

Nicole Eberbach  
Dr. med.

## **Auswirkungen extrazellulärer Elektrolytveränderungen auf die Kardiotoxizität von Bupivacain**

Geboren am 20.05.1970 in Lauffen am Neckar  
Reifeprüfung am 01.07.1991 in Heilbronn  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999  
Physikum am 07.09.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg und Houston/Texas/USA  
Staatsexamen am 18.05.1999 an der Universität Heidelberg

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

Lebensbedrohliche Zwischenfälle nach der Anwendung von Bupivacain entstehen durch eine erhöhte Plasmakonzentration, vor allem nach unabsichtlicher intravaskulärer Injektion (Albright 1979), aber auch sekundär nach einer exzessiven Resorption, zum Beispiel nach interkostaler, interpleuraler oder nach periduraler Gabe und können besonders bei Kindern auftreten (Agarwal et al. 1992, McCloskey et al. 1992). Bei anderen Lokalanästhetika zeigten neurologische Symptome die drohende Überdosierung an. Mit der Entwicklung der langwirksamen Lokalanästhetika wie Bupivacain und Etidocain traten aber zunehmend die kardialen Nebenwirkungen in den Vordergrund. Es stellte sich heraus, daß Patienten mit einer Bupivacainintoxikation sich nur schwer reanimieren ließen. Es ist deshalb wichtig den Mechanismus der Bupivacain induzierten Kardiotoxizität zu verstehen, um im Falle einer Überdosierung diese günstig beeinflussen zu können.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir deshalb die Toxizität von Bupivacain und die Wirkung verschiedener Elektrolytstörungen auf das isoliert perfundierte Meerschweinchenherz. Das isoliert perfundierte Organmodell nach Langendorff (Langendorff-Herz) bot uns gegenüber *in vivo* Versuchsreihen den Vorteil, daß die direkte Wirkung am Herzen, d.h. ohne neurologische Beeinflussung untersucht werden konnte.

Ferner versuchten wir herauszufinden, ob durch Veränderungen der extrazellulären Natrium-, Kalium- und Calciumkonzentration eine kardioprotektive Wirkung zu erzielen ist.

In unseren Experimenten kamen wir zu dem Ergebnis, daß Bupivacain zu einer dosisabhängigen Abnahme von Herzfrequenz, linksventrikulärem Druck, koronarem Fluß,

Sauerstoffverbrauch und zu einer Zunahme der AV-Überleitungszeit führt. Bei einer 10 $\mu$ M Bupivacainkonzentration traten auch AV-Blockierungen 2. Grades auf.

Bei der Untersuchung der Wirkung der verschiedenen Elektrolytkonzentrationen auf die Herzaktion und auf die kardiotoxischen Effekte von Bupivacain fanden wir heraus, daß durch Erhöhung des extrazellulären Natriums der linksventrikuläre Druck, der koronare Fluß und die Sauerstoffausschöpfung zu und die AV-Überleitungsstörungen abnahmen. Im Falle einer Hyponatriämie nahmen die negativ inotropen und chronotropen Effekte von Bupivacain zu, d.h. die Kardiotoxizität wurde verstärkt. Ein niedriges extrazelluläres Kalium bewirkte bei gleichzeitiger Bupivacaingabe eine Zunahme des linksventrikulären Druckes. Für alle anderen untersuchten Parameter führte sowohl eine Hypo-, als auch eine Hyperkaliämie mit Bupivacain zu einer Verstärkung der negativen Effekte auf die Funktion des Meerschweinchenherzens. Eine Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration hingegen minderte die negativen Auswirkungen von Bupivacain auf die Herzfrequenz und den linksventrikulären Druck. Für eine Hypocalcämie konnten wir keine positiven Auswirkungen auf die von Bupivacain ausgelösten Effekte zeigen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit, die nach Bupivacaingabe entsteht, durch eine zunehmende extrazelluläre Natriumkonzentration wieder verkürzt werden kann, und somit das Auftreten von AV-Blöcken verhindert werden kann. Ferner läßt sich der linksventrikuläre Druck im Falle einer Bupivacainintoxikation durch eine Steigerung der extrazellulären Natrium- und Calciumkonzentration und durch eine Senkung der Kaliumkonzentration anheben. Die Herzfrequenz nimmt unter Hypernatriämie und Hypercalcämie Bedingungen ebenfalls zu, was dann zu einer Stabilisierung des linksventrikulären Druckes führt.

Unsere Studie zeigt also, daß Bupivacain negativ inotrop und chronotrop wirkt und zu AV-Überleitungsstörungen führt. Durch extrazelluläre Elektrolytveränderungen lassen sich diese Nebenwirkungen sowohl negativ als auch positiv beeinflussen. Aus diesem Grunde sollte im Falle einer Bupivacainüberdosierung die Natrium- und Calciumkonzentration in einen hohen physiologischen Bereich und die Kaliumkonzentration eher in den physiologischen Normbereich gebracht werden, um die negativen Bupivacaineffekte abzuschwächen.