

ANESTESIA EPIDURALE CON MEDETOMIDINA ASSOCIATA AD ANESTESIA ENDOVENOSA CON PROPOFOL NEL CANE
EPIDURAL MEDETOMIDINE ANAESTHESIA IN DOGS UNDERGOING GENERAL ANAESTHESIA WITH PROPOFOL

Bufalari A., Bellezza E., Di Meo A. Valia Liotta V.

Istituto di Patologia Speciale e Clinica Chirurgica Veterinaria, Università degli Studi di Perugia

Parole chiave: cane, propofol, medetomidina, anestesia epidurale

Key words: dog, propofol, medetomidine, epidural anaesthesia

SUMMARY

Cardiopulmonary responses and analgesic effects were evaluated in six dogs undergoing ambulatory surgery. Each dog was administered the following treatment: epidural medetomidine (10 µg/kg) twenty minutes before propofol induction and maintenance of anaesthesia. Heart rate, non-invasive arterial blood pressures (systolic, diastolic, mean), respiratory rate, End-Tidal CO₂ and oxygen saturation, were measured before medetomidine injection at 5, 10 and 15 minutes post-epidural injection and at 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 40 and 55 minutes after propofol induction. Propofol infusion lasted between 25-30 minutes in all dogs. The duration of anaesthesia, analgesia and recovery times were recorded. All dogs showed a significant decrease in heart rate. The main cardiopulmonary parameters remained close to baseline during the anaesthetic procedure. Epidural medetomidine can provide good analgesia, while propofol can induce a safe and stable level of anaesthesia.

INTRODUZIONE

Le moderne tecniche di anestesia generale consentono di ottenere dei buoni livelli di ipnosi, analgesia, miorelasciamento e protezione neurovegetativa, tuttavia risultano a volte incomplete poichè, non bloccando la trasmissione centripeta dello stimolo algogeno, non realizzano una completa protezione dallo stress chirurgico^{1,2}. Per evitare

ciò, è necessario approfondire l'anestesia con possibile rischio per la sicurezza del paziente durante e dopo l'anestesia. L'anestesia epidurale, a seconda del farmaco anestetico impiegato, interferisce in misura inferiore dell'anestesia generale sul metabolismo, sulla funzione respiratoria e cardiocircolatoria con evidenti vantaggi quali: abolizione distrettuale del tono simpatico, riduzione, senza abolizione delle risposte endocrine allo stress chirurgico, possibilità di prolungare l'analgesia nel periodo postoperatorio e maggiore precocità del recupero funzionale dopo l'intervento chirurgico¹. L'anestesia combinata non consiste nella sovrapposizione di due procedure anestetiche, ma nel beneficiare dell'azione sinergica derivante dall'associazione dell'anestesia epidurale e di quella generale. Essa, infatti, risulta particolarmente efficace con l'impiego di nuovi anestetici endovenosi tra i quali il propofol, che, per le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, consente l'induzione e il mantenimento di un'anestesia sicura e di breve durata, con rapido e completo risveglio¹. La medetomidina è un agonista α_2 -adrenergico ad azione diretta sul SNC e SNP con spiccate proprietà sedative ed analgesiche, che sono state studiate nel cane, nel gatto, e nel ratto anche previa inoculazione epidurale ed intratecale^{3,4}.

La coesistenza del blocco epidurale e dell'anestesia generale determina una serie di importanti conseguenze per l'equilibrio emodinamico. Il paziente sottoposto a blocco epidurale con medetomidina potrebbe presentare i vantaggi tipici degli α_2 -adrenocettori agonisti (sedazione ed analgesia) e blocco totale afferente a cui consegue analgesia regionale con una riduzione degli effetti emodinamici (bradicardia, ipertensione e successiva ipotensione), mentre l'impiego dell'anestesia generale, in considerazione dell'ipnosi e del miorelasciamento indotti, consentirebbe di eseguire diverse manipolazioni sul paziente che risulterebbero, altrimenti, particolarmente stressanti.

Lo scopo di questo studio, quindi, consiste nella valutazione degli effetti analgesici e delle risposte cardiorespiratorie dell'anestesia combinata ottenuta impiegando la medetomidina per via epidurale lombosacrale (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e il propofol per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale.

MATERIALI E METODI

Per il protocollo di ricerca sono stati utilizzati sei cani meticci, di sesso maschile, di età compresa tra i 18 e i 36 mesi e con un peso corporeo medio di 18.4 ± 1.5 kg, sottoposti ad anestesia generale per la terapia chirurgica di ferite da morso a carico del treno

posteriore.

L'anestesia epidurale lombosacrale è stata eseguita attraverso l'inoculazione di medetomidina (10 µg/kg) diluita in 1ml di soluzione fisiologica, la quale è servita per controllare il volume totale d'iniezione. L'area cutanea al disopra dello spazio lombosacrale è stata preparata *more solito* ed il soggetto è stato posizionato in stazione quadrupedale con gli arti posteriori inclinati in senso craniale. L'iniezione è stata effettuata nello spazio lombosacrale (L7-S1), con l'impiego di aghi di calibro diverso (20-22 G) e di lunghezza variabile (3-4 cm) a seconda della mole dei soggetti. Per evitare fenomeni secondari quali vomito e convulsioni, l'inoculazione è stata eseguita in 10-15 secondi. L'induzione dell'anestesia generale con propofol è stata effettuata circa 20 minuti dopo l'iniezione epidurale. In tutti i soggetti, l'intubazione orotracheale è stata eseguita non appena raggiunto un sufficiente grado di rilasciamento dei muscoli masseteri e della muscolatura laringo-tracheale. E' stato ritenuto opportuno per il benessere dell'animale somministrare ossigeno al 100 % solo se i valori di SpO₂ fossero scesi al di sotto del 90 %.

Il mantenimento dell'anestesia per un periodo compreso tra 25 e 30 minuti, è stato effettuato attraverso l'infusione continua di propofol (EV) mediante una pompa a siringa a controllo elettronico (mod. Perfusor Compact, B/Braun), adattando i dosaggi alle risposte anestetiche osservate. L'impiego di una centralina di monitoraggio (mod. Gabriel, Spegas Ind.) ha consentito il rilievo dei seguenti parametri cardiorespiratori: ECG, frequenza cardiaca (FC), pressione arteriosa sistemica non invasiva [sistolica (PAS), diastolica (PAD) e media PAM)], frequenza respiratoria (FR), anidride carbonica di fine espirazione (ETCO₂) percentuale di emoglobina legata ad ossigeno (SpO₂) e temperatura corporea. Il manicotto per il rilevamento della pressione non invasiva è stato posizionato a livello della regione metatarsale al disopra dell'omonima arteria; la sonda per la capnometria è stata collegata al tubo endotracheale durante l'anestesia e alla maschera facciale nelle fasi in cui gli animali erano svegli; la sonda del polso-ossimetro è stata posizionata sul labbro superiore. Tutti i dati sono stati raccolti prima dell'anestesia epidurale (basale), 5-10-15 minuti dopo l'anestesia epidurale (Epid), 2 e 5 minuti dopo l'induzione con propofol (Ind) e, in seguito, ad intervalli di 5 minuti fino a quando è stato possibile monitorare i parametri.

La profondità dell'anestesia e il grado di analgesia, sono state valutate secondo i tradizionali segni clinici dell'anestesia ponendo particolare attenzione ai riflessi

palpebrale (P) e anale (A) e all'entità dei movimenti degli arti posteriori (AP) e della coda (C) in seguito a stimolazione algica evocata dalle manualità chirurgiche o dal pizzicamento delle aree esaminate. In base all'entità delle risposte, è stata adottata una scala di valutazione della profondità dell'anestesia-analgesia: risposta assente (0), debole (0,5), modesta (1), moderata (2), normale (3) ed esagerata (4). Il ritorno delle normali risposte riflesse è stato considerato come fine dell'anestesia, il sollevamento della testa come prima fase del risveglio, il decubito sternale come seconda fase del risveglio e la stazione quadrupedale come fase terminale del risveglio o risveglio completo.

L'analisi statistica è stata effettuata impiegando nella prima fase l'analisi della varianza (ANOVA) a due vie. In presenza di differenze significative è stato impiegato il Dunnett test per valutare la significatività tra i valori al tempo basale e i valori ai tempi successivi. Tutti i risultati sono stati espressi come valori medi \pm DS e le differenze sono state considerate significative per valori di $P < 0,05$.

RISULTATI

In seguito alla somministrazione di medetomidina epidurale, è stato osservato un effetto analgesico progressivo con iniziale perdita della sensibilità dolorifica a partire dalla coda, regione perineale, estremità prossimale e distale dell'arto pelvico, in un tempo compreso tra 5 e 15 minuti (Tabella 1). Alcune risposte riflesse sono state totalmente abolite dalla somministrazione di propofol, mentre al termine dell'anestesia si sono gradualmente ripresentate per ritornare normali circa 70 minuti dopo l'inoculazione epidurale (Tabella 1). Prima di ricevere il bolo di propofol, l'effetto sedativo è risultato evidente in 5 dei 6 cani, infatti 2 animali hanno presentato decubito laterale, 3 cani hanno manifestato decubito sternale e un soggetto è rimasto in stazione quadrupedale. Alla ripresa della stazione quadrupedale ($71':58'' \pm 10':08''$) i cani non hanno presentato segni di sedazione e sono apparsi vigili, curiosi e privi di deficit psicomotori.

Nel nostro studio, l'induzione con propofol è stata effettuata ad un dosaggio medio di $2,4 \pm 1,3$ mg/kg, mentre il mantenimento dell'anestesia è stato realizzato con un dosaggio pari a $0,05 \pm 0,03$ mg/kg/min (Tabella 2).

In tutti i soggetti l'induzione dell'anestesia con propofol è stata rapida ed efficace senza fenomeni eccitatori quali ipertono muscolare, mioclonie o movimenti involontari. Anche il risveglio dall'anestesia è risultato privo di complicazioni e particolarmente

rapido ($7':43'' \pm 2':19''$ dalla fine dell'infusione di propofol). La durata dell'anestesia e delle fasi del risveglio è riportata in Tabella 3.

In tutti gli animali, l'assorbimento sistemico della medetomidina ha influenzato l'attività cardiocircolatoria provocando una significativa bradicardia e lieve, ma non significativo, incremento della pressione arteriosa sistolica e diastolica. Tali fenomeni sono stati osservati nei 15 minuti seguenti all'iniezione epidurale. In seguito all'induzione dell'anestesia generale con propofol i valori delle pressioni arteriose si sono riportati entro valori prossimi a quelli basali, mentre l'effetto bradicardico è perdurato fin dopo il risveglio degli animali (Tabella 4). I valori di frequenza respiratoria, la saturazione dell'ossigeno e la CO₂ espirata, non hanno presentato variazioni significative rispetto ai valori basali (Tabella 4). Nessun soggetto ha richiesto la somministrazione di ossigeno al 100 %, in quanto, durante le procedure anestetiche, i valori di SpO₂ sono rimasti superiori al 90 %.

DISCUSSIONE

Induzione e mantenimento dell'anestesia

La medetomidina influenza in modo significativo la dose d'induzione e di mantenimento dell'anestesia con propofol, a causa degli effetti depressivi esercitati sul SNC. Pertanto, l'impiego di elevate dosi di anestetico generale, può determinare una grave depressione centrale con ripercussioni a carico delle funzioni cardiorespiratorie. In questo studio, per il mantenimento dell'anestesia sono stati necessari dosaggi di propofol inferiori rispetto a quanto riportato in letteratura^{5,6} a tutto vantaggio della stabilità dell'anestesia e della sicurezza per il paziente.

Durante la fase d'induzione, il tempo di latenza del propofol in tutti i cani è risultato particolarmente prolungato (circa 45 secondi), presumibilmente per il rallentamento del flusso ematico cerebrale⁷ e per le variazioni emodinamiche periferiche indotte dalla medetomidina. Il ritardo nella comparsa degli effetti indotti dall'anestetico generale deve essere sempre considerato quando si impiegano gli α_2 -agonisti al fine di non incorrere in erronei sovradosaggi.

In tutti i cani, l'intubazione orotracheale è stata eseguita senza difficoltà, ad eccezione di un soggetto che ha presentato, dopo la somministrazione di propofol, un grado di

anestesia ritenuto insufficiente per una corretta intubazione, per cui è stato necessario somministrare una dose supplementare di propofol.

Effetto analgesico

Diversi studi hanno dimostrato che gli agonisti α_2 -adrenergici, inoculati nello spazio epidurale, possiedono un'attività antinocicettiva particolarmente significativa nel caso della medetomidina (10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)⁸. Altri autori hanno dimostrato che la somministrazione intratecale di medetomidina nel ratto ha determinato un effetto analgesico maggiore di quello ottenuto in seguito alla somministrazione per via sistemica⁹. Bisogna inoltre ricordare che l'azione sedativa indotta dalla medetomidina ha una certa influenza sulla risposta allo stimolo dolorifico in quanto diminuisce la percezione nocicettiva a livello corticale ed altera la trasmissione dello stimolo dolorifico in sede midollare.

Il volume totale dell'iniezione epidurale può influire sull'effetto analgesico prodotto. Se, infatti, si aumenta il volume del diluente si ha una minore concentrazione dell'agente anestetico e quindi una riduzione del gradiente di diffusione del farmaco attraverso la dura madre a cui può conseguire un ritardo nell'insorgenza d'azione, accompagnato da una maggiore estensione dell'area anestetizzata e da una maggiore durata dell'effetto analgesico. Tale risultato è probabilmente dovuto al fatto che l'estensione della superficie di dura madre esposta all'azione del farmaco influisce sull'effetto analgesico più della concentrazione¹⁰. In questo studio, è stato impiegato un volume totale pari a 1 ml, al fine di concentrare l'effetto analgesico a carico del treno posteriore. Nonostante il basso dosaggio di impiego (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), gli effetti analgesici riscontrati dopo la somministrazione epidurale di medetomidina sono risultati soddisfacenti in considerazione della riduzione della sensibilità dolorifica. L'assorbimento sistemico secondario della medetomidina, testimoniato dalla comparsa di segni di sedazione, potrebbe, inoltre, determinare una modica azione analgesica anche nei distretti non direttamente interessati dal blocco epidurale. Il propofol non possiede effetti analgesici, ma la depressione del SNC conseguente alla sua somministrazione ha incrementato in modo significativo l'azione antinocicettiva, senza peraltro influire sugli effetti cardiocircolatori prodotti dall' α_2 -agonista. Nel gatto, è stato dimostrato che l'impiego di anestetici in grado di interagire con il neurotrasmettitore inibitore GABA, consente di

deprimere la soglia di recettività delle corna dorsali del midollo spinale in presenza di stimoli algici¹¹.

Effetti cardiovascolari

La rapida comparsa degli effetti cardiovascolari indica che la medetomidina, composto ad elevata lipofilia, diffonde rapidamente dallo spazio epidurale al circolo sistemico, svolgendo la sua azione sia a livello centrale che periferico. Gli effetti cardiovascolari possono essere completamente antagonizzati attraverso la somministrazione dell'atipamezolo, uno specifico antagonista della medetomidina⁸.

In questo studio, in seguito alla somministrazione epidurale di medetomidina, le pressioni arteriose sistolica e diastolica sono leggermente aumentate, mentre la somministrazione di propofol ha riportato i valori pressori entro valori prossimi a quelli basali. Per tale motivo le differenze rispetto al valore basale non sono risultate significative. Questa mediazione è attribuita all'azione del propofol, che provoca una riduzione della pressione arteriosa sistemica, per vasodilatazione periferica¹², riduzione della gittata cardiaca¹³ o diminuzione del volume di precarico¹⁴.

Effetti respiratori

A conferma di quanto riportato da altri autori¹⁵, nel nostro studio, la somministrazione epidurale di medetomidina non ha determinato variazioni significative a carico della funzione respiratoria rispetto al tempo basale.

La dose e la velocità di somministrazione del propofol sono aspetti che rivestono particolare importanza in quanto, se questo viene iniettato troppo rapidamente, può causare diversi effetti collaterali quali: apnea, vomito, scialorrea e fenomeni di tipo eccitatorio¹⁶. In questo studio, l'induzione con propofol è stata effettuata somministrando metà della dose calcolata in 10-15 secondi, e la restante parte in circa 40 secondi, fino al raggiungimento dell'effetto desiderato. La depressione respiratoria che può verificarsi in seguito all'infusione di propofol, è da attribuire all'inibizione indotta a carico dei centri respiratori del SNC e/o alla riduzione della risposta dei chemocettori carotidei all'ipossia e all'ipercapnia¹⁷. Ciò determina una riduzione del volume tidale con successivo innalzamento della CO₂ e diminuzione dei livelli di SpO₂. In questo protocollo, l'impiego dell'anestesia epidurale associata a quella generale ha favorito la riduzione dei dosaggi di propofol soprattutto nel mantenimento

rispetto a quanto riportato in bibliografia,^{5,18} favorendo una risposta ventilatoria ottimale e scevra di pericolose conseguenze per il paziente.

CONCLUSIONI

La somministrazione epidurale di medetomidina, nonostante il basso dosaggio utilizzato (10 µg/kg), ha consentito di ottenere un buon effetto analgesico a carico del treno posteriore ed un evidente effetto sedativo. L'impiego del propofol per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia, ha incrementato l'azione antinocicettiva della medetomidina fornendo un adeguato livello di ipnosi e miorilasciamento anche a dosaggi particolarmente bassi, senza influire, quindi, in modo significativo sulle funzioni cardiorespiratorie. In base a tali considerazioni, riteniamo che l'anestesia combinata può risultare particolarmente vantaggiosa per la possibilità di ottenere un elevato grado di analgesia regionale unitamente ad un'anestesia generale stabile e sicura.

BIBLIOGRAFIA

1. Lo Presti C, Vitalone V, Fusco G, Assisi P: Anestesia endovenosa con propofol in perfusione associato ad anestesia locoregionale rachidea. *Minerva Anestesiol.* 59: 179-85, 1993.
2. Bellezza E, Di Meo A, Moriconi F, Diverio S, Canali C, Boiti C. Variazioni endocrine-metaboliche in relazione al tipo di anestesia in cani sottoposti ad intervento. *SISVet XLIII*, 2063-2067, 1989
3. Fisher B, Zornow MH, Yaksh TL, et al.: Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. *Eur J Pharmacol* 192:221-225, 1991.
4. Sabbe MB, Penning JP, Yaksh TL: Antinociception and CO₂ response following spinal and systemic dexmedetomidine in dogs. *Anesthesiology* 73 A: 1269, 1991
5. Vainio O. Propofol infusion anaesthesia in dogs premedicated with medetomidine. *Journal of Veterinary anaesthesia* 18:35-37, 1991.
6. Bufalari A, Short CE, Nilsson LE, Giannoni C: The Comparative Responses to Neurologically-Equivalent Propofol Anesthetic Combinations in the Dog. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 22, 19-24, 1995
7. Short CE. Alpha2-agents in animals-Sedation, analgesia and anaesthesia, 1st ed. *Veterinary Practice Publishing Company*, Santa Barbara, California, 1992.

8. Vesal N, Cribb P, Frketic M. Postoperative analgesic and cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidina administered epidurally: a comparative clinical study. *Veterinary Surgery* 25:361-369, 1996.
9. Branson KR, KO JCH, Tranquilli, Benson J, Thurmon JC. Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 16:369-372, 1992
10. Duke T, Komulainen A, Remedyios A, Cribb P: The analgesic effect of administering Fentanyl or Medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. *Vet Surg* 23: 143-148, 1994.
11. Uchida H, Kishikawa K, Collins JG: Effecte of propofol on spinal dorsal horn neurons, Comparison with lack of ketamine effects. *Anesthesiology* 83: 1312-22, 1995.
12. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Hemodynamic changes during anesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 60:3-9, 1988..
13. Coates DP, Monk CR, Prys-Robert SC, Turtle M. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 66:64-70, 1987.
14. Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, Aber V, Royston D. Acute ventilatory changes during i.v. induction of anesthesia with thiopentone or propofol in man studies using inductance plethysmography. *Br J Anaesth* 59:1098-1102, 1987.
15. Bloor BC, Abdul-Rasool I, Temp J et al.: The effects of medetomidine on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand* 85: 65-70, 1989.
16. Smith JA, Gaynor JA, Bednarski RM, Muir WW. Adverse effects of administration of propofol with various preanaesthetic regimens in dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202: 1111-1115, 1993.
17. Ponte J, Sadler CL. Effect of thiopentone-etomidate and propofol on carotid body chemoreceptor activity in the rabbit and the cat. *Br J Anaesth* 62:41-45, 1989.
18. Bufalari A: Plain propofol-associated anesthesia in dogs: cardiovascular, pulmonary and neurologic effects. Faculty of Vet Med Univesity of Helsinki, 1998.

Tabella 1: Risposte alla stimolazione algica durante l'anestesia. A-ano; C-coda; AP-arti posteriori; Pal-palpebra

	5' Epid	10' Epid	15' Epid	2' Ind	5' Ind	10' Ind	15' Ind	20' Ind	25' Ind	30' Ind	35' Ind	40' Ind	55' Ind
A	0,9±1	0,8±0,9	0,7±0,5	0,3±0,4	0,4±0,5	0,5±0,5	0,8±0,4	0,9±0,7	0,8±0,8	0,8±0,8	0,9±0,7	1,6±1,1	2,5±1
C	0,6±1,2	0,6±0,9	0,3±0,8	0±0	0,0±0	0,1±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0,2±0,4	0,2±0,4	2,3±1
AP	0,6±1,2	0,6±0,9	0,3±0,9	0±0	0±0	0,1±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0,2±0,4	0,2±0,4	2,3±1
Pal	-	-	-	0,8±1	0,6±0,8	0,6±0,8	0,7±1,1	0,4±0,5	0,3±0,4	0,4±0,5	0,3±0,4	3±0	3±0

Tabella 2: Dosi di induzione e mantenimento del propofol

	Induzione mg/kg	Mantenimento mg/kg/min
Media	2,41	0,05
Deviazione Standard	1,31	0,03

Tabella 3: Tempo di anestesia e fasi di risveglio dalla fine della somministrazione di propofol

	Anestesia	Estubazione	Testa alta	Sternale	Risveglio
Media	0:07:43	0:08:48	0:19:12	0:19:47	0:21:58
Deviazione Standard	0:02:19	0:05:19	0:10:23	0:10:26	0:10:08

Tabella 4: Risposte cardiopolmonari all'anestesia combinata. *Dato statisticamente significativo (P<0,05) rispetto al valore basale

	BASALE	5' Epi	10' Epi	15' Epi	2' Ind	5' Ind	10' Ind	15' Ind	20' Ind	25' Ind	30' Ind	35' Ind	40' Ind	55' Ind
FC	81,8 ± 14,7	78 ± 27,9	57 ± 6,7*	53,5 ± 10,5*	48,2 ± 18,9*	47,3 ± 15,6*	44,7 ± 11,8*	39,5 ± 12,1*	43,3 ± 10,1*	42,2 ± 9,8*	43,2 ± 10*	44 ± 9*	44,8 ± 8,3*	39 ± 0*
FR	13,2 ± 3,1	13,3 ± 2,2	10,8 ± 2,3	11,8 ± 2,8	14,5 ± 7,7	9,7 ± 3,8	12,2 ± 3	11,0 ± 3,3	11,8 ± 3,1	11,0 ± 3,5	9,8 ± 2,8	11,7 ± 2,4	10,0 ± 2,6	12 ± 4,6
SpO₂	95,8 ± 2,9	94,2 ± 3,6	92 ± 1,7*	91,5 ± 3*	93,2 ± 1,3	92,2 ± 2,3*	93,7 ± 2,1	93,7 ± 2,4	94,5 ± 1,7	94,2 ± 1,9	94,2 ± 2,6	93,8 ± 2,9	93,2 ± 3,5	92,5 ± 2,1
CO₂	45,8 ± 5,1	46 ± 2,6	45,3 ± 3,8	42,3 ± 7,5	44,8 ± 9,7	47,2 ± 5,7	46,2 ± 5,6	45,8 ± 4,2	45,2 ± 4,1	45,2 ± 3,8	42,7 ± 4	43,3 ± 3,6	44,5 ± 2	45,5 ± 2,1
PAS	141,5 ± 19,6	145,8 ± 37,3	156,5 ± 13,4	151,8 ± 12,2	144,5 ± 1,7	152,0 ± 11,7	150,2 ± 9,4	150,2 ± 11,1	141,8 ± 12,7	144 ± 12,5	129,7 ± 28	137,4 ± 4,6	136,4 ± 27	121 ± 11,1
PAM	109,8 ± 14,2	102,6 ± 18,5	106 ± 10,2	104,8 ± 15,3	117,8 ± 4	111,6 ± 4	104,2 ± 8,9	104,8 ± 8,6	98,6 ± 8,1	99,0 ± 9,8	93,2 ± 7,7*	95,8 ± 4	92 ± 3,3	71 ± 22,6*
PAD	77,8 ± 9,4	77 ± 10	87,5 ± 8,1	82 ± 7,1	92,3 ± 22,2	87,8 ± 8,1	79,2 ± 8	75,4 ± 11,2	73,8 ± 13,6	80,8 ± 10,9	69,7 ± 6,9	70,4 ± 10,2	75,8 ± 13,3	94 ± 0