,6± 92,5	215,6± 93,8	261,1± 97,8
P (n= 29) [#]	168,5± 61,9	146,6± 62,8	178,9± 69,4
R (n= 29) [*]	430,9± 188,6	374,0± 201,1	526,1± 183,3



* Signifikanz P zu R, PB, PR

Signifikanz R zu P, PB, PR

3.5.2 Analgesiedauer

Die Analgesiedauer, d.h. die Zeit bis zum Wiedererlangen der Spitz - Stumpf-Diskriminierung, betrug bei der Ropivacain- Gruppe im Mittel $714,4 \pm 147,4$ Minuten. Sie lag damit in allen 3 Nervenarealen „signifikant“ über der von Gruppe PB, PR und P ($p < 0,001$).

Gruppe P erlangte stattdessen mit durchschnittlich $281,8 \pm 82,1$ Minuten ihr Diskriminierungsvermögen „signifikant“ früher als die anderen Gruppen ($p < 0,001$).

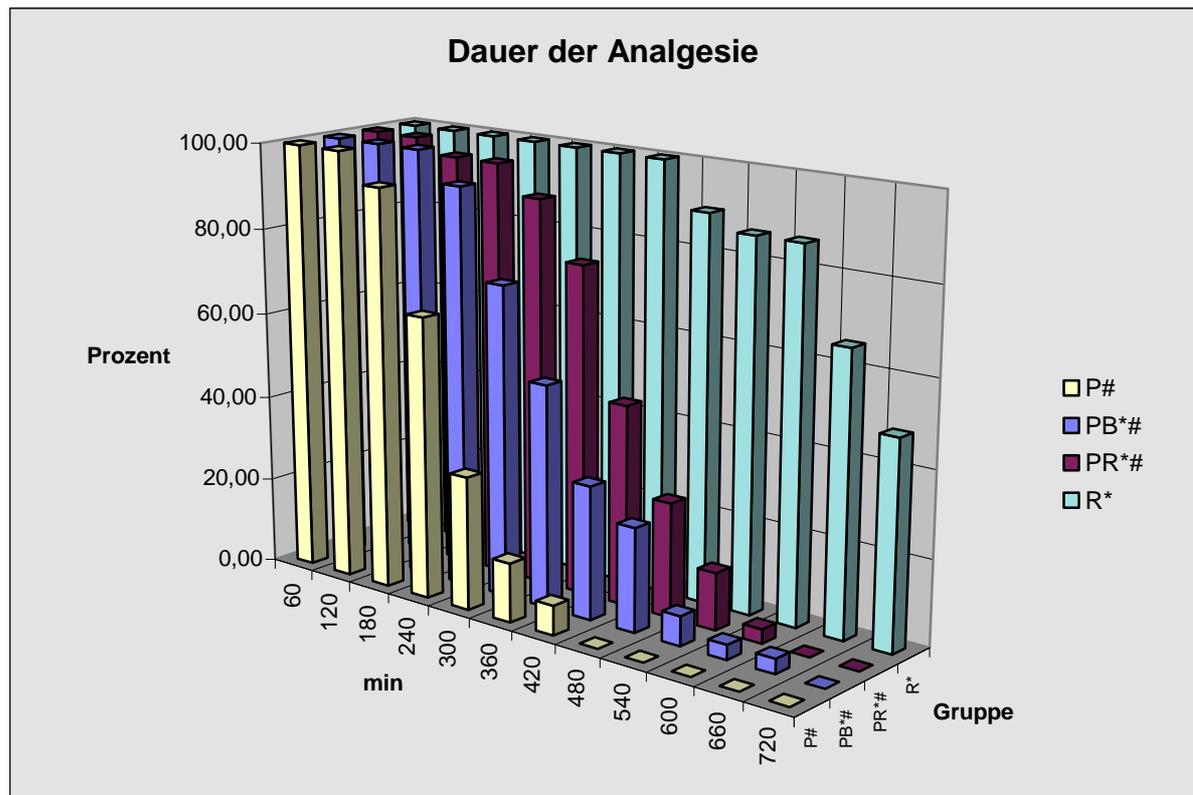
Gruppe PR zeigte mit $426,6 \pm 99,0$ Minuten im Vergleich mit Gruppe PB, bei der die Fähigkeit der Spitz- Stumpf- Diskriminierung nach $387,2 \pm 111,7$ Minuten wiederkehrte, in keinem der 3 Nervenareale einen signifikanten Unterschied.

Wie auch bei der Anästhesiedauer ließ die Analgesie im N. radialis- Bereich bei allen 4 Gruppen früher nach als in den anderen Nervenarealen.

In der Gruppe PR kehrte die Spitz - Stumpf- Diskriminierung des N. medianus und des N. ulnaris beinahe zeitgleich zurück, in den anderen 3 Gruppen kam der N. ulnaris etwas später.

Tabelle 11, Abbildung 6: Analgesiedauer der 3 Hauptnerven (min)

Gruppe	Analgesiedauer des N. m. ($x \pm 2s$)	Analgesiedauer des N. r. ($x \pm 2s$)	Analgesiedauer des N. u. ($x \pm 2s$)
PB (n= 29)^{*#}	$346,8 \pm 120,0$	$315,8 \pm 103,4$	$376,8 \pm 114,9$
PR (n= 30)^{*#}	$376,1 \pm 101,5$	$353,1 \pm 112,4$	$384,6 \pm 98,6$
P (n= 29)[#]	$239,4 \pm 66,3$	$233,2 \pm 81,3$	$268,9 \pm 91,4$
R (n= 29)[*]	$622,0 \pm 171,3$	$549,9 \pm 208,2$	$686,4 \pm 171,7$



* Signifikanz P zu R, PB, PR

Signifikanz R zu P, PB, PR

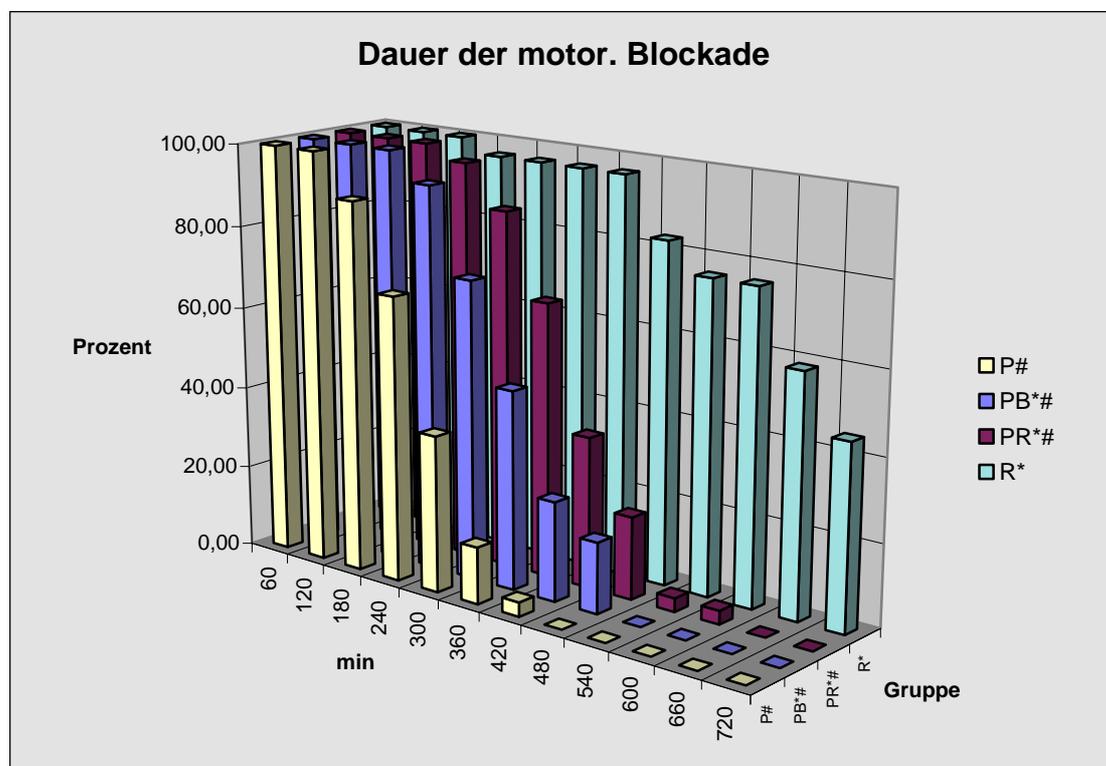
3.6 Dauer der motorischen Blockade

Bei der Ropivacain- Gruppe hielt die motorische Blockade mit $684,4 \pm 171,9$ Minuten „signifikant“ länger an als bei den anderen Gruppen ($p < 0,001$), die Prilocain- Gruppe dagegen hatte im Vergleich „signifikant“ früher die volle Kontrolle über den Arm wiedererlangt als Gruppe PB ($p = 0,009$), PR ($p < 0,001$), und R ($p < 0,001$), nämlich nach $287,7 \pm 75,8$ Minuten.

Zwischen Gruppe PB und PR fand sich kaum ein Unterschied. Hier betrug die motorische Blockade $373,2 \pm 97,7$ bzw. $409,6 \pm 97,4$ Minuten.

Tabelle 12, Abbildung 7: Dauer der motorischen Blockade (min)

Gruppe	eingeschränkte Kontrolle über den Arm ($x \pm 2s$)	volle Kontrolle über den Arm ($x \pm 2s$)
PB (n= 29) ^{*#}	249,6 \pm 98,3	373,2 \pm 97,7
PR (n= 30) ^{*#}	268,6 \pm 90,0	409,6 \pm 97,4
P (n= 29) [#]	185,6 \pm 69,3	278,7 \pm 75,8
R (n= 29) [*]	457,8 \pm 212,5	684,4 \pm 171,9



* Signifikanz P zu R, PB, PR

Signifikanz R zu P, PB, PR

3.7 Rückkehr des Temperaturempfindens

Bei der Rückkehr des Temperaturempfindens fanden sich dieselben Signifikanzen wie bei der Analgesiedauer und der Dauer der motorischen Blockade.

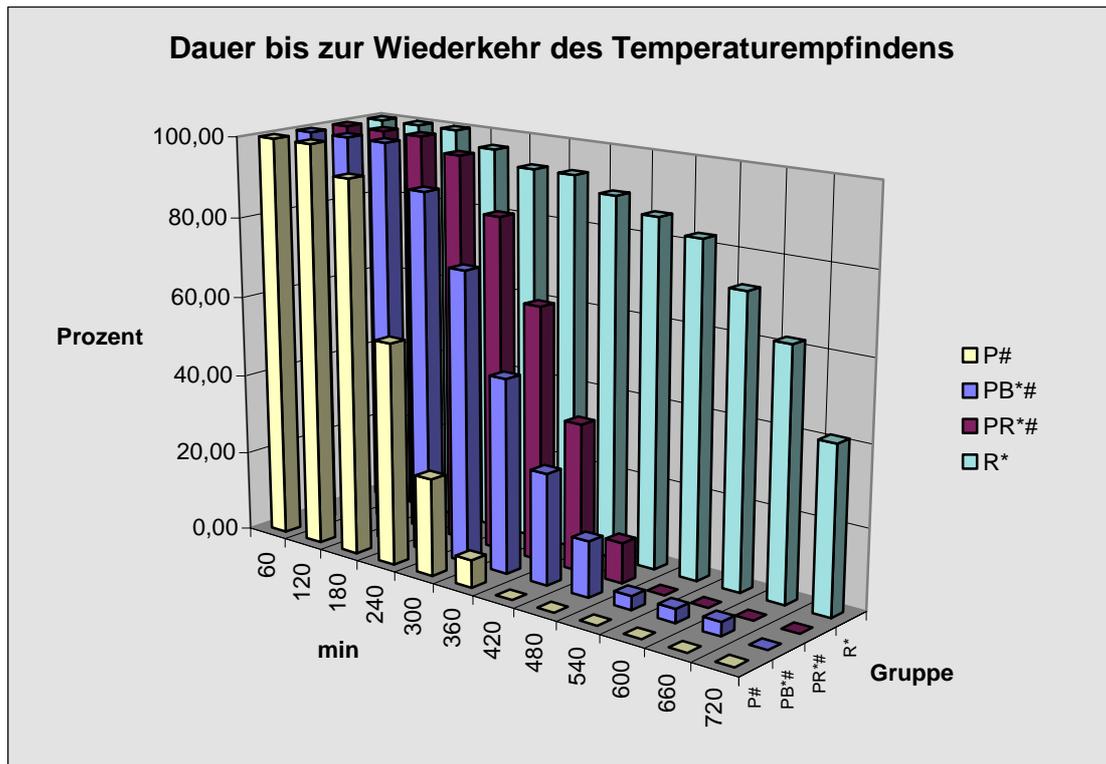
Bei Gruppe R kehrte das Temperaturempfinden „signifikant“ später zurück als bei den anderen 3 Gruppen ($p < 0,001$).

Die Prilocain- Gruppe fühlte „signifikant“ vor Gruppe PB ($p = 0,01$), PR ($p < 0,001$) und R ($p < 0,001$) Kälte.

Zwischen Gruppe PB und PR fand sich auch hier kein Unterschied.

Tabelle 13, Abbildung 8: Rückkehr des Temperaturempfindens (min)

Gruppe	Temperatur-empfinden des N.m. ($x \pm 2s$)	Temperatur-empfinden des N.r. ($x \pm 2s$)	Temperatur-empfinden des N.u. ($x \pm 2s$)
PB (n= 29) ^{*#}	343,2 \pm 106,3	318,6 \pm 101,6	361,8 \pm 109,3
PR (n= 30) ^{*#}	362,6 \pm 88,0	346,1 \pm 100,3	374,1 \pm 80,1
P (n= 29) [#]	239,4 \pm 67,5	216,1 \pm 66,9	250,2 \pm 69,4
R (n= 29) [*]	584,0 \pm 153,3	532,6 \pm 157,2	632,2 \pm 180,4



* Signifikanz P zu R, PB, PR

Signifikanz R zu P, PB, PR

3.8 Schmerzstärke bei Plexusende

Etwa die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe gab bei Plexusende „keine“ oder „geringe“ Schmerzen an, wobei die Zahl in der Prilocain- Gruppe etwas höher ausfiel, aber „nicht signifikant“ war.

Tabelle 14: Schmerzstärke bei Plexusende

Gruppe	keine Schmerzen (VRS= 0)	geringe Schmerzen (VRS= 1)	mäßige, starke und maximal vorstellbare Schmerzen (VRS> 1)
PB (n= 29)	8	7	14
PR (n= 30)	8	10	12
P (n= 29)	12	9	8
R (n= 29)	6	8	15

3.9 Analgetikaverbrauch

Die Anzahl der Patienten, die ein Schmerzmittel innerhalb von 24h nach Plexusanlage einnahmen war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Insgesamt machten 69 der 117 Patienten von einem Analgetikum Gebrauch, wobei 45 davon bei Schmerzmitteleinnahme „starke“ bzw. „maximal vorstellbare“ Schmerzen angaben.

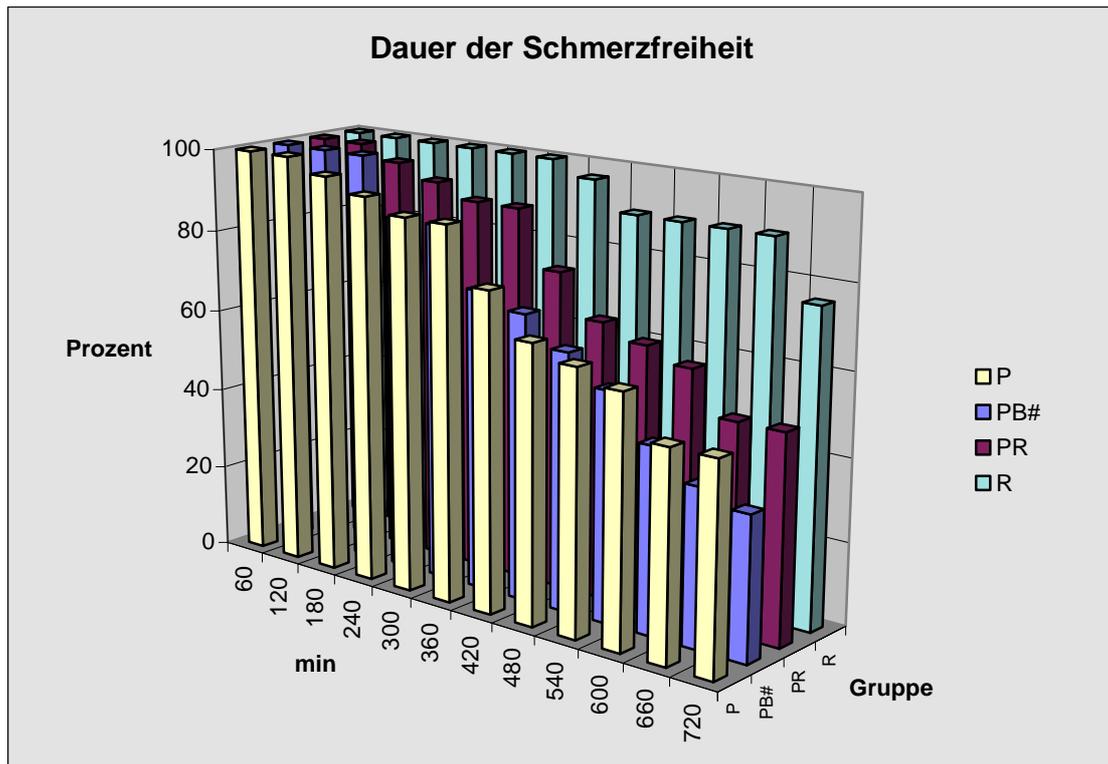
Die Dauer der Analgetikafreiheit erstreckte sich vom Zeitpunkt der Injektion der LA- Kombination bis zur ersten Einnahme eines Analgetikums.

Patienten, die kein Schmerzmittel einnahmen, bekamen zur statistischen Auswertung eine Dauer von 24 h zugeordnet.

Einen „signifikanten“ Unterschied fand sich hier nur zwischen Gruppe PB und R ($p=0,009$), alle anderen Gruppen waren „nicht signifikant“.

Tabelle 15, Abbildung 9: Analgetikaverbrauch

Gruppe	Analgetikaeinnahme	Dauer der Analgetikafreiheit (min)
PB (n= 29) [#]	20	767,4± 484,4
PR (n= 30)	16	920,1± 509,9
P (n= 29)	16	883,6± 528,6
R (n= 29)	17	1017,5± 380,0



Signifikanz R zu PB

4. Diskussion

Die Blockade des Plexus brachialis über den axillären Zugangsweg ist eine sichere Routinemethode für Operationen im Bereich der Hand, des Unterarms oder des Ellenbogens. Leider sind die Wirkprofile der bisher zur Verfügung stehenden Lokalanästhetika nicht optimal mit Hinsicht auf den anästhesiologischen Alltag. Langwirksame Lokalanästhetika wie Bupivacain und Ropivacain verfügen zwar über eine genügend lange Wirkdauer, die auch längere Operationszeiten zulässt und zusätzlich noch eine ausreichende postoperative Analgesie gewährleistet. Lange Anschlagszeiten dieser Substanzen führen aber doch des Öfteren zu Verzögerungen im OP- Betrieb. Im Gegensatz dazu stehen kurz- und mittellangwirksame Lokalanästhetika, die mit ihrer kurzen Anschlagszeit eine reibungslose Überleitung im OP ermöglichen, aufgrund der relativ kurzen Wirkdauer jedoch häufig Supplementierungsmaßnahmen gegen Ende der Operationszeit oder zur postoperativen Analgesie nötig haben.

In mehreren Studien ist deshalb mit überwiegend positivem Ergebnis versucht worden, ein kurz- bis mittellangwirksames Lokalanästhetikum mit einem langwirksamen Lokalanästhetikum zu kombinieren, mit dem Zweck ein neues Wirkprofil zu erhalten, das die Vorteile der beiden Substanzen miteinander vereint: kurze Anschlagszeit bei langer Wirkdauer und ausreichend postoperativer Analgesie (28-32).

Leider liegen aber hauptsächlich Studien zur Blockade des Plexus brachialis vor, bei denen Bupivacain als langwirksames Lokalanästhetikum zur Mischung benutzt wurde, und nicht das neue, geringer kardiotoxischere Ropivacain. In der vorliegenden Studie sollte nun untersucht werden, ob Ropivacain alleine, oder eine Mischung von Prilocain mit Ropivacain Vorteile gegenüber einer Mischung von Prilocain mit Bupivacain im Hinblick auf ein verbessertes Wirkprofil bringt. Als Kontrollgruppe diente eine Standardmedikation mit Prilocain.

4.1 Anästhesiedauer, Analgesiedauer und Dauer der motorischen Blockade

In unserer Studie zeigt die Ropivacain- Gruppe (Gruppe R) eine deutlich längere Anästhesiedauer, Analgesiedauer und eine längere Dauer der motorischen Blockade, als die Prilocain- Gruppe (Gruppe P), sowie die beiden Lokalanästhetikakombinationen Prilocain mit Ropivacain (Gruppe PR) und Prilocain mit Bupivacain (Gruppe PB). Die Prilocain- Gruppe (Gruppe P) erlangt stattdessen Berührungsempfinden, Spitz- Stumpf- Diskrimination und die motorische Kontrolle über den Arm signifikant früher als die Ropivacain- Gruppe (Gruppe R), oder die beiden Mischungsgruppen Prilocain mit Ropivacain (Gruppe PR) und Prilocain mit Bupivacain (Gruppe PB). Die beiden Lokalanästhetikakombinationen (Gruppe PB und PR) weisen dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die untersuchten Zeiten auf.

Es gibt eine Reihe klinischer Studien über die Verwendung verschiedener Lokalanästhetika zur axillären Plexusanästhesie, die meisten davon vergleichen Ropivacain mit Bupivacain.

Hickey *et al.* (33) verglich 1991 0,5%iges Ropivacain mit 0,5%igem Bupivacain bei subclaviculären, perivasculären Plexusblockaden nach Winnie und fand keine signifikanten Unterschiede bei Anästhesie- Dauer (9-11h) und Dauer der motorischen Blockade (10-14h).

Ein Jahr später veröffentlichte Hickey *et al.* (34) eine weitere Studie zu diesen Lokalanästhetika, diesmal in geringeren Konzentrationen von 0,25%. Auch wenn sich hier ebenfalls keine Unterschiede in den beiden Gruppen bezüglich Anästhesiedauer (5- 10,2h) und Dauer der motorischen Blockade (9,4- 13,6h) zeigten, wiesen sie doch eine wesentlich höhere Zahl an Nachblockierungen und Supplementierungsmaßnahmen auf, als bei der vorherigen Studie mit 0,5%igen Konzentrationen.

Auch in der 1995 von Vainionpaa *et al.* (35) veröffentlichten Studie, in der ebenfalls Ropivacain 0,5% mit Bupivacain 0,5% verglichen wurde, diesmal jedoch für den axillären Zugang, fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Anästhesiedauer und Dauer der motorischen Blockade konnten aufgrund der Nachtruhe ab 22:00 Uhr zwar nicht vollständig und exakt erfasst werden,

die Blockaden dauerten aber bei etwa einem Drittel der Patienten länger als 8h. Damit kommen die Autoren zu ähnlichen Ergebnissen wie die Studie von Hickey *et al.* (33).

In der Studie von McGlade *et al.* (36) im Jahre 1998 wurde Ropivacain 0,5% und Bupivacain 0,5% miteinander verglichen, es resultierten annähernd identische Ergebnisse. Zwischen den beiden Lokalanästhetika bestand bezüglich Anästhesiedauer und Dauer der motorischen Blockade kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Medianwert der motorischen Blockade betrug für Ropivacain 6,5- 7,5h, für Bupivacain 6,0- 9,0h. Die Werte für die Anästhesiedauer konnten aufgrund der Nachtruhe der Patienten auch hier nicht genau erfasst werden.

In der 2000 veröffentlichten Studie von Casati *et al.* (37) wird nochmals Ropivacain 0,5% mit Bupivacain 0,5% bei interscalenären Plexusblockaden miteinander verglichen. Auch wenn hier vor allem auf Anschlagszeiten und postoperative Analgesie untersucht wurde, kommt sie doch zu derselben Schlussfolgerung wie die vorherigen Studien. 0,5%iges Ropivacain verhält sich zu 0,5%igem Bupivacain im Hinblick auf seine klinischen Eigenschaften bei peripheren Nervenblockaden ähnlich, es lassen sich keine statistisch relevanten Unterschiede aufzeigen.

Casati verglich aber auch höhere Konzentrationen von Ropivacain mit 0,5%igem Bupivacain. So zeigten mehrere 1999 veröffentlichte Studien (38,39), dass Ropivacain 0,75% und Ropivacain 1% bei interscalenären Plexusblockaden die gleiche postoperative Analgesiedauer bewirkten wie Bupivacain 0,5%, dass höhere Konzentrationen jedoch die Anschlagszeiten für Analgesie und motorische Blockade verkürzten.

Sogar innerhalb der Ropivacain- Gruppen zeigte sich, dass Ropivacain 1% gegenüber Ropivacain 0,5% signifikant kürzere Anschlagszeiten lieferte, Unterschiede in der Analgesiedauer fanden sich auch hier nicht.

Im Gegensatz dazu stehen jedoch einige Studien von 1998 und 1999, die keine differenten Anschlagszeiten zwischen Ropivacain 0,75% und Bupivacain 0,5% nachweisen konnten.

So zeigten sich bei Vaghadia *et al.* (40), Raeder *et al.* (41), Bertini *et al.* (42) und Klein *et al.* (43) keine Unterschiede in der Anschlagszeit von Anästhesie und motorischer Blockade, sowie keinerlei unterschiedlichen Anästhesie-,

Analgesiezeiten und Zeiten der motorischen Blockade bei subclaviculären, perivasculären Plexusblockaden bzw. axillären Plexen mit 0,75%igem Ropivacain und 0,5%igem Bupivacain. Es wurde zwar sowohl bei Bertini *et al.* als auch bei Raeder *et al.* eine bessere Qualität hinsichtlich der motorischen und sensorischen Blockade bei Plexusblockaden mit 0,75%igem Ropivacain gegenüber denjenigen mit 0,5%igem Bupivacain gefunden, die Anschlagszeiten blieben jedoch unbeeinflusst. Vaghadia *et al.* und Klein *et al.* fanden dagegen gleiche Ergebnisse für Ropivacain 0,75% wie für Bupivacain 0,5%.

Versucht man nun eine gemeinsame Grundaussage dieser Studien zu finden, so kann man sagen, dass Ropivacain verglichen mit Bupivacain in gleicher Konzentration und Gesamtmenge keine statistisch signifikanten Unterschiede aufweist bezüglich Anästhesie-, Analgesiedauer und Dauer der motorischen Blockade. Kann man jetzt aber darauf schließen, dass Lokalanästhetikamischungen von Bupivacain mit Prilocain verglichen mit Mischungen von Ropivacain mit Prilocain, vorausgesetzt man betrachtet gleiche Konzentrations- und Gesamtmengen, ebenfalls keine Unterschiede in Anästhesie-, Analgesiedauer und Dauer der motorischen Blockade aufweisen? Unsere Studie kommt zu genau diesem Schluss, Gruppe PB und PR unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander bezüglich der Anästhesiedauer (2,5- 6h), Analgesiedauer (4,5- 8h) und der Dauer der motorischen Blockade (4,5- 8,5h).

In den letzten Jahren wurde, wie oben erkennbar, eine Vielzahl von Studien veröffentlicht, die versuchten, Bupivacain mit Ropivacain in Bezug auf die Plexus brachialis- Blockade zu vergleichen. Andere Lokalanästhetika oder Studien zu Kombinationen von Lokalanästhetika sind dagegen äußerst selten. Es gibt zwei Studien, die Ropivacain einmal nicht mit Bupivacain, sondern zum einen mit Mepivacain (44), zum anderen mit Prilocain (45) vergleicht. Ropivacain weist demnach im Vergleich mit Prilocain und Mepivacain keinen Unterschied bezüglich der Anschlagszeit auf, hat aber eine deutlich längere Dauer der motorischen Blockade.

Auch unsere Studie kommt hierbei zu ähnlichen Ergebnissen. Stellt man die Werte der Prilocain- Gruppe (Gruppe P) denen der Ropivacain- Gruppe (Gruppe R) gegenüber, so zeigt sich eine längere Anästhesiedauer ($p < 0,001$) sowie eine längere Dauer der motorischen Blockade ($p < 0,001$) bei Gruppe

P als bei Gruppe R .

Zu Lokalanästhetikakombinationen bei Plexus brachialis Anästhesien gab es in den letzten 15 Jahren nur zwei Studien, die sich jedoch beide mit der Kombination von Prilocain und Bupivacain beschäftigten.

So vergleicht Tryba *et al.* in einer bereits 1988 veröffentlichten Studie fünf Patientengruppen miteinander, die entweder nur 1,5%iges Prilocain oder 0,375%iges Bupivacain erhalten, sowie Prilocain 1 bzw. 2%ig und Bupivacain 0,5 bzw. 0,375%ig in unterschiedlichen Mischungskombinationen, wobei die Gesamtmenge an Lokalanästhetikum mit 40ml konstant gehalten wurde. Alle drei Mischungen verkürzten dabei die Anschlagszeit bei der axillären Plexusblockade im Vergleich zur alleinigen Bupivacaingabe und verlängerten die Wirkzeit um etwa 3 h im Vergleich zu Prilocain (31).

Auch eine Arbeitsgruppe um Voges (32) vergleicht 1997 Kombinationen von 1%igem Prilocain und 0,5%igem Bupivacain in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen, wieder bei gleichbleibender Gesamtmenge von 40ml. Die Ergebnisse entsprechen in etwa denen von Tryba. Alle Gruppen, sowohl Prilocain alleine als auch die verwendeten Mischungen mit Bupivacain unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Anschlagszeit, wohl aber in der Dauer der motorischen Blockade und der postoperativen Analgesie.

Zusammenfassend verlängert Bupivacain in der Kombination mit Prilocain dessen Wirkdauer ohne dabei die Anschlagszeit zu verlängern. Diese Behauptung lässt sich auch mit den Werten unserer Studie unterstützen. Die Anästhesiedauer und die Dauer der motorischen Blockade waren in Gruppe PB „signifikant“ länger als in Gruppe P.

Da zur Lokalanästhetikakombination Ropivacain mit Prilocain bei Plexus brachialis Anästhesien keine vergleichbaren Studien vorliegen, ist eine Diskussion im Hinblick darauf leider nicht möglich, innerhalb unserer Studie lässt sich aber folgendes feststellen. Die Lokalanästhetikakombination Prilocain mit Ropivacain scheint dasselbe Wirkprofil wie die Kombination Prilocain mit Bupivacain aufzuweisen, es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in den untersuchten Zeiten nachzuweisen. Auch Ropivacain verlängert die Wirkdauer von Prilocain, ohne dabei die kurze Anschlagszeit des Prilocains zu verändern.

4.2 Analgetikaverbrauch und Dauer der Schmerzmittelfreiheit

Postoperativ wurde die Schmerzstärke in 30minütigen Abständen mit Hilfe einer, für den Patienten leicht verständlichen und leicht zu bewerkstellenden Kategorialeskala für die Schmerzmessung dokumentiert. Dabei wurden den Zahlenwerten 0 – 4 jeweils ein verbaler Deskriptor zugeordnet, nämlich 0= kein Schmerz, 1= geringer Schmerz, 2= mäßiger Schmerz, 3=starker Schmerz und 4= maximal vorstellbarer Schmerz (26).

Zusätzlich wurde der Zeitpunkt einer erfolgten Schmerzmitteleinnahme dokumentiert. Die Dauer der Analgetikafreiheit wurde damit vom Zeitpunkt der Injektion der Lokalanästhetikakombination bis zu dieser Einnahme definiert. Patienten die kein Schmerzmittel einnahmen bekamen zur statistischen Auswertung eine Dauer von 24 Stunden zugeordnet.

Etwa die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe gab bei Plexusende „keine“ oder „geringe Schmerzen“ an, es bestanden keine statistischen Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen.

Auch die Anzahl der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Plexusanlage ein Analgetikum einnahmen, war „nicht signifikant“ unterschiedlich zwischen den Gruppen. Insgesamt machten 69 der 117 Patienten postoperativ von einem Schmerzmittel Gebrauch, wobei 45 davon bei Einnahme „starke“ bis „maximal vorstellbare Schmerzen“ angaben. Bei der Dauer der Analgetikafreiheit fand sich ein „signifikanter“ Unterschied zwischen der Ropivacaingruppe (Gruppe R) und der Gruppe mit der Lokalanästhetikakombination Prilocain mit Bupivacain (Gruppe PB), wobei die Patienten in der Ropivacaingruppe mit 1017,5 Minuten deutlich länger schmerzmittelfrei waren als die Patienten der Gruppe PB mit nur 767,4 Minuten. Bei den anderen Gruppen zeigte sich keine Signifikanz.

Es gibt nur wenige Studien, in denen Daten zur postoperativen Schmerzmittelfreiheit bei axillären bzw. interscalenären Plexen mit Ropivacain bzw. Bupivacain gewonnen wurden, doch weisen sie alle die gleichen Ergebnisse auf: Es besteht kein Unterschied in den Zeiten bis zur Einnahme eines Schmerzmittels bei Plexusanästhesien mit Ropivacain bzw. Bupivacain gleich welcher Konzentration. Ebenfalls gibt es, wie auch in unserer Studie, keinen signifikanten Unterschied in den dokumentierten VAS- Scores/

Kategorialscores zur Schmerzstärke bei Analgetikaeinnahme. So zeigen mehrere Studien von Casati *et al*, dass Ropivacain 0,5%, 0,75% und 1% sowie Bupivacain 0,5% in etwa die gleiche Zeitspanne von 10 bis 11 Stunden von Injektion der Lokalanästhetika bis zur Analgetikaeinnahme aufweisen (37-39).

Ropivacain und Bupivacain sind beide langwirksame Lokalanästhetika. Eine weitere Studie von Casati *et al* vergleicht das mittellang wirksame Mepivacain 2% mit Ropivacain 0,75% und kommt zu dem logischen Schluss: Ropivacain 0,75% hat mit ca. 600 Minuten eine deutlich längere postoperative Analgetikafreiheit als Mepivacain mit ca. 300 Minuten bis zur Schmerzmitteleinnahme (44).

Es gibt nur eine Studie, die die Wirkung von Lokalanästhetika- Kombinationen auf die postoperative Schmerzmitteleinnahme dokumentiert. Voges *et al* beschreiben, dass die Patientengruppe, die eine Mischung von Prilocain 1% und Bupivacain 0,5% zur Plexusanästhesie erhalten hatte, nach 4 bzw. 6 Stunden deutlich weniger Schmerzen angab, als eine Vergleichsgruppe mit Prilocain 1% (32).

Ein kurzwirksames Lokalanästhetikum in Kombination mit einer langwirksamen Substanz führt demnach zu einer längeren postoperativen Schmerz- und Schmerzmittelfreiheit.

Betrachtet man die Analgesiedauer lässt sich diese Hypothese auch durch unsere Studie unterstützen. Eine Kombination von Prilocain mit Ropivacain bzw. Bupivacain, d.h. eines mittellang wirksamen mit einem langwirksamen Lokalanästhetikum, verlängert signifikant die Dauer bis zur Wiederkehr der Spitz- / Stumpfdiskrimination im Vergleich zu einer Prilocainmonotherapie, d.h. einer Monotherapie mit einem kurzwirksamen Lokalanästhetikum.

Bei der Dauer der Schmerzmittelfreiheit verhält es sich in unserer Studie anders. Zwischen der Ropivacain- (Gruppe R), der Prilocain- Gruppe (Gruppe P) und der Patientengruppe, die Ropivacain und Prilocain in Kombination zur axillären Plexusanästhesie erhalten hat (Gruppe PR) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Schmerzmittelfreiheit.

Die postoperative Schmerzmedikation wird von vielen Faktoren beeinflusst, unter anderem von der Größe des operativen Eingriffs, der subjektiven Schmerzempfindlichkeit des Patienten und der Handhabung der postoperativen

Schmerztherapie auf Station. Viele Patienten der Untersuchung nahmen trotz Angabe von keinen oder nur geringen Schmerzen bei der abendlichen Stationsrunde der Nachtschwester ein Schmerzmedikament ein, um möglichen Schmerzen, die in der Nacht Schmerzen auftreten könnten, vorzubeugen.

Der statistisch "signifikante" Unterschied in der Dauer der Schmerzmittelfreiheit zwischen der Ropivacain- Gruppe (Gruppe R) und der Patientengruppe, die Prilocain und Bupivacain als Kombination erhalten hat (Gruppe PB), lässt sich objektiv nicht erklären und sollte durch weitere Studien nochmals untersucht werden.

4.3 Toxizität

Ähnliche Aminosäuresequenzen, die die Bindung von Lokalanästhetika in peripheren Nervenzellen ermöglichen, wurden auch an Natriumkanälen in Gehirn, Herz und Muskel nachgewiesen (46). Diese Organe sind in unterschiedlicher Weise empfindlich für die Wirkung der Lokalanästhetika. Gekoppelt an die steigende Plasmakonzentration treten folgende Symptome für toxische Nebenwirkungen auf: Beginnend mit perioralem Taubheitsgefühl und Kribbeln, Schwindel, metallischem Geschmack, verwaschener Sprache und Sehstörungen folgen Unruhe, Muskelzittern, generalisierte Krämpfe, Koma und zentrale Atemlähmung. Bei höheren Plasmakonzentrationen von Lokalanästhetika treten auch Wirkungen am Herz-Kreislaufsystem auf, die sich als Blutdruckabfall, Sinusbradykardie, ventrikulärer Tachykardie, Kreislaufkollaps durch Rhythmusstörungen sowie negative Inotropie und schließlich Kammerflimmern oder Asystolie äußern können (47,48). In der vorliegenden Studie gibt es keinen klinischen Hinweis auf kardiovaskuläre oder neurologische Nebenwirkungen der verwendeten Lokalanästhetika. Zum Auftreten systemisch- toxischer Effekte kann es immer dann kommen, wenn die freie Plasmakonzentration eines Lokalanästhetikums exzessiv ansteigt, sei es durch versehentliche intravaskuläre Injektion, durch eine relative Überdosierung, oder aufgrund einer unerwartet schnellen Resorption vom Injektionsort (7,49). Aus diesem Grund werden in vielen namhaften anästhesiologischen Lehrbüchern Empfehlungen für

Maximaldosierungen von Lokalanästhetika gegeben, um die Gefahr extrem hoher Plasmaspiegel zu minimieren und dadurch die Inzidenz systemisch-toxischer Reaktionen weiter zu reduzieren. Diese Dosierungsangaben werden allerdings in vielen Studien kontrovers diskutiert (15,50-52).

Das Problem bei diesen Maximaldosen besteht in einer Übertragung der Resultate von in vitro und tierexperimentellen Untersuchungen. Außerdem werden nur unzureichend die Perfusions- und Adsorptionsverhältnisse am jeweiligen Injektionsort, sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz berücksichtigt (53). So treten abhängig vom Injektionsort unterschiedlich hohe Plasmaspiegel auf, und auch die Plasmaproteinbindung und Lipophilie des Lokalanästhetikums sind zu berücksichtigen (54,55).

Das in unserer Studie als Mischungslokanästhetikum verwendete mittellang wirkende und wenig lipophile Prilocain zeichnet sich durch seine relativ geringe toxische Potenz aus. Die relative toxische Potenz ist ein Maß der Toxizität eines Lokalanästhetikums unter äquianalgetischen Bedingungen, da in der Klinik die Lokalanästhetika nach analgetischer Potenz dosiert werden. Sie ist umso höher, je höher das Nebenwirkungspotential eines Lokalanästhetikums ist. Bei gleicher Gesamtdosis sind die Plasmaspitzenkonzentrationen von Lidocain und Mepivacain deutlich höher als die von Prilocain, geltend für alle Injektionsorte (56). Verantwortlich dafür ist neben der geringen Resorptions- und der höheren Abbaurate vor allem das größere Verteilungsvolumen von Prilocain, welches auf einer ausgeprägten Speicherung des Medikaments in der Lunge beruht. Diese bietet selbst bei versehentlicher intravasaler Injektion einen gewissen Schutz vor systemisch-toxischen Nebenwirkungen (13,14).

Im Zusammenhang mit der geringen relativen toxischen Potenz des Prilocains lässt sich erklären, warum systemisch-toxische Nebenwirkungen unter dieser Substanz auch bei erheblichen Überdosierungen extrem selten auftreten. So überschreiten äquianalgetische Dosen von Mepivacain und Bupivacain bei der Blockade des Plexus brachialis in Einzelfällen die toxischen Schwellenkonzentrationen, während unter einer Maximaldosis von 600mg Prilocain ein ausreichender Abstand zur toxischen Schwellenkonzentration verbleibt (11,31,56).

Mit Ropivacain haben wir für unsere Studie ebenfalls bewusst das langwirksame Lokalanästhetikum mit dem in dieser Gruppe geringsten

toxischen Potential ausgewählt. Im Moment gilt es auf dem Arzneimittelmarkt wohl als das sicherste lang wirksame Lokalanästhetikum im Hinblick auf kardiovaskulär- toxische Nebenwirkungen, wenn es auch bei weitem nicht als „absolut sicher“ betrachtet werden kann (7,57,58). Mit seiner vergleichsweise geringen Lipophilie bildet Ropivacain eine Ausnahme unter den langwirksamen Lokalanästhetika, und erklärt dadurch auch seine geringeren kardiotoxischen Nebenwirkungen. Während unter Bupivacain die ATP- Produktion in den kardialen Mitochondrien schnell zum Erliegen kommt, konnte in der 1998 von Sztark *et al.* durchgeführten Studie bei den höchsten getesteten Konzentrationen von Ropivacain noch eine ATP- Produktion von 60% verglichen mit der Kontrolle gemessen werden (55,59).

Während razemisches Bupivacain und Etidocain derzeit wohl die Substanzen mit dem größten kardiodepressiven Potential darstellen, brachte die Einführung der reinen Enantiomere Ropivacain und das S- Enantiomer des Bupivacain Levobupivacain aus toxikologischer Sicht einen entscheidenden Fortschritt. Ropivacain erscheint aufgrund seiner geringen Lipophilie das derzeit günstigste Wirkungsspektrum unter den lang wirksamen Lokalanästhetika aufzuweisen (7). Der kardiotoxische Plasmaspiegel für Ropivacain liegt auf der Ebene des AV- Knotens und intraventrikulär höher als für Bupi- und Levobupivacain (60-63). Auch erwiesen sich ropivacain-induzierte Symptome im Tierversuch als weniger therapierefraktär (47,64,65). Dennoch sind auch unter der Verwendung von Ropivacain trotz seiner geringen kardiotoxischen Potenz schon Narkosezwischenfälle beschrieben (66-68).

4.4 Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde versucht, ein kurz- bis mittellangwirksames Lokalanästhetikum mit einem der beiden langwirksamen Lokalanästhetika zu kombinieren, mit dem Zweck ein neues Wirkprofil zu erhalten, das die Vorteile beider Substanzen miteinander vereint: kurze Anschlagszeit bei langer Wirkdauer und ausreichend postoperativer Analgesie. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der Lokalanästhetika Prilocain 1% und Ropivacain 0,5% bei axillärer Plexusblockade die Wirkdauer von Anästhesie, Analgesie und motorischer Blockade verlängert

ohne die Anschlagszeit zu verändern. Eine Kombination von Prilocain 1% und Bupivacain 0,5% verhielt sich bezüglich der Anschlagszeit und Wirkungsdauer äquipotent zur o.g. Lokalanästhetikakombination.

Hierdurch konnte eine suffiziente postoperative Analgesie nach Operationen an Hand und Unterarm gewährleistet werden.

Im Hinblick auf das geringere kardiotoxische Potential von Ropivacain gegenüber Bupivacain sollte der Kombination mit Ropivacain der Vorzug gegeben werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde Prilocain, ein kurz- bis mittellangwirksames Lokalanästhetikum, mit einem der beiden langwirksamen Lokalanästhetika, Ropivacain bzw. Bupivacain kombiniert, mit dem Zweck ein neues Wirkprofil zu erhalten. Dazu wurden 120 Patienten, die sich einem handchirurgischen Eingriff in axillärer Plexusanästhesie unterzogen, randomisiert und doppelblind einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt: Gruppe PB erhielt 7 mg/kg KG Prilocain 1% + 0,75 mg/kg KG Bupivacain 0,5%, Gruppe PR 7 mg/kg KG Prilocain 1% + 0,75 mg/kg KG Ropivacain 0,5%. Gruppe P erhielt 7 mg/kg KG Prilocain 1%, Gruppe R 3 mg/kg KG Ropivacain 0,5%.

Entsprechend der Randomisierungsliste wurden die Lokalanästhetika unter kontinuierlicher Nervenstimulation in die Gefäß- Nervenscheide des Plexus brachialis eingebracht. Nach Plexusanlage wurden Sensibilität, Motorik und Temperaturempfinden in den 3 Hautarealen des N. medianus, radialis und ulnaris alle 5 Minuten bis zum Operationsbeginn, postoperativ alle 15 Minuten bis zur vollständigen Rückkehr aller Sinnesqualitäten überprüft. Der Zeitpunkt für das postoperative Auftreten von Schmerzen sowie der Zeitpunkt einer Schmerzmitteleinnahme wurden notiert. Die aktuelle Schmerzstärke wurde postoperativ alle 30 Minuten mittels einer Kategorialeskala ermittelt. Die Austestung der Analgesie erfolgte sowohl prä- als auch postoperativ gesondert für jeden Hauptnerven mittels pin-prick Methode. Analog dazu wurde die motorische Blockade unter Berücksichtigung der jeweiligen Kennmuskeln überprüft. Zur statistischen Auswertung fand der Kruskal- Wallis Test und der U- Test von Mann und Withney Anwendung, nominale Variablen wurden mit dem Chi- Quadrat Test überprüft.

Im Hinblick auf die Dauer der Anästhesie lagen die Werte der Gruppe R signifikant“ über denen der anderen 3 Gruppen ($p < 0,001$). Bei der Prilocain-Gruppe ließ die Anästhesie gegenüber Gruppe PR ($p = 0,003$) und Gruppe R ($p < 0,001$) „signifikant“ früher nach. Im Vergleich mit Gruppe PB zeigte sich nur in den Hautarealen des N. medianus ($p = 0,005$) und des N. ulnaris ($p = 0,002$) ein „signifikantes“ Ergebnis, der N. radialis lieferte einen Trendwert ($p = 0,061$). Gruppe PB und PR unterschieden sich in Bezug auf das N. ulnaris- Gebiet nicht ($p = 0,453$), der N. radialis zeigte einen Trend ($p = 0,065$). Das Gebiet des N.

medianus blieb bei Gruppe PR „signifikant“ länger anästhesiert als bei Gruppe PB ($p=0,033$). Die Anästhesie ließ in allen 4 Gruppen zuerst im Gebiet des N. radialis nach, danach folgte der N. medianus, zuletzt der N. ulnaris.

Die Analgesiedauer lag bei der Ropivacain- Gruppe in allen 3 Nervenarealen „signifikant“ über der von Gruppe PB, PR und P ($p<0,001$). Gruppe P erlangte ihr Diskriminierungsvermögen stattdessen „signifikant“ früher als die anderen Gruppen ($p<0,001$). Gruppe PR zeigte im Vergleich mit Gruppe PB in keinem der 3 Nervenareale einen signifikanten Unterschied.

Bei der Ropivacain- Gruppe hielt die motorische Blockade „signifikant“ länger an als bei den anderen Gruppen ($p<0,001$), die Prilocain- Gruppe dagegen hatte „signifikant“ früher die volle Kontrolle über den Arm als Gruppe PB ($p=0,009$), PR ($p<0,001$), und R ($p<0,001$). Die Werte der Gruppe PB und PR waren nicht unterschiedlich.

Bei der Rückkehr des Temperaturempfindens fanden sich dieselben Signifikanzen wie bei der Analgesiedauer und der Dauer der motorischen Blockade. Bei Gruppe R kehrte das Temperaturempfinden „signifikant“ später zurück als bei den anderen 3 Gruppen ($p<0,001$). Die Prilocain - Gruppe fühlte „signifikant“ vor Gruppe PB ($p=0,01$), PR ($p<0,001$) und R ($p<0,001$) Kälte. Zwischen Gruppe PB und PR fand sich auch hier kein Unterschied.

Die Anzahl der Patienten, die ein Schmerzmittel einnahmen, war „nicht signifikant“ unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Die Dauer der Analgetikafreiheit zeigte nur zwischen Gruppe PB und R einen „signifikanten“ Unterschied ($p=0,009$), alle anderen Gruppen waren gleich.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der Lokalanästhetika Prilocain 1% und Ropivacain 0,5% bei axillärer Plexusblockade die Wirkungsdauer von Anästhesie, Analgesie und motorischer Blockade verlängert, ohne die Anschlagszeit zu verändern. Eine Kombination von Prilocain 1% und Bupivacain 0,5% verhielt sich bezüglich der Anschlagszeit und Wirkungsdauer äquipotent zur o.g. Lokalanästhetikakombination.

Im Hinblick auf das geringere kardiotoxische Potential von Ropivacain gegenüber Bupivacain sollte aber der Kombination mit Ropivacain der Vorzug gegeben werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Brandt L. Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1997.
2. Becker HK. Carl Koller And Cocaine. *Psychoanal Q* 1963;32:309-73.
3. Biscoping J, Bachmann-Mennenga MB. Local anesthetics from ester to isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35:285-92.
4. Koller C. On the use of cocaine for producing anaesthesia on the eye. *The Lancet* 1884;124:990.
5. Mattison JB. Cocaine poisoning. *Med Surg. Rep.* 1891:645- 50.
6. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001;1:175-82.
7. Zink W, Graf BM. Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms. *Anaesthesist* 2003;52:1102-23.
8. Löfgren N. Studies on local anesthetics: Xylocaine, a new synthetic drug. Worcester: Morin press, 1948.
9. Niesel HC. Lokalanästhetika. *Pharmakologie, Toxikologie und Anwendung. Krankenhauspharmazie* 1988;3:89-95.
10. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004.
11. Tryba M. *Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika - klinische Bedeutung*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag, 1989.
12. Karow T, Lang- Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Köln: Karow Thomas, 2004.
13. Löfström JB. Physiologic disposition of local anesthetics. *Reg Anesth* 1982;7:33-8.
14. Scott DB, Jebson PJ, Braid DP et al. Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Br J Anaesth* 1972;44:1040-9.
15. Roewer N, Thiel N. *Anästhesie compact*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2001.
16. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;62:396-405.
17. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
18. Benninghoff. *Anatomie. Band 2*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1994.
19. Thompson GE, Rorie DK. Functional anatomy of the brachial plexus sheaths. *Anesthesiology* 1983;59:117-22.
20. Hempel V. Anesthesia in the brachial plexus. *Anaesthesist* 1999;48:341-55.
21. Eifert B, Hahnel J, Kustermann J. Axillary blockade of the brachial plexus. A prospective study of blockade success using electric nerve stimulation. *Anaesthesist* 1994;43:780-5.
22. Schäfer R, Reinhard M. *Klinikleitfaden Anästhesie*. Neckarsulm, Lübeck, Ulm: Jungjohann, 1995.

23. Selander D, Edshage S, Wolff T. Paresthesiae or no paresthesiae? Nerve lesions after axillary blocks. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979;23:27-33.
24. Ford DJ, Pither CE, Raj PP. Electrical characteristics of peripheral nerve stimulators. Implications for nerve localisation. *Reg Anaesth* 1984;73.
25. Kaiser H, Niesel HC, Hans V. Fundamentals and requirements of peripheral electric nerve stimulation. A contribution to the improvement of safety standards in regional anesthesia. *Reg Anaesth* 1990;13:143-7.
26. Bonica JJ. The management of pain. Beckenham: Lea & Felbinger, 1990.
27. Netter FH. Atlas der Anatomie des Menschen. Basel, Schweiz: Ciba-Geigy AG, 1995.
28. de Jong RH, Bonin JD. Toxicity of local anesthetic mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980;54:501-7.
29. Defalque RJ, Stoelting VK. Latency and duration of action of some local anesthetic mixtures. *Anesth Analg* 1966;45:106-16.
30. Engle JP. Mixing local anaesthetics to increase efficiency. *Drug Clin Pharm* 1985;19:663-74.
31. Tryba M, Borner P. Clinical effectiveness and systemic toxicity of various mixtures of prilocaine and bupivacaine in axillary plexus block. *Reg Anaesth* 1988;11:40-9.
32. Voges O, Hofmockel R, Benad G. Comparison of dosage relations of prilocaine and bupivacaine for axillary plexus anesthesia. *Anaesthesiol Reanim* 1997;22:63-8.
33. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1991;74:639-42.
34. Hickey R, Rowley CL, Candido KD et al. A comparative study of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:602-6.
35. Vainionpaa VA, Haavisto ET, Huha TM et al. A clinical and pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary plexus block. *Anesth Analg* 1995;81:534-8.
36. McGlade DP, Kalpokas MV, Mooney PH et al. A comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for axillary brachial plexus anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:515-20.
37. Casati A, Fanelli G, Albertin A et al. Interscalene brachial plexus anesthesia with either 0.5% ropivacaine or 0.5% bupivacaine. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:39-44.
38. Casati A, Fanelli G, Aldegheri G et al. Interscalene brachial plexus anaesthesia with 0.5%, 0.75% or 1% ropivacaine: a double-blind comparison with 2% mepivacaine. *Br J Anaesth* 1999;83:872-5.
39. Casati A, Fanelli G, Cappelleri G et al. A clinical comparison of ropivacaine 0.75%, ropivacaine 1% or bupivacaine 0.5% for interscalene brachial plexus anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:784-9.
40. Vaghadia H, Chan V, Ganapathy S et al. A multicentre trial of ropivacaine 7.5 mg x ml(-1) vs bupivacaine 5 mg x ml(-1) for supra clavicular brachial plexus anesthesia. *Can J Anaesth* 1999;46:946-51.

41. Raeder JC, Drosdahl S, Klaastad O et al. Axillary brachial plexus block with ropivacaine 7.5 mg/ml. A comparative study with bupivacaine 5 mg/ml. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:794-8.
42. Bertini L, Tagariello V, Mancini S et al. 0.75% and 0.5% ropivacaine for axillary brachial plexus block: a clinical comparison with 0.5% bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:514-8.
43. Klein SM, Greengrass RA, Steele SM et al. A comparison of 0.5% bupivacaine, 0.5% ropivacaine, and 0.75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998;87:1316-9.
44. Casati A, Leoni A, Aldegheri G et al. A double-blind study of axillary brachial plexus block by 0.75% ropivacaine or 2% mepivacaine. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:549-52.
45. Janzen PR, Vipond AJ, Bush DJ, Hopkins PM. A comparison of 1% prilocaine with 0.5% ropivacaine for outpatient-based surgery under axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2001;93:187-91.
46. Balser JR. The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:599-613.
47. Dullenkopf A, Borgeat A. [Local anesthetics. Differences and similarities in the "-cains"]. *Anaesthesist* 2003;52:329-40.
48. Larsen R. *Anästhesie*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1995.
49. Brown DL, Ransom DM, Hall JA et al. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.
50. Cox B, Durieux ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:111-36.
51. Finucane B. *Complications of regional anaesthesia*. Churchill, Livingstone, Philadelphia, 1999.
52. Scott DB. "Maximum recommended doses" of local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 1989;63:373-4.
53. Zundert ARNv. *World congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy*. Barcelona, Spain: Cyprint, 2002.
54. Braid DP, Scott DB. The Systemic Absorption of Local Analgesic Drugs. *Br J Anaesth* 1965;37:394-404.
55. Zink W, Missler G, Sinner B et al. Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular Ca²⁺ regulation in murine skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 2005;102:793-8.
56. Tryba M, Kurth H, Zenz M. Clinical and toxicologic study of axillary plexus block with prilocaine or mepivacaine. *Reg Anaesth* 1987;10:31-6.
57. Mullanu C, Gaillat F, Scemama F et al. Acute toxicity of local anesthetic ropivacaine and mepivacaine during a combined lumbar plexus and sciatic block for hip surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2002;53:221-3.
58. Petitjeans F, Mion G, Puidupin M et al. Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:616-7.
59. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998;88:1340-9.
60. Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E et al. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular

- conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology* 2002;96:641-50.
61. Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J et al. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg* 2001;93:1598-605, table of contents.
 62. Ohmura S, Kawada M, Ohta T et al. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
 63. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001;95:1256-64.
 64. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989;69:794-801.
 65. Groban L, Deal DD, Vernon JC et al. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001;92:37-43.
 66. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999;89:1027-9.
 67. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:904-6.
 68. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology* 1999;90:1784-6.

7. Glossar

A./ Aa	= Arteria; Arteriae (Plural)
Abb	= Abbildung
ASA	= American Society of Anesthesiologists
ATP	= Adenosintriphosphat
AV- Knoten	= Atrioventrikularknoten
B	= Bupivacain
bzw	= beziehungsweise
C4/5/6/7/8	= 4./ 5./ 6./ 7./ 8. Zervikalnerv
CH- Gruppe	= Kohlenwasserstoffgruppe
°C	= Grad Celsius
ca	= circa
Ca ²⁺	= Calcium 2+
d.h	= das heißt
ed	= Editor
EKG	= Elektrokardiogramm
et al	= et alii
G	= Gauge
g	= Gramm
h	= hour
H ₀	= Nullhypothese
H _A	= Alternativhypothese
Hrsg	= Herausgeber
HWZ	= Halbwertszeit
Hz	= Hertz
i.m	= intramuskulär
i.v	= intravenös
kg	= Kilogramm
KG	= Körpergewicht
LA	= Lokalanästhetikum
M./Mm	= Musculus/ Musculi (plural)
mA	= Milliampere

max	= maximal
MethHb	= Methämoglobin
mg	= Milligramm
µg	= Mikrogramm
min	= Minute
ml	= Milliliter
mol	= Mol
Mol.- Gew	= Molekulargewicht
N./Nn	= Nervus/ Nervi (Plural)
N.m	= Nervus medianus
N.r	= Nervus radialis
N.u.	= Nervus ulnaris
O ₂	= Sauerstoff
o.g	= oben genannt
OP	= Operation
P	= Prilocain
p.o	= per os
Prot.- Bdg	= Proteinbindung
%	= Prozent
R	= Ropivacain
SaO ₂	= Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes
s.c	= subcutan
s.o	= siehe oben
s.u	= siehe unten
Th 1/2	= 1./ 2. Thorakalnerv
VAS	= visuelle Analogskala
VRS	= verbale Ratingskala
z.B	= zum Beispiel