

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

**Levobupivacain zur postoperativen Schmerztherapie bei
Patienten mit Kniegelenksersatz – ein Vergleich mit
Ropivacain**

Eine monozentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
vorgelegt von Nicole Müller
aus Offenbach am Main

Mainz, 2009

Wissenschaftlicher
Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12.05.2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Schmerz	9
1.2. Innervation der unteren Extremität	12
1.3. Blockade des <i>N. femoralis</i>	15
1.4. Blockade des <i>N. ischiadicus</i>	18
1.5. Lokalanästhetika und deren Wirkmechanismus	20
1.5.1. Wirkort und Wirkmechanismus	22
1.5.2. Unerwünschte Wirkungen	26
1.6. Chemische und physikalische Eigenschaften von Levobupivacain	28
1.7. Chemische und physikalische Eigenschaften von Ropivacain	29
1.8. Kniegelenktotalendoprothese	32
2. Ziel der Untersuchung	37
3. Material und Methodik	38
3.1. Einschlusskriterien	41
3.2. Statistik	41
4. Ergebnisse	43
4.1. Demographie	43
4.1.1. Altersstruktur	43
4.1.2. Geschlechtsverteilung	43
4.1.3. Gewichtsverteilung	44
4.1.4. Größenverteilung	44

4.1.5. Auswertung nach Body - Mass - Index	45
4.1.6. Auswertung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists	45
4.2. Vergleich des Lokalanästhetikagesamtverbrauches	46
4.2.1. Vergleich des Verbrauchs der Prüfsubstanzen zu den Zeitpunkten T0, T1, T2 und T3	47
4.3. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe	48
4.3.1. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T0	48
4.3.2. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T1	49
4.3.3. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T2	49
4.3.4. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T3	50
4.4. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation	50
4.4.1. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T1	50
4.4.2. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T2	51
4.4.3. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T3	51
4.5. Postoperativer Piritramid Bedarf	52
4.6. Postoperativer Metamizol Bedarf	53
4.7. Vergleich der postoperativen Übelkeit	53
4.8. Vergleich der Patientenzufriedenheit und des Wiederholungswunsches	54
4.8.1. Vergleich der Patientenzufriedenheit	54
4.8.2. Vergleich des Wiederholungswunsches	54
4.9. Flussdiagramm	55
5. Diskussion	56
5.1. Darstellung der Studie	56

5.2. Methodendiskussion	57
5.3. Diskussion der Ergebnisse	57
6. Zusammenfassung	60
7. Ergebnisdokumentation	61
8. Literaturverzeichnis	72
9. Anhang	80
9.1. Abbildungsverzeichnis	80
9.2. Tabellenverzeichnis	81
Danksagung	83
Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

A.	arteria
Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body - Mass- Index
bzw.	Beziehungsweise
CGRP	Calcitonin gene related Peptide
C _m	minimale Hemmkonzentration
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CYP	Cytochrom P
d	pro Tag
D	Dalton
d.h.	das heißt
ED ₅₀	mittlere effektive Dosis
FiO ₂	fraction of inspired oxygen = inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
G	Gauge
GABA	Gamma - Amino - Buttersäure
GSB - Prothese	Gschwend - Scheier - Bahler - Prothese
h	pro Stunde
HCl	Chlorwasserstoff
IASP	International Association for the Study of Pain
ICLH	Imperial College / London Hospital
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
i.v.	intravenös
i.v. PCA	intravenöse patientenkontrollierte Analgesie
kg	Kilogramm

Abkürzungsverzeichnis

KG	Körpergewicht
l	Liter
LCS	low - contact - stress
log	Logarithmus
M.	Musculus
mA	Milliampere
mg	Milligramm
min	Minute
min ⁻¹	pro Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunde
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
N.	Nervus
NMDA	N - Methyl - D - Aspartat
NRS	Numeric Rating Scale
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
PCA	patientenkontrollierte Analgesie
pH	potentia Hydrogenii
pK _a	Säurekonstante
PPX	Pipcoloxylidid
R.	Ramus
T	Zeitpunkt
Tab.	Tabelle
TEP	Totale Endoprothese
UCI	University of California at Irvine
V.	Vena
v.a.	vor allem
Vol%	Volumenprozent
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent

1. Einleitung

Den Schmerz der anderen muss ich bekämpfen, weil es genauso Schmerz ist wie mein eigener. Die anderen sind fühlende Wesen genau wie ich. Deshalb muss ich zu Ihrem Wohle handeln.
Dalai Lama XIV

Die Schmerztherapie nach Kniegelenkersatz hat erheblichen Einfluss auf die postoperative Erholung der Patienten. Ein gutes funktionelles Ergebnis setzt eine ausreichende Mobilisier- und Beübbarkeit der betroffenen Extremität voraus, andernfalls droht eine Einsteifung des Knies. In der frühen postoperativen Phase wird eine adäquate Analgesie somit zur *conditio sine qua non* einer erfolgreichen Therapie. Insbesondere Regionalanästhesieverfahren scheinen in dieser Situation einer systemischen Schmerztherapie mit unter Umständen nebenwirkungsreichen Opioiden deutlich überlegen (Casati *et al.* 2002; Chelly *et al.* 2001; Kehlet und Holte 2001; Pham Dang *et al.* 2005). Ein Problem der Regionalanästhesie ist jedoch die Toxizität der verwendeten Lokalanästhetika. Je nach Dosis stehen neurologische (z.B. Krampfanfälle) oder kardiale (z.B. Rhythmusstörungen) Symptome im Vordergrund. Diese zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen entstehen zumeist als Folge einer unbeabsichtigten Injektion in das Gefäßsystem des Patienten, sind aber in einzelnen Fällen auch als Folge einer besonders hohen Resorption aus dem die Gefäße umgebenden Gewebe beschrieben worden (Niesel 1994).

Bis zu einem gewissen Grad sind die Folgen einer Intoxikation mit Lokalanästhetika durch die Kompensationsmechanismen des einzelnen Patienten beeinflusst (z.B. unterschiedliche Enzymausstattung, individuelle Krampfschwelle), in erster Linie aber sind sie streng dosisabhängig positiv korreliert, d.h. je höher die verwendete Dosis, desto höher ist die Gefahr einer systemischen Intoxikation. Mit Levobupivacain steht ein stark und lang wirksames Lokalanästhetikum zur Verfügung, welches im Vergleich zu dem seit Jahrzehnten gebräuchlichen Bupivacain ein geringeres toxisches Potential aufzuweisen scheint (Groban *et al.* 2001). Ropivacain zeichnet sich ebenfalls durch eine im Vergleich zu Bupivacain geringere Toxizität aus (Groban *et al.* 2001; Mather und Chang 2001).

Vor diesem Hintergrund sind bereits Untersuchungen durchgeführt worden, die für verschiedene regionale Anästhesieverfahren die intraoperativen Charakteristika von Ropivacain und Levobupivacain verglichen haben (Casati *et al.* 2002; Casati *et al.* 2003; Rodgers *et al.* 2000). Für die prognostisch wichtige, frühe postoperative Phase nach Kniegelenkersatz stand dieser Vergleich allerdings noch aus.

Ziel dieser Untersuchung war deshalb der Vergleich der postoperativen analgetischen Eigenschaften von Levobupivacain und Ropivacain nach Kniegelenkersatz.

1.1. Schmerz

Schmerz ist nach der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“.

Nachfolgend sollen neurophysiologische Grundlagen der Schmerzentstehung, -weiterleitung und -verarbeitung dargestellt werden:

In der Peripherie

Das nozizeptive Signal entsteht durch die Aktivierung von freien, amyelinischen Nervenendigungen, die in den Haut-, Muskel- und Gelenkgeweben sowie in den Viszeralwänden verzweigt sind.

Diese Signale werden dann über Nervenfasern weitergeleitet, die man entsprechend ihres Durchmessers und dem Vorhandensein oder Fehlen einer Myelinscheide unterscheiden kann. Vor allem die C - polymodalen Nozizeptoren spielen bei der Erfassung und Kodierung der Intensität von Schmerzen auf der Haut eine entscheidende Rolle.

C - Fasern sind Fasern ohne Myelinscheide mit einer Dicke von weniger als $1\mu\text{m}$ und einer Leitgeschwindigkeit von weniger als 2m/s . Polymodalität beschreibt hierbei die Tatsache, dass die Fasern durch verschiedene, intensive mechanische, thermische oder chemische Reize aktiviert werden können. Werden diese Reize wiederholt dargeboten, entwickeln sich Sensibilisierungsphänomene, die mindestens eine der folgenden Veränderungen auslösen: ein Absinken der Aktivierungsschwelle, eine Verstärkung der Reaktionen oder spontane Aktivitäten. Diese Phänomene können hyperalgetische Reaktionen hervorrufen (erhöhte Sensibilität bei „normal“ schmerzhaften Reizen), wie sie unter bestimmten pathologischen Bedingungen beim Menschen beobachtet werden.

Weitere nozizeptive Fasern sind die schwach myelinisierten $A\delta$ - Fasern, die in verschiedene Subklassen unterteilt werden. In den Muskeln finden sich viele

C - und A δ - Fasern. Dabei handelt es sich um polymodale Nozizeptoren, die von algogenen Substanzen und thermischen Reizen besonders stark erregt werden. Auch zahlreiche chemische Faktoren sind in der Lage, die Aktivität der primär afferenten, dünnen Fasern zu verändern. Substanzen wie Bradykinin, Histamin, Serotonin und Prostaglandine können Nozizeptoren aktivieren bzw. sensibilisieren. Andere Substanzen, wie z.B. Substanz P, Somatostatin und CGRP (Calcitonin gene - related - Peptid), die zum Teil auch in den Zellkörpern der Nozizeptoren synthetisiert werden, spielen eine Rolle bei neurogenen Entzündungsprozessen. Die in den Zellkörpern synthetisierten Substanzen werden mit dem axoplasmatischen Fluss in die zentralen und in die peripheren Nervenendigungen transportiert und dort freigesetzt.

Zentralnervöse Weiterleitung und Verarbeitung

Die nozizeptiven Afferenzen enden im Rückenmark an Neuronen des Hinterhorns. Ein Teil dieser Nervenzellen bildet den Ausgangspunkt der Vorderseitenstrangbahn (*Tractus spinothalamicus*), die in Richtung des Hirnstammes aufsteigt, um sich dort mit den nozizeptiven, weitgehend aus dem *N. trigeminus* stammenden Afferenzen aus dem Kopfbereich auf dem Weg zum Thalamus zu vereinigen. Weitere Neurone sind in motorische und vegetative Reflexbögen, die sowohl spinal als auch supraspinal organisiert sein können, eingebunden.

Verschiedene nozizeptive Afferenzen, zum Beispiel aus der Haut oder der Muskulatur projizieren dabei auf dieselben Ursprungszellen der aufsteigenden nozizeptiven Bahnen. Diese Organisation stellt eine wesentliche Voraussetzung für das Bild des übertragenen Schmerzes dar, welcher sich zum Beispiel im Rahmen der Angina Pectoris mit dem Auftreten von Schmerzen im linken Arm bei einer Durchblutungsstörung des Myokards und dem damit verbundenen Druckgefühl bzw. Schmerzen im Thoraxbereich manifestiert.

Nozizeptive Neurone des Thalamus werden über den *Tractus spinothalamicus* erregt und projizieren in die sensorischen Kortexareale SI und SII. Diese Neurone weisen eine sensorisch - diskriminative Komponente auf, im Gegensatz

zu nozizeptiven Neuronen in anderen Thalamuskernen, denen eine eher affektive Komponente des Schmerzerlebnisses zugesprochen wird.

Das Weiterleiten nozizeptiver Signale vom Thalamus zum Kortex führt zur bewussten Schmerzempfindung.

Supraspinale Bahnsysteme haben einen modulierenden Einfluss auf die Signalübertragung auf Rückenmarksebene, hierbei überwiegen inhibitorische Effekte, so dass man von einer deszendierenden Hemmung im Sinne einer körpereigenen Schmerzabwehr sprechen kann. Besonders wichtige Ursprungskerne und / oder Schaltstellen deszendierender hemmender Bahnen bilden dabei vor allem das periaquäduktale Grau, der *Nucleus raphe magnus* und der *Locus subceruleus*. Die Neurone dieser Kerngebiete werden über den *Tractus spinoreticularis* durch nozizeptive Reize erregt und hemmen als negative Rückkopplungsschaltkreise die Verarbeitung nozizeptiver Informationen im Rückenmark und im Hirnstamm (aus: Schmidt Thews 1995; Klinke Silbernagl 2003; Deymier et al. 2003).

Das Verständnis der neurophysiologischen Grundlagen ist für die hier vorgestellte Arbeit insofern von besonderem Interesse, als dass verschiedene Lokalanästhetika unterschiedliche Wirkcharakteristika aufzuweisen scheinen. So wird für Ropivacain eine im Vergleich zu Bupivacain geringer ausgeprägte Blockade motorischer Efferenzen angenommen, die in Zusammenhang mit einer besseren Frührehabilitation gebracht wird (Reid 1998).

1.2. Innervation der unteren Extremität

Die Innervation der unteren Extremität erfolgt durch Äste des *Plexus lumbosacralis* (Th12 - S3) (Abb. 1). Der *Plexus* kann in zwei Anteile unterteilt werden: den *Plexus lumbalis* (Th12 - L4) und den *Plexus sacralis* (L4 - S3), eine Verbindung der beiden *Plexus* bilden Fasern aus der Wurzel L4. Unmittelbar aus dem *Plexus lumbalis* ziehen kurze Äste zu den Hüftmuskeln. Es gehen 6 größere Äste aus diesem Nervengeflecht hervor:

- *N. iliohypogastricus* (Th12 - L1): er versorgt sensibel die Haut oberhalb des Leistenbandes und motorisch zusammen mit dem *N. ilioinguinalis* kaudale Abschnitte der Bauchmuskulatur.
- *N. ilioinguinalis* (Th12 - L1): er versorgt sensibel den oberen Teil der *Labia majora* bzw. den *Mons Pubis*, bzw. beim Mann das *Skrotum*.
- *N. genitofemoralis* (L1 - L2): der *Ramus genitalis* versorgt sensibel Teile der *Labia majora*, bzw. des *Skrotums* sowie das gegenüberliegende Hautareal des medialen Oberschenkels. Motorisch innerviert dieser Ast den *M. cremaster*. Der *Ramus femoralis* innerviert sensibel das an das Innervationsgebiet des *R. genitalis* lateral angrenzende Areal.
- *N. cutaneus femoris lateralis* (L2 - L4): er innerviert sensibel den lateralen Oberschenkel.
- *N. obturatorius* (L2 - L4): er innerviert sensibel das distale Drittel des medialen Oberschenkels (das entspricht den medialen Anteilen des Dermatoms L3). Motorisch innerviert er alle Adduktoren des Oberschenkels.
- *N. femoralis* (L1 - L4): er versorgt sensibel die ventrale Haut des Oberschenkels, die mediale Haut des Unterschenkels sowie das Kniegelenk. Motorisch innerviert er den *M. iliopsoas* (Hüftbeugung), den *M. quadriceps femoris* (Kniestreckung und geringfügig Hüftbeugung), den *M. sartorius* (Kniestreckung und Hüftbeugung) sowie mit einigen Ästen den *M. pectineus* (Außenrotation im Hüftgelenk und Adduktion).

Diese Äste sind in ihrem Verlauf mehr auf die ventrale Seite und die obere Hälfte der unteren Extremität orientiert.

Das Versorgungsgebiet des *Plexus sacralis* hingegen liegt deutlich an der Dorsalseite der unteren Extremität.

Auch dieses Nervengeflecht gibt unmittelbar kurze Äste an die Hüftmuskulatur ab. Im weiteren Verlauf gehen aus diesem *Plexus* 4 Äste hervor:

- *N. gluteus superior* (L4 - S1): er innerviert motorisch den *M. gluteus medius* und *minimus* und den *M. tensor fascia latae* (alle Abduktion im Hüftgelenk und leichte Außenrotation).
- *N. gluteus inferior* (L5 - S2): er versorgt motorisch den *M. gluteus maximus* (vor allem Hüftstreckung).
- *N. cutaneus femoris posterior* (S1 - S3): er innerviert sensibel den kaudalen Bereich des Gesäßes sowie an der Dorsalseite des Oberschenkels die Dermatome S1 - S3.
- *N. ischiadicus* (L4 - S3):
 - *N. fibularis communis* (L4 - S2): er versorgt sensibel die Dorsal- und die Lateralseite des Unterschenkels sowie den Fußrücken mit dem lateralen Fußrand. Motorisch innerviert er das *Caput breve* des *M. biceps femoris*, die *Mm. Fibulares* sowie alle Unterschenkel- und Fußextensoren.
 - *N. tibialis* (L4 - S3): er innerviert sensibel die distale Hälfte des dorsalen Unterschenkels und die plantare Fläche des Fußes. Motorisch versorgt er am Oberschenkel die gesamte ischiokrurale Muskulatur (mit Ausnahme des *Caput breve* des *M. biceps femoris*), am Unterschenkel alle Unterschenkelflexoren (*M. gastrocnemius*, *M. soleus*, *M. plantaris*, *M. tibialis posterior*, *M. flexor digitorum longus*, *M. flexor hallucis longus*) sowie am Fuß die gesamte plantare Muskulatur (aus: Trepel 1999; Lippert 1999).

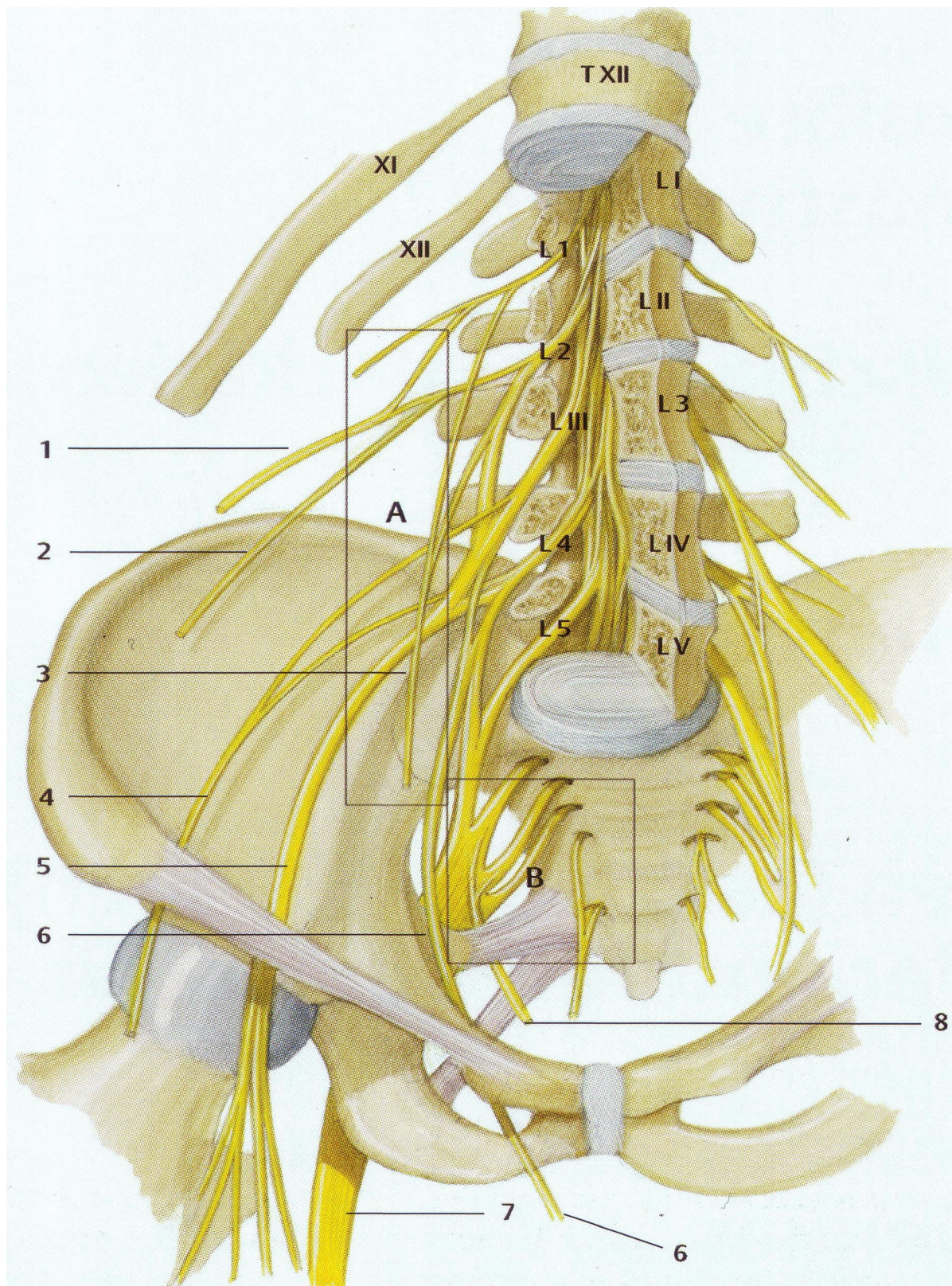


Abb. 1: Plexus lumbosacralis, Ansicht von ventral

A. Plexus lumbalis

2. N. ilioinguinalis

4. N. cutaneus femoris lateralis

6. N. obturatorius

7. N. ischiadicus

aus: Meier, Büttner 2004

1. N. iliohypogastricus

3. N. genitofemoralis

5. N. femoralis

B. Plexus sacralis

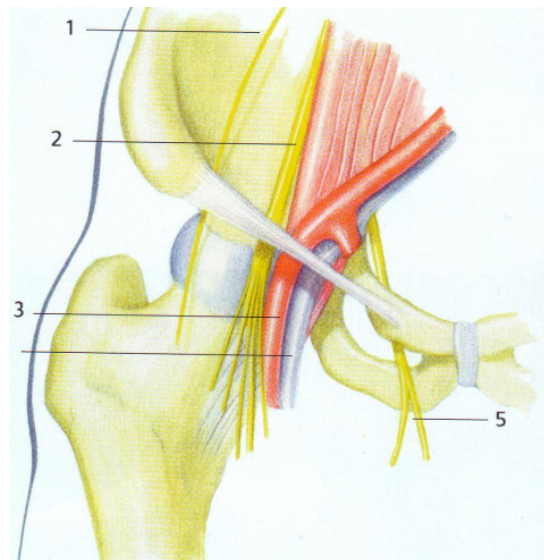
8. N. pudendus

1.3. Blockade des *N. femoralis*

Der *N. femoralis* (Abb. 2) zieht am Seitenrand des *M. psoas major* zum Leistenband und von dort unter dem Band durch die *Lacuna musculorum* zur Vorderseite des Oberschenkels. In Höhe des Leistenbandes liegt der *N. femoralis* dann vor dem *M. iliopsoas* und seitlich der *A. femoralis* (Abb. 2). Unter dem Leistenband teilt sich der Nerv in einen motorischen und zwei sensible Anteile. Die sensiblen *Rami cutanei* anteriores ziehen unmittelbar durch die *Fascia lata* zur ventralen Oberschenkelhaut. Die *Rami musculares* ziehen zu den Extensoren des Oberschenkels. Der *N. femoralis* setzt sich in seinem weiteren Verlauf durch den rein sensiblen *N. saphenus* fort, der mit der *A. und V. femoralis* in den Adduktorenkanal eintritt.

Abb. 2: Anatomischer Überblick Leistenregion.

1. N. cutaneus femoris lateralis
2. N. femoralis
3. A. femoralis
4. V. femoralis
5. N. obturatorius



aus: Meier, Büttner 2004

Bei der Technik nach Labat (1924), bzw. Winnie *et al.* (1973) wird der *N. femoralis* unmittelbar unterhalb des Leistenbandes geblockt. Die Lagerung des Patienten erfolgt auf dem Rücken mit leicht abduziertem (ca. 15°) und außenrotiertem Bein. Leitstrukturen bei der Punktion bilden die *Spina iliaca anterior superior* (Abb. 3), das *Tuberculum pubicum* und die *A. femoralis*. Zwischen diesen beiden Strukturen wird eine Verbindungslinie markiert, die dem Leistenband entspricht. Etwa 1cm unterhalb des Leistenbandes und ca. 1,5cm lateral der *A. femoralis* liegt die durch Labat beschriebene Punktionsstelle. Abweichend von der klassisch beschriebenen Technik wird jedoch empfohlen, die

Einstichstelle ca. 1cm unterhalb der Leistenfalte zu wählen, da der Nerv hier vergleichsweise oberflächlich liegt.

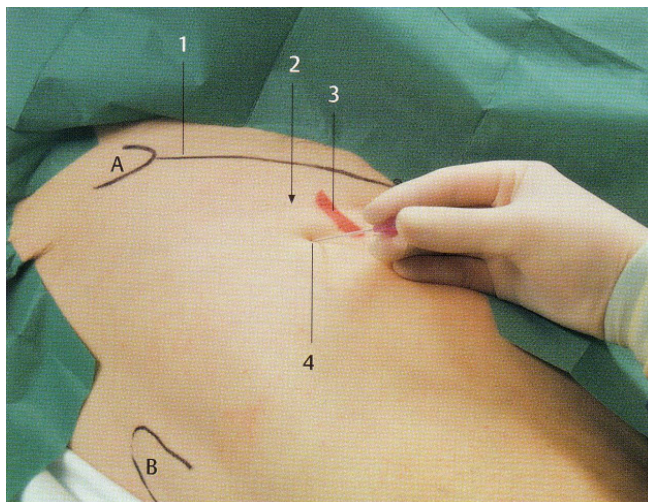


Abb. 3: Empfohlene Technik zur N. femoralis Blockade: Punktionsort etwa 1,5cm lateral der zu palpierenden A. femoralis und ca. 1cm unterhalb der Leistenfalte. Beachte die tangential nach proximal ausgerichtete Stichrichtung!

1. Leistenband
 2. Leistenfalte
 3. A. femoralis
 4. Punktionsort
- A. Spina iliaca anterior superior
B. Trochanter major

aus: Meier, Büttner 2004

Nach Desinfektion, Abdeckung des Punktionsgebietes, lokaler Betäubung und Inzision der Haut wird nach klassischer Technik eine 3 - 4cm lange Kanüle senkrecht eingeführt, während bei der empfohlenen Methode die Kanüle etwa in einem 30° Winkel zur Haut und parallel zur A. femoralis nach kranial und dorsal vorgeschoben wird.

Beim Vorschieben der Kanüle werden zwei elastische Widerstände („Doppelklick“) überwunden: der erste Widerstandsverlust signalisiert den Durchtritt in die *Fascia lata*, der zweite den Durchtritt in die *Fascia iliaca*.

Mit dem Nervenstimulator wird dann die Lage der Kanülenspitze überprüft. Eine erfolgsversprechende Stimulationsantwort stellt eine Kontraktion des *M. quadriceps femoris* mit Anheben der Patella bei einer Reizstromstärke von 0,2 - 0,5mA und einer Impulsbreite von 0,1ms dar. Nach negativer Aspiration in zwei Ebenen zum Ausschluss einer intravasalen Katheterlage werden dann 30 - 40ml eines Lokalanästhetikums injiziert. Für eine kontinuierliche Technik wird nach Injektion des Lokalanästhetikums ein flexibler 20 - G - Katheter 3 - 4cm über das Kanülenende hinausgeschoben. Zum Ausschluss einer intravasalen Lage sollte vor der Konnektion des Katheters mit einem Bakterienfilter nochmals über den Katheter aspiriert werden.

Indikationen für die *N. femoralis* Blockade bilden Kombinationen mit anderen Nervenblockaden zur kompletten Anästhesie des Beins, die perioperative Schmerztherapie bei Oberschenkel- und Schenkelhalsfrakturen und Kniegelenkseingriffen und die Wundversorgung im anterioren Bereich des Oberschenkels.

Kontraindikationen bilden ein Status nach inguinaler gefäßchirurgischer Operation, eine Läsion des *N. femoralis* distal der Blockade sowie allgemeine Kontraindikationen.

Nebenwirkungen und Komplikationen können intravasale Injektionen (arteriell oder venös), Hämatome sowie Nervenschädigungen sein (aus: Meier, Büttner 2004; Niesel 1994; Striebel 2003; Mehrkens, Geiger 2004)).

1.4. Blockade des *N. ischiadicus* als Single Shot

Der *N. ischiadicus* verlässt das kleine Becken durch das *Foramen ischiadicum majus* und zieht zwischen dem *Trochanter major* und dem *Tuber ischiadicum* zum Oberschenkel. Bei einer Beugung der Extremität im Hüftgelenk verläuft der Nerv gestreckt und relativ oberflächlich unter dem *M. gluteus maximus* durch die Rinne zwischen *Trochanter major* und *Tuber ischiadicum*.

Die hier dargestellte dorso-dorsale (proximale) *N. ischiadicus* Blockade nach Raj stellt eine Alternative zur klassischen Technik nach Labat dar (Abb. 4 und 5). Die Vorteile liegen in der Beibehaltung der Rückenlage des Patienten sowie einer kurzen Distanz zum *N. ischiadicus*.

Als Leitstrukturen für die *N. ischiadicus* Blockade dienen *Trochanter major* und *Tuber ischiadicum*. Zwischen diesen beiden Strukturen wird eine Verbindungslinie markiert. Die Mitte dieser Verbindungslinie stellt den Punktionsort dar.

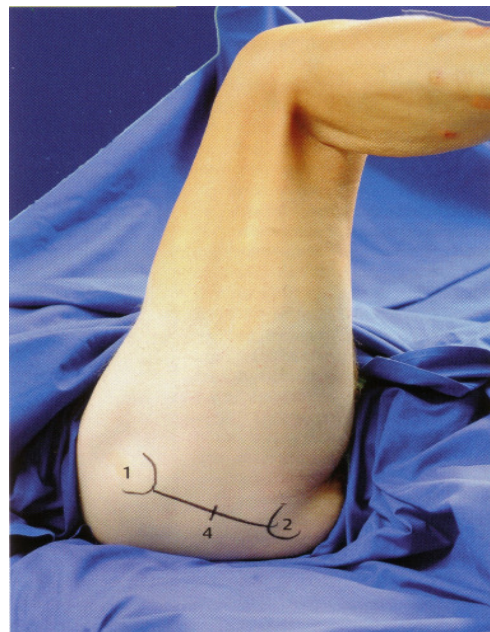
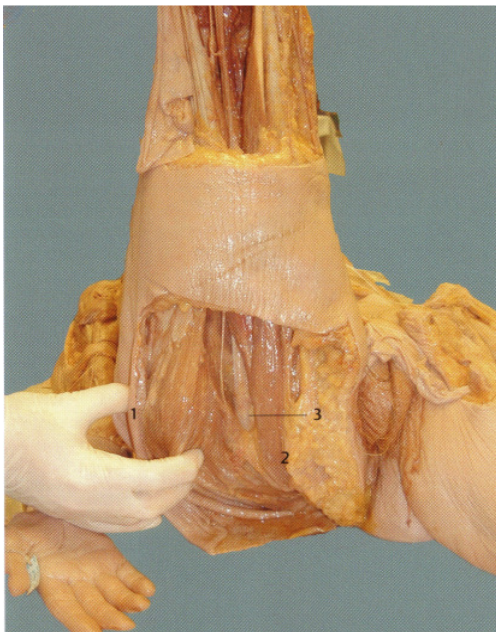


Abb. 4 und 5: Dorso-dorsale *N. ischiadicus* Blockade nach Raj: der Nerv verläuft im mittleren Drittel zwischen *Trochanter major* und *Tuber ischiadicum*. Der Patient befindet sich in Rückenlage, das Bein ist rechtwinklig in Hüfte und Kniegelenk gebeugt.

1. *Trochanter major*
3. *N. ischiadicus*

2. *Tuber ischiadicum*
4. Punktionsort

aus: Meier, Büttner 2004

Die Lagerung des Patienten erfolgt auf dem Rücken bei maximal (90° - 120°) gebeugter Extremität im Hüftgelenk und 90° Beugung im Kniegelenk. Der *N. ischiadicus* verläuft nun gestreckt und relativ oberflächlich unter dem *M. gluteus maximus* durch die Rinne zwischen *Trochanter major* und *Tuber ischiadicum* (Abb. 4 und 5).

Nach Desinfektion, lokaler Anästhesie und Inzision der Haut an der Punktionsstelle, wird eine 10 - 15cm lange Kanüle an einen Nervenstimulator angeschlossen und senkrecht zur Haut nach proximal vorgeschoben. Der *N. ischiadicus* wird nach 5 - 10cm erreicht. Eine erfolgsversprechende Stimulationsantwort stellt eine Plantar- oder Dorsalflexion bei einer Reizstromstärke von 0,3mA und einer Impulsbreite von 0,1ms dar. Nach entsprechender motorischer Reizantwort werden 20 - 30ml eines Lokal-anästhetikums injiziert.

Indikationen stellen Operationen am Knie, Unterschenkel oder Fuß, Reposition nach Frakturen im Unterschenkel- und Fußbereich, Amputationen im Ober-/ Unterschenkel- und Fußbereich, regionale Sympathikolyse und die postoperative Schmerztherapie dar.

Als Kontraindikationen gelten hier die allgemeinen; spezielle Kontraindikationen sind bisher nicht bekannt (aus: Meier, Büttner 2004; Niesel 2003; Striebel 2003; Mehrkens, Geiger 2004).

1.5. Lokalanästhetika und deren Wirkmechanismen

Lokalanästhetika sind Substanzen, die eine reversible Blockade der Erregungsleitung in Nervenendigungen, peripheren Nerven und Spinalnervenwurzeln hervorrufen. Entsprechend der Konzentration des Lokalanästhetikums kommt es zu einem Ausfall der Sensibilität bzw. der Motorik im Innervationsgebiet distal des Injektionsortes.

Chemisch handelt es sich um schlecht wasserlösliche, schwach basische aromatische Amine. Lokalanästhetika bestehen aus einem lipophilen aromatischen Ring und einem hydrophilen tertiären Amin sowie einer zwischengeschalteten Hydrocarbonkette, die entweder eine Ester- (-COO-) oder eine Amidbindung (-NHC-) enthält. Je nach Art der vorliegenden Bindung unterscheidet man zwei Klassen von Lokalanästhetika:

- Aminoester,
- Aminoamide.

Die beiden in dieser Studie verwendeten Lokalanästhetika gehören zur Gruppe der Aminoamide. Bei diesen ist der aromatische Molekülanteil über eine Amidbindung mit der Aminogruppe verknüpft. Diese Bindung wird aus einem aromatischen Amin und einer Aminosäure gebildet. Im Vergleich zur Aminoesterbindung ist die Amidbindung wesentlich stabiler. Aminoamide sind außerdem stärker wirksam und haben eine längere Halbwertszeit.

Aminoamide werden hepatisch metabolisiert. Im Gegensatz zum Metabolismus von Aminoestern entsteht hierbei keine Paraaminobenzoessäure. Diese Substanz ist häufig Ursache anaphylaktoider Reaktionen. Im Zusammenhang mit der Zufuhr amidhaltiger Lokalanästhetika werden sie dagegen nur selten beobachtet.

Entscheidend für die klinischen Wirkungen von Lokalanästhetika sind deren physikochemische Eigenschaften, darunter vor allem die Lipidlöslichkeit, der Ionisationsgrad und die Proteinbindung.

Lokalanästhetika sind aliphatische Substanzen, d.h. sie sind gleichzeitig lipophil und hydrophil, wobei die Wasserlöslichkeit allein auf dem Zusatz von Chlorwasserstoff (HCl) beruht. Durch die Kombination mit Chlorwasserstoff entstehen Hydrochloridsalze, die in wässriger Lösung stabil bleiben.

Die Lipidlöslichkeit bestimmt die Penetration des Lokalanästhetikums durch die Phospholipidmembranen des Nervengewebes, während die Wasserlöslichkeit den Ionisationsgrad bestimmt. Dieser ist erforderlich für die blockierende Wirkung des Lokalanästhetikums auf den Natriumkanal. Eine hohe Lipidlöslichkeit führt zu einem verzögerten Wirkungseintritt, einer verstärkten anästhetischen Potenz und einer verlängerten Wirkdauer, während ein rascher Wirkungseintritt, eine schwächere anästhetische Potenz sowie eine kurze Wirkdauer charakteristisch für eine geringe Lipidlöslichkeit sind.

Die Proteinbindung eines Lokalanästhetikums spielt vor allem für die Pharmakokinetik eine wichtige Rolle. Nur eine freie, nicht an Proteine gebundene, Substanz kann vom Plasma in das Gewebe diffundieren. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß der Proteinbindung entscheidend für die Verteilung und Ausbreitung im Gewebe sowie die Elimination ist. Je höher die Proteinbindung, desto verzögerter ist der Wirkungseintritt und desto länger ist die Wirkdauer.

Eine weitere wichtige Kenngröße der Lokalanästhetika bildet der pK_a - Wert.

Der pK_a - Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Dissoziationskonstanten einer Substanz, d.h. er entspricht dem pH - Wert, bei dem die eine Hälfte der Substanz als freie, nicht - ionisierte Base und die andere Hälfte als Säure vorliegt. Der pH - Wert und der pK_a - Wert sind über die Henderson - Hasselbalch - Gleichung miteinander verknüpft:

$$pK_a = pH - \log \frac{\text{Base}}{\text{Säure}}$$

Der pK_a - Wert der meisten Lokalanästhetika liegt zwischen 7,5 und 9. Bei einem normalen Gewebe - pH - Wert enthält die Lösung wesentlich mehr Kationen als Anionen. Das Kation ist die blockierende, aktive Form des Lokalanästhetikums, während nur die freie Basenform die Nervenmembran penetrieren kann. Bei einem niedrigen pK_a - Wert liegt vor allem nicht - ionisierte Base vor, was die Penetration der Substanz ins Gewebe begünstigt. Nach Penetration durch die Nervenmembran muss die nicht - ionisierte Base in die Kationenform überführt werden, um eine blockierende Wirkung in den Natriumkanälen der Membran erzielen zu können.

1.5.1. Wirkort und Wirkmechanismus

Der primäre Wirkort der Lokalanästhetika ist die Nervenmembran. Hier werden Natriumkanäle blockiert, was eine Unterbrechung der Weiterleitung von elektrischer Erregung bewirkt. Lokalanästhetika erzeugen also eine Membranstabilisierung und verhindern damit die Depolarisation und Impulsweiterleitung im Nerven.

Die Nervenmembran ist der funktionell wichtigste Teil eines Axons und dient der Erregungsleitung für die verschiedenen Modalitäten des Nervs: Berührung, Druck, Motorik, Schmerz, Temperatur, Tiefensensibilität sowie autonome Funktionen. Die Zellmembran besteht wie bei anderen Zellen aus einer Phospholipiddoppelschicht, der jeweils eine Proteinschicht angelagert ist. Die polaren Phosphatgruppen sind jeweils zum Extrazellulärraum und zum Axoplasma ausgerichtet, während sich die hydrophoben Lipidketten in der Membranmitte gegenüber liegen und eine relativ undurchlässige Barriere für Ionen bilden. Neben Lipiden enthält die Membran Proteine und in geringem Umfang Kohlenhydrate. Die Proteine bilden vor allem Poren und Kanäle, über die Ionen eintreten können. Der Öffnungszustand der Kanäle wird durch das Membranpotential, durch Agonisten oder durch sonstige Regelprozesse gesteuert.

Für die Wirkung der Lokalanästhetika sind nur die Natriumkanäle von Bedeutung. Der Natriumkanal besteht aus einem Glykoprotein, das wiederum aus drei Untereinheiten aufgebaut ist: α , β_1 und β_2 . Der Öffnungszustand der Natriumkanäle wird durch unterschiedliche Spannungszustände kontrolliert. Es können drei Zustandsformen unterschieden werden:

- aktiviert und offen,
- inaktiviert und geschlossen,
- ruhend und geschlossen.

Die Depolarisation der Membran führt zu einer Konformationsänderung im Molekül, der bis dahin ruhende Kanal öffnet sich und Natriumionen können ungehindert einströmen. Während der Repolarisation erfolgt eine vorübergehende Konfigurationsänderung der Proteinuntereinheiten: der Kanal ist nun inaktiviert und für Natriumionen nicht mehr durchgängig. Dieser Zustand entspricht einer Übergangsphase zwischen aktiviert / offen und ruhend / geschlossen. In der folgenden Rekonfiguration der Proteinuntereinheiten geht der Kanal in den ruhend / geschlossenen Zustand über, Natriumionen können ihn nicht passieren.

Periphere Nerven sind gemischte Nerven: sie führen sowohl sensorische (afferente) als auch motorische (efferente) Fasern. Die Zellkörper der sensorischen Fasern liegen in den Hinterwurzelganglien, die der efferenten Fasern im Vorderhorn des Rückenmarks. Die peripheren Nerven sind aus Axonen aufgebaut. Jedes Axon ist von einem Endoneurium umgeben, mehrerer solcher Axone werden durch das Perineurium zusammengefasst und mehrerer solcher Gruppen werden vom Epineurium umgeben. Diese Barrieren müssen von einem Lokalanästhetikum durchdrungen werden, um zum eigentlichen Wirkort zu gelangen. Die Axone weisen eine unterschiedliche Dicke bzw. Länge auf und beeinflussen damit die Wirkung der Lokalanästhetika. Dicke Axone sind im Gegensatz zu den dünnen myelinisiert. Entsprechend der Faserdicke werden Axone in drei Klassen eingeteilt:

- A - Fasern: myelinisierte somatische Nerven, mit hoher Leitungsgeschwindigkeit. A - Fasern lassen sich weiter unterteilen in α -, β -, γ - und δ - Fasern. $A\delta$ - Fasern sind in dieser Klasse die dünnsten Fasern, sie leiten Temperatur und Schmerz.
- B - Fasern: myelinisierte, präganglionäre autonome Nerven, mit verschiedenen autonomen Funktionen. Diese Fasern werden trotz Myelinisierung am schnellsten geblockt.
- C - Fasern: siehe Seite 9.

Die verschiedenen Fasern werden in einer bestimmten zeitlichen Aufeinanderfolge geblockt. Es kommt zuerst zur Sympathikusblockade mit Gefäßdilatation (Warmwerden der Haut). Dann folgt die Aufhebung von Temperatur- und Schmerzempfindung. Die Blockade von Berührung, Druck und Motorik erfolgt als letztes. Entsprechend ist es möglich, durch Anpassung der Konzentration des Lokalanästhetikums nur bestimmte Nervenfaserguppen zu blockieren, sogenannte Differentialblockade. Bei einer gewünschten motorischen Blockade ist die Konzentration des Lokalanästhetikums höher zu wählen als bei einer bevorzugten Blockade der Sensorik.

Eine Blockade von Nervenfasern wird aber immer erst ab einer bestimmten Konzentration des Lokalanästhetikums erreicht, diese Konzentration wird als minimale Hemmkonzentration (C_m) bezeichnet. C_m ist definiert als die niedrigste Konzentration eines jeweiligen Lokalanästhetikums, mit der ein Nerv innerhalb einer bestimmten Zeit geblockt werden kann. Die minimale erforderliche Konzentration ist abhängig von der Dicke der Nervenfaser: je dicker die Nervenfaser, desto größer ist die für eine Blockade erforderliche minimale Konzentration des Lokalanästhetikums. Die verschiedenen Lokalanästhetika besitzen entsprechend ihrer anästhetischen Wirksamkeit unterschiedliche minimale Hemmkonzentrationen, die wahrscheinlich auf differierende Lipidlöslichkeiten zurückzuführen sind.

Neben der Faserdicke ist die C_m weiterhin abhängig vom pH - Wert, der Calciumionenkonzentration und der Stimulationsrate des Nervs. Bei einem hohen pH - Wert ist die C_m geringer als bei niedrigen pH - Werten. Die Wirksamkeit der

meisten Lokalanästhetika ist umgekehrt proportional zur Calciumionenkonzentration und proportional zur Nervenstimulationsrate.

Nach lokaler Injektion breiten sich die Lokalanästhetika durch Massenbewegung im Gewebe aus. Im Folgenden diffundiert die Substanz in die umgebenden Gewebe. Gewebeschichten wie z.B. Epineurium, Perineurium und Endoneurium behindern die Diffusion. Die äußeren oder Mantelfasern werden früher erreicht als die inneren oder Kernfasern. Eine hohe Lipidlöslichkeit und ein niedriges Molekulargewicht bewirken eine rasche Diffusion des Lokalanästhetikums. Die Bindung an perineurales Gewebe vermindert den Nettotransfer durch die Nervenmembran, bei starker Gewebefixierung kann ein Depoteffekt entstehen. Durch den Depoteffekt wird der effektive Diffusionsgradient über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten, die Wirkung tritt zwar verzögert ein, bleibt aber länger bestehen.

Auf mikrovaskulärer Ebene diffundiert das Lokalanästhetikum innerhalb weniger Minuten nach lokaler Injektion durch die Kapillarendothel. Je höher die Kapillardichte, desto schneller erfolgt die Diffusion. Die Resorption aus dem Gewebe ist regional aufgrund der lokalen Durchblutung unterschiedlich. Sie ist abhängig vom Injektionsort, den physikochemischen Eigenschaften der Substanz, der Dosis des Lokalanästhetikums, der Anzahl der Nachinjektionen sowie deren zeitlichem Abstand und dem Zusatz eines Vasokonstriktors.

In der Initialphase ist die Resorption aufgrund des großen Konzentrationsgradienten zwischen Gewebe und Blut hoch, in der folgenden Phase nimmt sie ab, weil sich das Lokalanästhetikum an lokale Gewebe bindet und in den Nerv diffundiert. Nach Aufnahme in das Blut wird die Substanz in der kurzen α - Phase sofort verdünnt und rasch zu den gut durchbluteten Organen wie Herz, Gehirn, Lunge, Leber und Niere transportiert. Es kommt zu einem exponentiellen Abfall der Plasmakonzentration des Lokalanästhetikums. In der folgenden β - Phase wird das Lokalanästhetikum in die weniger gut durchbluteten Gewebe wie z.B. die Skelettmuskulatur verteilt. In der anschließenden γ - Phase erfolgen der Metabolismus und die Ausscheidung der Substanz.

Nach Aufnahme in das venöse Blut passiert das Lokalanästhetikum zunächst die Lunge, in der eine „First - Pass“ - Extraktion aus dem Blut stattfindet, wodurch die

Konzentration der in den arteriellen Kreislauf gelangenden freien Substanz vermindert wird.

Die Lokalanästhetika vom Estertyp werden im Plasma schnell durch die Pseudocholinesterase hydrolysiert, als Stoffwechselprodukt entsteht dabei Paraaminobenzoesäure. Nach der Esterspaltung erfolgt in der Leber eine Spaltung in gut wasserlösliche Aminoalkohole und Carbonsäuren.

Die amidartigen Lokalanästhetika werden mit Ausnahme von Prilocain zum überwiegenden Teil in der Leber metabolisiert (Hydroxylierung, Dealkylierung, Konjugation mit Glucuronsäure). Die Verstoffwechslung in der Leber ist im Vergleich zur Esterspaltung durch die Pseudocholinesterase ein bedeutend langsamerer Weg, so dass die Eliminationshalbwertszeiten der Amide länger sind.

Nach erfolgter Metabolisierung werden sowohl die esterartigen als auch die amidartigen Lokalanästhetika über die Niere ausgeschieden (aus: Niesel 2003; Larsen 2006; Duale Reihe Anästhesie 2007).

1.5.2. Unerwünschte Wirkungen

Lokalanästhetika können verschiedene unerwünschte Reaktionen hervorrufen. Die systemisch - toxischen Wirkungen spielen aufgrund ihres bedrohlichen Charakters eine zentrale Rolle. Es gilt jedoch, dass bei einer korrekten Dosis des Lokalanästhetikums sowie einer lege artis durchgeführten Blockadetechnik, die Plasmakonzentrationen der Lokalanästhetika in einem Bereich liegen, in dem keine systemisch - toxischen Reaktionen zu erwarten sind. Systemisch - toxische Wirkungen sind also Folge einer Überdosierung bzw. einer versehentlichen intravasalen Injektion. Primär manifestieren sie sich als kardiovaskuläre bzw. zerebrale Störungen.

Zu den zerebralen Reaktionen werden Unruhe, Muskelzittern, generalisierte Krämpfe, Koma und eine zentrale Atemlähmung gezählt. Generalisierten Krämpfen gehen meist folgende Warnzeichen voraus: taubes Gefühl von Lippen

und Zunge, metallischer Geschmack, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Ohrgeräusche, verwaschene Sprache, Muskelzittern, *Nystagmus* und Sehstörungen.

In Abhängigkeit ihrer Plasmakonzentration wirken alle Lokalanästhetika direkt kardiotoxisch. Sie können zu einer Abnahme der Myokardkontraktilität (negative Inotropie), einer Verminderung der Automatie, einer Abnahme der Reizleitungsgeschwindigkeit, einer Vasodilatation sowie zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen führen. Die Inzidenz zerebraler und kardiovaskulärer Reaktionen ist mit einer Häufigkeit von 0,09 bis 1,5% bezogen auf die Gesamtkomplikationsrate aller Regionalanästhesieverfahren gering.

Allergische Reaktionen werden fast nur bei esterartigen Substanzen beobachtet. Beim Abbau esterartiger Lokalanästhetika entsteht Paraaminobenzoessäure, die ein potentes Allergen darstellt. Bei amidartigen Lokalanästhetika sind allergische Reaktionen extrem selten. Werden diese beobachtet, so sind sie zumeist Folge des Additivs Methylparaben, einem Konservierungsstoff.

Allergische Reaktionen können in sämtlichen Schweregraden, von mildem Exanthem bis hin zum potentiell lebensbedrohlichen Schock, auftreten (aus: Niesel 2003).

1.6. Chemische und physikalische Eigenschaften von Levobupivacain

Mit Levobupivacain (Abb. 6) steht seit 2004 ein weiteres Lokalanästhetikum vom Amidtyp zur Verfügung. Es handelt sich hierbei um das linksdrehende (S) - Enantiomer von Bupivacain. Die Anwendungsbereiche von Levobupivacain entsprechen denen von Bupivacain und Ropivacain.

Strukturformel

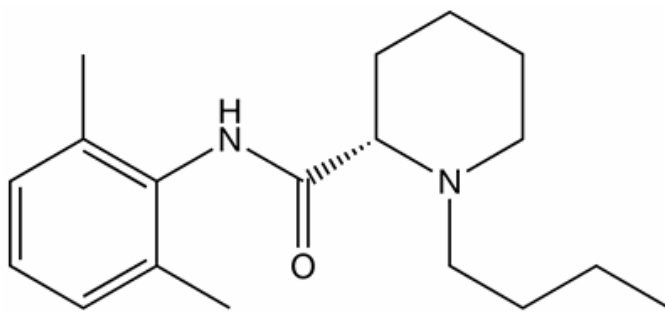


Abb. 6: Strukturformel von Levobupivacain
aus: Larsen 2006

Physikochemische Eigenschaften

Levobupivacain - Hydrochlorid $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$ ist ein weißliches Pulver; die Wasserlöslichkeit beträgt 100 mg pro ml, der Verteilungskoeffizient 346, der pK - Wert 8,2, das Molekulargewicht der Base 288 D. Das Handelspräparat Chirocain ist eine farblose Flüssigkeit mit einem pH - Wert von 4,0 - 6,5. Die Proteinbindung beträgt 93,4%. Die Halbwertszeit liegt zwischen 2,06 und 2,6 Stunden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 400 mg in 24 Stunden, bzw. 18,75 mg/h (Tab. 1).

Metabolismus

Levobupivacain wird hepatisch über das Cytochrom - P450 - System metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 70% renal, zu 24% über die Faeces. Der

Hauptmetabolit 3-Hydroxylevobupivacain wird als Glucuronsäure- und Sulfatester-Konjugat über den Urin ausgeschieden. Das Lokalanästhetikum wird ähnlich wie Bupivacain über CYP - 3A4 und CYP - 1A2 - Isoenzyme zu Desbutyllevobupivacain und 3-Hydroxylevobupivacain metabolisiert.

Kardio- und ZNS - Toxizität

Es hat sich gezeigt, dass die linksdrehenden (S) - Enantiomere im Vergleich zu den rechtsdrehenden oder den razemischen Gemischen der Lokalanästhetika bei ähnlichem klinischen Profil weniger toxisch sind (aus: Duale Reihe Anästhesie 2007).

In den meisten Tierversuchen erwies sich Levobupivacain bei einer 1,3 - 1,6fach höheren letalen Dosis weniger toxisch als Bupivacain.

Es wird angenommen, dass die geringere Kardiotoxizität von Levobupivacain auf eine geringere Affinität zu Hirn- und Myokardgewebe zurückzuführen ist (aus: Miller's Anesthesia 2005). Zudem scheint der Chiralität der Lokalanästhetika im Vergleich zur Molekülstruktur eine entscheidendere Rolle im Hinblick auf eine geringere Myokarddepression zuzukommen (Groban et al. 2002).

1.7. Chemische und physikalische Eigenschaften von Ropivacain

Ropivacain (Abb. 7) ist ein seit 1996 in Deutschland zugelassenes Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Das Handelspräparat Naropin enthält nur (S) - Enantiomere, welche eine längere Dauer der sensorischen Blockade bewirken und ein erheblich geringeres arrhythmogenes Potential besitzen als die rechtsdrehenden (R) - Enantiomere.

Strukturformel

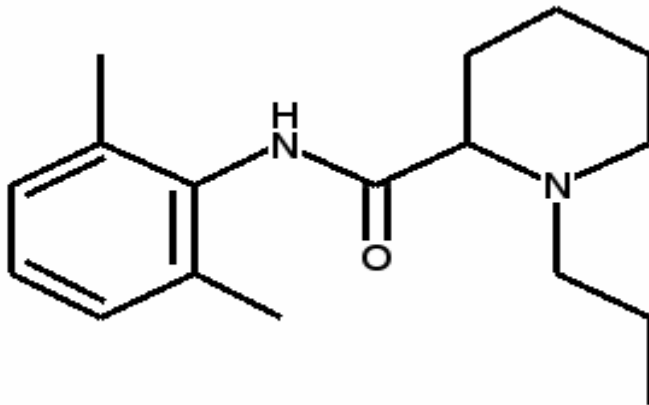


Abb. 7: Strukturformel von Ropivacain
aus: Larsen 2006

Physikochemische Eigenschaften

Ropivacainhydrochlorid $C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ ist ein stark lipophiles Lokalanästhetikum mit einem Molekulargewicht von 274 D (Base). Der pK - Wert liegt bei 8,2, die Proteinbindung bei 94%, die Halbwertszeit liegt etwa bei 1,9 Stunden. Das Lokalanästhetikum hat einen Verteilungskoeffizienten von 115 (Tab. 1).

Metabolismus

Ropivacain wird überwiegend hepatisch durch das Cytochrom - P450 - System metabolisiert. Insgesamt sind bisher 10 Metabolite identifiziert worden, die teilweise noch aktiv sind. Die Hauptmetabolite sind 3-Hydroxyropivacain, 4-Hydroxyropivacain, 2-Hydroxy-Methylropivacain, 2,6-Pipicoloxylidid (PPX) und 3-Hydroxy-PPX. Entscheidendes Enzym für den Metabolismus ist auch hier vor allem das CYP - 1A2.

Etwa 86% der Metabolite werden mit dem Urin ausgeschieden.

Kardio- und ZNS-Toxizität

Im Tierexperiment ist die Kardiotoxizität von Ropivacain im Vergleich zu der von Levobupivacain bzw. Bupivacain geringer. In einer Untersuchung mit Bupivacain und Ropivacain an Hunden zeigte sich, dass Ropivacain weniger stark auf Natriumkanäle wirkt als Bupivacain, auch ist die Blockade der Natriumkanäle erheblich schneller aufgehoben. Des Weiteren wirkt Ropivacain am isolierten Herzmuskel weniger negativ inotrop. Im Großtierversuch wurde außerdem ein signifikanter Unterschied bei der Reanimation nach absichtlicher intravenöser Applikation von Ropivacain bzw. Bupivacain festgestellt. Die Reanimation war nach intravenöser Applikation von Ropivacain erfolgreicher als nach Injektion von Bupivacain (Groban et al. 2001).

Physikochemische Eigenschaften				
Molekulargewicht der Base (D)		pK (25° C)	Verteilungskoeffizient	Proteinbindung
Levobupivacain	288	8,2	346,0	93,4
Ropivacain	274	8,2	115,0	94

Tabelle 1: Physikochemische Eigenschaften von Levobupivacain und Ropivacain
aus: Larsen 2006

1.8. Kniegelenktotalendoprothese

Der homologe Ersatz des Kniegelenks

Anfang des 20. Jahrhunderts erregte der homologe komplette Ersatz des Kniegelenks Aufsehen. 1909 beschrieb Erich Lexer detailliert die Transplantation eines Kniegelenks mitsamt Kreuzbändern. Der kurzfristige Erfolg war sehr erfolgsversprechend: das Transplantat heilte gut ein und verlieh eine gute Beweglichkeit. Daraufhin entwickelten sich in den folgenden 20 Jahren verschiedene neue Transplantatetechniken. Bezogen auf Mobilität und Schmerzfreiheit ergaben sich beachtliche Ergebnisse, jedoch war die Zahl von Misserfolgen und ernsthaften Komplikationen sehr hoch (Murray 1991).

Die Entwicklung des alloplastischen Kniegelenkersatzes

Zunächst kamen Verfahren zur Anwendung, die nur die Gelenkoberflächen mit Endoprothesen versorgten. Mit relativ biokompatiblen widerstandsfähigen Materialien wurden künstliche, sogenannte Alloplastiken hergestellt, deren implantierte Gelenkfläche mit der gegenüberliegenden natürlichen Gelenkfläche artikuliert. Die zunächst entwickelten femoralen Hemiarthroplastiken zeigten mittelfristig durchaus zufriedenstellende Erfolge, wiesen jedoch gleichzeitig eine gewisse Instabilität auf, die auf die Entfernung beider Kreuzbänder zurückzuführen war (Jones 1969).

Scharnier - Knieendoprothesen

In den 40er Jahren wurden die ersten Kniegelenktotalendoprothesen entwickelt (Moeys 1954; Walldius 1957, 1960). Die Walldius - Prothese stellte eine einachsige Scharnierendoprothese mit separaten Femur- und Tibiakomponenten sowie einer Patellagleitrinne mit einem maximalen Bewegungsumfang von 95° (5° *Hyperextension* bis 90° Flexion) dar. Die hiervon modifizierte Attenborough - Prothese war später ein zweiteiliges Implantat und bildete einen Kompromiss

zwischen reinen Scharniergelenken und Kondylarprothesen. In gleicher Weise stellte die GSB - Prothese (Gschwend - Scheier - Bahler 1975, 1980) einen Übergang zwischen Scharniergelenk und kraftschlüssiger Oberflächenprothese dar. Negative Erfahrungen mit dieser Bauart der Knieendoprothesen führten schon Ende der 60er Jahre zur Entwicklung der Blauth - Scharnierprothese (Stünitz et al. 1993), die 1972 erstmals implantiert wurde.

Die Entwicklung ungekoppelter Knieendoprothesen

Die Ära moderner Kniealloplastiken begann 1966 mit der von Gunston (Gunston 1971) entwickelten halbgekoppelten und zementierten Knieendoprothese, dem sogenannten „polycentric knee“. Dieser modulare Typ wurde mehrfach modifiziert (Geometric - Prothese, UCI - Prothese, ICLH - Alloplastik) (Freeman et al. 1973, 1978).

Die wichtigste Neuerung der im Jahre 1974 vorgestellten „Variable - axis - Prothese“ (Murray 1982) war die Gestaltung einer „metal - backed“ Tibiakomponente mit austauschbaren Kunststoffonlays. Bei deutlich seltenerem Prothesenverlust erwies sich hier eine Flexionseinschränkung ab 95° als nachteilig.

1978 stellten Goodfellow und O'Connor (Goodfellow und O'Connor 1978) ein Alloplastikmodell mit beweglichen tibialen Kunststoffkomponenten vor. Die Idee beweglicher Elemente findet sich in modernen Prothesenentwicklungen in Form des LCS - Gelenkes (Low - contact - stress - Prothese) wieder. Mitte der 70er Jahre entwickelten Insall et al. das „total - condylar - knee“ (Insall et al. 1976, 1979) und erreichten damit einen wesentlichen Durchbruch in der Knieendoprothetik.

Dieses Verfahren führte Ende der 70er Jahre dazu, dass unter signifikanter Ergebnisverbesserung Knieendoprothesen mit künstlichen Patella-gleitflächen entwickelt wurden (aus: Jerosch, Heisel 1999).

Heutige Anwendung der Knie totalendoprothesen

Der Totalersatz des Kniegelenkes wird nach der internationalen Norm ISO (1985) in ungekoppelte, teilweise gekoppelte und vollgekoppelte Knie totalendoprothesen gegliedert, wobei ungekoppelte Prothesen heutzutage nur noch selten Anwendung finden.

Teilgekoppelte Endoprothesen

Eine teilgekoppelte Prothese kann posterior stabilisierend bzw. kreuzbandsubstituierend, also das hintere Kreuzband erhaltend oder kreuzbandopfernd sein.

Die kreuzbandsubstituierenden Modelle (z.B. Insall - Burstein - Knieendoprothese) besitzen einen *Tibiastil*, der in Form und Länge an die anatomischen Begebenheiten der *Femurkondyle* angepasst werden kann.

Der das hintere Kreuzband erhaltende Typ hat zwei Vorteile: Erstens sorgt er für posteriore Stabilität, zweitens soll er für eine mehr der Physiologie entsprechenden Roll - Gleit - Bewegung sorgen, so dass ein höherer Beugegrad erreicht werden kann.

Vollgekoppelte Prothesen

Dieser Endoprothesentyp stellt als alloarthroplastischer Oberflächenersatz eine Alternative zu den oben genannten Oberflächenprothesen bei stark instabilen Kniegelenken dar. Ein wichtiger Vertreter war das vorher beschriebene GSB - Modell.

Fixationsmöglichkeiten

Die Knieendoprothesen können zementiert, zementfrei oder hybridfixiert in Abhängigkeit vom Alter, physiologischen Zustand des Patienten, der Knochendichte, dem Gewicht sowie der Aktivität und gegebenenfalls weiteren

Begleiterkrankungen implantiert werden. Die Hybridfixation bringt den Vorteil einer frühen Mobilisation mit sich, setzt jedoch voraus, dass der *Femur* nicht osteoporotisch oder zystisch verändert ist (aus: Eulert, Hassenpflug 2001).

Das PFC - Knie totalendoprothesensystem

Das Press - Fit - Condylar Knie ist eine Weiterentwicklung der Insall / Burstein Prothese und wurde 1984 zum ersten Mal implantiert. Es handelt sich primär um eine kreuzbanderhaltende Knieprothese, wobei der Operateur intraoperativ die Möglichkeit hat, zwischen dem Erhalt und der Substitution des hinteren Kreuzbandes zu wählen (Schwitalle et al. 2001; Scott, Thornhill 1989).

Die LCS - Prothese

Die 1977 von Büchel und Pappas entwickelte LCS - Knieprothese ist eine bikondyläre Prothese mit mobilen und nicht - mobilen Komponenten. Die mobilen Meniskuskomponenten gewährleisten uneingeschränkte Beugung und Streckung in einem anatomischen Bewegungsumfang und tragen durch reduzierte Zwangskräfte dazu bei, Prothesenlockerungen zu vermeiden. Die femorale und die tibiale Komponente bilden zusammen ein hochkongruentes Gelenk, welches Stabilität im gesamten Bewegungsumfang gewährleistet und ausreichende Beweglichkeit bietet.

Natural - Knee - ® - Prothese

Die Natural - Knee - ® - Prothese wurde 1985 als ein anatomisch geformter bikondylärer Knieersatz eingeführt. Das System soll eine maximale Beweglichkeit, eine korrekte Ausrichtung der Extremität und eine bessere Fixation der Komponenten gewährleisten. Die Prothese besteht in der zementfreien Version aus porösbeschichtetem und spongiosastrukturierten Titan, dessen unterschiedliche Porengrösse und Porosität die Knochenfixierung

verstärkt und die Belastung an den Fixierungsgrenzen reduziert. Das System ist auch als zementierte Version erhältlich. Die *Femur*komponente entspricht in etwa den „anatomischen Begebenheiten“ der natürlichen femoralen Gelenkfläche, wodurch in gewisser Weise eine relativ normale Rotation, Beugung und Streckung möglich sind. Eine tiefe Patellafurche soll die Stabilität und die Funktion des femoropatellaren Gelenks erhöhen. Weiterhin weist sie ein pfeilförmiges Profil auf, welches die Funktion der Extensoren verbessern und eine normale Beugung ermöglichen soll. Die aus Polyethylen bestehende Patellakomponente hat in der zementlosen Version eine Metallrückfläche. Die asymmetrische Form der Tibiakomponente soll die normale Geometrie des Schienbeinkopfes wieder herstellen (Wiese et al. 2000).

Fasst man rückblickend die Entwicklung der Knieprothesen in den letzten 100 Jahren zusammen, haben sich hinsichtlich langfristiger Ergebnisse Konzepte bewährt, die die natürlichen Verhältnisse möglichst genau abbilden (Natural - knee, Patella - Rückfläche).

Gleichwohl scheint die Entwicklung noch nicht abgeschlossen, sondern ist nach wie vor Gegenstand intensiver Forschung.

2. Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war die Überprüfung der Annahme, dass Levobupivacain 0,125% im Vergleich zu Ropivacain 0,2% äquianalgetisch wirkt und aufgrund der geringeren Konzentration einen signifikant geringeren Lokalanästhetikaverbrauch zur Folge hat.

Die folgenden Daten wurden hierbei zur Verifizierung erhoben:

1. kumulative Gesamtmenge des Lokalanästhetikums über den Untersuchungszeitraum von 72 Stunden (Boli, Hintergrundinfusion + PCA Anforderung)
2. der Verlauf der Schmerzstärke in Ruhe über den Untersuchungszeitraum mittels Numeric Rating Scale (NRS, 0 – 100)
3. der Verlauf der Schmerzstärke bei Provokation über den Untersuchungszeitraum mittels NRS
4. der postoperative Opioidbedarf über den Untersuchungszeitraum
5. der postoperative Metamizolbedarf über den Untersuchungszeitraum
6. Patientenzufriedenheit und Wiederholungswunsch.

3. Material und Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer monozentrischen, prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie die postoperative analgetische Potenz von Levobupivacain mit der von Ropivacain bei Patienten mit Kniegelenkersatz verglichen. Die Kniegelenkersatz - Operationen sowie die postoperativen Untersuchungen wurden an 65 Patienten im Zeitraum vom 01.12.2005 bis zum 26.01.2007 in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Universitätsklinik Mainz vorgenommen.

Die Untersuchung erfolgte nach positivem Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinlandpfalz, sowie der schriftlichen und mündlichen Aufklärung und der schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte nach Maßgabe einer vom Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) erzeugten Randomisierungsliste auf die beiden Therapiearme (Levobupivacain und Ropivacain).

Die Prüf- und Vergleichspräparate wurden in identisch aussehenden Infusionsflaschen mit gleichem Volumen von der Klinikapotheke der Universitätsklinik Mainz zur Verfügung gestellt, so dass die Substanzen äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden waren.

Präoperativ erhielten die Patienten am Morgen des Operationstages 10mg Oxazepam zur Prämedikation. Nach intravenöser Analgesie mit Sufentanil (10µg) und lokaler Anästhesie mit 1ml 1%igem Mepivacain wurde der *N. femoralis* am zu operierenden Bein durch elektrische Nervenstimulation mit einer Stimulationsnadel (Transmed 16 G x 83mm, Transmed Medizintechnik, Bad Wünneburg, Deutschland) identifiziert. Nach korrekter Identifizierung (Stimulation mit 0,1ms, \leq 0,4mA; Stimuplex HNS 11[®]; Braun, Melsungen, Deutschland) über eine motorische Stimulationsantwort („tanzende Patella“) und negativer Aspiration, wurden 35ml des präoperativen Lokalanästhetikums fraktioniert, verblindet verabreicht (Ropivacain Gruppe: Ropivacain 0,5%; Levobupivacain

Gruppe: Levobupivacain 0,3125%). Anschließend wurde ein nicht - stimulierbarer Katheter (Transmed 21 G x 50cm, Transmed Medizintechnik, Bad Wünnenberg, Deutschland) eingebracht. Der Katheter wurde 3 - 4cm über das Kanülenende hinaus vorgeschoben und in dieser Position fixiert.

Zusätzlich wurde eine *N. ischiadicus* Blockade in dorso-dorsaler Technik nach Raj durchgeführt (Vgl. Kapitel 1.4.). Die korrekte Position der Kanüle (Pajunk Nanoline 22 G x 80mm, Pajunk, Geisingen, Deutschland) wurde ebenfalls mittels elektrischer Nervenstimulation überprüft. Die Flexion des Fußes (0,1ms, \leq 0,4mA) wurde als adäquate motorische Reizantwort betrachtet. Nach negativer Aspiration wurden 25ml des präoperativen Lokalanästhetikums verblindet verabreicht (Ropivacain Gruppe: Ropivacain 0,5%; Levobupivacain Gruppe: Levobupivacain 0,3125%).

Danach wurde eine Allgemeinanästhesie mit Propofol (2mg/kg KG) und Sufentanil (10 μ g) eingeleitet. Falls indiziert, wurde eine Larynxmaske zur Sicherung der Atemwege verwendet. Bei Patienten mit einem Body - Mass - Index (BMI) > 30 oder einem gastroösophagealem Reflux erfolgte eine endotracheale Intubation nach neuromuskulärer Blockade mittels Atracurium (0,5mg/kg KG).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevofluran (1,0 - 1,5 vol% endtidal) verwendet. Im Bedarfsfall wurde Sufentanil nachinjiziert (5 - 10 μ g). Etwa 30 - 45 Minuten vor Ausleitung der Narkose erhielten die Patienten 1g Paracetamol intravenös als Kurzinfusion. Mit Beendigung der Kniegelenkersatzoperation wurde die Allgemeinanästhesie beendet. Bei adäquater Spontanatmung und suffizienter Reflexaktivität wurden Larynxmaske bzw. Endotrachealtubus entfernt.

Postoperativ wurde die PCA Pumpe (Graseby 9300 PCA, SIMS Deltec Inc., St. Paul, USA) angeschlossen. Die postoperative Analgesie wurde für insgesamt 72 Stunden durch kontinuierliche Zufuhr (5ml/h über den *N. femoralis* Katheter) des Lokalanästhetikums (Levobupivacain 0,125% versus Ropivacain 0,2%) aufrechterhalten, zusätzlich konnten sich die Patienten über den *N. femoralis*

Katheter Boli zu je 5ml (Sperrzeit 30 Minuten) des entsprechenden Lokalanästhetikums verabreichen (patientenkontrolliertes Analgesie - Verfahren).

Der Lokalanästhetikaverbrauch sowie die Schmerzintensität in Ruhe und unter Belastung wurden bei Verlassen des Aufwachraumes, nach 24, 48 und 72 Stunden erfasst. Zur Messung der Schmerzintensität wurde die deutsche Version der NRS (Numeric Rating Scale) verwendet. Die Patienten wurden dabei aufgefordert, ihr aktuelles Schmerzempfinden auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (stärkste Schmerzen) einzuordnen. Dabei wurde zwischen Ruhe- und Belastungsschmerzen unterschieden. Letztere wurden im Rahmen der physiotherapeutischen Übungsbehandlung (Kniebeugung) ermittelt.

Zusätzlich zur Femoraliskatheteranalgesie wurden standardisiert Paracetamol (4x1g/d i.v. bzw. p.o.) und Diclofenac (2x75mg/d p.o.) verabreicht. Bei unzureichender Analgesie (Ruheschmerz ≥ 40 entsprechend der NRS), erhielten die Patienten Piritramid 15mg subkutan. Falls die Schmerzen weiterhin persistierten, wurde auf eine intravenöse patientenkontrollierte Analgesie (i.v. PCA) mit Piritramid (Bolus Dosis 1,5mg, Sperrzeit 10 Minuten) umgestellt.

3.1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- operativer Kniegelenkersatz geplant
- Lebensalter ≥ 18 , ≤ 90
- Patienten beiderlei Geschlechts
- Risikoklassifikation entsprechend ASA I - III (American Society of Anesthesiologists).

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Höhergradige Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz
- Alkohol- oder Medikamentenabusus
- ASA IV - Klassifikation
- Z.n. Kniegelenkersatz
- Schwangerschaft, Stillzeit bzw. fehlender Empfängnisschutz im gebärfähigen Alter
- Allergie gegen Amidlokanästhetika
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Geschäftsunfähigkeit.

3.2. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des SPSS - Programms (SPSS Version 12.0, SPSS GmbH Software, Chicago, Illinois). Bei der Berechnung der erforderlichen Gruppengröße wurde ein β -Fehler von 80% und ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ vorausgesetzt. Unter der Annahme eines um mindestens 20% differierenden Lokalanästhetikaverbrauchs wurde ein Stichprobenumfang von $n = 30$ pro Gruppe bestimmt. Die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgte durch einen externen Biometriker.

Die Auswertung erfolgte gemäß des *per protocol* Prinzips. Danach wurden alle randomisierten Studienpatienten ausgewertet, die über die gesamte Studiendauer beobachtet werden konnten. Patienten, bei denen der primäre Endpunkt nicht erhoben werden konnte, wurden nachrandomisiert.

Der Gruppenvergleich erfolgte hinsichtlich der Schmerzintensität sowie der kumulativen Gesamtmenge an Lokalanästhetikum mittels des Wilcoxon - Tests für unverbundene Stichproben. Der postoperative Opioid- und Metamizolbedarf wurde mit dem Fisher's Exakt Test verglichen. Hierzu wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

In der Zeit von Dezember 2005 bis Januar 2007 wurden 65 Patienten eingeschlossen.

4.1. Demographie

4.1.1. Altersstruktur

Die Altersunterschiede zeigten keine statistische Signifikanz.

Altersstruktur			
	Levobupivacain	Ropicavain	p-Wert
Mittelwert	70,6	68,1	
Median	71,0	69,5	
± Standardabweichung	6,65	10,24	>0,05
Minimum	56	45	
Maximum	83	85	

Tabelle 2: Altersstruktur

4.1.2. Geschlechtsverteilung

In der Studie wurden 65 Patienten untersucht, entsprechend des Protokolls wurden nur die Daten der Patienten ausgewertet, die über den gesamten Zeitraum beobachtet werden konnten, so dass die Daten von 60 Patienten ausgewertet werden konnten. Nachfolgend werden nur die Patienten aufgeführt, die das Protokoll erfüllten. Die Patientenverteilung sah wie folgt aus: 41 Frauen (68,3%) und 19 Männer (31,7%). In der Levobupivacain Gruppe wurden 21 Frauen und 9 Männer untersucht, in der Ropicavain Gruppe 20 Frauen und 10 Männer.

4.1.3. Gewichtsverteilung

Gewichtsverteilung			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	84,11	80,48	
Median	82,5	75,0	
± Standardabweichung	15,86	20,64	>0,05
Minimum	48,0	47,5	
Maximum	111,1	137,0	

Tabelle 3: Gewichtsverteilung

Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1.4. Größenverteilung

Die Größenverteilung (Tab. 4) in beiden Gruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Größenverteilung			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	1,66	1,67	
Median	1,65	1,67	
± Standardabweichung	0,083	0,088	>0,05
Minimum	1,45	1,52	
Maximum	1,82	1,92	

Tabelle 4: Größenverteilung

4.1.5. Auswertung nach Body - Mass - Index (BMI)

BMI - Auswertung			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	30,22	28,8	
Median	30,02	27,63	
± Standardabweichung	4,4	5,94	>0,05
Minimum	22,83	20,03	
Maximum	43,51	44,98	

Tabelle 5: BMI - Auswertung

Der Body - Mass - Index (Tab. 5) lag in beiden Gruppen höher als der in der Literatur angeführte Wert von bis zu 24,9 für Normalgewichtige. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht.

4.1.6. Auswertung nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists

ASA - Klassifikation				
	Levobupivacain		Ropivacain	
ASA	(n)	(%)	(n)	(%)
1	0	0	0	0
2	13	43,3	13	43,3
3	17	56,7	17	56,7

Tabelle 6: ASA - Klassifikation

Im Gruppenvergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Klassifikation nach ASA.

4.2. Vergleich des Lokalanästhetikagesamtverbrauches

Gesamtverbrauch von Levobupivacain 0,125% und Ropivacain 0,2% (Median \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum in Klammern)

	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Anzahl erhaltene Boli (n)	20,0 \pm 22,07 (0-81)	21,0 \pm 17,19 (3-63)	0,965
Zusätzliche Boli Dosis (mg)	125,0 \pm 137,92 (0-506)	210,0 \pm 171,85 (30-630)	0,037
Angeforderte Boli (n)	33,0 \pm 98,23 (0-453)	39,0 \pm 81,33 (3-399)	0,807
Gesamtvolumen (ml)	445,0 \pm 110,76 (360-765)	465,0 \pm 85,93 (375-675)	0,801
Kumulative Dosis (mg)	556,25 \pm 138,46 (450-956)	930,0 \pm 171,85 (750-1350)	0,0001

Tabelle 7: Gesamtverbrauch der Prüfsubstanzen

Hinsichtlich der Anzahl der erhaltenen bzw. angeforderten Boli sowie des Gesamtvolumens (Volumen der kontinuierlichen Zufuhr + zusätzliche Boli Volumen) ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 7).

Beim Vergleich der kumulativen Dosis sowie der zusätzlich erhaltenen Boli (Abb. 8) in Milligramm zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Patienten der Levobupivacain Gruppe erhielten im Median zusätzlich 125mg, Patienten der Ropivacain Gruppe hingegen 210mg (p-Wert 0,037). Patienten der Levobupivacain Gruppe hatten damit einen um 68% geringeren Verbrauch als Patienten der Ropivacain Gruppe.

Auch der kumulative Gesamtverbrauch in Milligramm über den Untersuchungszeitraum war in der Levobupivacain Gruppe signifikant niedriger als in der Ropivacain Gruppe.

Ergebnisse

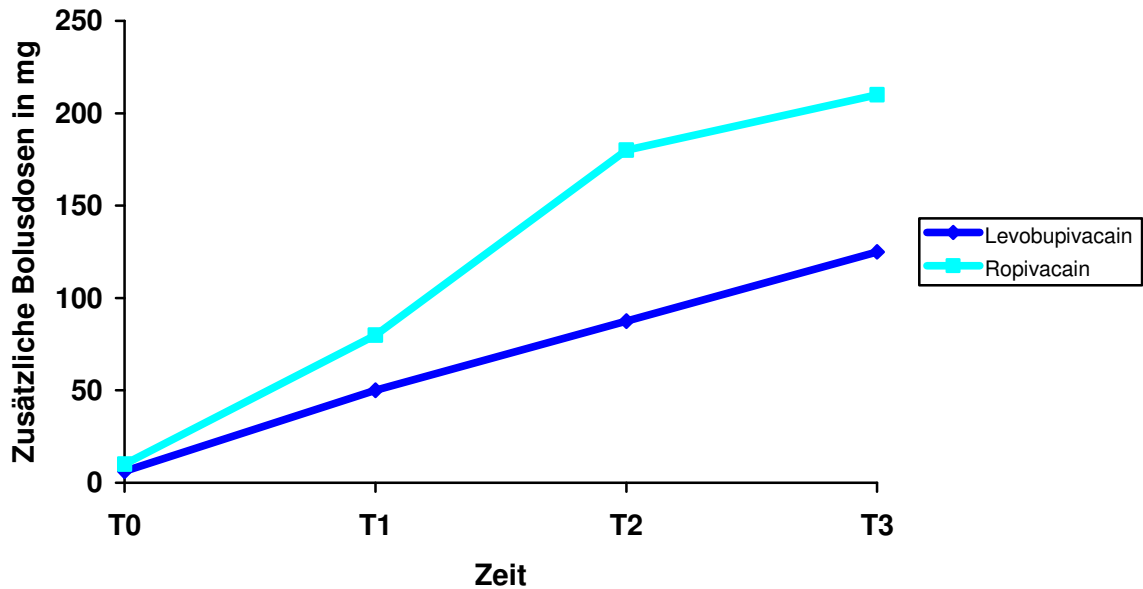


Abb. 8: Zusätzliche Bolusdosen in Milligramm

4.2.1. Vergleich des Verbrauchs der Prüfsubstanzen zu den Zeitpunkten T0, T1, T2 und T3

Zusätzlicher Verbrauch (Boli) von Levobupivacain 0,125% und Ropivacain 0,2% (Median \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum in Klammern)

	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Boli zum Zeitpunkt			
T0 (mg)	6,25 \pm 10,97 (0-37)	0,0 \pm 7,91 (0-30)	0,742
T1 (mg)	50,0 \pm 48,54 (0-193)	80,0 \pm 80,38 (0-310)	0,027
T2 (mg)	87,5 \pm 83,33 (0-312)	180,0 \pm 126,3 (20-490)	0,003
T3 (mg)	125,0 \pm 137,92 (0-506)	210,0 \pm 171,85 (30-630)	0,037

Tabelle 8: Vergleich des Verbrauchs der Prüfsubstanzen zu den Zeitpunkten T0 – T3

Zum Zeitpunkt T0 bestand hinsichtlich der angeforderten Boli Dosis in Milligramm statistisch kein signifikanter Unterschied.

Der Lokalanästhetikaverbrauch (Tab. 8) in Milligramm war zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 in der Levobupivacain Gruppe deutlich geringer als in der Ropivacain Gruppe: zum Zeitpunkt T1 wiesen Patienten der Levobupivacain Gruppe einen um 60% geringeren Verbrauch auf.

Zum Zeitpunkt T2 ergab sich ein um 105,2% geringerer Verbrauch und zum Zeitpunkt T3 ergab sich ein Unterschied von 68%.

4.3. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe

4.3.1. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T0

Die Schmerzintensität wurde anhand der deutschen Version der NRS erfasst.

Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T0			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	10,67	6,00	
Median	0,0	0,0	
± Standardabweichung	16,80	13,03	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	60	50	

Tabelle 9: Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T0

4.3.2. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T1

Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T1			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	15,67	23,67	
Median	20,0	20,0	
± Standardabweichung	15,01	18,84	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	50,0	80,0	

Tabelle 10: Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T1

4.3.3. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T2

Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T2			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	9,0	16,67	
Median	10,0	20,0	
± Standardabweichung	9,95	16,47	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	30,0	50,0	

Tabelle 11: Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T2

4.3.4. Vergleich der Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T3

Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T3			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	7,67	8,0	
Median	0	0	
± Standardabweichung	11,94	11,86	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	50,0	40,0	

Tabelle 12: Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T3

Hinsichtlich der Schmerzintensität in Ruhe ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Tab. 9 - 12)

4.4. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation

4.4.1. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T1

Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T1			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	29,33	31,0	
Median	30,0	30,0	
± Standardabweichung	22,73	23,69	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	70,0	90,0	

Tabelle 13: Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T1

4.4.2. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T2

Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T2			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	29,67	27,67	
Median	30,0	30,0	
± Standardabweichung	21,09	20,96	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	80,0	60,0	

Tabelle 14: Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T2

4.4.3. Vergleich der Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T3

Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T3			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	22,33	24,33	
Median	20,0	30,0	
± Standardabweichung	18,13	18,7	>0,05
Minimum	0	0	
Maximum	60,0	60,0	

Tabelle 15: Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T3

Zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 bestand hinsichtlich der Schmerzintensität bei Provokation kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 13 - 15).

4.5. Postoperativer Piritramid Bedarf

Anzahl der Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
n	11 (36,7%)	17 (56,7%)	>0,05

Tabelle 16: Anzahl der Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die postoperativ Piritramid benötigten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 16).

Postoperativer Piritramid Bedarf			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	9,75	17,5	
Median	0,0	11,25	
± Standardabweichung	19,21	23,17	0,088
Minimum	0	0	
Maximum	75,0	90,0	

Tabelle 17: Vergleich des postoperativen Piritramid Bedarfs

Hinsichtlich des postoperativen Piritramid Bedarfs zeigte sich keine statistische Signifikanz (Tab. 17).

4.6. Postoperativer Metamizol Bedarf

Anzahl der Patienten, die postoperativ Metamizol erhielten			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
n	6 (20%)	6 (20%)	>0,05

Tabelle 18: Anzahl der Patienten, die postoperativ Metamizol erhielten

Es erhielten in beiden Gruppen gleich viele Patienten postoperativ Metamizol, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 18).

4.7. Vergleich der postoperativen Übelkeit (n= Anzahl der Patienten, in Klammern %)

Postoperative Übelkeit (PONV)			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
PONV (n)	3 (10%)	3 (10%)	>0,05
Kein (PONV) (n)	27 (90%)	27 (90%)	>0,05

Tabelle 19: Vergleich der postoperativen Übelkeit

In beiden Gruppen trat PONV (= postoperative nausea and vomiting) bei 10% der Patienten auf (Tab. 19). Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand hier nicht.

4.8. Vergleich der Patientenzufriedenheit und des Wiederholungswunsches

4.8.1. Vergleich der Patientenzufriedenheit

Patientenzufriedenheit			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Mittelwert	93,33	88,67	
Median	100,0	95,0	
± Standardabweichung	9,59	17,56	>0,05
Minimum	80	10	
Maximum	100	100	

Tabelle 20: Vergleich der Patientenzufriedenheit

Levobupivacain und Ropivacain Gruppe zeigten keinen signifikanten Unterschied (Tab. 20).

4.8.2. Vergleich des Wiederholungswunsches

Wiederholungswunsches (in %)			
	Levobupivacain	Ropivacain	p-Wert
Ja	100	96,7	>0,05
Nein	0	3,3	>0,05

Tabelle 21: Vergleich des Wiederholungswunsches

Hinsichtlich des Wiederholungswunsches ergab sich keine statistische Signifikanz (Tab. 21).

4.9. Flussdiagramm

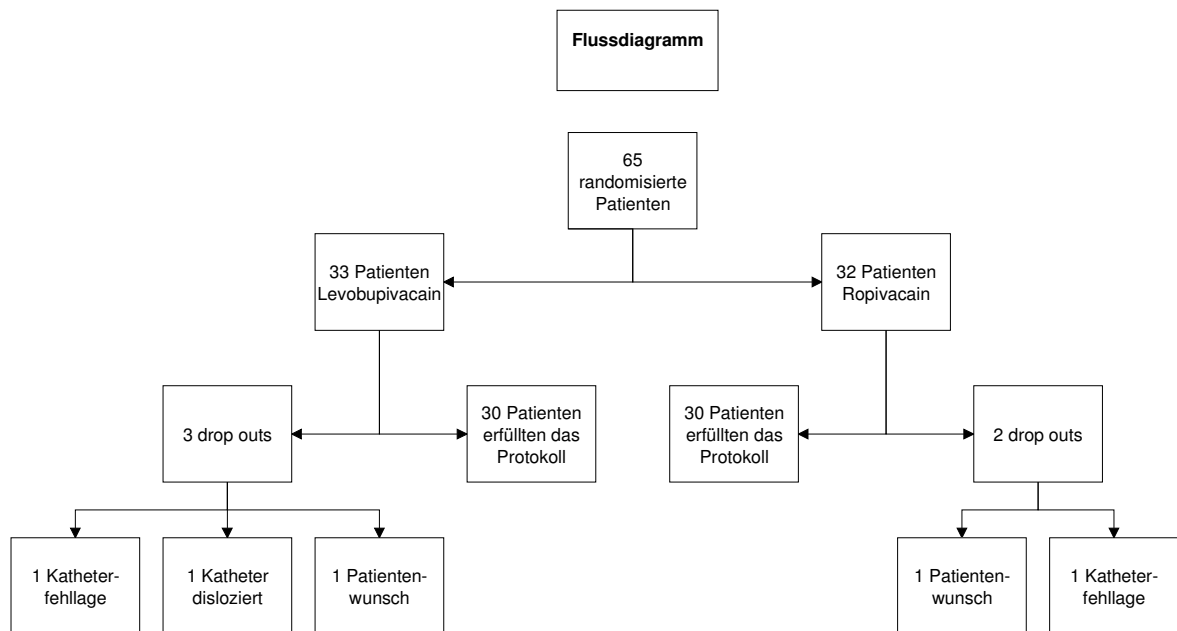


Abb. 9: Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 65 Patienten der Studie zugeführt (Abb. 9). Von den zunächst 60 randomisierten Patienten konnten 55 Patienten über die gesamte Studiendauer beobachtet und ausgewertet werden. 5 Patienten erfüllten das Protokoll nicht und wurden nachrandomisiert.

5. Diskussion

5.1. Darstellung der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde die postoperative analgetische Potenz von Levobupivacain mit derjenigen von Ropivacain nach Kniegelenkersatz verglichen.

Diese doppelblinde, prospektive Untersuchung wurde im Zeitraum vom 01.12.2005 bis zum 26.01.2007 in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Universitätsklinik Mainz an 65 Patienten (davon erfüllten 60 das Protokoll) vorgenommen. Die Patienten wurden 1:1 anhand einer Randomisierungsliste auf die beiden Therapiearme (Levobupivacain und Ropivacain) verteilt.

Nach *N. femoralis* Katheteranlage und Einleitung einer Allgemeinanästhesie wurden die Patienten einer Kniegelenkeratzoperation unterzogen. Postoperativ wurden über 72 Stunden der Lokalanästhetikaverbrauch sowie die Schmerzintensität und der Opioidverbrauch erfasst. Die Daten wurden bei Verlassen des Aufwachraumes, nach 24, 48 und 72 Stunden erhoben. Die Patienten erhielten über eine PCA Pumpe für insgesamt 72 Stunden eine kontinuierliche Zufuhr des entsprechenden Lokalanästhetikums (5ml/h Levobupivacain 0,125% oder Ropivacain 0,2%). Zusätzlich konnten sich die Patienten über den *N. femoralis* Katheter Boli zu je 5ml (Sperrzeit 30 Minuten) des entsprechenden Lokalanästhetikums verabreichen.

Um die statistische Aussagekraft der Studie zu gewährleisten erfolgte die Auswertung nach dem *per protocol* Prinzip. Danach wurden nur die Studienpatienten ausgewertet, bei denen die primäre Zielvariable (der Lokalanästhetika - Verbrauch nach 72 Stunden) erhoben werden konnte. War dies nicht möglich, galt der Patient als *drop - out* und wurde durch einen nachrandomisierten Patienten ersetzt.

5.2. Methodendiskussion

Die Anlage der *N. femoralis* Katheter wurde ausschließlich durch einen einzigen erfahrenen Anästhesisten aus der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Mainz durchgeführt, der über eine maximale Expertise im Bereich kontinuierlicher Regionalanästhesieverfahren verfügt. Die Einflussnahme praktischer Fertigkeiten bei der Katheteranlage auf das Ergebnis der Studie ist daher als unwahrscheinlich zu betrachten.

Insgesamt erfolgte die Behandlung der Patienten beider Gruppen standardisiert und vergleichbar. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Patientendemographie, Prämedikation oder operativem Vorgehen.

Die Beurteilung der Schmerzintensität in Ruhe und bei Provokation erfolgte bei allen Patienten anhand der NRS. Hierbei wurde allerdings nicht berücksichtigt, inwieweit und mit welcher Intensität die Patienten bereits Schmerzen vor der Operation empfunden hatten. Eine präoperative Erhebung der Schmerzintensität hätte hier gegebenenfalls Gruppenunterschiede aufdecken können.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigte, dass bei Patienten nach totalem Kniegelenkersatz die erforderliche Gesamtdosis von Ropivacain im Median (930mg) bei gleichem analgetischen Effekt 1,6fach höher war als die von Levobupivacain (556mg) ($p < 0,0001$). Mit diesen Dosierungen traten zwischen 0,2%igem Ropivacain und 0,125%igem Levobupivacain keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der analgetischen Potenz auf.

Unter der Annahme analgetischer Äquipotenz wäre unter der Verabreichung von 0,2%igem Ropivacain im Vergleich zum 0,125%igen Levobupivacain entweder ein stärkerer schmerzstillender Effekt oder ein niedrigeres Gesamtvolumen des Ropivacains zu erwarten gewesen.

Entgegen dieser Annahme haben unsere Patienten jedoch eine um 67% höhere Substanzmenge Ropivacain gebraucht, um einen gleichen analgetischen Effekt zu erzielen wie Patienten, die Levobupivacain erhielten.

Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Casati *et al.*; für die interskalenäre kontinuierliche Plexus Analgesie nach Schulter - Operation wurde im Vergleich von 0,125%igem Levobupivacain mit 0,2%igem Ropivacain ein um etwa 1,7fach höherer Substanzbedarf für Ropivacain durch die Arbeitsgruppe bestimmt (Casati *et al.* 2003). Des Weiteren ermittelte Borghi (Borghi *et al.* 2006) eine während der kontinuierlich postoperativen Analgesie mittels interskalenärem Plexuskatheter um 1,6fach höhere Substanzmenge des Ropivacains im Vergleich zu Levobupivacain. Wiederum verglich Casati (Casati *et al.* 2004) die Eigenschaften von 0,2 bzw. 0,125%igem Levobupivacain mit 0,2%igem Ropivacain im Rahmen einer kontinuierlichen Analgesie des N. *ischiadicus* und dokumentierte hier einen gleichen analgetischen Effekt bei einer um 1,6fach höheren Gesamtdosis des Ropivacains.

Umgekehrt zeigten einige andere Studien äquianalgetische Effekte bei äquipotenten Konzentrationen von Ropivacain und Levobupivacain ohne einen Anstieg des Ropivacain - Verbrauchs. Van de Velde (Van de Velde *et al.* 2007) verglich Bupivacain, Levobupivacain und Ropivacain im Rahmen der kombinierten Spinal- und Epiduralanästhesie und konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Potenz von Levobupivacain und Ropivacain zeigen. Casati (Casati *et al.* 2002) verglich 0,5%iges Levobupivacain mit 0,5%igem Ropivacain im Rahmen der *Nervus Ischiadicus* Blockade und dokumentierte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der chirurgischen Anästhesie bzw. der postoperativen Analgesie.

In einer Untersuchung wurde im Rahmen axillärer Blockaden sogar eine höhere analgetische Potenz des Ropivacains verglichen mit der von Levobupivacain dokumentiert (Liisanantti *et al.* 2004).

Diese kontroversen Aussagen demonstrieren, dass weitere exakt geplante Studien notwendig sind, um die analgetische Potenz von Levobupivacain im Vergleich zu Ropivacain genauer evaluieren zu können.

Diese Forderung ist insbesondere im Hinblick auf die sichere Applikation peripherer Nervenblockaden der unteren Extremität von Bedeutung, da hier häufig eine Kombination verschiedener Techniken erforderlich ist, die aufgrund der dann benötigten Gesamtmengen an Lokalanästhetikum ein höheres toxisches Risiko birgt.

In diesem Zusammenhang erscheinen generelle Aussagen bezüglich eines günstigeren Wirkprofils des Ropivacains zumindest diskutabel. Denn wenn zum Erreichen eines vergleichbaren analgetischen Effektes eine deutlich höhere Substanzmenge benötigt wird, relativiert sich die im Tiermodell vergleichsweise niedrigere Toxizität von Ropivacain (Groban *et al.* 2001; Ohmura *et al.* 2001).

Die Frage nach der relativen Potenz von Ropivacain und Levobupivacain, insbesondere im Hinblick auf die verschiedenen Regionalanästhesie - Techniken wird deshalb weiterhin wissenschaftliches Interesse hervorrufen.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die postoperative analgetische Potenz von Levobupivacain mit derjenigen von Ropivacain nach Kniegelenkersatz an 60 Patienten (30 Patienten pro Gruppe) verglichen.

Nach N. *femoralis* Katheteranlage und Einleitung einer Allgemeinanästhesie wurden die Patienten einer Kniegelenkersatzoperation unterzogen.

Postoperativ erhielten die Patienten über eine PCA Pumpe für insgesamt 72 Stunden eine kontinuierliche Zufuhr des entsprechenden Lokalanästhetikums (5ml/h Levobupivacain 0,125% oder Ropivacain 0,2%), zusätzlich konnten über die PCA Pumpe Boli zu je 5ml des entsprechenden Lokalanästhetikums mit einer Sperrzeit von 30 Minuten angefordert werden. Der Lokalanästhetikaverbrauch sowie die Schmerzintensität (nach NRS) wurden bei Verlassen des Aufwachraumes sowie 24, 48 und 72 Stunden danach erfasst.

Hinsichtlich der Anzahl der erhaltenen bzw. angeforderten Boli und des Gesamtvolumens in Millilitern zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch die postoperative Schmerzintensität sowie der Opioidbedarf waren vergleichbar. Um diese vergleichbare Analgesie zu erreichen, benötigten Patienten der Ropivacain Gruppe, bezogen auf den Gesamtverbrauch in Milligramm, beinahe 70% mehr Lokalanästhetikum als Patienten der Levobupivacain Gruppe. Unter den Bedingungen dieser Studie ergab sich demnach für Ropivacain im Vergleich zu Levobupivacain eine deutlich geringere analgetische Potenz. Vor diesem Hintergrund relativieren sich generelle Aussagen hinsichtlich eines günstigeren Wirkprofils des Ropivacains.

Ergebnisdokumentation

7. Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe						Ropivacain Gruppe					
	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BMI	ASA	Geschlecht	Alter	Größe	Gewicht	BMI	ASA
1	weiblich	74	1,70	95,00	32,87	II	weiblich	72	1,70	130,00	44,98	III
2	männlich	70	1,80	106,00	32,72	III	weiblich	74	1,64	71,00	26,40	III
3	weiblich	76	1,62	74,00	28,20	III	männlich	66	1,72	90,00	30,42	II
4	männlich	76	1,72	98,00	33,13	III	weiblich	67	1,57	82,00	33,27	III
5	weiblich	69	1,65	63,00	23,14	III	männlich	73	1,72	70,00	23,66	III
6	weiblich	56	1,65	85,00	31,22	III	weiblich	76	1,64	55,00	20,45	III
7	weiblich	68	1,63	90,00	33,87	II	weiblich	69	1,75	90,00	29,39	III
8	männlich	59	1,70	87,00	30,10	II	männlich	71	1,70	80,00	27,68	III
9	männlich	67	1,82	111,00	33,51	III	männlich	79	1,72	75,00	25,35	III
10	weiblich	61	1,56	66,00	27,12	II	weiblich	75	1,56	70,00	28,76	III
11	weiblich	72	1,63	73,00	27,48	II	weiblich	74	1,66	76,00	27,58	III
12	weiblich	74	1,65	80,00	29,38	II	weiblich	85	1,52	62,00	26,84	III
13	männlich	64	1,76	80,00	25,83	III	männlich	85	1,65	65,00	23,88	III
14	männlich	73	1,72	80,00	27,04	II	weiblich	52	1,75	75,00	24,49	II
15	weiblich	83	1,54	71,00	29,94	III	weiblich	58	1,68	105,00	37,20	II
16	weiblich	70	1,65	97,00	35,63	II	männlich	68	1,70	67,00	23,18	III
17	weiblich	79	1,45	48,00	22,83	II	weiblich	71	1,54	47,50	20,03	II
18	weiblich	75	1,60	70,00	27,34	II	weiblich	57	1,64	103,00	38,30	III
19	weiblich	66	1,62	90,00	34,29	III	männlich	62	1,70	82,00	28,37	III
20	weiblich	72	1,58	73,00	29,24	III	weiblich	76	1,53	58,00	24,78	II
21	weiblich	81	1,67	70,00	25,10	III	weiblich	70	1,54	92,00	38,79	III
22	männlich	67	1,80	105,00	32,41	III	weiblich	84	1,58	60,00	24,03	III
23	weiblich	69	1,68	78,00	27,64	II	weiblich	52	1,60	72,00	28,13	II
24	männlich	62	1,70	89,50	30,97	II	männlich	74	1,70	68,00	23,53	II
25	weiblich	75	1,66	69,00	25,04	III	weiblich	67	1,68	73,00	25,86	II
26	weiblich	62	1,59	110,00	43,51	III	männlich	65	1,80	110,00	33,95	II
27	männlich	68	1,77	101,00	32,24	II	männlich	52	1,92	137,00	37,16	II
28	weiblich	79	1,60	66,00	25,78	III	weiblich	69	1,65	90,00	33,06	II
29	weiblich	77	1,64	95,00	35,32	III	weiblich	45	1,75	90,00	29,39	II
30	weiblich	74	1,75	103,00	33,63	III	weiblich	55	1,66	69,00	25,04	II

Tabelle 22: Demographie

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe				Ropivacain Gruppe			
	T0 mg	T1 mg	T2 mg	T3 mg	T0 mg	T1 mg	T2 mg	T3 mg
1	31,25	106,25	156,25	287,50	30,00	160,00	260,00	260,00
2	0	6,25	18,75	56,25	0	170,00	300,00	330,00
3	12,50	43,75	100,00	112,50	0	270,00	340,00	460,00
4	18,75	112,50	162,50	281,25	20,00	120,00	180,00	210,00
5	0	18,75	87,50	143,75	0	50,00	50,00	60,00
6	0	0	0	0	0	130,00	230,00	350,00
7	6,25	6,25	12,50	43,75	10,00	300,00	350,00	580,00
8	0	6,25	12,50	25,00	10,00	110,00	120,00	120,00
9	6,25	6,25	50,00	68,75	10,00	10,00	180,00	210,00
10	0	93,75	150,00	350,00	10,00	20,00	40,00	40,00
11	0	106,25	131,25	181,25	10,00	60,00	200,00	360,00
12	0	25,00	75,00	137,50	10,00	80,00	160,00	240,00
13	0	137,50	312,50	487,50	10,00	110,00	220,00	290,00
14	12,50	12,50	18,75	18,75	0	80,00	160,00	200,00
15	0	193,75	250,00	331,25	0	80,00	420,00	560,00
16	31,25	31,25	50,00	87,50	10,00	90,00	210,00	210,00
17	0	12,50	31,25	100,00	20,00	50,00	250,00	250,00
18	12,50	31,25	50,00	75,00	0	70,00	100,00	140,00
19	6,25	56,25	68,75	75,00	10,00	60,00	100,00	110,00
20	0	131,25	256,25	400,00	10,00	10,00	80,00	140,00
21	37,50	50,00	162,50	200,00	10,00	70,00	120,00	120,00
22	31,25	50,00	68,75	68,75	20,00	60,00	60,00	80,00
23	6,25	18,75	25,00	25,00	10,00	310,00	480,00	590,00
24	12,50	87,50	87,50	87,50	10,00	60,00	90,00	90,00
25	12,50	87,50	281,25	506,25	0	160,00	490,00	630,00
26	18,75	56,25	106,25	206,25	0	0	20,00	30,00
27	12,50	93,75	125,00	168,75	20,00	120,00	220,00	240,00
28	12,50	100,00	131,25	206,25	10,00	10,00	150,00	160,00
29	6,25	37,50	125,00	212,50	0	160,00	280,00	320,00
30	6,25	62,50	62,50	68,75	0	60,00	60,00	60,00

Tabelle 23: Lokalanästhetikum-Verbrauch in mg zu den Zeitpunkten T0 - T3

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe		Ropivacain Gruppe	
	Erhaltene Boli	Angeforderte Boli	Erhaltene Boli	Angeforderte Boli
1	46	105	26	94
2	9	9	33	35
3	18	30	46	153
4	45	71	21	41
5	23	36	6	13
6	0	0	35	152
7	7	12	58	102
8	4	4	12	21
9	11	14	21	53
10	56	158	4	6
11	29	105	36	145
12	22	28	24	33
13	78	453	29	45
14	3	3	20	44
15	53	301	56	152
16	14	25	21	72
17	16	57	25	33
18	12	23	14	14
19	12	17	11	21
20	64	121	14	19
21	32	62	12	16
22	11	18	8	24
23	4	8	59	399
24	14	27	9	17
25	81	201	63	186
26	33	52	3	3
27	27	52	24	61
28	33	93	16	37
29	34	107	32	42
30	11	11	6	6

Tabelle 24: Übersicht erhaltene/angeforderte Boli

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe	Ropivacain Gruppe
	Lokalanästhetikum Gesamtverbrauch in mg	Lokalanästhetikum Gesamtverbrauch in mg
1	737,50	980,00
2	506,25	1050,00
3	562,50	1180,00
4	731,25	930,00
5	593,75	780,00
6	450,00	1070,00
7	493,75	1300,00
8	475,00	840,00
9	518,75	930,00
10	800,00	760,00
11	631,25	1080,00
12	587,50	960,00
13	937,50	1010,00
14	468,75	920,00
15	781,25	1280,00
16	537,50	930,00
17	550,00	970,00
18	525,00	860,00
19	525,00	830,00
20	850,00	860,00
21	650,00	840,00
22	518,75	800,00
23	475,00	1310,00
24	537,50	810,00
25	956,25	1350,00
26	656,25	750,00
27	618,75	960,00
28	656,25	880,00
29	534,00	1040,00
30	518,75	780,00

Tabelle 25: Gesamtverbrauch an Lokalanästhetikum in mg

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe				Ropivacain Gruppe			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
1	30	30	20	10	30	20	50	20
2	10	0	10	0	40	60	30	20
3	0	20	10	10	20	10	20	20
4	40	20	30	30	50	20	20	30
5	0	0	10	10	0	20	0	0
6	0	0	0	0	0	20	20	0
7	0	30	0	30	0	30	20	20
8	0	0	10	0	0	20	10	0
9	0	0	0	0	10	20	50	0
10	0	20	10	50	0	10	20	20
11	30	20	20	10	10	60	40	40
12	0	0	0	20	0	20	40	0
13	0	20	20	10	0	0	0	0
14	0	10	0	0	0	10	10	0
15	30	30	10	0	0	30	20	0
16	0	0	0	0	0	30	0	0
17	0	0	0	0	0	40	0	0
18	10	20	20	0	0	40	0	0
19	0	30	10	0	0	80	40	10
20	60	50	30	10	0	10	0	0
21	10	10	0	0	0	30	20	10
22	0	0	10	0	0	20	20	20
23	0	0	0	0	0	30	0	30
24	10	20	10	0	20	10	0	0
25	20	30	30	20	0	0	20	0
26	20	10	10	0	0	0	0	0
27	0	20	0	10	0	20	40	0
28	50	50	0	10	0	10	0	0
29	0	0	0	0	0	40	10	0
30	0	30	0	0	0	0	0	0

Tabelle 26: Schmerzintensität in Ruhe zu den Zeitpunkten T0 – T3

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe			Ropivacain Gruppe		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
1	50	30	30	30	60	30
2	0	50	50	70	40	30
3	40	40	40	60	60	60
4	30	30	50	40	40	40
5	20	30	30	20	0	10
6	10	10	0	30	40	20
7	40	40	40	60	30	40
8	30	30	0	0	20	30
9	10	50	10	0	0	0
10	30	30	60	30	30	30
11	30	60	30	60	0	40
12	0	0	0	40	40	30
13	40	30	30	0	10	30
14	0	0	0	20	30	30
15	40	20	30	40	30	20
16	20	0	0	0	30	20
17	70	40	40	40	0	0
18	50	50	30	40	0	10
19	60	80	50	90	50	30
20	60	40	20	0	10	30
21	30	20	10	50	50	50
22	40	0	0	30	30	50
23	0	0	0	40	0	50
24	0	0	0	30	20	0
25	40	40	20	30	50	0
26	10	10	10	0	0	0
27	60	60	20	20	60	0
28	70	50	30	10	60	0
29	0	20	20	50	30	50
30	0	30	20	0	10	0

Tabelle 27: Schmerzintensität bei Provokation zu den Zeitpunkten T1 – T3

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe	Ropivacain Gruppe
	Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten	Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten
1	Ja	Nein
2	Nein	Ja
3	Ja	Ja
4	Ja	Ja
5	Ja	Ja
6	Nein	Ja
7	Nein	Ja
8	Nein	Nein
9	Nein	Ja
10	Ja	Nein
11	Ja	Ja
12	Nein	Nein
13	Ja	Nein
14	Nein	Nein
15	Nein	Ja
16	Ja	Ja
17	Ja	Ja
18	Nein	Nein
19	Nein	Ja
20	Ja	Ja
21	Nein	Nein
22	Ja	Nein
23	Nein	Ja
24	Nein	Nein
25	Nein	Ja
26	Nein	Nein
27	Nein	Ja
28	Nein	Nein
29	Nein	Ja
30	Nein	Nein

Tabelle 28: Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe	Ropivacain Gruppe
	Postoperativer Piritramid Gesamtverbrauch	Postoperativer Piritramid Gesamtverbrauch
1	67,5	0
2	0	45,0
3	15,0	60,0
4	30,0	15,0
5	7,5	7,5
6	0	15,0
7	0	45,0
8	0	0
9	0	15,0
10	75,0	0
11	7,5	22,5
12	0	0
13	7,5	0
14	0	0
15	0	15,0
16	7,5	45,0
17	15,0	15,0
18	0	0
19	0	90,0
20	30,0	7,5
21	0	0
22	30,0	0
23	0	22,5
24	0	0
25	0	15,0
26	0	0
27	0	30,0
28	0	0
29	0	60,0
30	0	0

Tabelle 29: postoperativer Piritramid-Gesamtverbrauch

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe	Ropivacain Gruppe
	Patienten, die postoperativ Metamizol benötigten	Patienten, die postoperativ Metamizol benötigten
1	Ja	Nein
2	Nein	Nein
3	Nein	Ja
4	Nein	Nein
5	Nein	Nein
6	Nein	Ja
7	Nein	Nein
8	Nein	Nein
9	Ja	Nein
10	Nein	Nein
11	Nein	Nein
12	Nein	Nein
13	Nein	Nein
14	Nein	Nein
15	Ja	Nein
16	Nein	Ja
17	Nein	Nein
18	Nein	Nein
19	Nein	Nein
20	Ja	Ja
21	Nein	Nein
22	Ja	Nein
23	Nein	Nein
24	Nein	Ja
25	Nein	Nein
26	Nein	Nein
27	Nein	Nein
28	Nein	Nein
29	Ja	Nein
30	Nein	Ja

Tabelle 30: Patienten, die postoperativ Metamizol benötigten

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe	Ropivacain Gruppe
	Postoperative Übelkeit	Postoperative Übelkeit
1	Nein	Nein
2	Nein	Nein
3	Nein	Nein
4	Nein	Nein
5	Nein	Nein
6	Nein	Ja
7	Nein	Ja
8	Nein	Nein
9	Nein	Nein
10	Ja	Nein
11	Nein	Nein
12	Nein	Nein
13	Nein	Nein
14	Nein	Ja
15	Nein	Nein
16	Nein	Nein
17	Nein	Nein
18	Nein	Nein
19	Nein	Nein
20	Ja	Nein
21	Ja	Nein
22	Nein	Nein
23	Nein	Nein
24	Nein	Nein
25	Nein	Nein
26	Nein	Nein
27	Nein	Nein
28	Nein	Nein
29	Nein	Nein
30	Nein	Nein

Tabelle 31: Patienten mit postoperativer Übelkeit

Ergebnisdokumentation

Patient	Levobupivacain Gruppe		Ropivacain Gruppe	
	Zufriedenheit (%)	Wiederholungswunsch	Zufriedenheit (%)	Wiederholungswunsch
1	100	Ja	100	Ja
2	100	Ja	100	Ja
3	100	Ja	100	Ja
4	80	Ja	100	Ja
5	100	Ja	100	Ja
6	100	Ja	100	Ja
7	100	Ja	80	Ja
8	100	Ja	90	Ja
9	100	Ja	100	Ja
10	80	Ja	100	Ja
11	100	Ja	100	Ja
12	80	Ja	100	Ja
13	100	Ja	100	Ja
14	80	Ja	100	Ja
15	100	Ja	90	Ja
16	100	Ja	80	Ja
17	80	Ja	100	Ja
18	100	Ja	80	Ja
19	80	Ja	80	Ja
20	100	Ja	80	Nein
21	100	Ja	80	Ja
22	80	Ja	80	Ja
23	80	Ja	100	Ja
24	80	Ja	10	Ja
25	100	Ja	80	Ja
26	100	Ja	100	Ja
27	100	Ja	80	Ja
28	80	Ja	80	Ja
29	100	Ja	90	Ja
30	100	Ja	80	Ja

Tabelle 32: Frage nach Zufriedenheit sowie nach Wiederholungswunsch

8. Literaturverzeichnis

- Birnbach, D. J., Browne, I. (2005) Anesthesia for Obstetrics. S. 2323 In: Miller, R. D. (Hrsg). Miller's Anesthesia. 6. Auflage. Elsevier Verlag, Churchill und Livingstone.
- Borghi, B., Facchini, F., Agnoletti, V., Adduci, A., Lambertini, A., Marini, E., Gallerani, P., Sassoli, V., Luppi, M., Casati, A. (2006) Pain relief and motor function during continuous interscalene analgesia after open shoulder surgery: a prospective, randomized, double-blind comparison between levobupivacaine 0,25%, and ropivacaine 0,25% or 0,4%. European Journal of Anaesthesiology 23: 1005 - 1009
- Casati, A., Borghi, B., Fanelli, G., Cerchierini, E., Santorsola, R., Sassolis, V., Grispigni, C., Torri, G. (2002) A double-blinded, randomized comparison of either 0,5% Levobupivacaine or 0,5% Ropivacaine for sciatic nerve block. Anesthesia and Analgesia 94: 987 - 990
- Casati, A., Borghi, B., Fanelli, G., Montone, N., Rotini, R., Frascini, G., Vinciguerra, F., Torri, G., Chelly, J. (2003) Interscalene brachial plexus anesthesia for open shoulder surgery: a randomized, double-blinded comparison between Levobupivacaine and Ropivacaine. Anesthesia and Analgesia 96: 253 - 259

- Casati, A., Vinciguerra, F., Cappelleri, G., Aldegheri, G., Grispigni, C., Putzu, M., Rivoltini, P. (2004) Levobupivacaine 0,2% or 0,125% for continous sciatic nerve block: a prospective, randomized, double-blind comparison with 0,2% ropivacaine. *Anesthesia and Analgesia* 99: 919 - 923
- Chelly, J.E., Greger, J., Gebhard, R., Coupe, K., Clyburn, T.A., Buckle, R., Criswell, A. (2001) Continous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 16: 436 - 445
- Deymier, V., Wrobel, J., Levy, F. (2003) Neurophysiologische Grundlagen. S. 11 - 24. In: Deymier, V., Wrobel, J., Levy F (Hrsg.). *Praktische Betrachtungsweise der Schmerzbehandlung*. UPSA Pain Institute. http://www.bms.ch/cps/rde/xchg/SID-3E93EC0727BC00D3/bmsch_de/hs.xsl/287.prt
- Dorn U., Kiss H. (2001) Zementiert-Zementfrei? In: Eulert J, Hassenpflug J (Hrsg.). *Praxis der Knieendoprothetik*. Springer Verlag. Berlin Heidelberg New York.
- Freeman, M. A. R., Swanson, S. A. V., Todd, R. R. (1973) Total replacement of the knee using the Freeman -Swanson knee prothesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 94: 153 - 170

- Freeman, M. A. R., Todd, R. C., Barmert, P. (1978) ICLH arthroplasty of the knee. 1968 - 1977 Journal Bone Joint Surgery Br 60: 339 - 344
- Fruhstorfer, H. Somatoviszzerale Sensibilität.(2003) S. 553 - 576. In: Klinke R, Silbernagl S. (Hrsg.) Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.
- Goodfellow, J. W., O'Connor, J. (1978) The mechanics of the knee and prosthesis design. Journal of Bone and Joint Surgery Br 60: 358 - 369
- Groban, L., Deal, D. D., Vernon, J. C., James, R. L., Butterworth, J. (2001) Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. Anesthesia and Analgesia 92: 37 - 43
- Groban, L., Deal, D.D., Vernon, J. C., James, R. L., Butterworth, J. (2002) Does local anesthetic stereoselectivity or structure predict myocardial depression in anesthetized canines? Regional Anesthesia and Pain Medicine 27: 460 - 468
- Gschwend, N. (1975) GSB knee arthroplasty. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 113: 537 - 539
- Gunston, F. H. (1971) Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movement. Journal of Bone and Joint Surgery Br 53: 272 - 277

- Insall, J. N., Ranawat, C. S., Aglietti, P., Shine, J. (1976) A comparison of four models of total knee replacement prostheses. *Journal of Bone and Joint Surgery Am* 58: 754 - 765
- Insall, J. N., Scott, C. S., Ranawat, C. S. (1979) The total condylar knee prosthesis. A report of two hundred and twenty cases. *Journal of Bone and Joint Surgery Am* 61: 173 - 180
- Jerosch, J., Heisel, J. (1999) Grundlagen der Knieendoprothetik. S. 45 - 52. In: Jerosch, J., Heisel, J. (Hrsg.). *Knieendoprothetik. Indikation, Operationstechnik, Nachbehandlung, Begutachtung*. Springer, Berlin, Heidelberg und New York.
- Jones, W. N. (1969) Mold arthroplasty of knee joint. *Clinical Orthopaedics* 66: 82 - 89
- Kehlet, H., Holte, K. (2001) Effects of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia* 87: 62 - 72
- Larsen, R. (2006) Lokalanästhetika. S. 157 - 189 In: Larsen, R. (Hrsg.). *Anästhesie*. 8. Auflage. Urban und Fischer, München und Jena.
- Lippert, H. (1999) Bein. S. 703 - 719. In: Lippert, H. (Hrsg.). *Lehrbuch der Anatomie*. 5. Auflage. Urban und Fischer, München und Jena.

- Liisanantti, O., Luukkonen, J., Rosenberg, P. H. (2004) High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48: 601 - 606
- Mather, L., Chang, D. (2001) Cardiotoxicity with modern local anaesthetics. Is there a safer choice? *Drugs* 61: 333 - 342
- Mehrkens, H. -H., Geiger, P. Femoralis Blockade. (2004) S. 36 - 39; Transgluteale Ischiadicus -Blockade. S. 52 - 55; Anteriore Ischiadicus Blockade. S. 56 - 59. In: Mehrkens, H. -H., Geiger, P. *Regionalanästhesie. Tutorium im Rehabilitationskrankenhaus Ulm. Ulm.*
- Meier, G., Büttner, J. (2003) Allgemeine Aspekte peripherer Nervenblockaden der Extremitäten. S. 235 - 260. In: Niesel, H. C. (Hrsg) *Regionalanästhesie Lokalanästhesie Regionale Schmerztherapie. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.*
- Meier, G., Büttner, J. (2004) Untere Extremität, Allgemeiner Überblick. S. 88 - 94; Inguinale paravaskuläre Plexus -lumbalis Anästhesie. S. 111 - 125; Proximale Nervus -ischiadicus -Blockaden. S. 126 - 158. In: *Atlas der peripheren Regionalanästhesie. Anatomie - Anästhesie - Schmerztherapie (Gebundene Ausgabe). 1. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.*

- Moeys, E. J. (1954) Metall alloplasty of the knee joint; an experimental study. *Journal of Bone and Joint Surgery Am* 36: 363 - 367
- Murray, D. G. (1982) Total replacement with a variable axis knee prosthesis. *Orthopedic Clinics of North America* 13: 155 - 172
- Niesel, H. C., Graf, B. M. (1994) Pharmakologie der Lokalanästhetika. S. 34 - 103 In: Niesel, H. C. (Hrsg) *Regionalanästhesie Lokalanästhesie Regionale Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.
- Ohmura, S., Sugano, A., Kawada, M., Yamamoto, K. (2003) Pulmonary Uptake of Ropivacaine and Levobupivacaine in Rabbits. *Anesthesia and Analgesia* 97: 893 - 897
- Pham Dang, C., Gautheron, E., Guilley, J., Fernandez, M., Waast, D., Volteau, C., Nguyen, J. M., Pinaud, M. (2005) The value of adding sciatic block to continuous femoral block for analgesia after total knee replacement. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 30: 128 - 133
- Reid, D. (1998) Differential nerve block. *Canadian Journal of Anesthesia* 11: 1039 - 1043

- Rodgers, A., Walker, N., Schug, S., McKee, A., Kehlet, H., van Zundert, A., Sage, D., Futter, M., Saville, G., Clark, T., MacMahon, S. (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *British Medical Journal* 321: 1 - 12
- Schaible, H. -G., Schmidt, R. F. (1995) Nozizeption und Schmerz. S. 236 - 250. In: Schmidt, R. F., Thews, G. (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. 26. Auflage. Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hong Kong, London, Mailand, Paris und Tokyo.
- Scheier, H. J., Gschwend, N. (1978) Knee joint arthroplasty. *Therapeutische Umschau* 35: 338 - 341
- Schulte am Esch, J. et al. (2006) C Schmerztherapie. (S. 659) In: Schulte am Esch, J., Bause, H., Kochs, E., Scholz, J., Standl, T., Werner, C. *Duale Reihe Anästhesie*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag.
- Schwitalle, M., Eckardt, A., Heine, J. (2001) Ergebnisse der PFC-Prothese. In: Eulert, J., Hassenpflug, J (Hrsg.). *Praxis der Knieendoprothetik*, Springer Verlag. Berlin, Heidelberg und New York.
- Scott, R. P., Thornhill, T. S. (1989) Press fit condylar knee replacement. *Orthopedic Clinics of North America* 20: 89 - 95

- Striebel, H. W. (2003) Lokalanästhetika. S. 295 - 311; Regionalanästhesie. S. 313 - 316 und S. 380 - 389. In: Striebel, H. W. (Hrsg.) Die Anästhesie Grundlagen und Praxis. Schattauer. Stuttgart und New York.
- Stünitz, B., Blauth, W. E., Jentzen, B. (1993) Motion characteristics of motorized knee splints. Unfallchirurgie 19: 227 - 233
- Trepel, M. (1999) Peripheres Nervensystem. S. 19 - 48. In: Trepel, M. (Hrsg.) Neuroanatomie Struktur und Funktion. 2. Auflage. Urban und Fischer. München, Stuttgart, Jena, Lübeck und Ulm.
- Van de Velde, M., Dreelinck, R., Dubois, J., Kumar, A., Deprest, J., Lewi, L., Vandermeersch, E. (2007) Determination of the full dose-response relation of intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine, combined with sufentanil, for labor analgesia. Anesthesiology 106: 149 - 156
- Walldius, B. (1957) Arthroplasty of the knee using endoprosthesis. Acta Orthopaedica Scandinavica Suppl 24: 1 - 112
- Walldius, B. (1960) Arthroplasty of the knee using endoprosthesis. Eight years of experience. Acta Orthopaedica Scandinavica 30: 137 - 148
- Wiese, M., Ruhnau, K., Alves, G., Rubenthaler, F., Bernsmann, K. (2000) Thema: 5 -Jahres -Ergebnisse nach Natural Knee TEP Implantation Deutscher Orthopädenkongress, 68. Tagung der DGOT in Wiesbaden

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Plexus lumbosacralis, Ansicht von ventral	14
Abbildung 2	Anatomischer Überblick Leistenregion	15
Abbildung 3	Empfohlene Technik zur N. femoralis Blockade	16
Abbildung 4	Dorso-dorsale N. ischiadicus Blockade nach Raj	18
Abbildung 5	Dorso-dorsale N. ischiadicus Blockade nach Raj	18
Abbildung 6	Strukturformel von Levobupivacain	28
Abbildung 7	Strukturformel von Ropivacain	30
Abbildung 8	Zusätzliche Bolusdosen in Milligramm	47
Abbildung 9	Patientenkollektiv	55

9.2. Tabellenverzeichnis

	Seite	
Tabelle 1	Physikochemische Eigenschaften von Levobupivacain und Ropivacain	31
Tabelle 2	Altersstruktur	43
Tabelle 3	Gewichtverteilung	44
Tabelle 4	Größenverteilung	44
Tabelle 5	BMI-Auswertung	45
Tabelle 6	ASA-Klassifikation	45
Tabelle 7	Gesamtverbrauch der Prüfsubstanzen	46
Tabelle 8	Vergleich des Verbrauchs der Prüfsubstanzen zu den Zeitpunkten T0 - T3	47
Tabelle 9	Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T0	48
Tabelle 10	Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T1	49
Tabelle 11	Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T2	49
Tabelle 12	Schmerzintensität in Ruhe zum Zeitpunkt T3	50
Tabelle 13	Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T1	50
Tabelle 14	Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T2	51
Tabelle 15	Schmerzintensität bei Provokation zum Zeitpunkt T3	51
Tabelle 16	Anzahl der Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten	52
Tabelle 17	Vergleich des postoperativen Piritramid-Bedarfs	52
Tabelle 18	Anzahl der Patienten, die postoperativ Metamizol erhielten	53
Tabelle 19	Vergleich der postoperativen Übelkeit	53
Tabelle 20	Vergleich der Patientenzufriedenheit	54
Tabelle 21	Vergleich des Wiederholungswunsches	54
Tabelle 22	Demographie	61
Tabelle 23	Lokalanästhetikum-Verbrauch in mg zu den Zeitpunkten T0 - T3	62
Tabelle 24	Übersicht erhaltene/angeforderte Boli	63
Tabelle 25	Gesamtverbrauch an Lokalanästhetikum in mg	64
Tabelle 26	Schmerzintensität in Ruhe zu den Zeitpunkten T0 – T3	65

Anhang

Tabelle 27	Schmerzintensität bei Provokation zu den Zeitpunkten T1 - T3	66
Tabelle 28	Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten	67
Tabelle 29	postoperativer Piritramid-Gesamtverbrauch	68
Tabelle 30	Patienten, die postoperativ Metamizol benötigten	69
Tabelle 31	Patienten mit postoperativer Übelkeit	70
Tabelle 32	Frage nach Zufriedenheit sowie nach Wiederholungswunsch	71

10. Danksagung

Lebenslauf

Nicole Müller

Hirtenhofstrasse 78
6005 Luzern
Telefon: 041 534 0294
email: nici.mu@t-online.de

Persönliche Daten

- Geburtsdatum 27.08.1981
- Geburtsort Offenbach am Main
- Familienstand ledig

Ausbildung

- Münchhausen Grundschule 1988 – 1992
- Förderstufe Geschwister - Scholl - Schule 1992 – 1994
- Gymnasium Geschwister - Scholl - Schule 1994 – 1998
- Gymnasiale Oberstufe Claus - von -
Stauffenberg - Schule (Abitur) 1998 – 2001
- Medizinstudium an der Johannes -
Gutenberg - Universität Mainz ab Frühjahr 2002
- Physikum Herbst 2004
- Staatsexamen Herbst 2008

Praktika/Famulaturen

- Pflegepraktikum in der Emma Klinik in Seligenstadt 01.01. - 31.03.2002
- Aushilfstätigkeit in der Emma Klinik in Seligenstadt 04.03. - 03.04.2002
- Aushilfstätigkeit in der Emma Klinik in Seligenstadt 19.08. - 11.10.2002
- Nichtärztliche Tätigkeit im ärztlichen
Notdienst Rodgau/Rödermark 01.10.04 - 15.01.09
- Famulatur in der Gemeinschaftspraxis
Dres Schwab und Dahinten (Allgemeinmedizin
und Innere Medizin) 21.02. - 24.04.2005
- Famulatur in der Abteilung für Chirurgie im
Rustenburg Provincial Hospital, Südafrika 12. 03 - 12.04.2006
- Famulatur in der Abteilung für Kardiologie
der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim 01.09. - 30.09.2006

- Famulatur in Allgemeinmedizin im Bijilio Medical Center, Gambia 14.03. - 04.04.2007

Praktisches Jahr

- Innere Medizin im Schweizer Paraplegiker Zentrum in Nottwil, Schweiz 27.08. - 15.12.2007
- Anästhesie am Klinikum der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz 17.12. - 04.04.2008
- Chirurgie in der Herz-Gefäßchirurgie des Inselspitals in Bern, Schweiz 07.04. - 25.07.2008

Facharztausbildung

- Assistenzarztstelle in der Inneren Medizin im Schweizer Paraplegiker Zentrum seit 01.02.2009

Luzern, 16.03.2009