



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Tierexperimentelle Untersuchung zur Modulation pulmonaler
inflammatorischer Prozesse durch die Lokalanästhetika Bupivacain
und Ropivacain**

Autor: Sascha Schuler
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Christoph Konrad

Einleitung: Polymorphkernige Granulozyten, Makrophagen und verschiedene Zytokine spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von inflammatorischen Prozessen der Lunge. Die Mortalität des ARDS ist weiterhin hoch und neue Therapieansätze daher erforderlich. Verschiedene Lokalanästhetika können die Immunantwort modulieren, indem sie direkt mit Zellen und Mediatoren aus der Entzündungskaskade interagieren. Dieses tun sie in geringen Konzentrationen, welche unterhalb toxischer Plasmaspiegel liegen.

Methode: Untersucht wurden die Effekte von langwirksamen Lokalanästhetika (LA) auf die akute Lungenschädigung nach Aktivierung von polymorphkernigen Granulozyten durch N-formyl-L-leucin-methionyl-L-Phenylalanin (FMLP) am isolierten Lungenmodell der Ratte. Die isolierten, ventilerten und perfundierten Lungen wurden dabei einer der folgenden Gruppen zugeordnet: Bupivacain, Ropivacain und Kontrolle (ohne LA). Dem Perfusat wurden die jeweiligen LA in den Konzentrationen 10^{-1} mg/l bis 10^{-7} mg/l zugesetzt. Pro LA und Dosierung $n=6$. Nach Präparation, plasma- und zellfreier Perfusion der isolierten Lunge sowie einer Stabilisierungsphase (20 min.) wurden nach 10 min. Lokalanästhetika in den jeweiligen Dosierungen und nach weiteren 10 min. isolierte humane Granulozyten zugesetzt. Danach (10 min.) wurde eine Stimulation mit FMLP (10^{-6} M) durchgeführt. Kontinuierlich wurde der pulmonal arterielle Druck (PAP) und das Lungengewicht aufgezeichnet. Zu den Zeitpunkten $t=0, 5, 10, 15, 30$ und 60 min. wurden Perfusatproben für die Bestimmung von Thromboxan A_2 und Endothelin-1 entnommen. Im Anschluß daran wurden die isolierten Lungen für die histologischen Untersuchungen weiterverwendet.

Ergebnisse: Bupivacain und Ropivacain weisen eine dosisabhängige Suppression des FMLP-induzierten PAP-Anstieges auf. Es finden sich verglichen mit der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede bis zu einer minimalen Dosierung von $0,01 \mu\text{g/kg}$ ($p<0,05$). In den beiden LA-Gruppen finden sich im Vergleich zum Ausgangsgewicht keine relevanten Gewichtszunahmen nach 60 min., wohingegen in der Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme festzustellen ist ($p<0,05$). Histologisch läßt sich diese Gewichtszunahme durch Ödemformation und Anreicherung von Granulozyten erklären. Bei der Analyse der Thromboxanspiegel finden sich keine Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen. Nach Applikation von FMLP zeigte sich eine signifikante Reduktion der Endothelin-1-Spiegel im Perfusat nach Anwendung der beiden Lokalanästhetika im Vergleich zur Placebogruppe. Dies korrelierte mit einer Minderung der Druckantwort auf FMLP im Pulmonalkreislauf. Die histologischen Befunde zeigen eine starke Reduzierung der Entzündungszellen im Lungenparenchym der LA-Gruppen. LA scheinen eine Inhibition der Chemotaxis von Neutrophilen zu bewirken.

Schlußfolgerung: Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Lokalanästhetika die pulmonale Vasokonstriktion nicht über die Modulation der Cyclooxygenase, sondern über eine Inhibition des Endothelin-1 modulieren. Daß hohe Konzentrationen nicht notwendig sind, um inflammatorische Prozesse zu verändern, konnte in den vorliegenden Untersuchungen für Rattenlungen gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer möglicherweise protektiven intravenösen Gabe von Lokalanästhetika zur Modulation inflammatorischer Prozesse, in denen keine kontinuierlichen Regionalanästhesie-Verfahren durchgeführt werden können. Gerade Ropivacain könnte hier für die Zukunft aufgrund des sichereren Risikoprofils eine klinische Bedeutung beigemessen werden.