

Ingo Knut Abraham

Direkt kardiale Effekte von Bupivacain- und Ropivacain-Stereoisomeren

Geboren am 23. Dezember 1971 in Esslingen am Neckar.

Reifeprüfung am 11. Juni 1991 in Lauffen am Neckar.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 1999.

Physikum am 30. März 1995 an der Universität Heidelberg.

Klinisches Studium in Heidelberg.

Praktisches Jahr in Schwetzingen, Strasbourg (Frankreich) und Toronto (Kanada).

Staatsexamen am 18. Oktober 1999 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard M. Graf

Das Herz scheint für die Anwendung von Lokalanästhetika klinisch häufig limitierend zu sein. Wir untersuchten daher *direkt* kardiale Effekte von Bupivacainisomeren bei verschiedenen extrazellulären Natrium- (110 mM, 140 mM, 160 mM) und Kalziumionenkonzentrationen (1,0 mM, 2,2 mM, 4,0 mM) sowie Ropivacainisomere bei physiologischen Natrium- und Kalziumionenkonzentrationen am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen nach Langendorff.

Von den untersuchten Parametern konnten wir in der Bupivacainperfu-sionsgruppe einen stereoselektiven Unterschied hinsichtlich der AV-Zeit nachweisen, während die übrigen Parameter keine stereoselektiven Differenzen ergaben. S(-)-Bupivacain vermittelte eine signifikant geringere AV-Zeitverlängerung gegenüber R(+)-Bupivacain, während das Razemat eine Intermediärstellung einnahm. Darüberhinaus war die Verzögerung in der hypernatriämischen Gruppe (160 mM) statistisch signifikant geringer als in der hyponatriämischen Gruppe (110 mM) ausgeprägt. Entsprechend verhielt sich die Zahl der AV-Blöcke. Die

„kardioprotektivste“ Kombination aus Hypernatriämie und S(-)-Bupivacain führte zu keinem Blockbild, während die „kardiotoxischste“ zu acht Blöcken 2° und einem AV-Block 3° führte. Da sich keine eindeutig signifikanten Differenzen bei verschiedenen Kalziumionenkonzentrationen sowie der von Kalziumkanälen abhängigen Parametern wie linksventrikulärer Druckentwicklung, Herzfrequenz oder Koronarfluß ergab und das Gros der für die AV-Überleitung verantwortlichen Kanäle schnelle kardiale Natriumkanäle sind, kann schlußfolgernd nur von einem stereoselektiven Bupivacaineinfluß auf schnelle kardiale Natriumkanäle ausgegangen werden.

In der Ropivacaingruppe ergaben sich erst ab ab 20 µM bzw. 30 µM statistisch signifikante Differenzen - eine Konzentration, die selbst während akzidentieller Injektion weit über den klinisch erreichbaren liegt. Beachtenswert ist, daß in allen Konzentrationen - selbst in den Höchstdosen von 50 µM - sich keine stereoselektiven Differenzen hinsichtlich der AV-Zeit zeigten.

Zusammenfassend läßt sich damit aus unseren Untersuchungen bestätigen, daß Ropivacain gegenüber Bupivacain eine geringere kardiotoxische Komponente besitzt. Eine technisch aufwendige und kostenintensive Trennung razemischer Lokalanästhetika kann sinnvoll sein, sofern sich klinisch dadurch eindeutige Vorteile ergeben. Durch die verminderte atrioventrikuläre Blockadepotenz von S(-)-Bupivacain im Vergleich zu dessen Razemat oder des R(+)-Isomeres scheint dies hinsichtlich des Bupivacains der Fall zu sein. Darüberhinaus kann aus unseren Untersuchung geschlossen werden, daß sich die potentiellen kardialen Nebenwirkungen, wie sie bei akzidentieller intravenöser Injektion in Erscheinung treten können, durch eine Erhöhung der extrazellulären Natriumionenkonzentration auf 160 mM statistisch eindeutig signifikant vermindern lassen. Man kann daher von einer gewissermaßen „kardioprotektiven“ Kombination aus S(-)-Bupivacain und erhöhter extrazellulärer Natriumionenkonzentration und einer „kardiotoxischen“ Kombination aus R(+)-Bupivacain und verminderter extrazellulärer Natriumionenkonzentration sprechen.

Demhingegen zeigen unsere Ropivacainstudien, daß sich bezüglich der von uns untersuchten kardialen Parameter keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den beiden Isomeren bei während akzidentieller Injektion erreichbaren

Konzentrationen bis 10 μM herausstellten. Ein Anhalt für die aufwendige und vor allem kostenintensive Trennung und stereoselektive Applikation des reinen S(-)-Isomeres, wie derzeit klinisch im Einsatz, ergibt sich aus unseren Studien nicht. Allerdings muß angemerkt werden, daß unsere Aussagen strenggenommen nur für das isoliert perfundierte Meerschweinchenherz nach Langendorff Geltung haben. Endgültige Aussagen hinsichtlich der klinischen Anwendung müssen neben möglicherweise speziesspezifischen Unterschieden auch gänzlich alle *in-vivo* auftretenden Wechselwirkungen wie neuronale, humorale oder metabolische Interaktionen genau in Betracht ziehen.