

Klinische Anwendung und Toxizität von Lokalanästhetika

Zusammenfassung

Lokalanästhetika sind aus der klinischen Praxis nicht mehr wegzudenken. Unabhängig von ihren physikochemischen Eigenschaften und ihrer chemischen Struktur blockieren sämtliche Lokalanästhetika spannungsgesteuerte Natriumkanäle (Na⁺-Kanäle) und verhindern so die Erregungsleitung in peripheren Nerven. Darüber hinaus sind die Substanzen durch eine Vielzahl weiterer Wirkungen auf (sub-)zellulärer Ebene charakterisiert. Trotz der Entwicklung von Lokalanästhetika mit deutlich geringerem toxischem Potenzial ist die systemische Intoxikation nach wie vor lebensbedrohlich. Diese entsteht durch eine unselektive Blockade neuronaler und kardialer Na⁺-Kanäle bei exzessiver systemischer Akkumulation und äußert sich klinisch in einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems sowie des kardiovaskulären Systems. Die klinische Bedeutung lokaler gewebetoxischer Erscheinungen wird kontrovers diskutiert, zumal diese in vielen Fällen inapparent verlaufen.

Summary

Local anaesthetics are widely used in contemporary clinical practice. Regardless of their specific physicochemical properties and chemical structures, all local anaesthetic agents block neuronal voltage-gated sodium channels, suppressing conduction in peripheral nerves. Furthermore, these agents are characterised by numerous (sub-)cellular effects. Despite the fact that local anaes-

Clinical use and toxicity of local anaesthetics

W. Zink · M. Ulrich



www.ai-online.info

► **Zitierweise:** Zink W, Ulrich M: Klinische Anwendung und Toxizität von Lokalanästhetika. Anästh Intensivmed 2018;59:716-728. DOI: 10.19224/ai2018.716

thetics with markedly decreased toxic potential have been developed, systemic intoxication still may be life-threatening. Amongst other things, this severe complication is the result of an unselective block of neuronal and cardiac sodium channels following excessive systemic accumulation, impairing central nervous and cardiac function. In contrast, the clinical impact of local anaesthetic tissue toxicity is controversial, as in many cases there is a lack of clinical symptoms.

Historische Aspekte

Bereits kurze Zeit nach der ersten erfolgreichen Lokalanästhesie durch den Wiener Augenarzt Karl Koller im Jahr 1884 wurde klar, dass es sich bei dem von ihm verwendeten Kokain nicht um ein ideales Lokalanästhetikum handelte, denn immer häufiger wurde über schwere und teils letale Komplikationen berichtet, die rasch die Hoffnung trübten, ein alternatives Anästhesieverfahren zur damals üblichen Äthernarkose etablieren zu können. Toxische Zwischenfälle bei Lokalanästhesien waren daher von Beginn an wichtige Impulsgeber für die Entwicklung neuer Substanzen [1,2]. Nach Aufklärung der chemischen Struktur des Kokains wurde versucht, die Toxizität durch Modifikation der Molekülstruktur zu verringern, was schließlich im Jahr 1905 mit der Synthese des Aminoester-Lokalanästhetikums Procain gelang, das noch heute als Referenzsubstanz für die lokalanästhetische Potenz dient. Ein weiterer Meilenstein war im Jahr 1943

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Schlüsselwörter

Lokalanästhetika – Natriumkanalblockade – Alternative Effekte – Intoxikation – Neurotoxizität – Myotoxizität – Chondrotoxizität

Keywords

Local Anaesthetics – Sodium Channel Block – Alternative Effects – Toxicity – Neurotoxicity – Myotoxicity – Chondrotoxicity

die klinische Einführung von Lidocain, einem der ersten Lokalanästhetika vom Aminoamid-Typ. Da sich Aminoamid-Lokalanästhetika im Vergleich zu Aminoestern durch längere Wirkdauer und größere chemische Stabilität auszeichnen, gewann diese Substanzklasse in den folgenden Jahrzehnten klinisch immer mehr an Bedeutung. Im Jahr 1979 deutete sich jedoch abermals ein toxisitätsbedingter Rückschlag für die Lokalanästhesie an, als George A. Albright eine Reihe letaler Zwischenfälle bei geburtshilflichen Anästhesien auf die Applikation von hochdosiertem Bupivacain bzw. Etidocain zurückführen konnte [3]. Es folgten intensive Bemühungen, die Pathomechanismen der Lokalanästhetika-Toxizität im Detail aufzuklären und weniger toxische Substanzen zu entwickeln [4]. Eine wichtige Erkenntnis war, dass optische Isomere derselben Substanz eine unterschiedliche Affinität zu spannungsgesteuerten Natriumkanälen (Na^+ -Kanälen) und somit ein unterschiedliches Toxizitätspotenzial besitzen [5], was in der Einführung der „reinen“ Lokalanästhetika-Isomere Ropivacain und Levobupivacain in die klinische Praxis resultierte.

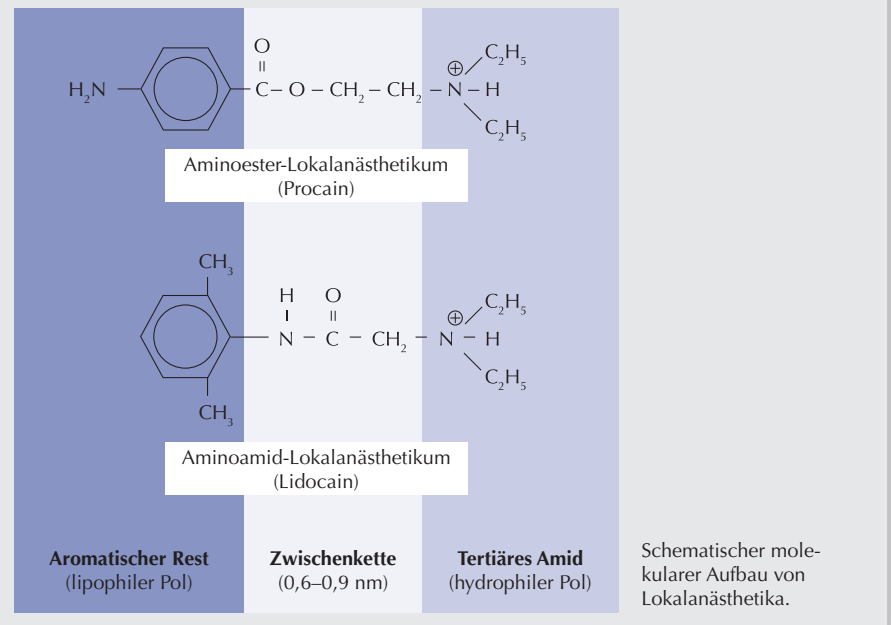
Struktur und Wirkprinzipien

Struktur

Obwohl viele organisch-chemische Verbindungen lokalanästhetische Eigenschaften besitzen (z.B. Ketamin), werden nur Aminoester und Aminoamide klinisch verwendet. Diesen beiden Substanzklassen ist der charakteristische Molekülaufbau mit drei Abschnitten nach dem sog. Löffgren-Schema (Abb. 1) gemeinsam [2,6]:

- Der **aromatische Rest** bestimmt vor allem die Lipophilie des Lokalanästhetikums.
- Das **tertiäre Amid** der **Aminogruppe** (substituierter Aminostickstoff) liegt entweder in protonierter oder deprotonierter (basischer) Form vor und bildet im positiv geladenen Zustand das hydrophile Ende des Moleküls.
- Die **Zwischenkette** verbindet den

Abbildung 1



aromatischen Rest mit der Aminogruppe, bestimmt die Zugehörigkeit zur Gruppe der Aminoamide bzw. Aminoester und beeinflusst u. a. die Pharmakokinetik der Substanz.

Die lokalanästhetische Potenz einer Substanz und ihre Toxizität hängen von den spezifischen physikochemischen Eigenschaften ab, hier insbesondere von der Art der Substituenten am aromatischen Rest und der optischen Aktivität [2,6].

- Der Einfluss der **Substituenten** lässt sich besonders gut am Beispiel der Pipecoloxylidid-Derivate Mepivacain, Ropivacain und (Levo-)Bupivacain zeigen. Wird die Methylgruppe am aromatischen Rest von Mepivacain durch einen höheren Alkylrest ersetzt, entsteht Ropivacain (Propylrest) bzw. Bupivacain (Butylrest). Mit der Änderung der Substituenten steigt die spezifische Lipophilie [2,7], womit die analgetische Potenz und die Wirkdauer, aber auch das systemisch-toxische Potenzial der Substanz zunehmen. Überschreitet die Alkylkette am aromatischen Rest eine Länge von vier Kohlenstoffato-

men, nimmt die lokalanästhetische Wirkstärke zwar noch weiter zu – das systemisch-toxische Potenzial steigt jedoch abrupt an, so dass sich die klinische Anwendung verbietet.

- Die **optische Aktivität** einiger Lokalanästhetika resultiert aus einem asymmetrischen Kohlenstoff (C)-Atom mit vier unterschiedlichen Liganden, die verschiedene räumliche Konfigurationen einnehmen können. Damit entstehen pro asymmetrischem C-Atom zwei Stereoisomere (oder Enantiomere); diese sind zwar strukturell chemisch identisch, ihre Liganden sind jedoch räumlich so angeordnet, dass sie durch Rotation nicht ineinander überführt werden können. Die Isomere verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild bzw. die rechte und linke Hand, so dass auch von Chiralität (Händigkeit) gesprochen wird. Stereoisomere unterscheiden sich in der Fähigkeit, polarisiertes Licht innerhalb einer wässrigen Lösung zu drehen; sie sind optisch aktiv und rotieren die Schwingungsebene des Lichts zwar um den gleichen Winkel, jedoch rechts- oder links-drehend entweder im oder gegen den Uhrzeigersinn.

Razemate als äquimolare Gemische der Stereoisomere sind dagegen optisch inaktiv, weil die Ablenkung des Lichtes sich gegenseitig aufhebt. Die optische Aktivität ist klinisch relevant, weil die Pharmakodynamik der Stereoisomere sehr unterschiedlich sein kann, wenn sie mit anderen chiralen Molekülen wie membranständigen Proteinen (Ionenkanäle, Rezeptoren usw.) in Wechselwirkung treten [6,8,9]. So zeigen die linksdrehenden S(-)-Isomere von Bupivacain und Ropivacain deutlich geringere Effekte auf kardiale Na⁺-Kanäle als die Razemate bzw. rechtsdrehenden R(+)-Isomere und sind damit weniger kardiotoxisch. Aus diesem Grund wurden mit S(-)-Ropivacain und Levobupivacain erstmals reine Stereoisomere klinisch etabliert, während die übrigen optisch aktiven Lokalanästhetika derzeit als razemische Gemische eingesetzt werden.

Wirkprinzipien

Der molekulare Wirkmechanismus der Lokalanästhetika beruht in erster Linie auf der reversiblen Blockade von Na⁺-Kanälen in neuronalen Membranen, wodurch die Entstehung und Fortleitung von Aktionspotentialen verhindert wird [6,10].

Die Na⁺-Kanäle bestehen aus mindestens zwei Untereinheiten, der größeren α -Untereinheit und kleineren β -Untereinheiten. Die α -Untereinheit bildet den transmembranösen Kern des Kanals, während die β -Untereinheiten vor allem zur Verankerung innerhalb der Zellmembran dienen. Bisher wurden zehn α -Untereinheiten identifiziert, von denen neun funktionell als Na⁺-Kanäle agieren und mit Nav1.1 bis Nav1.9 bezeichnet werden [6,11]. Die α -Untereinheiten bestehen aus vier Domänen mit je sechs transmembranösen Segmenten. Jedes Organsystem ist durch ein spezifisches Verteilungsmuster von α -Untereinheiten charakterisiert. So exprimieren periphere Nerven alle bekannten α -Untereinheiten bis auf Nav1.4, wobei sich diese Vielfalt weniger in motorischen und pro-

priorezeptiven A-Fasern als in nozizeptiven C-Fasern zeigt. Nav1.7 und Nav1.8 werden fast ausschließlich in nozizeptiven Fasern exprimiert und scheinen dort eine zentrale Rolle in der Schmerzwahrnehmung zu spielen – diese α -Untereinheiten gelten daher als potenzielle Angriffspunkte für neue Analgetika und selektive Lokalanästhetika.

Nach heutigem Wissensstand interagieren die Lokalanästhetika insgesamt identisch mit den α -Untereinheiten der Na⁺-Kanäle [10], wobei **intrazelluläre** Aminosäurereste zwischen den Segmenten 5 und 6 der Domänen 1, 3 und 4 den eigentlichen Zielbereich bilden. Die Lokalanästhetika-Moleküle müssen vor dem Wirkeintritt daher zuerst die Zellmembran überwinden und ins Zellinnere diffundieren. Dies gelingt, weil sich bei Lokalanästhetika in wässrigem Medium rasch ein Gleichgewicht zwischen protonierter und unprotonierter Form (klassisches Säure-Basen-Gleichgewicht nach Brønstedt) einstellt, dessen Lage durch die substanzspezifische Gleichgewichtskonstante (pK_a -Wert = negativer dekadischer Logarithmus des Verhältnisses von unprotonierter zu protonierter Molekülform im Gleichgewichtszustand) definiert wird und zusätzlich pH-abhängig ist [12]. Da nur unprotonierte (ungeladene) Moleküle die Zellmem-

bran überwinden können wird postuliert, dass diese nach der Diffusion ins Zellinnere durch Protonierung in den aktiven Zustand überführt werden und danach mit den intrazellulären Bindungsstellen der neuronalen Na⁺-Kanäle interagieren. Dabei ist die Bindungsaffinität zu geschlossenen aktiven Kanälen relativ gering, während sie zu geschlossenen inaktiven und offenen Kanälen hoch ist. Neben diesem klassisch-hydrophoben Blockademodus werden derzeit weitere Blockademechanismen postuliert [13].

Pharmakokinetische Aspekte

Systemische Aufnahme

Ausmaß und Kinetik der systemischen Aufnahme hängen von der Durchblutung und Kapillardichte am Injektionsort und den physikochemischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums ab (Tab. 1).

Nach intrapleuraler, interkostaler und peritonissillärer Applikation treten die höchsten, nach subkutaner und intraartikulärer Injektion die niedrigsten Plasmakonzentrationen auf.

Tabelle 1

Pharmakokinetische Eigenschaften klinisch verwendeter Lokalanästhetika.

Potenz = relative Potenz bezogen auf Procain; **pK_a** = Gleichgewichtskonstante; **$t_{1/2}$** = Eliminationshalbwertszeit; **VV** = Verteilungsvolumen im Gleichgewicht; **CL** = Clearance; **PC** = Verteilungskoeffizient Octanol : Puffer (bei pH 7,4) als Maß der Lipophilie; **PB** = Plasmaproteinbindungsrate; **Extraktion** = hepatische Extraktionsrate; **C_{tox}** = systemisch-toxische Schwellenkonzentration; **k. A.** = keine Angabe; *Prilocain wird sowohl hepatisch als auch pulmonal extrahiert. Nach [12].

Eigenschaft	Procain	Lidocain	Prilocain	Mepivacain	Ropivacain	Bupivacain	Levobupivacain
Potenz	1	4	4	4	14	16	16
pK_a	9,05	7,9	7,9	7,8	8,1	8,1	8,1
$t_{1/2}$ (min)	1–3	96	96	114	111	162	162
VV (l)	k. A.	91	200–260	84	47	73	60–70
CL (l/min)	k. A.	0,95	2,37	0,8	0,44	0,58	0,6
PC	0,02	2,9	0,9	0,8	6,1	27,5	27,5
PB (%)	5,8	64	40–50	78	94	96	96
Extraktion	k. A.	0,65	k. A.*	0,5	0,4	0,4	0,4
C_{tox} (μg/ml)	k. A.	>5	>5	5–6	4	1,5	?

Lipophile Lokalanästhetika reichern sich im Epiduralraum und perineuralen Fettgewebe an, so dass die Plasmaspitzenpiegel nach Epiduralanästhesien und peripheren Blockaden verzögert erreicht werden [7,12]. Bei unphysiologisch hoher Durchblutung am Injektionsort kann es dagegen zu einer unerwartet raschen systemischen Aufnahme mit frühen Plasmaspitzenpegeln kommen.

Die **Durchblutung am Injektionsort** wird durch vasodilatierende Effekte der Lokalanästhetika erhöht. Dem kann durch Co-Injektion von Vasokonstriktoren (z. B. Adrenalin 1 : 200.000) entgegengewirkt werden, die nicht nur die Resorption verzögern, sondern auch die klinische Wirkdauer der Anästhesie verlängern [14].

Nach der Absorption in den Blutkreislauf werden die Lokalanästhetika in unterschiedlichem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden und transportiert, wobei sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den frei im Plasma verfügbaren und den an Plasmaproteine gebundenen Molekülen einstellt. Während viele Pharmaka an Albumin gebunden werden, interagieren Lokalanästhetika in erster Linie mit saurem Alpha-1-Glykoprotein. Da dieses Akut-Phase-Protein rasch auf pathologische Zustände reagiert, schwanken die Plasmaspiegel erheblich (Referenzbereich 550–1.400 mg/l), so dass der Anteil von freien Lokalanästhetika-Molekülen sowohl inter- als auch intraindividuell erheblich variieren kann. Das Ausmaß der Proteinbindung wird darüber hinaus von der Temperatur und dem pH-Wert beeinflusst [12].

Elimination

Die Art des Abbaus und die Elimination des Lokalanästhetikums werden von der jeweiligen chemischen Grundstruktur bestimmt.

Aminoamid-Lokalanästhetika werden hauptsächlich hepatisch metabolisiert und nur zu ca. 5% unverändert renal eliminiert (wenn durch Ansäuern des Urins die Protonierung der tertiären

Base in die besser wasserlösliche quartäre Form beschleunigt wird, kann die primäre renale Ausscheidung auf bis zu 20% steigen). In der Leber werden die Aminoamide durch mikrosomale Enzymsysteme in mehreren Schritten in eine Aminocarbonsäure und ein zyklisches Anilinderivat umgewandelt, N-dealkyliert bzw. hydroxyliert, mit Glucuronsäure konjugiert und danach renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit korreliert gut mit der hepatischen Perfusions- und der Metabolisierungsrate. Prilocain weist die größte, Ropivacain und (Levo-)Bupivacain die geringste Eliminationsgeschwindigkeit auf, während Lidocain und Mepivacain eine Mittelstellung einnehmen [12].

Aminoester-Lokalanästhetika werden nach systemischer Absorption rasch durch unspezifische Plasma-Esterasen inaktiviert; die Halbwertszeit liegt im Normalfall unter 1 min. Die bei der Hydrolyse entstehenden Aminoalkohole und Carbonsäuren sind gut wasserlöslich und werden renal eliminiert. Wegen der schnellen Inaktivierung sind Intoxikationen durch Aminoester selten; bei genetisch bedingter Aktivitätsminderung der Plasma-Esterasen kann die Eliminationshalbwertszeit jedoch signifikant verlängert sein, so dass es ggf. zu einer Akkumulation kommt. Vor allem Neugeborene gelten als besonders gefährdet, weil ihre Plasmacholinesterase-Aktivität physiologisch um bis zu 50% vermindert ist [12].

Patientenfaktoren

Neben den genannten grundlegenden Mechanismen hat eine Vielzahl von Patientenfaktoren (wie Alter, Gewicht und Organfunktionen) unmittelbaren Einfluss auf die Pharmakokinetik der Lokalanästhetika [2,7,12].

Bei **Neugeborenen** ist die Konzentration von saurem Alpha-1-Glykoprotein physiologisch um etwa die Hälfte reduziert, so dass z. B. die einmalige kaudale Gabe von Ropivacain bei Neugeborenen und **Säuglingen** bis zu 3 Monaten zu höhe-

ren freien Plasmaspiegeln als bei älteren Kindern führt. Darüber hinaus ist die Gesamtclearance der Lokalanästhetika vermindert, was vor allem bei kontinuierlicher Applikation langwirksamer Substanzen relevant werden kann. Trotzdem ist die Inzidenz toxischer Zwischenfälle in dieser Altersgruppe nicht höher als bei Erwachsenen.

Der Organismus des **alten Menschen** ist durch eine reduzierte Organperfusion und -funktion gekennzeichnet, was mit einer verzögerten Metabolisierung und verlängerten Wirkung vieler Medikamente, darunter auch der Lokalanästhetika, einhergeht. Insgesamt weichen die Plasmaspitzenpiegel und die Plasmaproteinbindung beim alten Menschen jedoch nur unwesentlich von denen jüngerer Erwachsener ab. Klinisch relevanter ist die Tatsache, dass sich mit zunehmendem Alter sowohl die Morphologie als auch die Funktion von neuronalen Strukturen ändert und die Erregungsleitung verzögert wird. Darüber hinaus kommt es zu einer Reduktion des perineuralen Fettgewebes und damit eines wichtigen Speicherkompartiments für Lokalanästhetika. Der alte Mensch reagiert damit insgesamt sensibler auf Lokalanästhetika, was sowohl aus Tierexperimenten abzuleiten ist als auch klinisch bei Epidural- und Plexusblockaden nachgewiesen werden konnte [12].

Eine deutlich gestörte **Leberfunktion** beeinflusst die Pharmakokinetik vieler Lokalanästhetika sowohl direkt über eine reduzierte Metabolisierung als auch indirekt über die veränderte Hämodynamik und verminderte Proteinsynthese; darüber hinaus sind hepatische Störungen häufig mit Funktionseinschränkungen weiterer Organe (vor allem der Niere) assoziiert. Bei Patienten vor einer Lebertransplantation war die Gesamtclearance von Ropivacain um etwa 60% reduziert, wobei sich im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede in den Plasmakonzentrationen ergaben [15]. Während demnach bei Leberinsuffizienz einmalige Bolusgaben – auch in unveränderter Dosierung – als weitgehend sicher gelten können, ist vor allem bei kontinuierlicher Gabe langwirksamer

Lokalanästhetika mit einer Akkumulation der eigentlichen Substanzen sowie ihrer Metaboliten zu rechnen.

Bei fortgeschrittener **Niereninsuffizienz** ist die Gesamtclearance der Lokalanästhetika regelhaft reduziert. Darüber hinaus gehen urämische Zustände vielfach mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation einher, was sich auf die Absorptionsgeschwindigkeit und damit auf die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenpiegel auswirken kann. Wegen der verminderten Exkretionsleistung ist vor allem bei kontinuierlicher oder wiederholter Anwendung langwirksamer Lokalanästhetika mit einer Akkumulation der Substanzen sowie ihrer Metaboliten zu rechnen. Da einige Abbauprodukte selbst ein nicht unerhebliches systemisch-toxisches Potenzial besitzen, steigt bei fehlender Dosisanpassung das Risiko eines bedrohlichen Zwischenfalls beträchtlich an. Nierenerkrankungen sind darüber hinaus häufig durch einen Proteinverlust charakterisiert. Da der relative Anteil von saurem Alpha-1-Glykoprotein bei Niereninsuffizienz jedoch steigt, schützt dies zumindest theoretisch vor exzessiv hohen freien Plasmakonzentrationen der Lokalanästhetika, obwohl die Gesamtbindingkapazität der Plasmaproteine vermindert ist [7].

Bei fortgeschrittener **Herzinsuffizienz** wird die Leber- und Nierendurchblutung reduziert und die Metabolisierungs- und Exkretionsrate einiger Aminoamide damit vermindert. Bei hochgradig herzinsuffizienten Patienten werden nach Injektion von 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Lidocain Plasmakonzentrationen erreicht, die bei Gesunden nach Injektion der doppelten Dosis auftreten [16]. Während Lidocain wegen seiner geringen Proteinbindung pro Leberpassage zu etwa 75% aus der A. hepatica extrahiert wird, werden stark proteingebundene Substanzen wie Bupivacain und Ropivacain zu weniger als der Hälfte entfernt [5]. Damit wirkt sich ein reduziertes Herzzeitvolumen mit verminderter Leberperfusion vor allem auf die Plasmaspiegel von Lokalanästhetika mit niedriger Plasmaproteinbindung

aus. Im Fall eines Low-Cardiac-Output-Syndroms ist die Perfusion im Bereich der (peripheren) Injektionsstelle oft vermindert, was zu einer verlangsamten Absorption der Lokalanästhetika führt. Andererseits erreicht ein relativ größerer Anteil systemisch aufgenommener Substanzen bei zentralisiertem Kreislauf das Zentralnervensystem (ZNS) bzw. das Herz, was die Gefahr einer akuten systemischen Intoxikation erhöht [2,7].

In der **Schwangerschaft** kommt es u. a. zu bedeutsamen Änderungen der Herz-Kreislauf-Funktion sowie zu relevanten Flüssigkeitsverschiebungen. Dies führt vor allem in der zweiten Schwangerschaftshälfte zu einer gesteigerten Durchblutung der Körperperipherie und damit zu einer rascheren systemischen Aufnahme der Lokalanästhetika. Darüber hinaus sinkt die Proteinbindung vieler dieser Substanzen im Verlauf der Schwangerschaft signifikant ab. Da sich zusätzlich die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Lokalanästhetika Progesteron-bedingt erhöht, sind Schwangere besonders durch systemisch-toxische Effekte gefährdet. Darüber hinaus reagieren neuronale Strukturen – ebenfalls hormonell bedingt – vor allem im letzten Trimenon sensibler gegenüber Lokalanästhetika.

Alternative Effekte von Lokalanästhetika

Grundlagen

Lokalanästhetika blockieren nicht nur Na⁺-Kanäle, sondern interagieren auch mit einer Vielzahl weiterer Kanäle und Rezeptoren wie Kalium- und Calciumkanälen sowie N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- und G-Proteingekoppelten Rezeptoren [6,13,17]. Die resultierenden Wirkungen werden als alternative Effekte von Lokalanästhetika bezeichnet.

Die alternativen Effekte resultieren aus subtoxischen systemischen Wirkspiegeln und umfassen ein breites Spektrum, darunter eine intestinale Motilitätsstei-

gerung, systemisch-analgetische Wirkungen sowie antiinflammatorische und antiinfektive Effekte. Weiter wird diskutiert, dass Lokalanästhetika die Rezi-divrate bestimmter Tumorerkrankungen reduzieren [6,17,18,19].

Intestinale Motilitätssteigerung und systemisch-analgetische Wirkung

Vor allem nach großen Abdominaleingriffen sind intestinale Motilitätsstörungen bis hin zum paralytischen Ileus gefürchtet. Hier deuten einige Beiträge darauf hin, dass die i.v.-Gabe von Lidocain sowohl die Dauer der Darmträgheit als auch den Zeitraum bis zur Entlassung verkürzt [17,20]. So kam es unter systemischer Gabe von Lidocain (1 mg/min über 24 h) nach offenen und laparoskopischen Abdominaleingriffen zu einer kürzeren Motilitätsstörung des Darms mit niedrigerem Schmerzniveau und einer um 1 Tag verkürzten Krankenhauserweildauer [21]. In einer weiteren Studie [22] verkürzte die postoperative Gabe von 2 mg/min Lidocain für 4 h den Klinikaufenthalt. Eine Metaanalyse [23] konnte diese Befunde bestätigen: Unter i.v.-Lidocain traten die ersten Darmbewegungen 28 h früher auf und die Patienten wurden 1,1 Tage früher entlassen als in den Kontrollgruppen. Die aktuelle Studienlage erlaubt es jedoch nicht, die vielversprechenden Ergebnisse bei allgemein chirurgischen Patienten auf andere Kollektive zu übertragen.

Antiinflammatorische und antiinfektive Effekte

Bezüglich der **antiinflammatorischen Effekte** wurde in vitro gezeigt, dass Lokalanästhetika die Entzündungskaskade auf Ebene der leukozytären Adhäsion, der Phagozytose und der Zytokin-Freisetzung beeinflussen [6,13,17]. In vivo führte die systemische Applikation von Lidocain zu niedrigeren Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zytokine, was wiederum mit einer rascher einsetzenden Darmfunktion in der postoperativen Phase korrelierte.

Bestimmte Lokalanästhetika scheinen schon in geringer Dosis **antiinfektive Effekte** (antibakteriell, antiviral und antimykotisch) aufzuweisen [6,24]. Das Ausmaß ist substanzabhängig; Bupivacain war in klinisch relevanten Konzentrationen wirksam gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Enterococcus faecalis*, während für Ropivacain und Levobupivacain keine derartige Wirkung nachweisbar war [25]. Auch topische Zubereitungen von Lokalanästhetika (z.B. EMLA-Creme, eine Mischung aus Lidocain 2,5% und Prilocain 2,5%) scheinen bakterizide Wirkungen aufzuweisen, die mit alkoholischen Desinfektionsmitteln vergleichbar sind [6, 24]. Der klinische Stellenwert dieses Aspektes bleibt offen.

Einfluss auf die Rezidivrate bestimmter Tumorerkrankungen

Die Frage, ob das Anästhesieverfahren oder die Wahl der Anästhetika die Tumorrezidivrate bzw. das Behandlungsergebnis von Patienten mit malignen Erkrankungen beeinflusst, wird kontrovers diskutiert [6,17,18,19]. Während tierexperimentelle Studien positive Effekte von Lokalanästhetika bzw. Regionalanästhesien zeigen konnten, sind die klinischen Ergebnisse beim Menschen uneinheitlich und umstritten. So kam eine retrospektive Analyse [26] zu dem Ergebnis, dass neuroaxiale Anästhesietechniken bei Brustkrebsoperationen mit einem geringeren postoperativen Metastasierungsrisiko einhergingen; in einer anderen Untersuchung [27] konnte gezeigt werden, dass die Rezidivrate nach radikaler Prostatektomie signifikant geringer war, wenn die Eingriffe in Allgemeinanästhesie mit gleichzeitiger Epiduralanalgesie erfolgten. Andere Arbeiten fanden dagegen weder bei Kolon- noch bei Prostatakarzinomen positive Effekte, wenn die Patienten in einer Kombination aus Allgemein- und Epiduralanästhesie operiert wurden [6,18]. Es bleibt zu hoffen, dass laufende randomisierte Multicenterstudien die Frage beantworten, ob Lokalanästhetika bzw. Regionalanästhesien die Rezidivrate bei bestimmten Karzinomen beeinflussen können.

Toxizität von Lokalanästhetika

Allgemeines

Lokalanästhetika erreichen nach der Injektion die neuronalen Zielstrukturen per diffusionem, wobei mehrere Barrieren (Peri-, Epi- und Endoneurium) zu überwinden sind. Parallel dazu werden sie in den Blutkreislauf absorbiert; die Konzentration am Wirkort nimmt ab und die Plasmakonzentration steigt an.

- Die **systemische Toxizität** korreliert eng mit der Plasmakonzentration [28, 29,30]. Da Na⁺-Kanäle nicht nur an der neuronalen Reizleitung beteiligt sind, sondern die zentrale Funktionseinheit aller erregbaren Membranen bilden, muss bei einer überschießenden systemischen Konzentration mit der Beeinträchtigung weiterer erregbarer Zellverbände gerechnet werden.
- Von den systemischen-toxischen Wirkungen sind die lokalen **gewebetoxischen Effekte** abzugrenzen. Hier sind in erster Linie neuronale, skelettmuskuläre und hyalin-knorpelige Strukturen betroffen, die sogar irreversibel geschädigt werden können [7].
- Zur Toxizität der Lokalanästhetika werden auch substanzspezifische **hämatologisch-toxische Effekte** gezählt.
- Die seltenen **allergischen Reaktionen** (hauptsächlich durch Aminoester verursacht) werden in diesem Beitrag nicht näher dargestellt, zur Akuttherapie wird auf die einschlägige Leitlinie verwiesen [31].

Systemische Toxizität

Allgemeine Aspekte

Systemisch-toxische Zwischenfälle bei Regionalanästhesien sind selten. Bei **Epiduralanästhesien** liegt die Häufigkeit bei 1–10/100.000 [32]. Bei peripheren Nervenblockaden betrug die Inzidenz vor ca. 10 Jahren 100–200/100.000; seit Einführung ultraschallgestützter Verfahren ist sie drastisch gesunken, aktuell

wird eine Inzidenz von 0,8–0,9/100.000 angenommen [32–38].

Systemisch-toxische Effekte treten auf, wenn die freie Plasmakonzentration der Substanz exzessiv ansteigt und einen substanz-/patientenspezifischen Grenzwert übersteigt [2,7,29]. Ursache ist meist die versehentliche intravasale Injektion, es kann aber auch eine Überdosierung oder unerwartet rasche Resorption vorliegen.

Grundsätzlich können alle Lokalanästhetika systemische Intoxikationen verursachen, wobei die Symptomatik nicht nur eng mit der Plasmakonzentration, sondern auch mit der lokalnästhetischen Potenz korreliert, die wiederum maßgeblich von der Lipophilie bestimmt wird [6,7]. Gut fettlösliche Substanzen reichern sich rasch in neuronalen Strukturen an, werden relativ langsam systemisch absorbiert und weisen daher eine lange Wirkdauer auf. Sobald sie aber in größerer Menge in den Kreislauf gelangen, diffundieren sie schnell in gut durchblutete Organe und Gewebe – wie ZNS und Myokard – und können dort kumulieren. Daher sind gerade die **hochpotenten und langwirksamen Aminoamid-Lokalanästhetika** in dieser Hinsicht problematisch [5].

Die Festlegung substanzspezifischer **Maximaldosen** ist als nicht unumstrittener Versuch zu werten, die Inzidenz toxischer Reaktionen zu minimieren [39] – wobei die Maximaldosen jedoch mehr oder weniger willkürlich anhand von (tier-)experimentellen Befunden und Fallberichten festgelegt worden sind. Da aber systemisch-toxische Effekte bei unbeabsichtigter intravasaler Injektion bereits nach geringen Mengen auftreten können, bleibt der Nutzen dieser Empfehlungen fraglich, zumal sie ein ungerechtfertigtes Gefühl der Sicherheit im Umgang mit Lokalanästhetika vermitteln können. Darüber hinaus lassen die empfohlenen Maximaldosen die Perfusions- und Absorptionsverhältnisse am Injektionsort sowie individuelle phar-

makokinetische Besonderheiten außer Betracht [39].

Zentralnervöse Toxizität

Das ZNS reagiert allgemein sensibler auf die systemische Anreicherung von Lokalanästhetika als das kardiovaskuläre System [6,7,28].

Daher sind die Plasmaspiegel, die zu einer zentralnervösen Symptomatik führen, tendenziell niedriger als diejenigen, die eine relevante kardiovaskuläre Beeinträchtigung zur Folge haben (Abb. 2).

Die klinischen Zeichen einer zentralnervösen Intoxikation werden in die folgenden Stadien unterteilt [2]:

- Im **Prodromalstadium** treten periorale Taubheits- und Schwindelgefühle, Irritationen der Geschmackswahrnehmung („metallisch“), Hyperakusis unterschiedlicher Ausprägung sowie Angstzustände bis hin zu Panikattacken auf.
- Im **präkonvulsiven Stadium** klagen die Patienten über Tinnitus, verminderte Sehschärfe und zunehmenden Kontrollverlust der Willkürmotorik

mit Tremor und unkoordinierten Muskelbewegungen, dazu kann ein Nystagmus auftreten. Es kann zur Bewusstseinstörung bis hin zu komatösen Zuständen kommen.

- Das folgende **konvulsive Stadium** ist durch tonisch-klonische Krämpfe gekennzeichnet.
- Bei einem weiteren Anstieg der Plasmakonzentrationen limitieren sich die Krämpfe im Stadium der **zentralnervösen Depression** selbst. In dieser vital bedrohlichen Situation sind die Patienten tief komatös, ohne Spontanatmung, bradykard und durch den Ausfall von Vasomotorenzentren hypoton.

Die Symptome treten nicht zwingend in der dargestellten zeitlichen Abfolge auf – so kann die unbeabsichtigte intraarterielle Injektion des Lokalanästhetikums zentralnervöse Strukturen schlagartig blockieren, wobei das präkonvulsive und konvulsive Stadium stark verkürzt ist oder vollständig übersprungen wird.

Der biphasische Verlauf mit initialer zentralnervöser Erregung und nachfolgender Depression wird pathophysiologisch so erklärt, dass inhibitorische Neuronenverbände letztlich empfindlicher auf Lokalanästhetika reagieren als exzitatorische [2,6,7]. Die Klinik der präkonvulsiven Phase beruht danach auf einem funktionellen Überwiegen exzitatorischer Neuronengruppen; zur zentralnervösen Depression kommt es dann, wenn auch exzitatorische Neuronenverbände übergeordneter zerebraler Bereiche unterdrückt werden. Elektrophysiologisch ist dieser Zustand durch Null-Linien im EEG als Korrelat einer vollständig erloschenen neuronalen Aktivität charakterisiert.

Kardiozirkulatorische Toxizität

Im Gegensatz zur ZNS-Symptomatik ist das klinische Bild der kardiovaskulären Intoxikation (Abb. 2) eher unspezifisch [2,7].

- Initial dominieren hyperdynamie Kreislaufverhältnisse mit Tachykardie und Hypertonie. Die zu diesem Zeitpunkt noch indirekten kardialen Wirkungen beruhen auf zentralen neuronalen Effekten der Lokalanästhetika mit Erhöhung des zentralen Sympathikotonus [4,6,8,9,40].
- Im weiteren Verlauf treten unterschiedliche Rhythmusstörungen (einschließlich AV-Dissoziation), Hypotonie und Myokardischämie auf. Das EKG zeigt QRS-Verbreiterungen, QT-Verlängerungen sowie unspezifische Störungen der Erregungsrückbildung. Letztlich kommt es zu einem – ggf. nur schwer therapierbaren – Kreislaufstillstand. Diese direkten kardialen Effekte beruhen auf einer unmittelbaren Interaktion mit Kardiomyozyten mit negativer Chronotropie, Dromotropie und Inotropie (Abb. 3).

Die negativ chronotrope und dromotrope Wirkung beruht pathophysiologisch auf der Blockade von kardialen Na⁺-Kanälen, die wiederum eine substanzspezifische Kinetik aufweist [8,9,40].

Abbildung 2

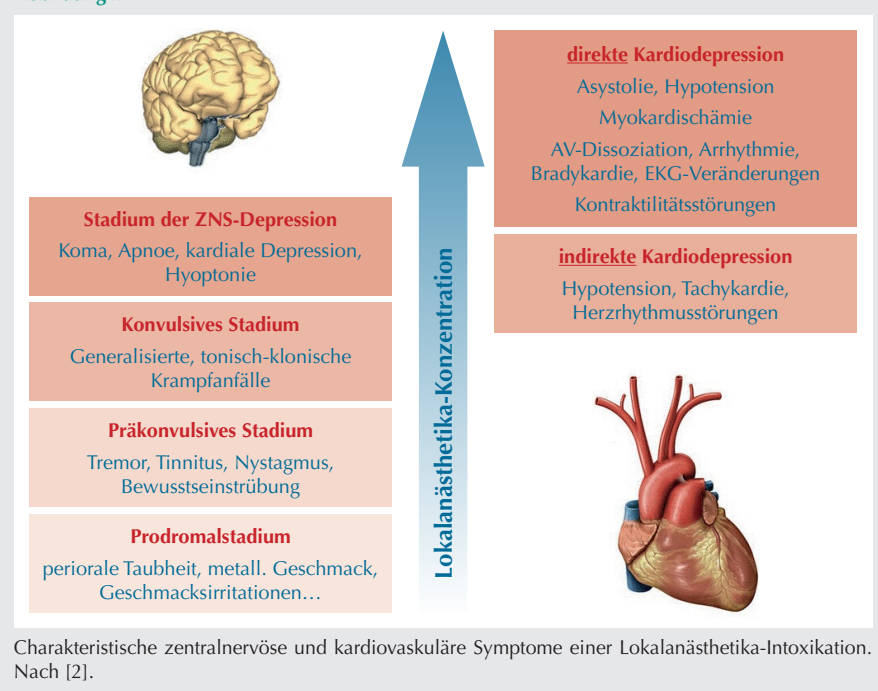
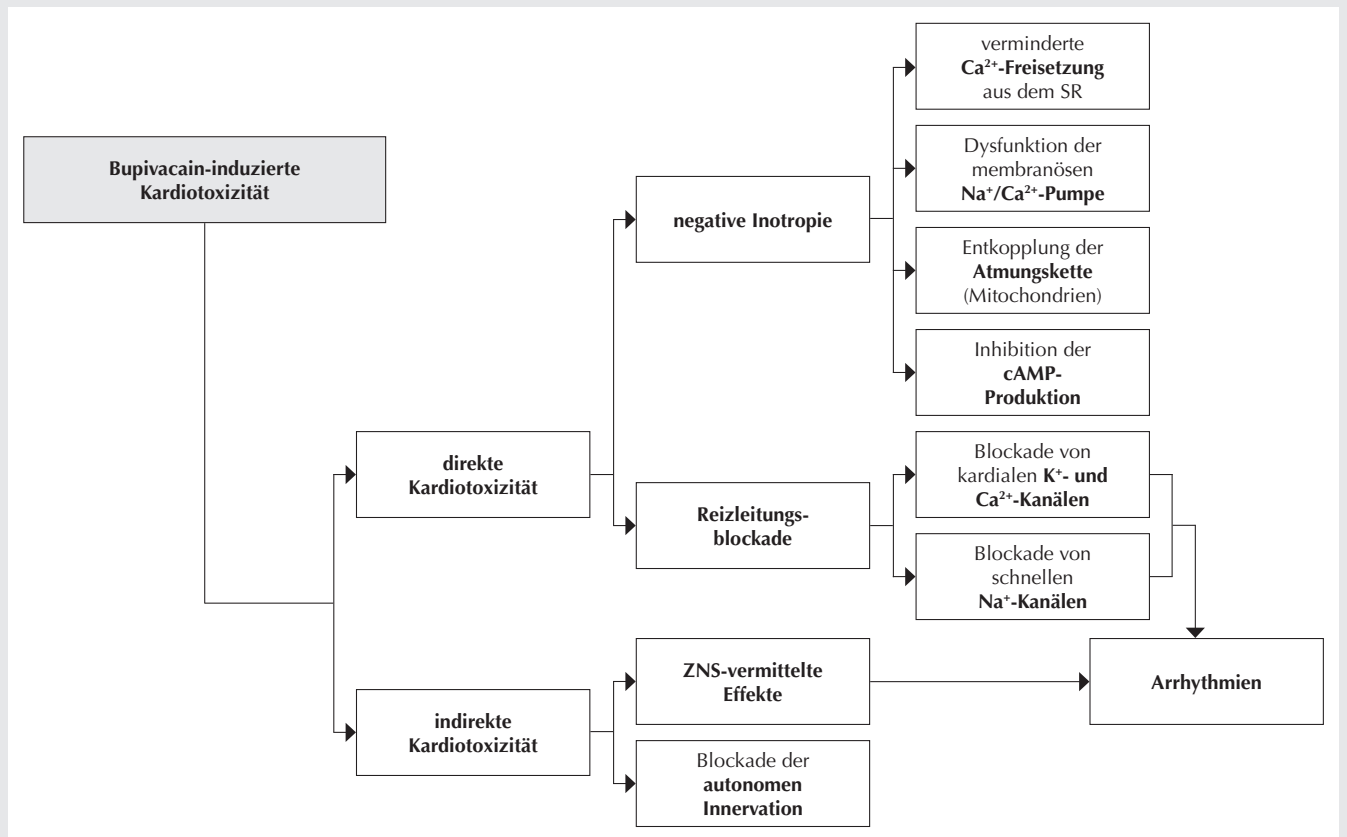


Abbildung 3



Pathophysiologische Mechanismen der kardialen Toxizität am Beispiel von Bupivacain. Nach [7,9,12]. cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat; SR = Sarkoplasmatisches Retikulum.

- So blockieren sowohl Lidocain als auch Bupivacain kardiale Na^+ -Kanäle sehr rasch; während sich die Kanalblockade durch Bupivacain jedoch nur langsam zurückbildet (ca. 1,5 s), ist die Wirkung von Lidocain wesentlich kürzer (ca. 0,1 s), was für Lidocain als „Fast in – fast out“-Kinetik und für Bupivacain als „Fast in – slow out“-Kinetik beschrieben wird. Ropivacain ist durch eine „Fast in – medium out“-Kinetik (Blockadedauer ca. 1,0 s) charakterisiert.
- Die Blockade unterliegt zudem **stereoselektiven Einflüssen** – so wird der Natriumeinstrom von R(+)-Ropivacain deutlich stärker unterdrückt als von S(-)-Ropivacain bzw. dem Razemat [17].
- Weiter werden sowohl in vitro als auch in vivo membranständige Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ konzentrations-

abhängig blockiert [4,6,9]. Da das Ausmaß der intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung in erster Linie vom extrazellulären Ca^{2+} -Einstrom bestimmt wird, resultiert aus der Blockade dieser Kanäle der negativ-inotrope Effekt.

- Darüber hinaus greifen Lokalanästhetika in den **mitochondrialen Energiestoffwechsel** und in intrazelluläre Second-Messenger-Systeme ein [4,13,41]. Durch Entkopplung der Atmungskette wird die oxydative Phosphorylierung gehemmt, wobei das Ausmaß der Inhibition mit der Lipophilie des Lokalanästhetikums korreliert [41]. Lidocain senkt den intrazellulären Adenosintriphosphat (ATP)-Spiegel daher nur schwach, während Bupivacain den mitochondrialen Energiestoffwechsel stärker blockiert.

Diese Mechanismen erklären die unterschiedliche kardiotoxische Potenz der Lokalanästhetika [2,5,19]. Unter den derzeit gebräuchlichen Substanzen hat racemisches Bupivacain das größte kardiodepressive Potenzial, so dass die Entwicklung der beiden Isomere Levobupivacain und Ropivacain aus toxikologischer Sicht ein Fortschritt ist. Wegen seiner geringeren Lipophilie weist Ropivacain derzeit das günstigste Wirkspektrum aller langwirksamen Lokalanästhetika auf – aber trotz der moderaten kardiotoxischen Potenz kann die Substanz sehr wohl einen Kreislaufstillstand auslösen, wobei eine erfolgreiche kardiopulmonale Reanimation dann eher wahrscheinlich ist als bei Bupivacain [19].

Prävention der Intoxikation

Da eine systemische Intoxikation vor allem durch versehentliche intravasale Injektion bzw. inadäquat hohe Dosen ausgelöst wird, sollen Lokalanästhetika langsam und fraktioniert injiziert werden, wobei eine intravasale Applikation durch wiederholtes Aspirieren weitgehend sicher vermieden werden kann [2,30].

Die **Anwendung von Ultraschall** [42] bei Regionalanästhesien ist auch toxikologisch ein großer Fortschritt, weil die benötigten Lokalanästhetika-Dosen beträchtlich reduziert werden konnten [33,35,36]. Daneben wird – vor allem im englischen Sprachraum – die simultane Gabe von Markersubstanzen (z.B. 5–10 µg Adrenalin in Kombination mit 3 µg Isoproterenol) propagiert, die eine versehentliche intravasale Injektion sofort anzeigen sollen [2,12].

Der einfachste und wichtigste Faktor zur Erhöhung der Patientensicherheit ist die Sensibilisierung der Anwender für die potenzielle Toxizität der Lokalanästhetika – es kann nur nochmals vor blindem Vertrauen auf die Einhaltung von Maximaldosierungen gewarnt werden.

Therapie der Intoxikation – Lipidinfusion

Beim ersten Auftreten von toxischen Symptomen ist die Applikation des Lokalanästhetikums sofort zu beenden [30,42–44].

- Bei **zentralnervöser Symptomatik** der Intoxikation ist das Erkennen der Prodromi bei sedierten Patienten sowie Säuglingen, Kleinkindern und alten Patienten ggf. erschwert. Zur Vermeidung von Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose und des damit verbundenen zerebralen „Ion trapping“ (intrazelluläre Akkumulation der protonierten „aktiven“ Lokalanästhe-

tikamoleküle) hat die adäquate Ventilation Priorität [2] – die Indikation zur endotrachealen Intubation und Beatmung muss daher weit gestellt werden. Im konvulsiven Stadium sind die Krampfanfälle unverzüglich durch (möglichst intravenöse) Gabe eines Barbiturats, Benzodiazepins oder von Propofol zu durchbrechen.

- Bei **kardiozirkulatorischer Symptomatik** steht ebenfalls die adäquate Ventilation mit Vermeidung einer Azidose im Vordergrund [30,42–44]. Eine Hypotonie soll primär durch Volumenzufuhr behandelt werden, darüber hinaus kann die Vasopressor-Gabe (z.B. Adrenalin 1:100.000 fraktioniert i.v.) notwendig sein. Bei hämodynamisch relevanter Bradykardie kommen Atropin (bis zu 3 mg fraktioniert i.v.) und Adrenalin i.v. zum Einsatz. Im Einzelfall ist ein transkutaner oder transvenöser Herzschrittmacher zu erwägen, wobei durch langwirksame Lokalanästhetika verursachte Bradykardien als relativ resistent gegenüber einer Schrittmacherbehandlung gelten.
- Ein Kreislaufstillstand wird nach der aktuellen Leitlinie behandelt [44], wobei häufig prolongierte Reanimationsmaßnahmen erforderlich sind.

Aktuelle Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass die Reanimationschancen durch eine Lipidinfusion verbessert werden können [9,44–48].

Tierexperimentell wurde gezeigt, dass die Infusion einer Lipidlösung die systemisch-toxische Wirkung von Bupivacain prophylaktisch und therapeutisch abschwächt [46–48]. Diese vielversprechenden Anfangsergebnisse konnten jedoch nicht in allen Folgeuntersuchungen reproduziert werden [45,49,50]. Für die „Lipid Rescue-Therapie“ werden diverse Wirkmechanismen postuliert. So geht der „Lipid sink“-Effekt davon aus, dass die lipophilen Lokalanästhetika-Moleküle in die intravasal applizierten Fettmizellen aufgenommen werden und der freie Anteil der Lokalanästhetika-Moleküle

im Blut damit sinkt – der entstehende Konzentrationsgradient lässt die Lokalanästhetika dann von extra- nach intravasal und weg von den Zielorganen Herz und ZNS diffundieren. Der zweite Mechanismus soll darauf beruhen, dass die infundierten Fette vermehrt in die Mitochondrien aufgenommen und als energieliefernde Substrate verstoffwechselt werden.

Mittlerweile sprechen zahlreiche Fallberichte für die klinische Effektivität der Lipidinfusion – die Art der Infusion und die optimale Dosierung sind jedoch unklar. Weiter ist offen, ob das Vorgehen auch bei einer Intoxikation durch geringer fettlösliche Lokalanästhetika als Bupivacain wirksam ist. Trotz der limitierten Evidenz und der ungeklärten Fragen haben sich diverse nationale Fachgesellschaften zu Empfehlungen für die Applikation von Lipiden bei einer Lokalanästhetika-Intoxikation entschlossen, darunter auch die Deutsche Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin [43]:

- Initial soll ein Bolus von 1,5 ml/kg KG einer Lipidlösung 20% i.v. injiziert werden, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,1–0,5 ml/kg KG/min über 10–30 min.
- Die Lipidgabe soll begleitend erfolgen und darf die Reanimationsmaßnahmen nicht verzögern.
- Als Ultima Ratio bleibt – falls verfügbar – der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation unter laufender Reanimation.

Ergänzend ist anzumerken, dass die American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine ihre diesbezüglichen Empfehlungen unlängst überarbeitet hat [51] und auf den möglichst frühzeitigen Einsatz bei ersten Zeichen einer systemischen Intoxikation fokussiert – unter Erhöhung der maximal zulässigen Initialdosis der Lipidlösung 20% auf bis zu 12 ml/kg KG.

Gewebetoxische Effekte

Neurotoxizität

Im Vergleich zu Nervenschädigungen durch Lagerung sowie operative und anästhesiologische Manipulationen ist eine durch Lokalanästhetika verursachte direkte Nervenschädigung sehr selten; sie soll bei postoperativen neurologischen Störungen jedoch differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden [7,52,53].

Die **Symptomatik nach peripheren Blockaden** ist sehr variabel, sie kann von einem temporären Taubheitsgefühl bis zu persistierenden neuropathischen Schmerzen mit gestörter Motorik reichen und innerhalb von Stunden, aber auch mit einer Latenz von bis zu 3 Wochen nach der Intervention auftreten [2,7]. Pathophysiologisch liegt den Beschwerden oft ein endoneurales Ödem zugrunde, dessen Entstehungsmechanismen weitgehend unklar sind [6,53] – als Ursachen werden lokale Störungen der Blut-Nerven-Schranke, ein erhöhter hydrostatischer Druck im Nervenstrang sowie das spezifische neurotoxische Potenzial des Lokalanästhetikums diskutiert, das wiederum mit der anästhetischen Potenz bzw. Lipophilie korrelieren könnte [53, 54]. Darüber hinaus scheinen Aminoester ein größeres neuronales Schädigungspotenzial als Aminoamide zu besitzen, wobei der Zusatz von Adrenalin bzw. Natriumbicarbonat das Ausmaß der Nervenschäden weiter erhöht. Die gravierendsten Nervenläsionen werden durch höher konzentriertes Lidocain (2–5%) verursacht [6,7].

Die **Symptomatik nach zentralen Blockaden** reicht von temporären Sensibilitätsstörungen bis zu irreversiblen sensorischen bzw. motorischen Ausfällen. Dabei spielen zwei klinisch definierbare Krankheitsbilder eine herausragende Rolle:

- **Transiente neurologische Symptome** (TNS) treten fast ausschließlich nach „Single shot“-Spinalanästhesie auf; sie sind durch dumpfe Rücken-

schmerzen mit Ausstrahlung in die Glutealregion und die Oberschenkelrückseiten bis hinab zu den Waden gekennzeichnet [2,53,55]. TNS manifestieren sich charakteristischerweise innerhalb der ersten 24 h und bilden sich innerhalb weniger Tage vollständig zurück. Ätiologie und Pathomechanismus sind unklar. Grundsätzlich können alle intrathekal applizierten Lokalanästhetika TNS auslösen. Es gibt jedoch erhebliche substanzspezifische Unterschiede; so gehen Lidocain und Mepivacain mit den höchsten Inzidenzen (bis 37%) einher, während Bupivacain und Prilocain als die sichersten Substanzen gelten [55].

- Das **Cauda-equina-Syndrom** mit schlaffer Beinparese, asymmetrischer Reithosen-Parästhesie sowie Entleerungsstörung von Blase und Mastdarm wurde nach kontinuierlicher Gabe von hyperbarem Lidocain 5% über spinale Mikrokatheter beobachtet und hat seit dem Verlassen dieser Technik nur noch historische Bedeutung [7].

Myotoxizität

Grundsätzlich können alle Lokalanästhetika konzentrationsabhängig Schäden an Skelettmuskelfasern bis hin zu Myonekrosen verursachen [56].

Das **substanzspezifische myotoxische Potenzial** variiert erheblich: Während Procain und Tetracain nur zu diskreten strukturellen Veränderungen führen, verursacht Bupivacain die ausgedehntesten skelettmuskulären Schäden bis hin zu Myonekrosen [56].

Das **klinische Bild** der Lokalanästhetika-induzierten Myotoxizität ist uneinheitlich und wird vom Injektionsort bestimmt.

- Besonders relevant sind reversible Störungen der Augenmotilität nach **Peri- bzw. Retrobulbärblockade**; sie sind eindeutig auf direkte Schädigungen der äußeren Augenmuskeln zurückzuführen.

- Darüber hinaus gibt es Einzelberichte über klinisch relevante Muskelschäden nach **Wundrandinfiltration und Triggerpunktinjektion**.
- Die Relevanz von myotoxischen Effekten nach **peripheren Nervenblockaden** ist unklar. Symptomatische Gewebeschäden (wie narbige Schrumpfung der Muskulatur mit funktioneller Einschränkung) sind zwar beschrieben – dennoch scheinen die Lokalanästhetika-induzierten Läsionen, die nach heutigem Wissensstand regelhaft in der nervennahen Muskulatur verursacht werden, in aller Regel klinisch inapparent zu bleiben [7,56].

Pathophysiologisch steht eine exzessiv gesteigerte freie Ca^{2+} -Konzentration in multinukleären Myozyten im Vordergrund. Vor allem Mepivacain, Ropivacain und Bupivacain induzieren dort eine Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und verhindern gleichzeitig die Ca^{2+} -Wiederaufnahme durch Blockade SR-ständiger Ca^{2+} -ATPasen [56,57]. Damit wird der intrazelluläre Ca^{2+} -Spiegel schließlich bis in zytotoxische Bereiche mit konsekutiver Aktivierung autolytischer Enzymkaskaden erhöht.

Chondrotoxizität

Lokalanästhetika können – sowohl in vitro als auch in vivo – humane Chondrozyten irreversibel schädigen [14,58,59].

Bupivacain und Lidocain scheinen das größte chondrotoxische Potenzial zu besitzen, während Ropivacain in klinischer Dosierung lediglich moderate Knorpelschäden auslöst. Zumindest tierexperimentell mehren sich Hinweise, dass die Gewebeschädigung (bis zur vollständigen artikulären Chondrolyse) mit der Kontaktzeit und Konzentration des Lokalanästhetikums zunimmt – aber auch nach einmaliger Bolusgabe und kurzer Exposition konnten bleibende morphologische und funktionelle Veränderungen an Chondrocyten sowie ein Verlust an protektiver Knorpelmatrix

nachgewiesen werden; vorgeschädigter und alternder hyaliner Gelenknorpel scheint besonders vulnerabel zu sein [14,58,59].

Die **klinische Relevanz** dieser Befunde ist unklar. Zukünftige Studien werden zeigen müssen, ob Lokalanästhetika sicher und knorpelschonend intraartikulär appliziert werden können (z.B. nach Arthroskopien), und ob dieses Verfahren weiter zur postoperativen Schmerztherapie genutzt werden kann. Ob bis dahin auf die intraartikuläre Injektion von Lokalanästhetika verzichtet werden soll, ist derzeit umstritten.

Hämatologisch-toxische Effekte

Die Anwendung von Benzocain, Tetracain und Lidocain sowie vor allem von Prilocain geht mit der Entstehung von Methämoglobin (Met-Hb) einher [2,7].

Durch Oxydation des zentralen zweiwertigen Eisen (Fe^{2+})-Ions in dreiwertiges Fe^{3+} entsteht aus dem Hämoglobin (Hb) das Met-Hb, das keinen Sauerstoff binden und transportieren kann. Eine Methämoglobinämie liegt vor, wenn die Met-Hb-Konzentration den Bereich von 1–2% des Gesamt-Hb übersteigt.

Klinisch tritt – je nach Gesamt-Hb – ab etwa 15% Met-Hb eine Zyanose auf, ab ca. 30% kommt es zu Kopfschmerz, Dys- und Tachypnoe, Tachykardie sowie zunehmenden Bewusstseinsstörungen.

Klinisch relevant ist besonders der Einsatz höherer Dosen von **Prilocain**, das die Entstehung von Met-Hb durch zwei seiner Metaboliten induziert. Säuglinge und Kleinkinder sind nach unkritischer Anwendung (z.B. topisch als Mischung mit Lidocain) besonders gefährdet.

- Das noch vorhandene fetale Hb von Säuglingen kann besonders leicht oxidiert werden, was durch die noch verminderte Aktivität von Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrid (NADH)-Methämoglobin-Reduktase, Katalase sowie Glutathion-Peroxidase aggraviert wird.
- Darüber hinaus ist die körpergewichtsbezogene Lokalanästhetika-

Dosis bei Säuglingen und Kleinkindern allgemein höher als bei Erwachsenen.

- Bei Erwachsenen scheinen die Begleitmedikation (Sulfonamide, Malaria-Medikamente), ein Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel sowie Hämoglobinopathien die Entstehung einer Methämoglobinämie zu begünstigen.

Die **Therapie** besteht in der sofortigen Beendigung der Zufuhr des auslösenden Lokalanästhetikums, der Gabe von Sauerstoff sowie – bei deutlicher klinischer Symptomatik – der i.v.-Injektion von Toloniumchlorid (2–4 mg/kg KG) oder Methylenblau (1–5 mg/kg KG), die über Aktivierung der Met-Hb-Reduktase das Met-Hb schnell zu Hb reduzieren vermag. Ultima Ratio ist die Hämodialyse.

Literatur

1. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A: From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001;1:175–182
2. Zink W, Graf BM: Toxizität der Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2003;52:1102–1123
3. Albright GA: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285–287
4. Butterworth JF: 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: A review. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:167–176
5. Zink W, Graf BM: The toxicity of local anesthetics: The place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:645–650
6. Ahrens J, Leffler A: Update zur Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2014;63:376–386
7. Zink W: Systemische und lokale Intoxikationen durch Lokalanästhetika. In: Eckart J, Jaeger K, Möllhoff T (Hrsg): *Anästhesiologie*. Landsberg: ecomed Medizin 2013
8. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E: Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physico-chemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002;96:1427–1434
9. Wolfe JW, Butterworth JF: Local anesthetic systemic toxicity: Update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:561–566
10. Nau C, Wang GK: Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na^+ -channels. *J Membr Biol* 2004;201:1–8
11. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG: International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:397–409
12. Zink W, Graf BM: Lokalanästhetika. In: Tonner PH, Hein L (Hrsg): *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer 2011
13. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW: Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:575–585
14. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A: The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:814–820
15. Jokinen MJ, Neuvonen PJ, Lindgren L, Höckerstedt K, Sjövall J, Breuer O, et al: Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic end-stage liver disease. *Anesthesiology* 2007;106:43–55
16. Thompson P, Melmon K, Richardson J, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, et al: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 1973;78:499–508
17. Pecher S, Böttiger BW, Graf BM, Hollmann MW: Alternative Effekte von Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2004;53:316–325
18. Bundscherer A, Malsy M, Bitzinger D, Graf BM: Interaktion von Anästhetika und Analgetika mit Tumorzellen. *Anaesthesist* 2014;63:313–325
19. Forget P, De Kock M: L'anesthésie, l'analgésie et la modulation sympathique augmentent-elles l'incidence des récurrences néoplasiques après chirurgie? Une revue de la littérature centrée sur la modulation de l'activité des lymphocytes natural killer cells activity. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:751–768
20. Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W, Gottschalk A, Eggert K, Gottschalk A: Intravenös verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie. Übersicht und praktische Handlungsempfehlungen. *Anaesthesist* 2011;60:152–160
21. Harvey KP, Adair JD, Isho M, Robinson R: Can intravenous lidocaine decrease

Medical Education

Review Articles

- postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am J Surg* 2009;198:231–236
22. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192–200
 23. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS: Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70:1149–1163
 24. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP: Local anesthetics as antimicrobial agents: A review. *Surg Infect* 2008;9:205–213
 25. Coghlan MW, Davies MJ, Hoyt C, Joyce L, Kilner R, Waters MJ: Antibacterial activity of epidural infusions. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:66–69
 26. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI: Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660–664
 27. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: A retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180–187
 28. Groban L: Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:3–11
 29. Mulroy MF: Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: Incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556–561
 30. Mulroy MF: Local anesthetics: helpful science, but don't forget the basic clinical safety steps. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:513–515
 31. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J et al: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. S2–Leitlinie der DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE und DAAB. *Allergo J Int* 2014; 23: 96–112. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-025.html> (Zugriffsdatum: 10.07.2018)
 32. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ: Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97:1274–1280
 33. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL: Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009;102:408–417
 34. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, Thomas RD, Said SA, Snyder GL, et al: Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: A prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:534–541
 35. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, et al: The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: Executive summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:401–430
 36. Orebaugh SL, Williams BA, Vallejo M, Kentor ML: Adverse outcomes associated with stimulator-based peripheral nerve blocks with versus without ultrasound visualization. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:251–255
 37. Sites BD, Taenzer AH, Herrick MD, Gilloon C, Antonakakis J, Richins J, et al: Incidence of local anesthetic systemic toxicity and postoperative neurologic symptoms associated with 12,668 ultrasound-guided nerve blocks: An analysis from a prospective clinical registry. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:478–482
 38. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G: A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia recommendations: To whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:698–705
 39. Zink W, Graf B: Lokalanästhetikatoxizität – Relevanz empfohlener Maximaldosen? *Anästh Intensivmed* 2007;48:182–205
 40. Clarkson CW, Hondeghem LM: Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;62:396–405
 41. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP: Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998;88:1340–1349
 42. Neal JM: Ultrasound-guided regional anesthesia and patient safety: Update of an evidence-based analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2016;41:195–204
 43. Volk T, Graf BM, Gogarten, Kessler P, Wulf H; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika. *Anästh Intensivmed* 2009;50:698–702
 44. Truhlár A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al: Kreislaufstillstand in besonderen Situationen – Kapitel 4 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2015;18:833–903
 45. Ott K: Lipidlösungen zur Therapie der Lokalanästhetikaintoxikation. (LipidRescue™). *Anaesthesist* 2010;59:575–583
 46. Weinberg GL: Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: Proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006;105:7–8
 47. Weinberg GL: Lipid emulsion infusion – resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012;117:180–187
 48. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W: Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198–202
 49. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit JX: Effect of Intralipid® on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 2016;125:474–483
 50. Heinonen JA, Schramko AA, Skrifvars MB, Litonius E, Backman JT, Mervaala E, et al: The effects of intravenous lipid emulsion on hemodynamic recovery and myocardial cell mitochondrial function after bupivacaine toxicity in anesthetized pigs. *Hum Exp Toxicol* 2017;36:365–375
 51. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Mörwald EE, et al: The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity – Executive Summary 2017. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:113–123
 52. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al: ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152–161

53. Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P: Local anesthetic-induced neuro-toxicity. *Int J Mol Sci* 2016;17:339–345
54. Werdehausen R, Braun S, Fazeli S, Hermanns H, Hollmann MW, Bauer I, et al: Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:35–41
55. Pollock JE: Neurotoxicity of intrathecal local anaesthetics and transient neurological symptoms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17:471–484
56. Zink W, Sinner B, Zausig Y, Graf BM: Mytoxizität von Lokalanästhetika. Experimenteller Mythos oder klinische Wahrheit? *Anaesthesist* 2007;56:118–127
57. Zink W, Seif C, Bohl JR, Hacke N, Braun PM, Sinner B, et al: The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003;97:1173–1179
58. Noyes FR, Fleckenstein CM, Barber-Westin SD: The development of postoperative knee chondrolysis after intra-articular pain pump infusion of an anesthetic medication: A series of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:1448–1457
59. Scheffel PT, Clinton J, Lynch JR, Warme WJ, Bertelsen AL, Matsen FA 3rd: Glenohumeral chondrolysis: A systematic review of 100 cases from the English language literature. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19:944–949.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Wolfgang Zink, DEAA**

Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Klinikum der Stadt Ludwigshafen
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen, Deutschland

Tel.: 0621 503-3001

Fax: 0621 503-3024

E-Mail: zinkw@klilu.de