

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Einfluss einer perioperativen intravenösen Infusion von Lidocain auf die Hämostase

**Klinische Studie an Patienten mit Revaskularisierungs-Operationen der
unteren Extremität (Saphena-Bypass)**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Stefan Schüßler

2011

**Einfluss einer perioperativen intravenösen Infusion von Lidocain auf die Hämostase
vorgelegt von Stefan Schüßler**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Peter Lipfert

Korreferent: Prof. Dr. med. Joachim Winter

**Einfluss einer perioperativen intravenösen Infusion von Lidocain auf die Hämostase
vorgelegt von Stefan Schüßler**

Meiner Frau Susanne und unseren Kindern Julian Alexander und Tim Jonas

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Das Thema	1
1.2	Bisherige Studien	2
1.3	Offene Fragen	10
1.4	Die Studie	12
2	Patienten und Methoden	14
2.1	Studiendesign	14
2.1.1	Grundlagen	14
2.1.2	Medikamentenapplikation	15
2.1.3	Probenentnahme	15
2.1.4	Narkoseeinleitung	16
2.1.5	Narkoseführung	17
2.1.6	Postoperative Führung	17
2.2	Patientenauswahl	19
2.2.1	Einschlusskriterien	19
2.2.2	Ausschlusskriterien	19
2.2.3	Abbruchkriterien	20
2.3	Darstellung der untersuchten Gruppen	21
2.3.1	Gruppenbildung	21
2.3.2	Demographische Verteilung der Gruppen	22
2.3.3	Durchgeführte Operation	22
2.3.4	Operationsdauer	23
2.3.5	Blutverlust	24
2.3.6	Abbrüche und Nebenwirkungen	25
2.4	Medikamente	27
2.4.1	Wirkmedikament	27
2.4.2	Kontrollgruppe	28
2.5	Laboruntersuchungen	29
2.5.1	Präanalytik	29
2.5.2	Routine-Messungen	30
2.5.3	Eigene Messungen	32
2.6	Statistik	36
2.6.1	Verwendete Tests	36
2.6.2	Software	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Verlauf über den Beobachtungszeitraum	38
3.2	Vergleich der Gruppen	40
4	Diskussion	42
4.1	Ergebnisse	42
4.1.1	Protein S-Aktivität	43
4.1.2	ADP-induzierte PFA-Blutungszeit	43
4.2	Methoden	44
4.2.1	Stichprobengröße	44
4.2.2	Stichprobenauswahl	44
4.2.3	Behandlungsstandardisierung	45

**Einfluss einer perioperativen intravenösen Infusion von Lidocain auf die Hämostase
vorgelegt von Stefan Schüßler**

4.2.4	Probenzeitpunkte	45
4.2.5	Variablen.....	46
4.2.6	Messverfahren	46
4.3	Gesamt-Interpretation	46
5	Zusammenfassung.....	48
6	Anhang.....	49
6.1	Merkblatt für die Station	49
6.2	Demographischer Gruppenvergleich im Detail.....	50
6.3	Probenverteilung und Präanalytik im Detail	51
6.4	Ergebnisse des Gesamtkollektivs über die Zeit im Detail.....	53
7	Literaturverzeichnis	59
8.	Lebenslauf.....	66
9.	Danksagung	68

1 Einleitung

1.1 Das Thema

Spätestens seit O'Brian [26, 27] in den frühen 60er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts einen Einfluss von Cocain auf das Aggregationsverhalten aktivierter Thrombozyten beobachtete, verbreitete sich die Hoffnung, mit den Lokalanästhetika einen neuen Ansatz zur antithrombotischen Behandlung entdeckt zu haben.

In den vergangenen vier Jahrzehnten folgten viele Forschungsarbeiten, die versuchten, diesen Ansatz zu untermauern und gegebenenfalls den Mechanismus dieser gerinnungshemmenden Wirkung zu erkunden.

Insbesondere ergab sich aus widersprüchlichen Ergebnissen dieser Studien auch die wissenschaftliche Diskussion, ob denn tatsächlich eine direkte Wirkung von Lokalanästhetika diesen Effekt hervorrufen könne, oder ob eventuell eher eine sekundäre, regionalanästhetische Wirkung, insbesondere im Rahmen einer periduralen Schmerztherapie, zugrunde liegt.

1.2 Bisherige Studien

Bereits 1961 und 1962 beobachtete O'Brian [26, 27] die Hemmung der ADP- oder Thrombin-induzierten Aggregation von Thrombozyten durch Lokalanästhetika. Seither wurde eine Reihe bis dahin unbekannter Wirkungen von Lokalanästhetika auf die Blutgerinnung, Inflammation und die Motilität des Gastrointestinaltraktes bewiesen oder zumindest vermutet [19, 31, 38]. Diese Entwicklungen seien zunächst in chronologischer Reihenfolge vorgestellt, soweit sie das Thema dieser Arbeit betreffen.

Feinstein et. al. beobachteten 1976 [8] im Labor eine Hemmung der Kollagen- bzw. Thrombin-induzierten Thrombozyten-Aggregation und eine Hemmung der Sekretion (z.B. von ADP, Ca^{2+} und Serotonin) unter Lokalanästhetika, hier Dibucain und Tetracain¹. Sowohl Aggregation als auch Sekretion (je nach induzierendem Stimulus²) sind abhängig vom Vorhandensein extrazellulären Calciums. Dies belegte Feinstein durch einen erhöhten Einstrom markierten Calciums (^{45}Ca) bei der Aktivierung der Thrombozyten. Dieser Calcium-Einstrom wurde unter dem Einfluss von Lokalanästhetika blockiert. Hieraus schloss er, dass die Blockade der Plättchen-Aggregation und -Sekretion über eine Blockierung des Ca^{2+} -Einstroms bzw. der Mobilisation der intrazellulären Ca^{2+} -Speicher zustande kommt.

Cooke et al. wiesen dann 1977 [6] an 28 nicht antikoagulierten Patienten mit Hüft-OP nach, dass nach Gabe intravenösen Lidocains³ die Thromboseinzidenz bis zum sechsten postoperativen Tag signifikant (14% versus 78%) reduziert werden konnte. Insbesondere kam es in der Lidocain-Gruppe zu keiner

¹ Es wurde eine Konzentration zwischen 0,01-0,5 mM für die Blockade der Kollagen-induzierten und 0,2-2,0 mM für die Blockade der Thrombin-induzierten Aggregation benötigt.

² Beim Menschen ist z.B. die Thrombin-induzierte Sekretion der Thrombozyten nicht von externen Calciumreserven abhängig; vermutet wird hier die Mobilisation intrazellulärer Calciumspeicher.

³ Hierbei wurde ein Lidocain Spiegel von im Mittel 2,5 – 4,2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ im Serum erreicht. Nach der veröffentlichten Grafik lag jedoch eine breite Streuung mit Werten zwischen 0,5 – 7,8 $\mu\text{g} / \text{ml}$ vor. Die Original-Zahlen hierzu wurden nicht veröffentlicht

einzigsten Oberschenkel-Thrombose im Gegensatz zu 51% Oberschenkel-Thrombosen in der Kontrollgruppe. Angesichts fehlender Unterschiede in plasmatischer Gerinnung, Thrombolyse und Thrombozytenfunktion⁴ zwischen den Gruppen dieser Studie vermutete man am ehesten eine positive Wirkung durch Hemmung der Leukozyten, die bereits von Stewart et al 1974 [34] bzw. Giddon et al. 1972 [10] postuliert wurden.

Modig et al. fanden dagegen 1980 keinen Unterschied der postoperativen Thromboseinzidenz bei nicht antikoagulierten Patienten mit totaler Hüft-Endoprothese in Gruppen mit und ohne intravenöse Gabe von Tocainid [24]. Zentrales Untersuchungsziel mehrerer Studien seiner Arbeitsgruppe [22, 23, 24] war jedoch der Vergleich von zuletzt n=60 nicht antikoagulierten Patienten, die sich unter Periduralanästhesie⁵ versus Allgemeinanästhesie der Implantation einer totalen Hüft-Endoprothese unterzogen.

Hier konnten signifikante Unterschiede der Gruppen gezeigt werden. Sowohl tiefe Venenthrombosen des Oberschenkels (13% in der PDK-Gruppe versus 67% in der Allgemeinanästhesie-Gruppe), des gesamten Beines (40% versus 77%) als auch Lungenembolien (10% versus 33%) traten in der mit Periduralanästhesie versorgten Gruppe seltener auf als in der Gruppe unter Allgemeinanästhesie. Außerdem zeigten sich ein niedriger Blutverlust und eine geringere Transfusionshäufigkeit in der PDK-Gruppe.

Diesen geringeren Blutverlust erklärte Modig mit dem geringeren mittleren arteriellen und venösen Druck, sowie dem „Versacken“ des venösen Blutvolumens in größeren venösen Kapazitätsgefäßen, was zu einer Verringerung der Sickerblutungen im Operationsgebiet führen könnte.

Zur Erklärung der reduzierten Thromboseinzidenz zeigte er in einer kleinen Patientenserie unter Periduralanästhesie einen erhöhten arteriellen Fluss, sowie eine größere venöse Öffnungsrate und Kapazität. Ebenso konnten Veränderungen in plasmatischer Gerinnung und Thrombolyse nachgewiesen werden. So waren die Faktor VIII-Aktivierungskapazität verringert und der

⁴ Untersucht wurden: Quick, pTT, Ca Thrombinzeit, Reptilase-Test, Antithrombin III, Thrombozytenzahl, Thrombozytenaggregation qualitativ, Euglobulin clot lysis time gemessen jeweils präoperativ und am ersten und sechsten postoperativen Tag

⁵ 0,5 % Bupivacain mit Adrenalin

Plasminogen-Aktivator-Spiegel prä- und postoperativ (nach drei Tagen) in der PDK-Gruppe erhöht. Die Aktivität von Fibrinolyse-Inhibitoren war dort ebenfalls am dritten postoperativen Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert.

Bezüglich der möglichen antithrombotischen Wirkung von Lokalanästhetika bei intravenöser Applikation scheinen die vorgestellten Studien von Cooke und Modig sich zu widersprechen. Eine mögliche Erklärung dieses Dissenses bietet die Studie von Borg aus dem Jahr 1985 [2] in der er, zusammen mit Modig, in-vitro eine Wirkung aller untersuchter Lokalanästhetika auf die ADP- bzw. Kollagen-induzierte Thrombozyten-Aggregation fand, die allerdings medikamentenspezifisch unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Lidocain zeigte hierbei die stärkste Beeinflussung.

Die kontroverse Diskussion des Themas wurde in den folgenden Jahrzehnten immer wieder durch widersprüchliche Studienergebnisse angeheizt.

So konnten Luostarinen et al. [20] 1980 im Tiermodell die Thromboserate nach laserinduzierter Gefäßläsion durch topische Lidocaingabe reduzieren. Zusätzlich wurde die Mikrozirkulation unter Lidocain deutlich schneller wieder hergestellt. Auch in dieser Studie zeigte sich eine geringere Wirkung anderer Lokalanästhetika wie Tocainid oder Bupivacain im Vergleich zum Lidocain.

Simpson et al. wiesen 1982 [32] darauf hin, dass alle von ihnen untersuchten Anästhetika, wie z.B. auch Halothan, Enfluran oder Fentanyl, die Thrombolyse⁶ gegenüber einer Kontrollgruppe beschleunigten. In dieser Studie war die Periduralanästhesie gegenüber den andern untersuchten Anästhetika nicht von Vorteil.

Als neuen Ansatz zur Erklärung der Veränderungen in der Koagulabilität unter Lokalanästhetika untersuchte Orr 1986 [30] das Verhalten von Blut- und

⁶ Gemessen als Euglobulin clot lysis time bzw. als Dilute whole blood clot lysis time vor und nach Narkoseeinleitung sowie 15 bzw. 30 Minuten nach Operationsbeginn

Plasmaviskosität bei systemischer, intramuskulärer Lidocaingabe⁷ an acht Probanden. Bei konstantem Hämatokrit und konstanter Erythrozytenelastizität konnte die Viskosität geringfügig, aber signifikant gesenkt wurden. Er erklärte dies mit Proteinumbauprozessen und verringerter Erythrozytenaggregation.

Die von Feinstein in vitro gefundene Reduktion der Thrombozyten-Aggregation⁸ bestätigte Henny 1986 [12] in vivo für 10 Patienten, die sich unter Periduralanästhesie⁹ gegenüber einer Gruppe in Allgemeinanästhesie einer transurethralen Prostataresektion unterzogen. Abgesehen von einer unter Allgemeinanästhesie signifikant verringerten α_2 -Antiplasmin-Konzentration fand Henny keine Veränderungen in der Koagulabilität und Fibrinolyse.

Odoom ergänzte diese Erkenntnis 1988 [29] durch den Nachweis einer Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel des bei sieben Patienten mit transurethraler Prostataresektion durch Periduralanästhesie verabreichten Bupivacains und der Hemmung der Thrombozytenfunktion, gemessen als ADP-induzierte Aggregation nach ein und drei Stunden. Die Korrelation bestand sowohl für die Geschwindigkeit der Aggregation als auch für die erhöhte, minimal benötigte ADP-Konzentration zur Aggregation, nicht jedoch für die maximal erreichte Aggregation.

1989 fanden Donadoni et al. [7] eine weitere mögliche Ursache für den Vorteil, den Patienten mit Periduralanästhesie gegenüber solchen mit Allgemeinanästhesie erreichten. In ihrer Studie (n=80) normalisierten sich die postoperativ reduzierten AT III-Werte¹⁰ in der Gruppe der Patienten mit Periduralanästhesie signifikant schneller als in der Gruppe mit

⁷ erreichter Plasmaspiegel: im Mittel 0,80 µg/ml (0,31 – 1,86 µg/ml)

⁸ gemessen wurde die Thrombozytenfunktion im Aggregometer nach Induktion mit ADP oder Kollagen, ab einem Tag präoperativ bis zum dritten postoperativem Tag

⁹ mit 0,5% Bupivacain ohne Zusatz eines Vasokonstriktors

¹⁰ untersucht wurden darüber hinaus bis zum siebten postoperativen Tag: Quick, aPTT, Fibrinogen, Plasminogen, Antithrombin III, Protein C, α_2 -Antiplasmin, Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor-Antigen, von-Willebrand-Ristocetin-Cofaktor, tissue-Plasminogen-Aktivator

Allgemeinanästhesie; erreicht wurde das Signifikanzniveau hierbei in der Messung am siebten postoperativen Tag.

Allerdings zeigte sich in einer dritten Gruppe von Patienten mit Allgemeinanästhesie und Periduralanästhesie gleichzeitig eine noch langsamere Normalisierung als in der Gruppe mit alleiniger Allgemeinanästhesie.

Tuman et al. [37] wiesen 1991 zunächst nach, dass Patienten (n=80) mit Revaskularisierungen der Beine, die zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine postoperative Versorgung mittels Periduralanalgesie¹¹ erhielten, signifikant weniger überschießende Gerinnungsreaktionen¹², weniger frühe Rethrombosen (eine in der Allgemeinanästhesie-Gruppe versus keine in der Gruppe mit postoperativer Periduralanalgesie, was keine Signifikanz ergibt) und insgesamt weniger Komplikationen¹³ (eine oder mehr Komplikationen bei 18 gegenüber 8 Patienten) sowie kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation (3,3 entgegen 1,5 Tagen) boten.

Gelman forderte in einem Editorial [9] 1993 Studien mit stärker standardisierten Behandlungsverfahren, um eine sicherere Wertung der Ergebnisse zuzulassen. Christopherson et al. publizierten kurz darauf eine Studie [3], bei der eine Gruppe mit intra- und postoperativer Periduralanästhesie bzw. -analgesie gegenüber einer Gruppe mit Allgemeinanästhesie und postoperativer patientenkontrollierter intravenöser Analgesie¹⁴ verglichen wurde. Sie belegten bei standardisierter Behandlung¹⁵ von n=100 Patienten mit Revas-

¹¹ Periduralanästhesie mit 0,1% Bupivacain unter Zusatz von 0,001% Fentanyl

¹² Hierbei wurde die verstärkte Gerinnbarkeit durch einen präoperativen Vergleich der Thrombelastographie der Revaskularisierungspatienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne vaskuläre Vorerkrankungen gezeigt.
Die Verlaufskontrolle erfolgte ebenfalls per Thrombelastogramm

¹³ Beobachtet wurde hierbei das Auftreten einer Reihe detailliert definierter Komplikationen aus den Formenkreisen der kardiovaskulären, respiratorischen, renalen, neurologischen, gastrointestinalen, infektiösen und vaskulären Komplikationen

¹⁴ Morphin-PCA während des Aufenthaltes auf der Intensivstation, Bedarfsmedikation bei Aufenthalt auf der Normalstation

¹⁵ Standardisierungen erfolgten hinsichtlich des anästhesiologischen Ablaufs, der Medikation, der Steuerung von Blutdruck, Herzfrequenz und Flüssigkeitshaushalt. Es erfolgte keine Standardisierung oder Protokollierung der Antikoagulation, insbesondere der Heparinisierung.

kularisierungen der unteren Extremitäten eine geringere Rate von Revisionen¹⁶ (elf Patienten in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie versus zwei Patienten in der Gruppe mit Periduralanästhesie) in der PDA-Gruppe. Unterschiede in den Komplikationsraten innerhalb der Organsysteme Herz¹⁷, Lunge, Niere oder in der Infektkonstellation konnte hier nicht gefunden werden.

In einem Übersichtsartikel vermutet Odoom 1995 [28] zusammenfassend die Ursachen der wiederholt beschriebenen Hypokoagulabilität unter Einfluss von Lokalanästhetika bzw. Periduralanästhesie und -analgesie am ehesten in einer veränderten Thrombozytenfunktion, hier insbesondere im Calcium- und / oder Serotonin-Haushalt, bzw. in einer veränderten Blut-Rheologie.

In der zweiten Hälfte der 1990er-Jahre standen erneut in-vitro Studien im Zentrum wissenschaftlichen Interesses.

So bestätigten Tobias et al. 1996 [36] die in-vitro-Hypokoagulabilität des Blutes durch Lidocain mit Hilfe thrombelastographischer Analysen¹⁸ der mit steigenden Lidocaindosen¹⁹ versetzten Vollblutproben - es zeigte sich eine Abhängigkeit der TEG-Veränderungen zur Lidocain-Konzentration im Sinne einer sinkenden Gerinnbarkeit mit steigender Konzentration [35].

Ebenfalls Thrombelastogramme und zusätzlich die Activated Clotting Time (ACT) beobachteten Kohrs et al. 1999 [16] bei mit Bupivacain²⁰ versetzten Vollblutproben. Es zeigte sich eine verlängerte ACT unter Einwirkung von Bupivacain. Vergleichs- und Kombinationstests mit dem Thromboxane A₂-Rezeptor-Inhibitor SQ29548 führten zu der Annahme, dass eine Blockade dieses Signalweges Teil des gerinnungshemmenden Mechanismus des

¹⁶ Thrombektomie oder Neuanlage eines Bypasses

¹⁷ Kardiale Endpunkte waren: perioperativer Tod, Tod innerhalb von sechs Monaten, überlebter Myokardinfarkt innerhalb von sieben Tagen, instabile Angina Pectoris, myokardiale Ischämie

¹⁸ gemessen wurden: Reaktionszeit, Gerinnungszeit, maximale Amplitude und die Amplitudenreduktion 30 Minuten nach der maximalen Amplitude

¹⁹ Konzentrationen: 0,0 mM, 2,3 mM, 4,6 mM, 9,2 mM, 18,5 mM und 36,9 mM

²⁰ Konzentrationen: 1 mM, 2 mM und 10 mM

Bupivacain ist. Darüber hinaus müssen aber noch weitere Mechanismen genutzt werden.²¹

Hollmann et al. zeigten 2001 [15] in vivo, dass Periduralanästhesie selektiv die verstärkte Gerinnbarkeit²², wie sie z.B. intraoperativ bei großen orthopädischen Operationen auftritt, reduziert, ohne aber die physiologische Gerinnungsreaktion zu beeinflussen - ohne also eine Blutungsneigung auszulösen.

Im gleichen Jahr lieferte seine Arbeitsgruppe eine mögliche Erklärung dieses Phänomens [13]. So konnten sie das $G\alpha_q$ -Protein als Angriffspunkt der Lokalanästhetika für diese Funktion ausfindig machen. Diese Protein-Einheit ist an der Signalkaskade im Rahmen inflammatorischer und hämostaseologischer Funktionen beteiligt.

Offermann hatte bereits 1997 in einem „Nature“-Artikel an $G\alpha_q$ -Protein-defizienten Mäusen eine fehlende Kollagen- oder Adrenalin-induzierte Plättchenfunktion nachweisen können.

Wang et al. zeigten in einer kleinen Studie 2004 [38] einen verbesserten Erhalt der Fibrinolyse unter perioperativer Periduralanästhesie bei insgesamt 30 Patientinnen zur Hysterektomie. Verglichen wurde die Behandlung mit Periduralanästhesie, Allgemeinanästhesie und der Kombination beider Verfahren.

In einer nicht kontrollierten Studie zeigten Kaba et al im folgenden Jahr [16, 17] vergleichbar kurze Zeiten bis zur Wiederaufnahme der gastrointestinalen Funktion und zur Entlassung bei intravenöser Gabe von Lidocain²³ bei Patienten mit laparoskopischer Kolektomie im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Werten für Periduralanästhesie.

²¹ Die ACT-Verlängerung durch Bupivacain übertraf diejenige durch SQ29548

²² Gemessen wurde die Thrombozyten-vermittelte Gerinnungszeit (platelet-mediated hemostasis time), die Butungszeit (clotting time) und die Kollagen-induzierte Thrombusbildung (collagen-induced thrombus formation)

²³ 1,5 mg / kg KG als Bolus, gefolgt von 2 mg / kg / h

Im Gegensatz dazu fanden Kuo und Kollegen 2006 [20] bei 60 Patienten zur Kolon-Operation zwar eine bessere Schmerzreduktion und Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion durch i.v.-Gabe von Lidocain als in der Kontrollgruppe (NaCl-Gabe). Allerdings waren sowohl Schmerzreduktion als auch Funktionserholung in der Gruppe mit Periduralanästhesie nochmals besser.

Sowohl eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer als auch eine schnellere Wiederherstellung der gastrointestinalen Funktion konnten Herroeder et al 2007 [13] an 60 Patienten nach kolorektaler Operation bei intravenöser Lidocain-Applikation²⁴ zeigen. Hier kam es nicht zu einer Schmerzreduktion gegenüber der Kontrollgruppe.

²⁴ Dosierung wie bei Kaba

1.3 Offene Fragen

Im Laufe dieser 46 Jahre hatte sich immer wieder gezeigt, dass eine relevante Outcome-Verbesserung durch Reduktion der thrombotischen bzw. thrombembolischen Ereignisse unter Periduralanästhesie bzw. systemischer Applikation von Lokalanästhetika erreichbar scheint.

Zur Genese dieser Verbesserung gab es verschiedene Ansätze, die mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen im Verlaufe immer wieder isoliert in vivo oder in vitro untersucht wurden.

Bisher wurden in keiner in vivo-Studie mögliche Ursachen einer Outcome-Verbesserung bei intravasaler Verabreichung des am stärksten antikoagulatorisch wirkenden Lokalanästhetikums Lidocain untersucht.

Setzt man hypothetisch voraus, dass die allgemein anerkannte Reduktion thrombotischer bzw. thrombembolischer Ereignisse unter Regionalanästhesie [31] auf einer direkten pharmakologischen Wirkung der eingesetzten Lokalanästhetika [8, 6, 16, 20, 36] und nicht alleine auf der sympatholytischen Wirkung der Periduralanästhesie [22, 23, 24] oder auf der neurohormonellen Regulationswirkung durch Verringerung der perioperativen Stressfaktoren (z.B. Schmerz) beruht, so sind an eine Studie zur Aufklärung der Genese dieses Vorteils unter Berücksichtigung der in den genannten bisherigen Studien erlangten Erkenntnisse die folgenden Anforderungen zu stellen:

1. prospektive, doppelblinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte in vivo-Studie
2. systemische bzw. intravasale Applikation [8, 6, 16, 20, 36]
3. Verwendung eines Lokalanästhetikums mit in vitro nachgewiesener besonders ausgeprägter gerinnungsmodulierender Funktion [2]
4. Erreichen von Plasmaspiegeln wie bei einer Periduralanästhesie [25]

5. Untersuchung in einer Phase der verstärkten Gerinnung
(Gefäßchirurgische Operation) [15]

6. Untersuchung in klinisch relevantem Umfeld, d.h. bei studienunabhängigem Behandlungskonzept
(insbesondere kein Verzicht auf die übliche Antikoagulation [6])

7. Untersuchung der Gerinnungsteilsysteme, in denen Vorstudien
Veränderungen darstellen konnten bzw. vermuten ließen:
plasmatische Gerinnung [7], Thrombozytenfunktion [8, 12, 29], Viskosität
[9]

1.4 Die Studie

Die im vorigen Abschnitt aufgestellten Forderungen wurden für die vorliegende Studie in folgender Weise umgesetzt:

1. Die Patienten werden in zwei Gruppen randomisiert - eine Verum-Gruppe und eine Plazebo-Gruppe (NaCl 0,9%).
2. Die zu prüfenden Substanzen werden kontinuierlich intravenös über Perfusor ab OP-Beginn für 24 Stunden appliziert.
3. Mit Lidocain findet dasjenige Lokalanästhetikum Verwendung, das bereits in den vorbestehenden Studien den größten gerinnungshemmenden Effekt in vitro zeigen konnte.
4. Die angestrebte Plasmakonzentration sollte der systemischen Konzentration unter Periduralanästhesie entsprechen.
5. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum einen bereits im Rahmen ihrer Grunderkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankheit) eine mutmaßlich kontinuierlich aktivierte Gerinnung aufwiesen und deren Gerinnung bei der Revaskularisierungsoperation zusätzlich stimuliert wurde.
6. Bei standardisiertem anästhesiologischem Vorgehen wurde auf eine Vorgabe zur chirurgischen Antikoagulation verzichtet.
7. Neben den Basistests der Hämostaseologie, wie Quick / INR, activated partial thromboplastin time (aPTT), Thrombinzeit (TZ) und Fibrinogen, wurden im Kontext der plasmatischen Gerinnung Parameter der Blutungsneigungsdiagnostik (Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor-Aktivität und Antigen), der Thrombophiliediagnostik (Antithrombin III, Protein C, Protein S, APC-Resistenz, Plasminogen, α 2-Antiplasmin und PAI-

Aktivität), der Gerinnungsaktivierung (Fibrinmonomere, Prothrombin F1F2 und Thrombin-Antithrombin-Komplex) und der Fibrinolyse (D-Dimere, PAI-Aggregation), sowie im Zuge der Thrombozytenfunktion die PFA-Blutungszeit sowie die Kollagen-, Ristocitin-, ADP-, und Epinephrin-induzierte Thrombozytenfunktion bestimmt. Darüber hinaus konnte die Plasmaviskosität gemessen werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Grundlagen

Diese klinische Untersuchung wurde als prospektive, doppelblinde, plazebo-kontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt.

Mit Beginn der Revaskularisierungsoperation (siehe 2.2 „Patientenauswahl“) wurde den Patienten intravenös das Studienmedikament bzw. das Plazebo-Medikament (siehe 2.3.1 „Gruppenbildung“) verabreicht (siehe 2.1.2 „Medikamentenapplikation“).

Dreimal innerhalb von 24 Stunden (siehe Abb. 1) ab Operationsbeginn (siehe 2.1.3 „Probenentnahme“) wurde Blut entnommen (siehe 2.5 „Laboruntersuchungen“).

Mit der dritten Probenentnahme endeten die Medikamentenapplikation und der Beobachtungszeitraum.

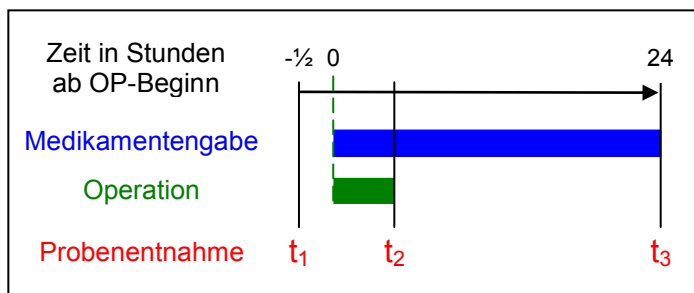


Abb.1: Zeitlicher Untersuchungsablauf

Die Zeitdarstellung ist nicht maßstabsgetreu. Angabe der Zeit in Stunden relativ zum Operationsbeginn. Der Zeitpunkt t₂ ist das Operationsende, der absolute Zeitabstand zu den übrigen Zeitpunkten ist dementsprechend variabel.

2.1.2 Medikamentenapplikation

Das Wirk- bzw. Plazebo-Medikament wurde den Patienten ab Operationsbeginn über einen peripheren oder zentralen venösen Zugang mit Hilfe eines Perfusors verabreicht.

Initial wurde über fünf Minuten ein Bolus appliziert, dem eine gleich bleibende Dosierung bis zur Beendigung der Applikation nach der Entnahme der dritten Probe (t_3) folgte (Dosierung siehe 2.4 „Medikamente“).

2.1.3 Probenentnahme

Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes wurden den Patienten dreimal Blutproben entnommen.

In der Regel²⁵ wurde den Patienten präoperativ nach Einleitung der Narkose ein zentralvenöser Single-Lumen-Katheter in die Vena jugularis interna, bevorzugt rechts, eingelegt. Zur Probenentnahme wurde im Folgenden nur dieser Katheter verwendet, um standardisierte Bedingungen hinsichtlich einer möglichst stressfreien Blutentnahme und somit einer möglichst geringen oder zumindest standardisierten artifiziellen Aktivierung des Gerinnungssystems zu erreichen.

Die Entnahme der Blutproben erfolgte ebenfalls standardisiert mit Hilfe von Vacutainern der Firma BD. Insgesamt wurden je Probenzeitpunkt 43,3 ml Blut entnommen. Das sind im Einzelnen die folgenden Vacutainer:

- 8 Vacutainer „Citrat“, je 2,7 ml
- 3 Vacutainer „EDTA“, je 3 ml
- 2 Vacutainer „Serum“, je 5 ml
- 1 Vacutainer CTAD, 2,7 ml

²⁵ Nach klinischer und anamnestischer Beurteilung des Patienten durch den narkoseführenden Anästhesisten wurde von der beschriebenen Anlage des zentralvenösen Single-Lumen-Katheters abgewichen, wenn:

- a. der Zustand des Patienten die Anlage eines zentralvenösen Drei-Lumen-Katheters, z.B. für die intraoperative Applikation von Katecholaminen, notwendig werden ließ. In diesem Fall wurde die Blutentnahme über den proximalen (kürzesten) Schenkel des zur Verfügung stehenden Drei-Lumen-Katheters durchgeführt; die abweichende Entnahmetechnik wurde dokumentiert.
- b. der bevorzugte Punktionsort kontraindiziert war (z.B. bei anamnestisch bekannter Stenose der Arteria carotis interna rechts). Hier wurde auf eine alternative Punktionsstelle (Vena jugularis interna links oder Vena subclavia rechts oder links) ausgewichen; die abweichende Entnahmetechnik wurde auch hier dokumentiert.

Die Probenentnahmen fanden zu den folgenden Zeitpunkten statt:

- t₁: zwischen Narkoseeinleitung und Start des Studienmedikamentes
- t₂: zwischen Operationsende und Übergabe des Patienten an den Aufwachraum
- t₃: 24 Stunden nach Operationsbeginn

Unmittelbar nach der Probenentnahme erfolgte der Transport in die zuständigen Labore, so dass die Proben maximal 30 Minuten nach Entnahme dort zur Verfügung standen.

2.1.4 Narkoseeinleitung

Bei Eintreffen des Patienten in der Einleitung des Operationssaales wurde zunächst überprüft, ob die unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten vorlag und sich seit dem Aufklärungsgespräch keine weiteren Fragen des Patienten zu der Studie ergeben hatten. Insbesondere wurde geprüft, ob der Patient sein Einverständnis zur Studiendurchführung inzwischen zurückgezogen hatte.

Die Narkoseeinleitung erfolgte standardisiert als balancierte Anästhesie.

Nach Anlage des perioperativen Kreislauf-Monitorings²⁶ und Sicherung der zur Einleitung benötigten peripheren Venenzugänge wurde der Patient mit Midazolam (Dormicum[®]) 2,5 - 5 mg sediert, in Ausnahmefällen konnte hierauf verzichtet werden.

Nach ausgiebiger Präoxygenierung und Analgesierung mit Fentanyl[®] 0,05 - 0,10 mg wurde die Narkose mit Thiopental (Trapanal[®]) 5 - 7 mg / kg Körpergewicht induziert und der Patient mit Rocuronium (Esmeron[®]) 0,4 - 0,6 mg / kg Körpergewicht relaxiert. Nach erfolgreicher endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit Isofluran[®] und repetitiven, bedarfsorientierten Gaben von Fentanyl[®] aufrechterhalten.

Hiernach erfolgte die Anlage des zentralvenösen Katheters (siehe 2.1.3 „Probenentnahme“) in Seldinger-Punktionstechnik.

²⁶ Dieses beinhaltet mindestens: Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, nichtinvasive Blutdruckmessung, evtl. invasive Blutdruckmessung

2.1.5 Narkoseführung

Die intraoperative Narkoseführung wurde ebenfalls im Sinne der balancierten Anästhesie mit Isofluran[®] und Fentanyl[®] fortgesetzt.

Die Beatmung sollte als intermittierende Überdruckbeatmung (IPPV) mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) und einem Tidalvolumen von 7 ml / kg Körpergewicht erfolgen. Normoventilationsbedingungen²⁷ sollten durch Variation der Beatmungsfrequenz erreicht werden. Auch hier waren allerdings Abweichungen dem narkoseführenden Anästhesisten freigestellt.

Der Frischgasfluss wurde vom narkoseführenden Anästhesisten mit 1 l Sauerstoff und 2 l Luft eingestellt.

Die Flüssigkeitssubstitution erfolgte nach folgendem Konzept und Anpassung nach klinischem Bedarf²⁸:

Initial 500 ml kristalloide Infusionslösung²⁹, danach 10 ml / kg Körpergewicht / Stunde und Ausgleich von Blutverlusten mit dem doppelten Verlustvolumen.

Die Antikoagulation der Patienten erfolgte nach Maßgabe der behandelnden Gefäßchirurgen.

Die postoperative Schmerztherapie wurde eingeleitet mit der intraoperativen Gabe von Metamizol (Novalgin[®]) oder Paracetamol (Perfalgan[®]) bei gestörter Nierenfunktion und im Aufwachraum fortgesetzt mit Piritramid (Dipidolor[®]).

2.1.6 Postoperative Führung

Aus dem Aufwachraum wurden die Patienten auf die Normalstation oder die Überwachungsstation entlassen und anästhesiologisch weiterhin konsiliarisch mindestens bis zum Probenzeitpunkten t_3 visitiert.

Zur Gewährleistung der ordnungsgemäßen Fortsetzung der Medikamentenapplikation erhielten die Stationen bei Übergabe des Patienten ausreichende Mengen des fertig aufgezogenen und im Sinne der Verblindung neutral verpackten Studienmedikamentes und ein Merkblatt (siehe 6.1 „Merkblatt für

²⁷ arterieller Kohlendioxid-Partialdruck und endexpiratorisches Kohlendioxid im Normbereich

²⁸ Zentralvenöser Druck, Blutdruck, atemzyklusabhängig oszillierende arterielle Druckkurve

²⁹ Ringer-Lactat oder NaCl 0,9 %ig bei eingeschränkter Nierenfunktion oder Hyperkaliämie

die Station“) mit der einzuhaltenden Dosierung, Verhaltensmaßregeln für den Problemfall und Ansprechpartnern, die im Bedarfsfall zu jeder Zeit erreichbar waren.

Zusätzlich wurde der erreichte Plasmaspiegel in der Verum-Gruppe durch eine Spiegelmessung nachträglich kontrolliert.

Der jederzeit erreichbare erste anästhesiologische Dienst wurde entblindet, um im Falle von Komplikationen oder unerwünschten Nebenwirkungen helfen zu können.

2.2 Patientenauswahl

2.2.1 Einschlusskriterien

Untersucht wurden Patienten mit chronischem Verschlussprozess der unteren Extremitäten vom Oberschenkel- oder Unterschenkeltyp bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, die zur Revaskularisierungsoperation anstanden.

Untersuchungsbeginn war jeweils die periphere arterielle Revaskularisierungsoperation im Sinne eines femoropoplitealen oder femorokruralen Bypasses unter Verwendung eines Vena-Saphena-Interponates in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation am Universitätsklinikum Düsseldorf.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nach den folgenden Kriterien wurden Patienten ausgeschlossen:

1. Juristische und formelle Kriterien:
 - fehlendes Einverständnis
 - Patienten vor Vollendung des 18. Lebensjahres

2. Erhöhte Patientengefährdung:
 - ASA-Klassifikation größer ASA 3
 - akute Ischämie / Notfalleingriff

3. Relative und absolute Kontraindikationen des verwendeten Pharmakons Lidocain:
 - Schwangerschaft und Stillzeit
 - akute dekompensierte Herzinsuffizienz
 - schwere Überleitungsstörungen des Herzerregungsleitungssystems
 - sonstige Kontraindikationen
(Starke Bradykardie; Adams-Stokes-Syndrom; Wolff-Parkinson-

White-Syndrom; Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ)

4. Übermäßige Beeinflussung der Studienergebnisse
 - Dialysepflichtigkeit

2.2.3 Abbruchkriterien

Die laufende Untersuchung eines Patienten wurde abgebrochen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf.

1. Rücknahme des Einverständnisses
2. mögliche unerwünschte Nebenwirkungen des verwendeten Pharmakons Lidocain
3. Reoperation innerhalb des Studienzeitraums
4. intraoperativer Blutverlust von mehr als 2 Litern

Wurde die Untersuchung vor Ablauf von 24 Stunden (t_3) ab Untersuchungsbeginn abgebrochen, so blieben die bis dahin gemessenen Ergebnisse unberücksichtigt.

2.3 Darstellung der untersuchten Gruppen

2.3.1 Gruppenbildung

Die Studienpatienten wurden in zwei Gruppen mit jeweils 10 Patienten randomisiert:

Gruppe L₀: Plazebo-Gruppe

Gruppe L₁: Verum-Gruppe (Lidocain)

Die Randomisierung erfolgte nach Einschluss, Aufklärung und Zustimmung der Patienten am Tag des Studienbeginns durch den Studienleiter bzw. einen von ihm bestimmten Vertreter.

Hierzu wurde die Gruppenzuordnung des Patienten aus einem Topf mit 20 sichtdicht verschlossenen Zuordnungen (jeweils 10 Zuordnungen „L₀“ und 10 Zuordnungen „L₁“) gezogen.

Durch den Studienleiter oder seinen Stellvertreter, die selber nicht an der Betreuung der Studienpatienten und der Messung und Auswertung der überwachten Parameter beteiligt waren, wurde dann das entsprechende Präparat (Plazebo- oder Studienmedikament) in einheitlichen, mit Studien- und Patientennamen, sowie der jeweiligen Dauerdosierung beschrifteten (siehe Abb. 2) Perfusorspritzen bereitgestellt.

Studienmedikament „Lidocain-Studie“ Prof. Dr. P. Lipfert, Anästhesiologie	
Patient:	_____
Dosierung:	_____ ml / h
Enthält:	NaCl oder Lidocain 2%
Ansprechbar:	715 - 0171 / 715 - 0171 (oder 0171 - 0020-000)

Abb.2: Medikamentenbeschriftung

Die Beschriftungsetiketten der verblindeten Perfusorspritzen enthalten den Kurznamen der Studie, Ansprechpartner für Notfälle, den Patientennamen sowie die jeweils am Perfusor einzustellende Dosierung zur Dauermedikation. Die Notfall-Rufnummern wurden in dieser Veröffentlichung geschwärzt.

Aus Sicherheitsgründen wurden darüber hinaus der jeweils diensthabende Programmleiter der Anästhesie sowie der erste Dienst (siehe oben) entblindet, um im Falle von Komplikationen über die Behandlung des Studienpatienten bzw. den Studienabbruch bei diesem Patienten entscheiden zu können. Der Programmleiter war ebenfalls nicht an der Behandlung des Studienpatienten bzw. der Probenentnahme oder -messung beteiligt.

Wurde die Studie bei einem Patienten nach den in 2.2.3 genannten Kriterien abgebrochen, so wurde dieser Patient entblindet und eine gleichwertige sichtsicht verschlossene Gruppenzuordnung in den Topf zurückgelegt. So wurde ein Erreichen der angestrebten Gruppengröße trotz einzelner abgebrochener Studienpatienten gewährleistet.

2.3.2 Demographische Verteilung der Gruppen

Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant in der Geschlechtsverteilung, Gewicht (im Mittel 64,40 kg in L₀ und 67,50 kg in L₁), BMI (im Mittel 26,536 kg / m² in L₀ und 27,771 kg / m² in L₁) oder ASA-Klassifikation (im Mittel 2,62 in L₀ und 2,78 in L₁).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Größenverteilung der Patienten (175,3 cm in L₀ und 164,3 cm in L₁, p=0,015). Dieser Unterschied geht einher mit einem nicht signifikanten aber in der Tendenz erkennbaren höheren Anteil des männlichen Geschlechtes in L₀.³⁰

2.3.3 Durchgeführte Operation

Als Revaskularisierungsoperation der unteren Extremitäten erhielten die Patienten einen femoro-poplitealen oder femoro-kruralen Bypass unter Nutzung eines autologen Vena-Saphena-Magna-Transplantats in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation des Universitätsklinikums Düsseldorf.

³⁰ siehe „6.2 Demographischer Gruppenvergleich im Detail“

2.3.4 Operationsdauer

Als Maß für die Schwere des Eingriffes wurde neben Diagnose-Stadien und Operation (siehe 2.3.3 „Durchgeführte Operation“) die Operationsdauer (siehe Tabelle 1) dokumentiert. Sie ist hier angegeben in Stunden ab Schnitt bis zum Ende der operativen Maßnahmen, inklusive der Anlage des Verbandes im OP \pm Standardabweichung. Es zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch der zunächst augenfällige Unterschied zwischen der durchschnittlichen OP-Dauer der abgebrochenen zu den beendeten Fällen zeigt mit einem Niveau von $p=0,412$ schließlich keine signifikante Differenz.

Tabelle 1: OP-Dauer

Durchschnittliche OP-Dauer (in Stunden) \pm Standardabweichung in den einzelnen Kollektiven. Außerdem wird das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

	alle Patienten, inklusive Studienabbrüche	Patienten ohne Studienabbruch	Gruppe L0	Gruppe L1
OP-Dauer	3,524 \pm 0,922	3,367 \pm 0,557	3,387 \pm 0,716	3,350 \pm 0,433
Signifikanz			0,897	

2.3.5 Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust wurde vom narkoseführenden Anästhesisten anhand der Auffangbehälter der Absauger und des optisch abzuschätzenden Verlustes des nicht per Absauger aufgefangenen Blutes dokumentiert.

Das Abbruchkriterium eines Blutverlustes größer 2 Liter (siehe 2.2.3 „Abbruchkriterien“) wurde in keinem Fall erreicht. Auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht nachzuweisen (siehe Tabelle 2).

Angegeben ist der Blutverlust in ml.

Tabelle 2: Blutverlust

Durchschnittlicher intraoperativer Blutverlust (in ml) der Patienten \pm Standardabweichung in den einzelnen Kollektiven. Außerdem wird das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

	alle Patienten, inklusive Studienabbrüche	Patienten ohne Studienabbruch	Gruppe L0	Gruppe L1
Blutverlust	565,38 \pm 358,460	577,27 \pm 391,384	750,00 \pm 437,321	433,33 \pm 314,113
Signifikanz			0,247	

2.3.6 Abbrüche und Nebenwirkungen

Dreimal (siehe Tabelle 3) musste die Studie vor dem Probenzeitpunkt t_3 wegen einer Revisionsoperation abgebrochen werden. Diese Patienten wurden dementsprechend nicht in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen.

Bei vier anderen Patienten zeigten sich während der Studie Symptome, die im Sinne von Nebenwirkungen des Studienmedikamentes gedeutet werden könnten. Es handelte sich hierbei durchweg um unspezifische Symptome, die nicht zwingend auf das Studienmedikament zurückgeführt werden können, zumal sich nach der Entblindung zeigte, dass die Symptome teilweise bei Patienten der Kontrollgruppe beobachtet wurden.

Tabelle 3: Fallabbrüche

Anzahl der abgebrochenen Fälle je Abbruchkriterium.

Abbruchkriterium siehe 2.2.3	Abbruch vor t_3
1 - Einverständnis	0
2 - Nebenwirkung	0
3 - Re-OP	3
4 - Blutverlust	0

Im Einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen während des Studienzeitraumes oder innerhalb von 24 Stunden nach dem Probenzeitpunkt t_3 beobachtet bzw. berichtet:

1. Ein Patient der Kontrollgruppe L0 gibt an, jeweils zum Zeitpunkt des Spritzenwechsels des Studienmedikamentes Unwohlsein bzw. Schwindel verspürt zu haben.
Der diensthabende Programmdirektor findet bei der körperlichen Akut-Untersuchung keine pathologischen Befunde. Eine Verwechslung des Plazebo-Medikamentes kann ebenso ausgeschlossen werden, wie eine versehentliche Bolusgabe eines der anderen laufenden Medikamente.

2. Ein Patient der Gruppe L1 klagte bereits zum Probenzeitpunkt t_3 über zunächst intermittierende, später persistierende Übelkeit.
Die Symptome klangen in den Folgetagen ab.

3. Ein weiterer Patient der Wirkgruppe L1 klagt am Folgetag nach dem Probenzeitpunkt t_3 über leichte Übelkeit. Die klinische Untersuchung ergibt keine weiteren pathologischen Befunde.

4. Bei einem Patienten der Gruppe L1 trat in der Nacht nach dem Zeitpunkt t_3 ein generalisierter, selbstlimitierender Krampfanfall auf. Eine cerebrale Blutung wurde computertomographisch ausgeschlossen. Nach einigen Stunden postiktaler Apathie klarte die Patientin zunehmend auf und zeigte nun einen neurologisch unauffälligen, komplikationslosen weiteren Verlauf.

2.4 Medikamente

2.4.1 Wirkmedikament

Die Patienten der Gruppe L₁ erhielten als Wirkmedikament Lidocain-HCL B. Braun 2% Injektionslösung der Firma B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, www.bbraun.de.

Ein Milliliter Lösung enthält an wirksamen Bestandteilen 20 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O. Außerdem ist Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke enthalten.

Die Patienten erhielten eine Bolusdosierung von 1 mg Lidocain-HCL / kg Körpergewicht über fünf Minuten; dies entspricht 0,05 ml der verwendeten Lösung / kg Körpergewicht.

Hierzu wurde das Medikament mit einem Perfusor über 5 min. mit einer Geschwindigkeit von 0,6 ml / Stunde und kg Körpergewicht verabreicht.

Anschließend erfolgte die Dauermedikation bis zum Untersuchungsende t₃ mit 1,5 mg / kg Körpergewicht und Stunde. Dies entspricht 0,075 ml / Stunde und kg Körpergewicht.

Angestrebt war ein Lidocain-Blutspiegel zwischen 1,5 und 4,0 µg / ml. In etwa diesem Wirkniveau fand Cooke 1977 [6] hochsignifikante Unterschiede im Patientenoutcome, insbesondere in der Thromboseinzidenz. Auch Biscopig [1] und Groeben et al. [11] führten ihre Untersuchungen bei ähnlichen Blutspiegeln durch.

Für die ersten sechs Patienten der Gruppe L1 wurde mittels Blutspiegel-Messung validiert, ob der angestrebte Wirkspiegel mit der gewählten Dosierung erreicht wurde.

Mit einem durchschnittlichen Spiegel von 3,197 µg / ml ± 0,435 µg / ml zu t₂ und 3,658 µg / ml ± 0,617 µg / ml zu t₃ konnte dieses Ziel zuverlässig erreicht werden.

Die Kontrolle der Lidocain-Blutspiegel bei den ersten fünf Patienten der Kontrollgruppe L0 (siehe Abb. 3) ergab mit einem mittleren Spiegel von 0,072 µg / ml ± 0,314 µg / ml über allen Messungen keine signifikante Verunreinigung der Kontrollgruppe.

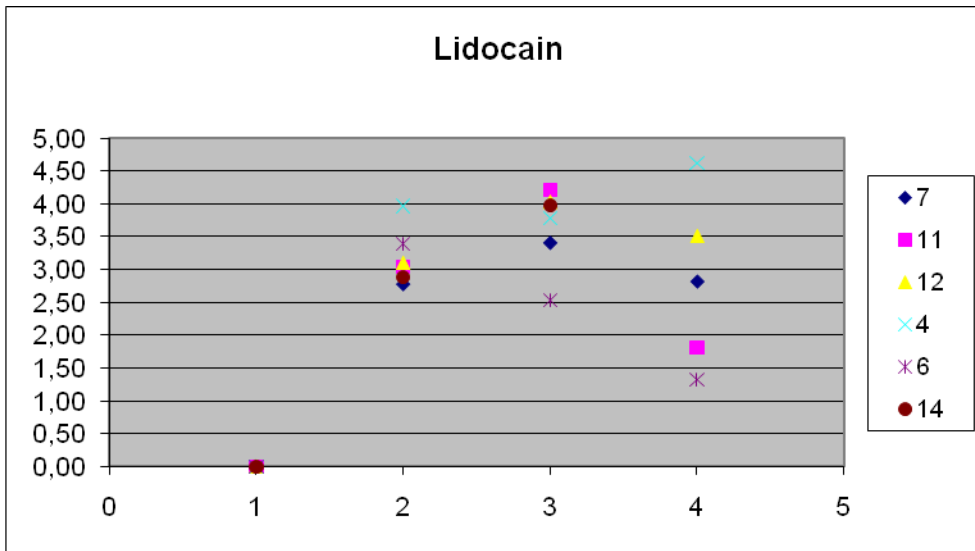


Abb. 3: Lidocain-Spiegel

Lidocain-Spiegel im Blut für die ersten sechs Patienten der Gruppe L1 zu den jeweiligen Probenzeitpunkten $t_1 - t_3$, angegeben in $\mu\text{g} / \text{ml}$ Blut. Jeder Graph zeigt den Verlauf des Spiegels eines Patienten.

2.4.2 Kontrollgruppe

Patienten der Gruppe L_0 erhielten als Plazebo-Medikament NaCl 0,9 % der Firma B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, www.bbraun.de.

Ein Milliliter Lösung enthält 9 mg Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Die Patienten erhielten die volumenidentische Gabe zur Wirkmedikament-Dosierung, die in 2.4.1 „Wirkmedikament“ beschrieben wurde.

2.5 Laboruntersuchungen

Die Technik der Probenentnahme sind im Abschnitt 2.1.3 „Probenentnahme“ beschrieben.

2.5.1 Präanalytik

Maximal 30 Minuten nach Entnahme standen die Blutproben im Labor für Hämostaseologie zur Präanalytik zur Verfügung. Hier erfolgten zentral die Aufteilung der Probenvolumina und die Verbringung in die anderen Labore.

Die Vacutainer waren zur eindeutigen Identifizierung unter Wahrung der Blindungs- und Datenschutzgebotes beschriftet mit dem Kurznamen der Studie, einem Ansprechpartner und der eindeutig vergebenen Nummer des Patienten (01 bis 23) sowie der Nummer des Probenzeitpunktes (1 – 3) beschriftet.

Die Probenvacutainer wurden wie folgt verteilt und für die Analyse vorbereitet:

- Ein EDTA-Vacutainer: klinische Chemie
- Ein EDTA-Vacutainer: Rheologie zur Viskositätsbestimmung
- Ein EDTA-Vacutainer: Molekulargenetischen Analyse
(Rückstellung bei -80°C)
- Ein Citrat-Vacutainer: PFA-Blutungszeit
(Zwischenlagerung auf der Wippe)
- Zwei-Citrat-Vacutainer: plattlet-rich-plasma (PRP) zur
Thrombozytenfunktionsdiagnostik
(Zentrifugation bei 800 G für 10 Minuten)
- Ein Serum-Vacutainer: Lidocain-Spiegel
(30 Minuten Ruhen, Zentrifugation bei 4000 G für 5 Minuten und erneute
Zentrifugation des Überstandes bei 4000 G für weitere 5 Minuten)
- Fünf Citrat- sowie ein CTAD-Vacutainer: plattlet-pure-plasma (PPP) zur
weitere Gerinnungsdiagnostik
(Zentrifugation bei 4000 G für 5 Minuten und erneute Zentrifugation des
Überstandes bei 4000 G für weitere 5 Minuten, teilweise Rückstellung
der Proben bei -80°C spätestens zwei Stunden nach Probenentnahme)³¹

³¹ siehe „6.3 Probenverteilung und Präanalytik im Detail“

2.5.2 Routine-Messungen

2.5.2.1 Hämostaseologie-Labor

Alle im Labor für Hämostaseologie durchgeführten Messungen sind Routine-Messungen, die entsprechend den Qualitätsrichtlinien des Labors unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurden. Alle Verfahren, Geräte und Reagenzien werden regelmäßig durch Kontrollmessungen überprüft.

Verwendet werden die in der folgenden Tabelle 4 aufgeführten Messverfahren.

Tabelle 4: Messverfahren Hämostaseologie

Folgende klinisch gebräuchliche Abkürzungen werden verwendet: aPTT = Activated partial thromboplastin time / PAI = Plasminogen activator inhibitor / TAT = Thrombin-Antithrombin-Komplex / F1 und F2 = Prothrombin F1 und F2 / t-PA = tissue polypeptide antigen

Parameter	Messverfahren
aPTT	Trübungsmessung (Gerät BCS)
Thrombinzeit	Trübungsmessung (Gerät BCS)
Quick	Trübungsmessung (Gerät BCS)
Fibrinogen	nach Clauss
Faktor VIII	Mangelplasmamethode
von-Willebrand-Faktor	Trübungsmessung unter Ristocetin
Antithrombin III	Chromogenes Substrat
Protein C	Inhibition der PTT
Protein S	Aktivitätsmessung
D-Dimere	Turbidimetrie
Plasminogen	Chromogenes Substrat (Gerät BCG)
α_2 -Antiplasmin	Chromogenes Substrat (Gerät BCG)
PAI	ELISA
APC-Resistenz	aPTT-Messung
TAT	ELISA
F1 und F2	ELISA
t-PA	ELISA

2.5.2.2 Klinische Chemie

Die Untersuchungen im Labor für klinische Chemie wurden als Standard-Routine-Untersuchungen gemäß den Standardprozeduren des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt.

2.5.3 Eigene Messungen

Die hier besprochene Diagnostik der Thrombozytenfunktion und die Bestimmung der PFA-Blutungszeit mussten wie die bereits beschriebene Präanalytik zeitnah zur Probenentnahme erfolgen.

Um dies zu gewährleisten wurden diese Untersuchungen unverzüglich im Labor für Hämostaseologie der Chirurgischen Klinik nach den hier beschriebenen Prozeduren durchgeführt.

Um der möglichen Störanfälligkeit der zur Verfügung stehenden Messmethoden Rechnung zu tragen, wurden die unten beschriebenen Qualitätskontrollen eingeführt (siehe 2.5.3.3 „Qualitätskontrolle“).

2.5.3.1 Thrombozytenfunktion

Verwendete Messverfahren:

Parameter	Messverfahren
Collagen-induzierte Thrombozytenfunktion	Photometrie
Ristocetin-induzierte Thrombozytenfunktion	
ADP-induzierte Thrombozytenfunktion	
Adrenalin-induzierte Thrombozytenfunktion	

Die Messungen erfolgten bei einer Inkubationstemperatur von 37 °C nach Eichung des Gerätes.

Die auf Raumtemperatur erwärmten Reagenzien wurden standardisiert folgendermaßen den Kanälen zugesetzt:

- Kanal 1: 10 µg / ml Collagen
- Kanal 2: 1,5 mg / ml Ristocetin
- Kanal 3: 10 µg / l ADP
- Kanal 4: 50 µmol / l Epinephrin

Die photometrische Messung der einzelnen Kanäle wurde für jeweils 600 s alle 200 ms registriert und in Form eines Diagramms, das die Absorption jedes Kanals als Maß für die Aggregation in Prozent gegen die Zeit in Sekunden

angibt, ausgegeben. Außerdem wird für jeden Kanal die maximal erreichte Aggregation in Prozent und die maximale positive Steigung des Graphen in % / min berechnet.

Die folgende Abbildung 4 zeigt eine typische Ausgabe dieser Ergebnisse, wie sie für jede Messung dokumentiert wurde.

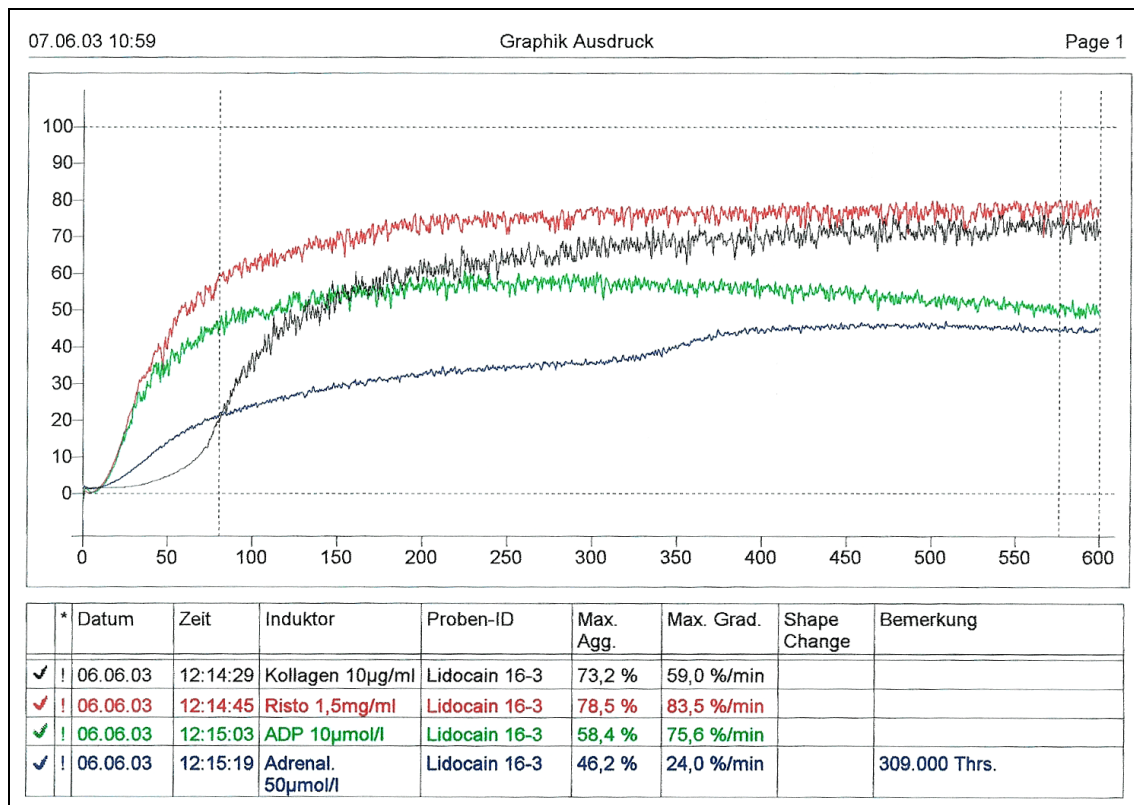


Abb.4: typische Kurve der Thrombozytenfunktionsmessung

Der Graph zeigt auf der y-Achse die Absorption in Prozent als Maß für die Aggregation und auf der x-Achse die Zeit in Sekunden. Im Bemerkungsfeld wurde zusätzlich die Thrombozytenzählung im platelet rich plasma (PRP) in Zellen / ml angegeben.

Während des Untersuchungszeitraumes dieser Studie wurde das Routine-prozedere der Thrombozytenfunktionsmessung im Labor für Hämostaseologie in eine auf die Thrombozytenzahl standardisierte Messung geändert. Hierzu wird das PRP nach Thrombozytenzählung mit Aqua destillata auf eine konstante Konzentration Zellen / ml verdünnt.

Im Sinne der Vergleichbarkeit der Messergebnisse wurde diese Methoden-änderung für die Proben der vorliegenden Studie nicht umgesetzt. Alle Proben der Studie wurden nach dem zu Beginn der Studie aktuellen Messprotokoll ohne Standardisierung auf die Thrombozytenzahl durchgeführt.

2.5.3.2 PFA-Blutungszeit

Verwendete Messverfahren:

Parameter	Messverfahren
PFA-Blutungszeit Kollagen/Epinephrin-induziert	PFA - Gerät PFA-100
PFA-Blutungszeit Kollagen/ADP-induziert	

Gemessen wurde die Gerinnungszeit in Sekunden nach Zugabe von jeweils 800 µl Vollblut zu den auf Zimmertemperatur erwärmten Messzellen. Als Induktor enthielten die Messzellen Kollagen und Epinephrin bzw. Kollagen und ADP.

2.5.3.3 Qualitätskontrolle

Zur Qualitätssicherung der durch den Autor selbst durchgeführten Messungen der Thrombozytenfunktion wurde für eine Stichprobe von 34 Proben eine Doppelmessung durchgeführt.

Hierbei zeigten sich für die vier Induktoren der Thrombozytenfunktionsmessung die folgenden Mittelwerte der Standardabweichungen aus den beiden Messungen.

- Kollagen-induzierte Thrombozytenfunktion: $\pm 4,57 \%$
- Ristocetin-induzierte Thrombozytenfunktion: $\pm 6,27 \%$
- ADP-induzierte Thrombozytenfunktion: $\pm 4,77 \%$
- Epinephrin-induzierte Thrombozytenfunktion: $\pm 4,41 \%$

Die Messung der PFA-Blutungszeit ist aufgrund des stark automatisierten Ablaufs der Untersuchung weniger fehleranfällig. Hier konnte auf eine eigene Qualitätskontrolle für diese Studie verzichtet werden und die Validität der Messergebnisse auf Grundlage der Routine-Qualitätssicherung vorausgesetzt werden.

2.6 Statistik

2.6.1 Verwendete Tests

Zum Test der Veränderung der Parameter zwischen zwei Probenzeitpunkten wird der Rangsummentest nach Frank Wilcoxon als Medianvergleich zwischen zwei abhängigen Stichproben verwendet. Getestet wurde jeweils gegen den Zeitpunkt t_1 als Ausgangswert. Für jeden Parameter wurde also das Variablenpaar der Werte zu t_1 und t_2 , sowie zu t_1 und t_3 getestet.

Bei Verwendung dieses Testes kann auf den Nachweis einer Normalverteilung der gemessenen Parameter verzichtet werden.

Angegeben wird die Irrtumswahrscheinlichkeit der Nullhypothese H_0 als Signifikanz p

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

mit μ_1 sei der erste Messwert des verbundenen Paares und μ_2 sei der zweite Messwert dieses Paares.

Um den Unterschied der Messwerte zwischen den Studiengruppen L_0 und L_1 zu testen, wurde der U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon angewendet.

Zur Standardisierung wurden nicht die Messwerte selber, sondern die Veränderungen der Messwerte zum Ausgangswert t_1 betrachtet. Untersucht wurde also die Differenzen der Messwerte $t_2 - t_1$ und die Differenzen $t_3 - t_1$.

Vorauszusetzen ist die ähnliche Verteilung der beiden zu vergleichenden Variablen. Da es sich bei beiden Variablen um den jeweils gleichen biologischen Parameter handelt, darf von dieser Ähnlichkeit ausgegangen werden. Symmetrie oder Normalverteilung sind nicht vorausgesetzt.

Angegeben wird auch hier die Irrtumswahrscheinlichkeit der Nullhypothese H_0 als Signifikanzniveau p , mit H_0 wie oben definiert.

Die Signifikanzniveaus wurden folgenderweise bewertet – Tabelle 5:

Tabelle 5: Bewertung der Signifikanzniveaus

Irrtumswahr- scheinlichkeit p	$p \geq 0,05$	$0,001 < p < 0,05$	$p < 0,001$
Bewertung	nicht signifikant	signifikant	hoch signifikant
Symbol	ns	*	***

2.6.2 Software

Die genannten Tests sowie die angegebenen Werte der deskriptiven Statistik wurden mit dem Programm

SPSS® 12.0 G for Windows
Version 12.0.1 (11 Nov 2003)

der Firma SPSS Inc., Chicago USA erstellt.

Die verwendeten Diagramme wurden mit derselben Software erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Verlauf über den Beobachtungszeitraum

Neben der Beobachtung der Unterschiede zwischen den Gruppen L_0 und L_1 wurde ausgewertet, wie sich die gemessenen Parameter in der Gesamtstichprobe über den Beobachtungszeitraum verhalten.

Getestet wurde der Messwert zum Probenzeitpunkt t_2 bzw. t_3 jeweils gegen den Probenzeitpunkt t_1 . Hierdurch konnte eine Standardisierung gegen vorbestehende Unterschiede in den Ausgangswerten erreicht werden.

Der signifikante Rückgang des Prothrombin-F1-F2 (siehe Abb.5) von ursprünglich 1,65 nmol/l im Median zum ersten Zeitpunkt auf 1,15 nmol/l zum dritten Probenzeitpunkt, sowie der ebenfalls signifikante Abfall der Thrombin-Antithrombin-Komplex (siehe Abb.6) von 12,6 $\mu\text{g/l}$ (Median) auf 5,0 $\mu\text{g/l}$ zum dritten Probenzeitpunkt bestätigt das Vorliegen einer akuten Gerinnungsaktivierung ($p=0,044$).

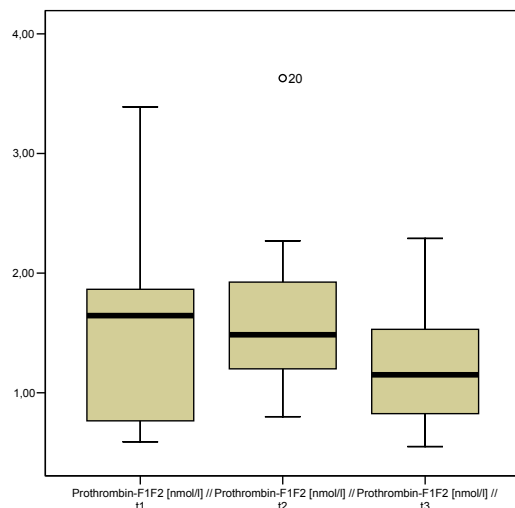


Abb.5: Zeitverlauf F1F2

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe das **Prothrombin F1/F2** in nmol / l

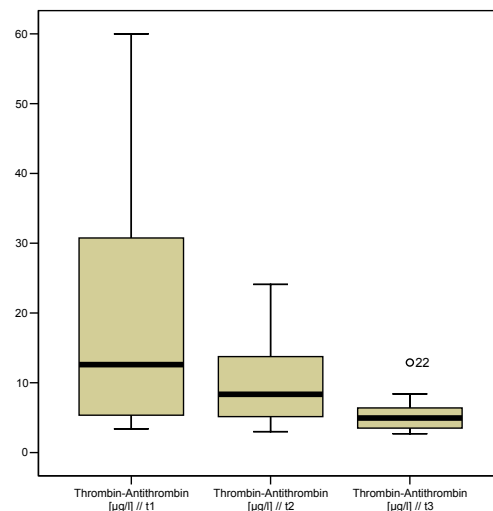


Abb.6: Zeitverlauf TAT

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe den **Thrombin-Antithrombin-Komplex** in $\mu\text{g} / \text{l}$ - ein Messwert-Ausreißer liegt außerhalb der dargestellten Skala

Auch die Fibrinolyse zeigte mit einer signifikanten Erhöhung der PAI-Aggregation (siehe Abb.7) von 50,5 $\mu\text{g/ml}$ im Median über 66,4 $\mu\text{g/ml}$ zum

zweiten Probenzeitpunkt auf schließlich 61,1 µg/ml zum dritten Probenzeitpunkt
Zeichen einer Gerinnungsaktivierung.

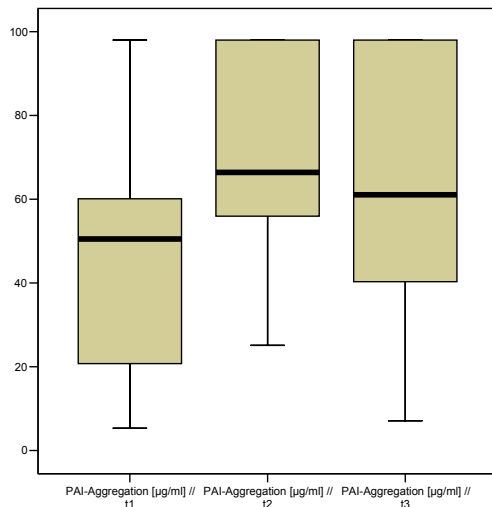


Abb.7: Zeitverlauf PAI-Aggregation

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Aggregation in µg / ml - ein Messwert-Ausreißer liegt außerhalb der dargestellten Skala

Die Faktor VIII-Konzentration (siehe Abb.8) unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den ersten beiden Probenzeitpunkten ($p=0,014$).

Liegt sie zum ersten Probenzeitpunkt im Median noch bei 150 %, so sinkt sie zum zweiten Probenzeitpunkt im Median auf 124 %. Zum dritten Probenzeitpunkt erreicht die Konzentration wieder annähernd den Ausgangswert mit 144 %.

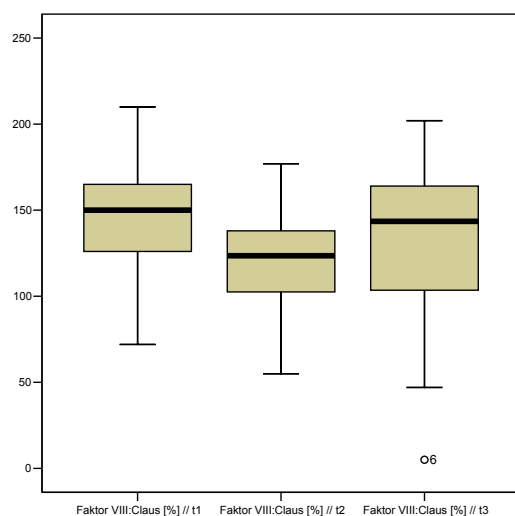


Abb.8: Zeitverlauf Faktor VIII

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Konzentration des Faktor VIII nach Claus in Prozent

Weitere signifikante Zeitverläufe siehe „6.4 Ergebnisse des Gesamtkollektivs über die Zeit im Detail“.

3.2 Vergleich der Gruppen

Einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (L0) und der Wirkgruppe (L1) zeigte sich beim Protein S zum standardisierten ($t_3 - t_1$) dritten Probenzeitpunkt mit einer exakten Signifikanz von $p=0,029^*$ im U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon (siehe Abb.9). In der Wirkgruppe sinkt das Protein S zum Zeitpunkt t_3 gegenüber t_1 mit einem Median von $\tilde{S}_{L1} = -20\%$ (18 % Quartilsabstand) signifikant stärker als in der Kontrollgruppe, Median $\tilde{S}_{L0} = -3\%$ (18 % Quartilsabstand).

Zum standardisierten Zeitpunkt t_2 ($t_2 - t_1$) lässt sich mit einer Signifikanz von $p=0,780$, bei einer Differenz zu t_1 von im Median $\tilde{S}_{L1} = -7\%$ (34 % Quartilsabstand) in der Wirkgruppe verglichen mit der Steigerung von $\tilde{S}_{L0} = 2\%$ (20 % Quartilsabstand) in der Kontrollgruppe, kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigen.

Der nicht gegen den Zeitpunkt t_1 standardisierte Verlauf ist in Abbildung 10 dargestellt.

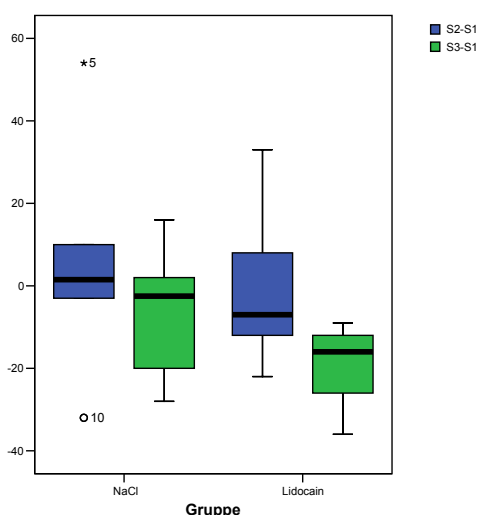


Abb.9: Gruppenvergleich Protein S
Das Boxplot-Diagramm zeigt für die Kontrollgruppe ($L_0 = „NaCl“$) und die Wirkgruppe ($L_1 = „Lidocain“$) jeweils die Werte $t_2 - t_1$ und $t_3 - t_1$ des Protein S in %

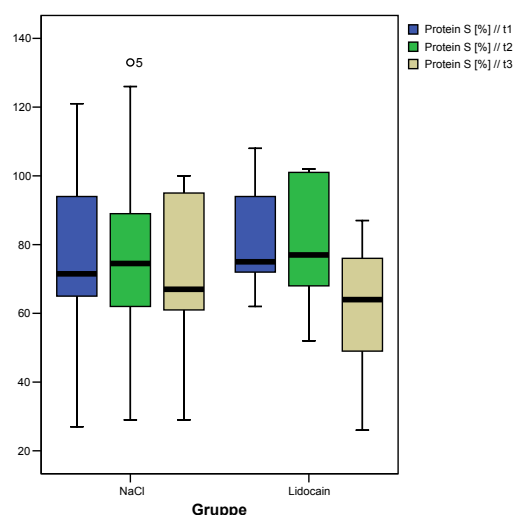


Abb.10: Protein S, nicht standardisiert
Für die Kontrollgruppe ($L_0 = „NaCl“$) und die Wirkgruppe ($L_1 = „Lidocain“$) werden die nicht-standardisierten Werte des Protein S in % zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 gezeigt

Mit einer exakten Signifikanz von $p=0,011^*$ im U-Test nach Mann, Whitney und Wilcoxon zeigte sich ein weiterer Unterschied zwischen den Gruppen bei der ADP-induzierten PFA-Blutungszeit (siehe Abb.11) zum standardisierten zweiten Zeitpunkt ($t_2 - t_1$). Während in der Kontrollgruppe L_0 diese Blutungszeit mit einem Median von $\tilde{BZ}_{L_0} = 5,5$ s (36,6 s Quartilsabstand) von t_1 zu t_2 steigt, sinkt sie in der Wirkgruppe L_1 zwischen diesen Zeitpunkten mit einem Median von $\tilde{BZ}_{L_1} = -21,5$ s (20,5 s Quartilsabstand).

Der standardisierte Probenzeitpunkt t_3 , also die Differenz $t_3 - t_1$, zeigte hier mit $p=0,165$ keinen statistisch signifikanten Unterschied; wengleich tendenziell auch hier in der Wirkgruppe mit im Median $\tilde{BZ}_{L_1} = -18,0$ s (30,3 s Quartilsabstand) ein stärkeres Sinken gegenüber t_1 festzustellen ist, als mit $\tilde{BZ}_{L_0} = -3,3$ s (40,3 s Quartilsabstand) in der Kontrollgruppe.

Der nicht gegen t_1 standardisierte Verlauf ist Abbildung 12 zu entnehmen.

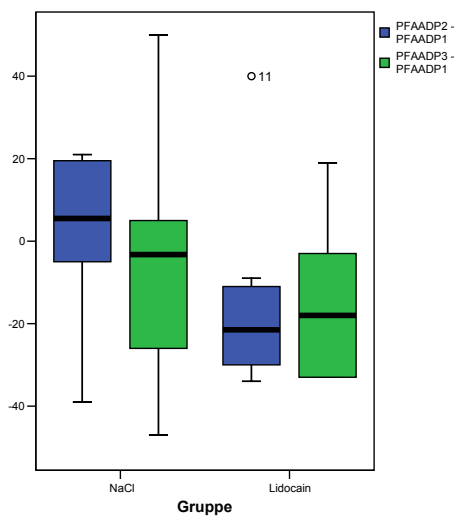


Abb.11: Gruppenvergleich PFA-ADP
Das Boxplot-Diagramm zeigt für die Kontrollgruppe ($L_0 = „NaCl“$) und die Wirkgruppe ($L_1 = „Lidocain“$) jeweils die Werte t_2-t_1 und t_3-t_1 der ADP-induzierten PFA-Blutungszeit in s. Drei Werte liegen außerhalb der Skala.

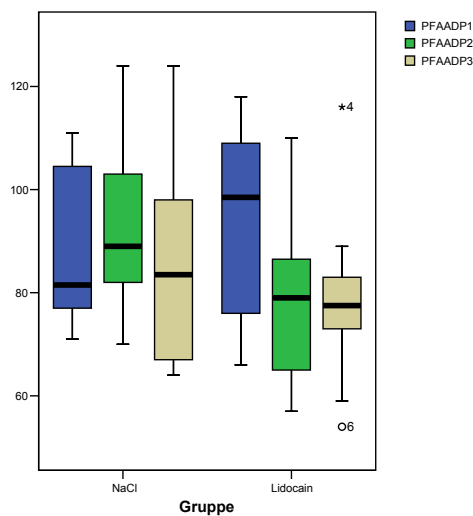


Abb.12: PFA-ADP, nicht standardisiert
Für die Kontrollgruppe ($L_0 = „NaCl“$) und die Wirkgruppe ($L_1 = „Lidocain“$) werden die nicht-standardisierten Werte der ADP-induzierten PFA-Blutungszeit in s zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 gezeigt. Zwei Werte liegen außerhalb der Skala.

4 Diskussion

Bei den Patienten der vorliegenden Studie wird die Gerinnung im Zeitverlauf teilweise hochsignifikant aktiviert. Ein Ziel der Studie war somit erfüllt: Die Gerinnung der in die Studie aufgenommenen Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit wurde bei der Revaskularisierungsoperation zusätzlich stimuliert. Am Verlauf der Laborparameter konnte gezeigt werden, dass die Patienten aus einer aktivierten Gerinnungssituation starteten und diese Aktivierung postoperativ rückläufig war (z.B. hohe Ausgangswerte und postoperative Reduktion von F1F2 und TAT). Auf die Probenentnahmen extrapoliert, die bei Collins [5] zu einem späteren Zeitpunkt stattfanden, zeigt sich auch hier eine Übereinstimmung der eigenen Daten (z.B. Faktor VIII) mit den Parametern in gerinnungsaktivierten Patienten nach Collins.

Allerdings war bei den mit dem Wirkmedikament (L_1) behandelten Patienten – anders als erwartet - weder die Stimulation der Gerinnung vermindert noch die Thrombolyse gesteigert.

4.1 Ergebnisse

Eine solche gerinnungshemmende Wirkung hätte sowohl die in den genannten Studien reduzierte Inzidenz von Wiederverschlüssen als auch eine Reihe der weiteren dort gefundenen Outcome-Verbesserungen erklären können.

Gefunden wurde als signifikanter Unterschied ($p=0,029$) zwischen den Gruppen ein stärkerer Abfall des funktionellen Protein S in der Wirkgruppe L_1 zum standardisierten Zeitpunkt t_3 ($= t_3 - t_1$). Darüber hinaus zeigte sich in der Lidocain-Gruppe zum standardisierten Probenzeitpunkt t_2 ($= t_2 - t_1$) eine Verkürzung der ADP-induzierten PFA-Blutungszeit gegenüber einer Verlängerung dieser Blutungszeit in der Plazebo-Gruppe L_0 ; auch dieser Unterschied war mit $p=0,011$ signifikant.

4.1.1 Protein S-Aktivität

Eine Verringerung des funktionellen Protein S, wie hier in der Wirkgruppe gefunden, führt über eine reduzierte Inhibition insbesondere des aktivierten Faktor V zu einer eher thrombophilen Gerinnungssituation. Eine solche gesteigerte Gerinnbarkeit widerspricht der erwarteten Gerinnungshemmung des Wirkmedikamentes. Allerdings wurde eine Beteiligung des Protein S in bisherigen Studien nicht explizit untersucht bzw. ein Unterschied nicht gefunden.

Dieser Unterschied ist sicherlich nur sehr vorsichtig zu bewerten. Es wurde lediglich zu einem Probenzeitpunkt ein signifikanter Unterschied gefunden. Außerdem fehlen korrelierende Veränderungen in den durch das Protein S beeinflussten Messgrößen, wie zum Beispiel Quick bzw. INR und aPTT.

Am ehesten wird es sich bei dem gefundenen Unterschied um einen α -Fehler handeln.

Neben der möglichen statistischen Streuung sind auch weitere perioperative Einflüsse denkbar. So wird die Bestimmung des Protein S durch die Anwesenheit von Heparin wesentlich beeinflusst - der Einsatz von Heparin konnte aufgrund der hier vorliegenden klinischen und medizinischen Notwendigkeiten im Rahmen der Studie nicht standardisiert werden; ein Einfluss wäre also möglich.

Auch eine Beeinflussung durch mögliche marginale Gruppenunterschiede in der entzündlichen Aktivität, die über eine verstärkte C4b-Proteinbindung des Protein S zu einer Reduktion des funktionellen Anteils führen könnten, ist nicht sicher auszuschließen.

4.1.2 ADP-induzierte PFA-Blutungszeit

Als Globaltest der zellulären Gerinnung deutet die hier vorgefundene Verkürzung der Blutungszeit unter Wirkmedikation ebenfalls auf eine erhöhte Gerinnbarkeit gegenüber der verlangsamten Gerinnung in der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt. Auch dieses Ergebnis widerspricht der hypothetisch erwarteten Gerinnungshemmung des Lidocain.

Alle Studien, die eine Veränderung in der Thrombozytenfunktion zeigen konnten (Borg 1985 [2], Henry 1986 [12] oder Odoom 1988 [29]) bewiesen eine

verringerte Aggregation unter Lidocain. Diese kann nicht mit der hier vorliegenden Verkürzung der Blutungszeit in Einklang gebracht werden.

Am ehesten ist auch dieser Unterschied auf eine zu niedrige n-Zahl zurückzuführen (α -Fehler). Wie beim Protein S auch, handelt es sich hier um einen isolierten Unterschied, der weder zeitlich (zum Probenzeitpunkt t_3), noch in anderen Messwerten, wie zum Beispiel der Thrombozytenfunktionstestung, Korrelate findet.

4.2 Methoden

Im Studienverlauf zeigten sich verschiedene Beschränkungen des aktuellen Designs, die das Erreichen signifikanter Ergebnisse beeinflusst haben können.

4.2.1 Stichprobengröße

Die Stichprobe der vorliegenden Studie war zunächst recht klein gewählt. Bei im klinischen Alltag schwer zu koordinierender OP-Auswahl (kurzfristige OP-Planung usw.) wurde erhofft, in einer zunächst kleineren Stichprobe richtungweisende Unterschiede zu erkennen, um eine nachfolgende Studie mit größerer Stichprobe in einem logistisch weniger aufwendigem Studienumfang durchführen zu können. Bereits vorausgegangene Studien, wie jene von Cook 1977 [6] oder Henny 1986 [12] konnten mit ähnlich kleinen Stichprobengrößen (14 pro Gruppe bzw. 10 pro Gruppe) signifikante Unterschiede zeigen. Andere Studien (Orr 1986 [26], Odoom 1988 [25]) konnten in noch kleineren Stichproben signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf nach Lidocain-Applikation zeigen.

Allerdings zeigten sich mit den Ergebnissen dieser Studie keine solchen Tendenzen.

4.2.2 Stichprobenauswahl

Das gefäßchirurgische Patientenkollektiv wurde ausgewählt, um in einem Umfeld eines bereits maximal aktivierten Gerinnungssystems gerade die von Tuman

1991 [37] beschriebene Protektion zu erkennen, die eben gerade bei hyperaktiver Gerinnung zum Tragen kommen soll.

Nachteil dieser Patientenklientel ist der besonders große Anteil externer Einflussfaktoren auf die Hämostase, wie die Manipulation am Gefäßsystem und die Medikation mit verschiedenen Antikoagulanzen sowie das im allgemeinen recht große Operationstrauma.

4.2.3 Behandlungsstandardisierung

Ein großes Problem bei der Reduktion der externen Einflussfaktoren stellt die Standardisierung der Behandlung dar. Wo die anästhesiologische Behandlung mit einigem Aufwand, wie auch in der vorliegenden Studie realisiert, noch weitgehend standardisiert werden kann, zeigen sich bei der chirurgischen Behandlung, insbesondere der peri- und postoperativen Antikoagulation, deutliche Limitierungen.

Aus den Erfahrungen dieser Studie kann vermutet werden, dass eine statistisch signifikante Aussage nur dann erreicht werden kann, wenn entweder eine strenge Standardisierung sämtlicher antikoagulatorischen Maßnahmen erreicht werden kann oder die fehlende Standardisierung mit einer sehr großen Stichprobe kompensiert werden könnte. Ein gänzlicher Verzicht auf Antikoagulation, wie er bei älteren Studien, zum Beispiel bei Cooke et al. 1977 [6], Modig et al. [22, 23, 24] praktiziert wurde, kann heute medizinisch und ethisch sicherlich nicht mehr gerechtfertigt werden.

4.2.4 Probenzeitpunkte

Veränderungen wurden in den bisherigen Studien teilweise erst Tage nach Behandlungsbeginn beobachtet; so fand Modig [24] Unterschiede in der Fibrinolyse am dritten postoperativen Tag. Donadoni entdeckte 1989 einen ATIII-Unterschied sogar erst am siebten postoperativen Tag. Zu diskutieren ist daher, ob eine Ausweitung des Beobachtungszeitraumes in der vorliegenden Studie weitere Ergebnisse gezeigt hätte.

4.2.5 Variablen

Ein weiterer Ansatz könnte die Erweiterung der untersuchten Variablen darstellen. Besonders interessant könnte hier unter anderem die Blutviskosität sein, die bereits Orr 1986 [30] untersuchte.

Zelluläre Veränderungen im Immunsystem, wie sie von Chu 1991 [4] oder Stewart 1993 [34] untersucht wurden, fanden in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung.

4.2.6 Messverfahren

Bereits bei der Darstellung der zusätzlichen Qualitätssicherungsverfahren im Rahmen der Thrombozytenfunktionstests (siehe 2.5.3.3 Qualitätskontrolle) wurde deutlich, dass diese Messverfahren einer relativ hohen Messstreuung unterliegen.

4.3 Gesamt-Interpretation

In der retrospektiven Zusammenschau konnten in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Ursächlich hierfür können sehr verschiedene Umstände sein, die im vorherigen Abschnitt näher beleuchtet wurden.

Es kann somit nicht abschließend beurteilt werden, ob lediglich methodische Studienbeschränkungen das Erreichen eines Signifikanzniveaus verhinderten, oder ob die Hypothese der vorliegenden Studie verworfen werden muss.

Es konnte allerdings ebenfalls kein Beweis dafür gefunden werden, dass die beschriebenen Unterschiede nicht auf eine direkte pharmakologische Wirkung zurückzuführen sind; das Fehlen des Beweises darf hier sicher nicht als Beweis des Gegenteiles gedeutet werden.

Nicht zuletzt darf der Aspekt der klinischen Relevanz nicht unberücksichtigt bleiben. Womöglich mag es durch weitere Standardisierung des Studienprotokolls, insbesondere hinsichtlich der klinischen Antikoagulation, Vergrößerung der Stichprobe realisierbar sein, zu signifikanten Aussagen zu kommen.

**Einfluss einer perioperativen intravenösen Infusion von Lidocain auf die Hämostase
vorgelegt von Stefan Schüßler**

Bisher gibt es keine Studie, die die gerinnungsprotektiven Effekte der Lokalanästhetika bzw. der Periduralanästhesie unter heute realistischen klinischen Bedingungen, zum Beispiel unter Beibehaltung der medizinisch notwendigen Antikoagulation, zeigen konnte.

5 Zusammenfassung

Bereits seit langer Zeit werden den Lokalanästhetika positive Wirkungen auf verschiedene Systeme des Gesamtorganismus zugeschrieben. Unter anderem schien es Einflüsse auf die Hämostase und, wie sich später herausstellte, hierbei insbesondere auf Zustände verstärkter Gerinnbarkeit zu geben. Diese Einflüsse verbesserten in verschiedenen Studien das Behandlungsergebnis für die Patienten.

Umstritten war zum einen ob diese Wirkungen auf eine direkte pharmakologische Wirkung der Lokalanästhetika oder auf eine sympatholytische Wirkung des verwendeten Regionalanästhesieverfahrens zurückzuführen ist. Zum anderen gab es Diskussionen um die möglichen Mechanismen, die diesen Wirkungen zugrunde liegen könnten.

Die vorliegende Studie untersuchte prospektiv, doppelblind, plazebo-kontrolliert in vivo unter klinischen Bedingungen die Veränderungen auf die Hämostase durch die intravenöse, perioperative Applikation von Lidocain.



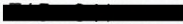
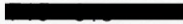
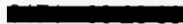
Es konnte gezeigt werden, dass das gewählte klinische Umfeld eine passende Situation der verstärkten Gerinnbarkeit darstellte, die nach Studienlage in besonderem Maße insbesondere durch das hier gewählte Lokalanästhetikum Lidocain beeinflussbar sein sollte.

In der Ergebniszusammenschau zeigten sich aber keine relevanten, signifikanten Unterschiede in den untersuchten Hämostaseparametern zur Kontrollgruppe. Weder im Bereich der thrombozytären Funktion, noch bei der plasmatischen Gerinnung konnten Veränderungen beobachtet werden.

Die in Vorstudien beobachtete Verbesserung des postoperativen Verlaufs für die Patienten unter Lidocain-Gabe ist durch keinen der beobachteten Parameter erklärt.

6 Anhang

6.1 Merkblatt für die Station

	Stefan Schüßler mailto:stsch@uni-duk.de http://www.uni-duk.de Telefon: 0171 - 98 29 999	
„Lidocain-Studie“		
V - Informationen für die Station und den Dienst		
Patient:		
<p>O.g. Patient nimmt an der „Lidocain-Studie“ der Klinik für Anästhesiologie teil. Im folgenden finden Sie alle nötigen Informationen zur Studie.</p>		
1) Ansprechpartner: für alle Fragen, Probleme und im Notfall auch zur Entblindung der Studie sind:		
a) 	--- Prof. Dr. Lipfert, Anästhesiologie	
b) 	--- Programmdirektor Anästhesiologie	
c) 	--- betreuender Doktorand Stefan Schüßler	
2) Medikamentengabe: Per Perfusor erhält der Patient über 48 Std. nach OP-Beginn die Studienlösung (entweder 0,9%-NaCl oder 2%-Lidocain) für diesen Patienten in der folgenden Dosierung: _____ ml / h		
3) Probenentnahme: 24 und 48 Std. nach OP-Beginn werden von Mitarbeitern der Anästhesiologie diverse Blutproben entnommen - durch diese wird nach 48 Std. auch das Studienmedikament abgesetzt.		
4) Was tun wenn ...		
a)	keine Studienlösung mehr vorhanden ist → informieren Sie bitte einen der Ansprechpartner (1)	
b)	der Perfusor eine Zeit lang nicht oder falsch gelaufen ist → starten Sie bitte den Perfusor mit o.g. Dosierung und informieren Sie einen der Ansprechpartner über den Zeitpunkt der Feststellung	
c)	Komplikationen auftreten, die möglicherweise durch das Studienmedikament beeinflusst werden könnten → stoppen Sie den Perfusor und informieren Sie bitte UMGEHEND einen der Ansprechpartner	
d)	der Patient die Studie abbrechen möchte → informieren Sie bitte UMGEHEND einen der Ansprechpartner	
VIELEN Dank für Ihre Hilfe !!!!		
<small>Zur Info für den Programmdirektor: der komplette Leitfaden befindet sich im PDA-Schrank des Aufwachraums</small>		

Die Kontaktdaten wurden in dieser Veröffentlichung geschwärzt

6.2 Demographischer Gruppenvergleich im Detail

Tabelle 6: Geschlechtsverteilung

Anzahl der weiblichen und männlichen Patienten je Kollektiv. Außerdem wird das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

		Patienten	Gruppe L0	Gruppe L1
weiblich	5	4	0	4
männlich	18	16	10	6
Signifikanz			0,143	

Tabelle 7: Altersverteilung

Durchschnittliches Alter der Patienten \pm Standardabweichung in den einzelnen Kollektiven. Außerdem wird das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

	alle Patienten	vollendete Patienten	Gruppe L0	Gruppe L1
Alter	64,09 \pm 9,890	65,95 \pm 8,757	64,40 \pm 9,698	67,50 \pm 7,906
Signifikanz			0,529	

Tabelle 8: Größen- und Gewichtsverteilung

Durchschnittliche Größe (in cm), Gewicht (in kg) und Bodymassindex (BMI in kg / m²) der Patienten \pm Standardabweichung in den einzelnen Kollektiven. Außerdem wird jeweils das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

	alle Patienten	vollendete Patienten	Gruppe L0	Gruppe L1
Größe	170,05 \pm 9,316	169,47 \pm 9,520	175,25 \pm 5,203	164,33 \pm 9,721
Signifikanz			0,015*	
Gewicht	79,378 \pm 17,637	78,525 \pm 18,423	81,925 \pm 23,431	75,125 \pm 12,322
Signifikanz			0,878	
BMI	27,144 \pm 4,899	27,154 \pm 5,148	26,536 \pm 6,542	27,771 \pm 3,621
Signifikanz			0,505	

Tabelle 9: ASA-Risikoklassifizierung

Durchschnittliche ASA-Klasse, in die die Patienten eingestuft wurden \pm Standardabweichung in den einzelnen Kollektiven. Außerdem wird das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Gruppen L0 und L1 im Mann-Whitney-U-Test dargestellt

	alle Patienten	vollendete Patienten	Gruppe L0	Gruppe L1
ASA-Risikoklasse	2,75 \pm 0,444	2,71 \pm 0,470	2,62 \pm 0,518	2,78 \pm 0,441
Signifikanz			0,606	

6.3 Probenverteilung und Präanalytik im Detail

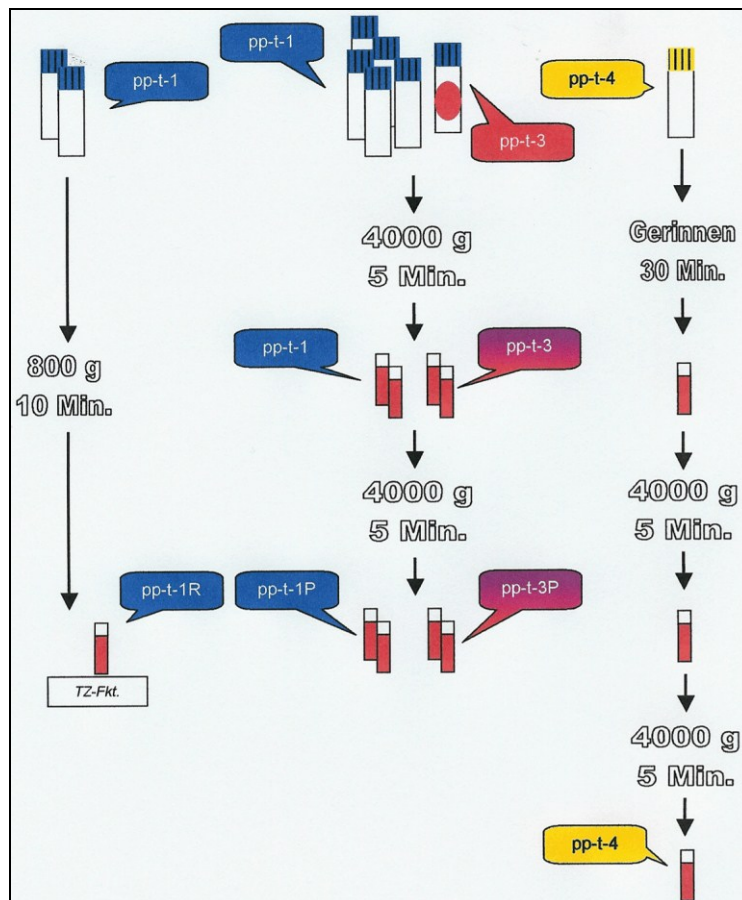


Abb. 13: Ablauf der Zentrifugation

Die Abbildung verdeutlicht, welche Proben in welcher Weise zentrifugiert und umpipettiert wurden und zeigt ihre Beschriftung. Rörchchen mit blauen Deckeln stellen EDTA-Vacutainer, solche mit blauen Deckeln und rotem Aufkleber CTAD- und diejenigen mit gelben Deckeln Serum-Vacutainer dar.

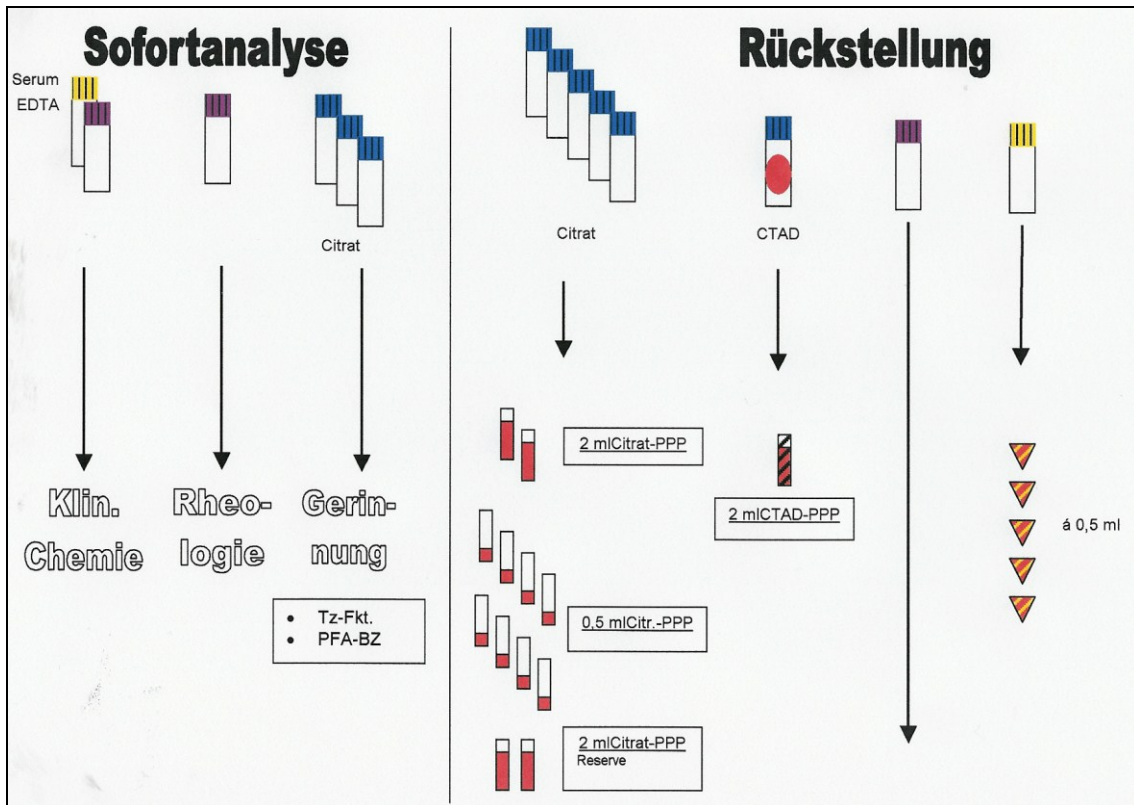


Abb. 14: Aufteilung der Proben

Hier wird gezeigt, welche Proben in welchen Volumina wofür zur Verfügung gestellt wurden. Röhren mit lilafarbenen Deckeln zeigen EDTA-, solche mit blauen Deckeln Citrat-, die mit gelben Deckeln Serum- und blau-bedeckelte mit rotem Aufkleber CTAD-Vacutainer.

6.4 Ergebnisse des Gesamtkollektivs über die Zeit im Detail

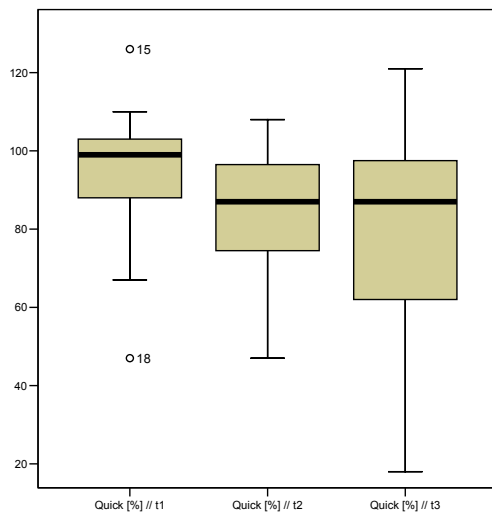


Abb.15: Zeitverlauf Quick

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Thromboplastinzeit nach Quick in Prozent

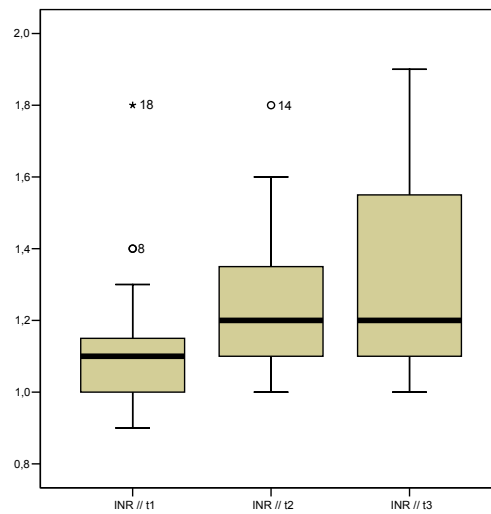


Abb.16: Zeitverlauf INR

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die International Normalized Ratio der Thromboplastinzeit - ein Messwert-Ausreißer liegt ausserhalb der dargestellten Skala

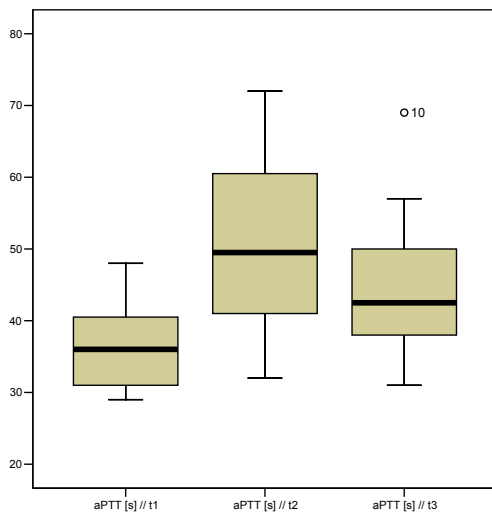


Abb.17: Zeitverlauf aPTT

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die aktivierte partielle Thromboplastinzeit in Sekunden - vier Messwert-Ausreißer liegen außerhalb der dargestellten Skala

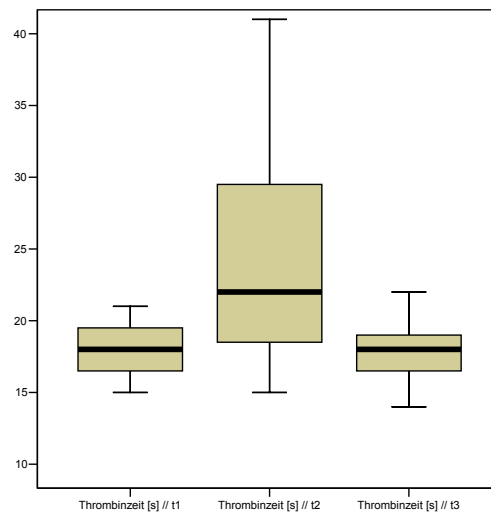


Abb.18: Zeitverlauf Thrombinzeit

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die International Normalized Ratio der Thromboplastinzeit - drei Messwert-Ausreißer liegen außerhalb der dargestellten Skala

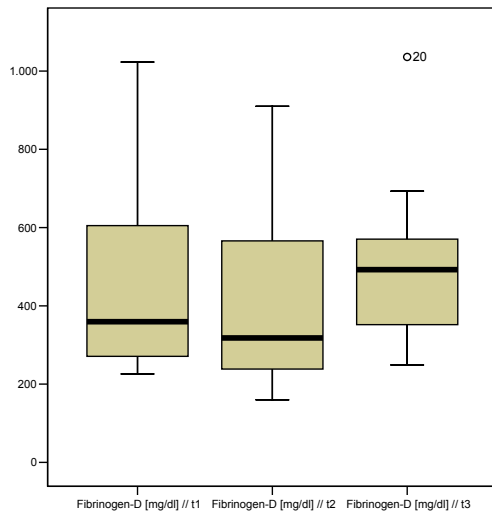


Abb.19: Zeitverlauf Fibrinogen
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe das Fibrinogen in mg / dl

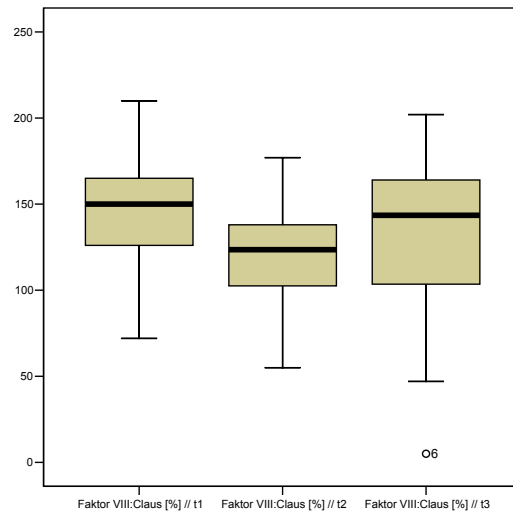


Abb.20: Zeitverlauf Faktor VIII
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Konzentration des Faktor VIII nach Claus in Prozent

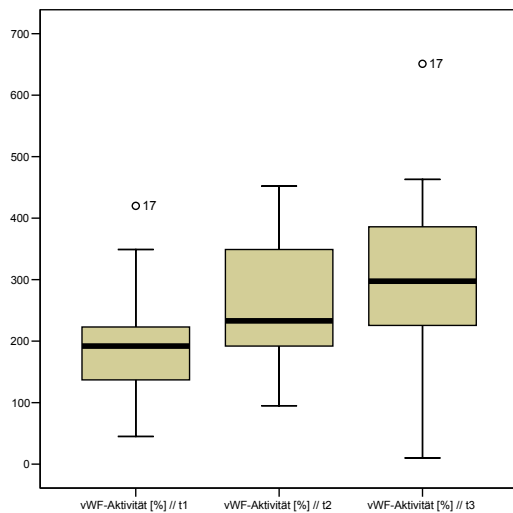


Abb.21: Zeitverlauf vWF-Aktivität
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Aktivität des von-Willebrandt-Faktors in Prozent

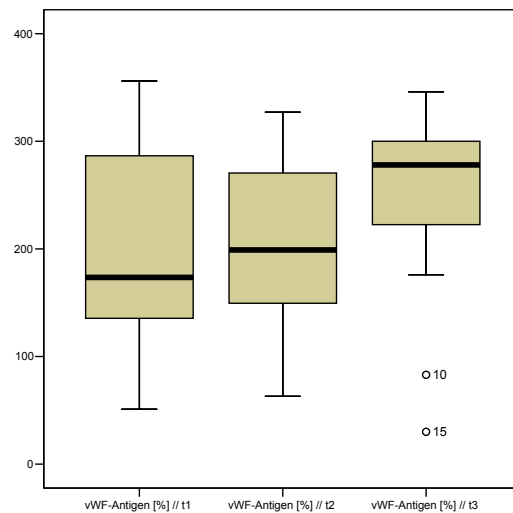


Abb.22: Zeitverlauf vWF-Antigen
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe das von-Willebrandt-Faktor-Antigen in Prozent

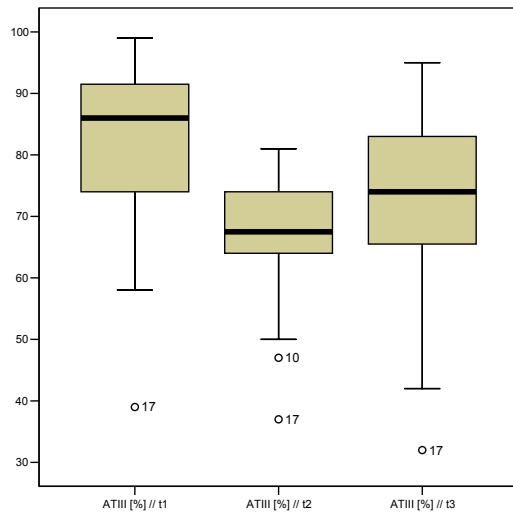


Abb.23: Zeitverlauf AT III
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe das Antithrombin III in Prozent

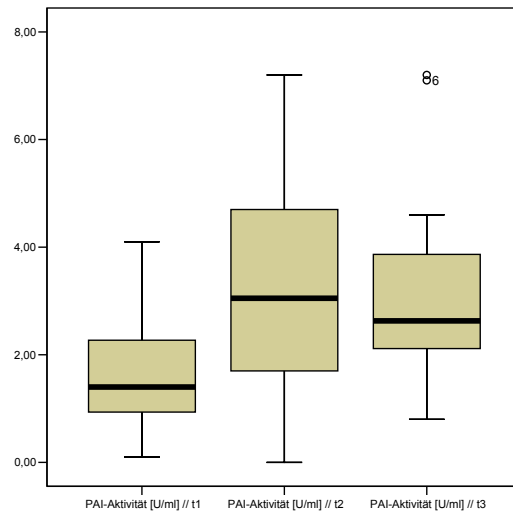


Abb.24: Zeitverlauf PAI-Aktivität
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe die Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Aktivität in U / ml

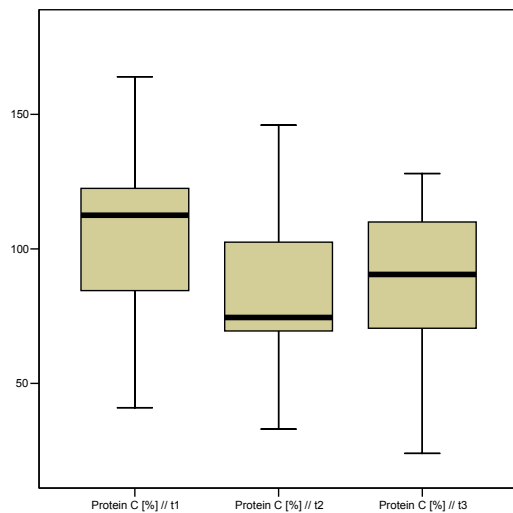


Abb.25: Zeitverlauf Protein C
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe das Protein C in Prozent

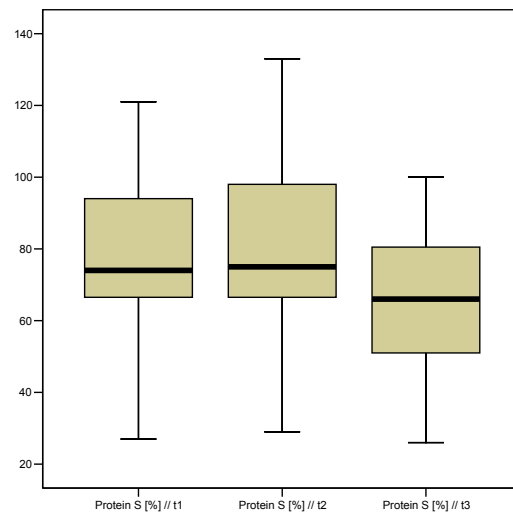


Abb.26: Zeitverlauf Protein S
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe das Protein S in Prozent

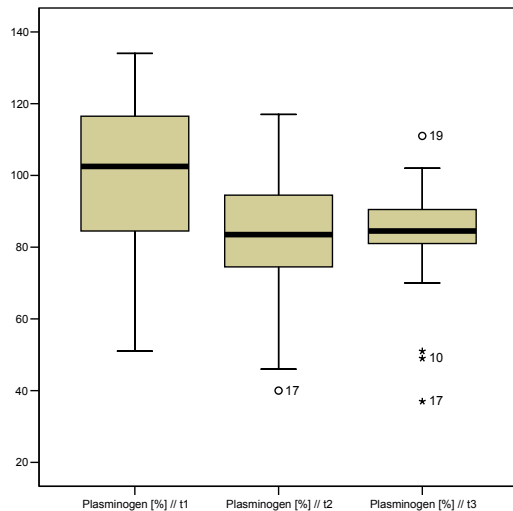


Abb.27: Zeitverlauf Plasminogen

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe das Plasminogen in Prozent

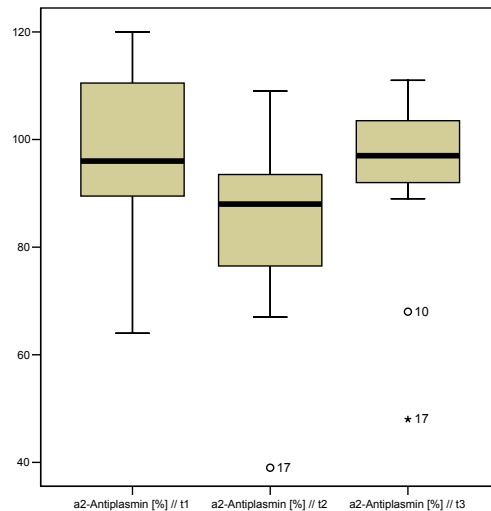


Abb.28: Zeitverlauf α 2-Antiplasmin

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe das α -2-Antiplasmin in Prozent

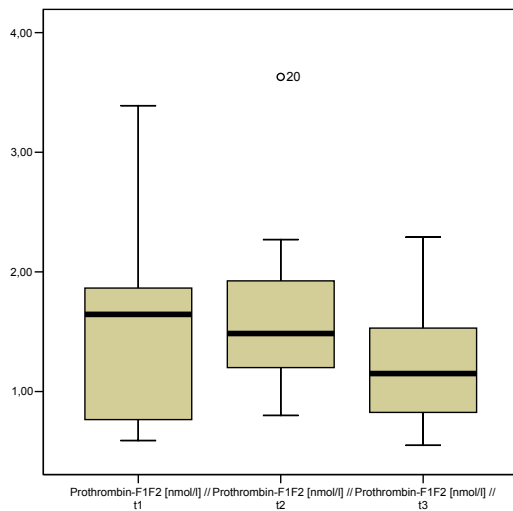


Abb.29: Zeitverlauf F1F2

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe das Prothrombin F1/F2 in nmol / l

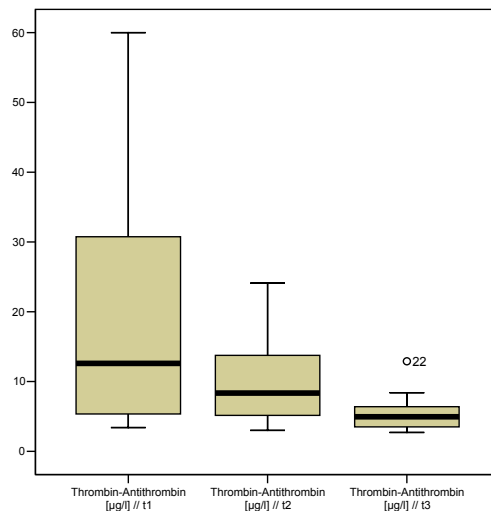


Abb.30: Zeitverlauf TAT

Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe den Thrombin-Antithrombin-Komplex in μ g / l - ein Messwert-Ausreißer liegt außerhalb der dargestellten Skala

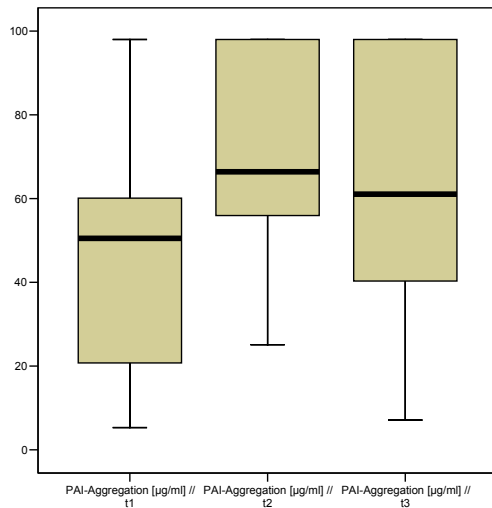


Abb.31: Zeitverlauf PAI-Aggregation
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Aggregation in $\mu\text{g} / \text{ml}$ - ein Messwert-Ausreißer liegt außerhalb der dargestellten Skala

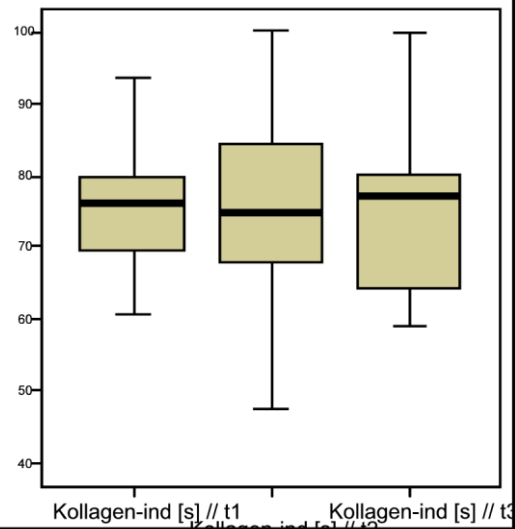


Abb.32: Zeitverlauf Kollagen-induziert
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Aggregationszeit im Kollagen-induzierten Thrombozytenfunktions-Test in Sekunden

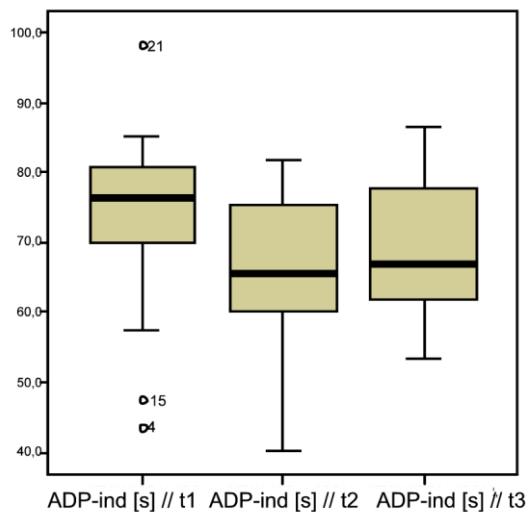


Abb.33: Zeitverlauf ADP-induziert
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Aggregationszeit im ADP-induzierten Thrombozytenfunktions-Test in Sekunden

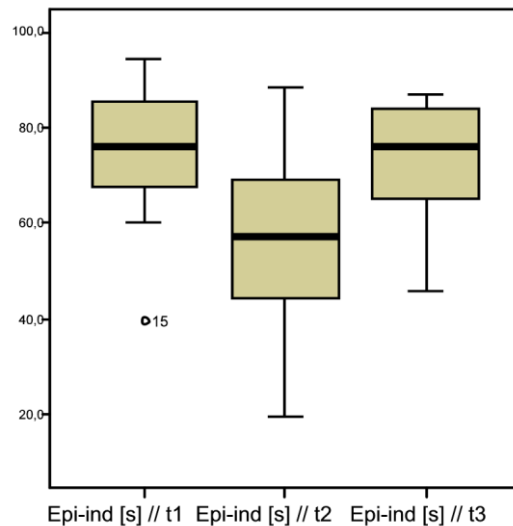


Abb.34: Zeitverlauf Epinephrin-induziert
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamt-Stichprobe die Aggregationszeit im Epinephrin-induzierten Thrombozytenfunktions-Test in Sekunden

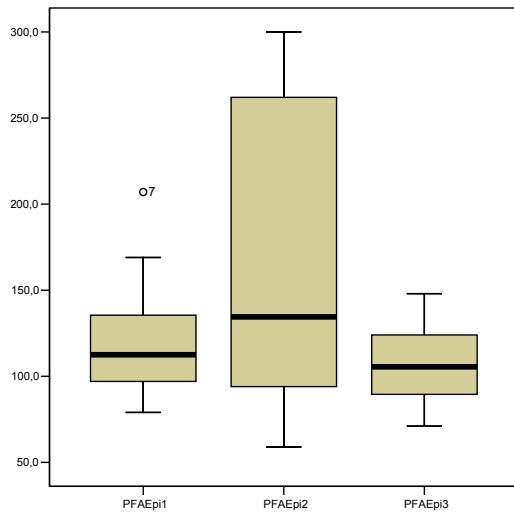


Abb.35: Zeitverlauf Epinephrin-PFA
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe die Epinephrin-induzierte PFA-Blutungszeit in Sekunden

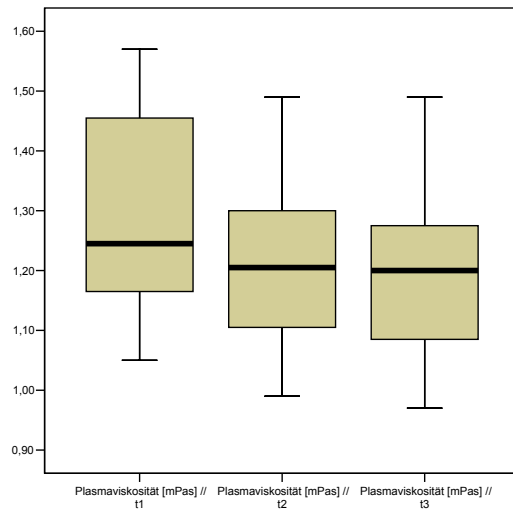


Abb.36: Zeitverlauf Plasmaviskosität
Das Boxplot-Diagramm zeigt im Zeitverlauf zu den Zeitpunkten t_1 , t_2 und t_3 für die Gesamtstichprobe die Plasmaviskosität in mPas

7 Literaturverzeichnis

1. Biscopig J, von Bormann B, Boldt J, Kling D, Hempelmann G:
Plasmaspiegel von Lidocain nach intraoperativer Bolusinjektion und
Infusion bei Herzinsuffizienz.
Notfallmed 1984; 19: 250 - 252
2. Borg T, Modig J:
Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their
inhibition of platelet aggregation.
Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29: 739 - 742
3. Christopherson R, Beattie C, Frank SM, Norris EJ, Meinert CL, Gottlieb
SO, Yates H, Rock P, Parker SD, Perler BA, Williams GM:
Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general
anesthesia for lower extremity vascular surgery.
Anesthesiology 1993; 79: 422 - 434
4. Chu AJ:
Inhibition of endotoxin-induced monocytic procoagulant activity by n-
alcohols and anesthetics.
Comp Biochem Physiol 1991, 99C(3): 451 - 456
5. Collins GJ, Barber JA, Zajtchuk R, Vanek D, Malogne LA:
The effects of operative stress on the coagulation profile.
The American Journal of Surgery 1977; 133: 612 - 616
6. Cooke ED, Bowcock SA, Lloyd MJ, Pilcher MF:
Intravenous lignocaine in prevention of deep venous thrombosis after
elective hip surgery.
Lancet 1977; 2, 797 - 799

7. Donadoni R, Baele G, Devulder J, Rolly G:
Coagulation and fibrinolytic parameters in patients undergoing total hip replacement: influence of the anaesthesia technique.
Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 588 - 592

8. Feinstein MB, Fiekers J, Fraser C :
An analysis of the mechanism of local anesthetic inhibition of platelet aggregation and secretion.
J Pharmacol Exp Ther 1976; 197: 215 - 228

9. Gelman S:
General versus regional anesthesia for peripheral vascular surgery.
Anesthesiology 1993; 79: 415 - 418

10. Giddon DB, Lindhe J:
In vivo quantitation of local anesthetic suppression of leukocyte adherence
Am. J. Path 1972; 68: 327

11. Groeben H, Schwalen A, Irsfeld S, Stieglitz S, Lipfert P, Hopf HB:
Intravenous lidocaine and bupivacaine dose-dependently attenuate bronchial hyperreactivity in awake volunteers.
Anesthesiology 1996; 84: 533 - 539

12. Henny CP, Odoom JA, Ten Cate H, Ten Cate JW, Oosterhoff RJF, Dabhoiwala NF, Sih IL:
Effects of extradural bupivacaine on the haemostatic system.
Br J Anaesth 1986; 58: 301 - 305

13. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Böttiger BW, Bauer H, Dijkgraaf MGW, Durieux ME; Hollmann MW:
Systemic Lidocaine Shortens Length of Hospital Stay After Colorectal Surgery
Annals of Surgery 2007; 246 (2): 192 - 200

14. Hollmann MW, Wieczorek KS, Berger A, Durieux ME:
Local anesthetic inhibition of G protein-coupled receptor signaling by interference with Gαq protein function.
Mol Pharmacol 2001; 59: 294 - 301

15. Hollmann MW, Wieczorek KS, Smart M, Durieux ME:
Epidural anaesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery.
Reg Anesth Pain Med 2001; 26(3): 215 - 222

16. Kaba A, Detroz BJ, Laurent SR, Lamy ML, Joris JL:
Acute rehabilitation program after laparoscopic colectomy using intravenous lidocaine.
Acta chirurgica Belgica 2005; 105 (1): 53 - 58

17. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, Joris JL:
Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy
Anesthesiology 2007 ; 106: 11 - 18

18. Kohrs R, Hoenemann CW, Feirer N, Durieux ME:
Bupivacaine inhibits whole blood coagulation in vitro.
Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 326 - 330

19. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W:
Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery.
Anesth Analg 2004; 98: 1050 - 1055
20. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, Wu CT:
Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery
British Journal of Anaesthesia 2006; 97 (5): 640 - 646
21. Luostarinen V, Evers H, Lytikäinen MT, Scheinin A, Wahlén A:
Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser-induced microvascular injury.
Acta anaesth scand 1981; 25: 9 - 11
22. Modig J, Borg T, Bagge L, Saldeen T:
Role of extradural and of general anaesthesia in fibrinolysis and coagulation after total hip replacement.
Br J Anaesth 1983; 55: 625 - 629
23. Modig J, Borg T, Karlström G, Maripuu E, Sahlstedt B:
Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anaesthesia.
Anesth Analg 1983; 62: 174 - 180
24. Modig J, Malmberg P, Saldeen T:
Comparative Effects of epidural and general anaesthesia on fibrinolysis function, lower limb rheology and thromboembolism after total hip replacement.
Anesthesiology 1980; 53(3): 34

25. Moore DC, Mather LE, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, Balfour RI, Lysons DF, Horton WG:
Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following epidural and intercostal nerve blocks.
Anesthesiology 1976; 45(1): 39 - 45
26. O'Brien JR:
The adhesiveness of native platelets and its prevention.
J Clin Pathol 1961; 14: 140 – 149
27. O'Brien JR:
Platelet aggregation. I. Some effects of the adenosin phosphates thrombin and cocaine upon platelet adhesiveness.
J Clin Pathol 1962; 15: 446 – 452
28. Odoom JA:
Effects of local anaesthetics on coagulation.
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 1995; 37 - 39
29. Odoom JA, Dokrer PWC, Sturk A, Ten Cate JW, Sih IL, Bovill JG:
The influence of epidural analgesia on platelet function and correlation with plasma bupivacaine concentrations.
Eur J Anaesthesiol 1988; 5: 305 - 312
30. Orr JE, Lowe GD, Nimmo WS, Watson R, Forbes CD:
A haemorheological study of lignocaine.
Br J Anaesth 1986; 58, 306 - 309
31. Pecher S, Böttiger BW, Graf B, Hollmann MW:
"Alternative" Effekte von Lokalanästhetika.
Anaesthesist 2004; 53: 316 - 325

32. Simpson PJ, Radford SG, Forster SJ, Cooper GM, Hughes AO:
The fibrinolytic effects of anaesthesia.
Anaesthesia 1982; 37: 3 - 8
33. Stewart GJ:
Neutrophils and deep venous thrombosis.
Haemostasis 1993; 23(supp1): 127 – 140
34. Stewart GJ, Ritchie WGM, Lynch PR:
Venous endothelial damage produced by massive sticking and
emigration of leukocytes
Am. J. Path. 1974; 74: 507
35. Tobias MD, Henry C, Augostides YGT:
Lidocaine and bupivacaine exert differential effects on whole blood
coagulation.
J Clinic Anesth 1999; 11: 52 - 55
36. Tobias MD, Pilla MA, Rogers C, Jobes DR:
Lidocaine inhibits blood coagulation: Implications for epidural blood
patch.
Anesth Analg 1996; 82: 766 - 769
37. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich
AD:
Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and
outcome after major vascular surgery.
Anesth Analg 1991; 73: 696 - 704
38. Wang TL, Qi YQ, Yang BX, Zhao L:
Epidural anesthesia can protect fibrinolytic function after surgery.
Beijing Da Xue Xue Bao 2004; 36 (4): 383 - 389

39. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brink-Johnsen T:
Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients.
Anesthesiology 1987; 66: 729 - 736

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stefan Schüßler
Geburtsdatum: 28.07.1970
Geburtsort: Velbert, NW
Vater: Hans-Jürgen Schüßler, * 16.05.1949
Mutter: Monika Schüßler, * 11.03.1949
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1977 - 1981 Städt. kath. Grundschule, Velbert-Neviges
1981 - 1990 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Velbert
31.05.1990 Abschluss „Allgemeine Hochschulreife“

Dienste

07/1990 - 06/1991 Wehrdienst
Ausbildung zum HF-Schreibfunker,
Helfer im Sanitätsdienst,
ABC-Abwehr und SE-Soldat

Studium

1991 - 1994 Studium „Diplom-Informatik“, Universität Dortmund
Nebenfach „Theoretische Medizin“,
Ruhr-Universität Bochum

1997 - 2005 Studium der „Humanmedizin“,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

2001 - 2003 kontinuierliches Praktikum in der
Klinik für Anästhesiologie mit
durchschnittlich 4 Stunden / Semesterwoche

2001-2003 Famulaturen in der Anästhesie am Universitätsklinikum
Düsseldorf und der Anästhesie-Praxis Posielek, Essen
sowie in der Inneren Medizin am Elisabeth-
Krankenhaus Essen

10/2004 - 09/2005 Praktisches Jahr, Wahlfach Anästhesie, am
Universitätsklinikum Düsseldorf

02.12.2005 Approbation als Arzt

Berufliche Tätigkeit

1986 - 2004	Tätigkeit in der Informatik, auch studienbegleitend
01/2006 - 12/2008	Arzt in der Weiterbildung Anästhesiologie, Klinik für Anästhesiologie - Universitätsklinikum Düsseldorf
27.07.2007	Fachkunde Rettungsdienst
seit 10 / 2007	freiberuflicher Notarzt im städtischen Rettungsdienst in Nebentätigkeit
seit 2008	Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Notärzte in NRW und außerordentliches Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
12 / 2008	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
seit 01/2009	Arzt in der Weiterbildung Anästhesiologie, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen-Rüttenscheid
19.04.2010	Fachkunde Strahlenschutz (Notfalldiagnostik)

Ehrenamtliche Tätigkeit

seit 1992	ehrenamtliche Tätigkeit in der Johanniter-Unfall-Hilfe e.V., Kreisverband Mettmann in Rettungsdienst, Ausbildung, Katastrophenschutz u.a.
10/1992 - 11/1992	Ausbildung zum „Sanitäts-Helfer“
07/1993 - 05/1994	Ausbildung zum „Rettungssanitäter“
12/1994	Ausbildung zum „Ausbilder für Erste-Hilfe“
12/1997	Ausbildung zum „Fachausbilder für Erste-Hilfe, Sanitätsdienst und Rettungsdienst“
seit 05/2006	Kreisarzt der Johanniter im Kreisverband Mettmann
seit 01/2009	Schöffe am Amtsgericht Essen

9. Danksagung

Großer Dank gebührt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Peter Lipfert. Mit unendlicher Geduld und großer Sachkunde hat er mich in die Realität der klinischen Forschung eingeführt, motiviert und geleitet. Er ist für mich zum Vorbild als Wissenschaftler, Arzt, Vorgesetzter und Mensch geworden.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Rainer Zotz, der mit unerschöpflichem Fachwissen und hilfreichen Ideen die Studie begleitet hat.

Den Herren Prof. em. Dr. med. Jörg Tarnow, Prof. Dr. med. Rüdiger E. Scharf und Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Sandmann danke ich für die Möglichkeiten zur und die Freiheiten bei der Umsetzung der Arbeit.

Darüber hinaus hat eine Vielzahl wertvoller Kollegen zum Gelingen der Studie beigetragen. Ich danke Herrn Dr. Christian Flesche für die Anregung zu dieser Doktorarbeit und Herrn PD Dr. med. Matthias Hartmann, Herrn Dr. med. Martin Jetzek-Zader sowie Herrn Dr. med. Erik Michael für die Unterstützung bei der klinischen Durchführung und Laboranalytik. Enormen Einsatz und Hilfsbereitschaft zeigten Frau Marga Düchting und Frau Elisabeth Kirchhoff mit ihren Mitarbeitern.

Der Ansporn und die Unterstützung von Matthias Mikysek, Oliver Sprinke und Dirk Habenicht haben mir den erfolgreichen Abschluss des Medizinstudiums und somit auch diese Dissertation erst möglich gemacht.

Insbesondere aber danke ich meiner Familie, allen voran meinen Eltern und meiner Frau für ihre allgegenwärtige Hilfe und den sicheren Rückhalt.

Außerdem danke ich den vielen Menschen, die hier nicht namentlich genannt wurden, deren Beitrag aber nicht minder wertvoll war.