



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

Pulmonale Disposition von Lokalanästhetika

Autor: Torsten Engler
Institut / Klinik: Institut für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Konrad

Die Wirkung eines Pharmakons hängt im wesentlichen Maße von dessen Verteilung im Organismus ab. Die vorliegende Arbeit untersucht die pulmonale Distribution der Lokalanästhetika Ropivacain, Mepivacain, Bupivacain und Lidocain im Tierversuch.

Die Versuche wurden mit dem Modell der isolierten, perfundierten und ventilierten Kanninchenlunge durchgeführt. Dabei wurde unter Variation der Geschwindigkeit des Perfusatflusses eine Vielzahl an Konzentrationen getestet. Das Perfusat wurde mit einem Bolus bestehend aus der Testsubstanz (eines der Lokalanästhetika) und dem intravasalen Marker Indocyanin Green versetzt. Nach Erstpasseage durch die Lunge wurde das Perfusat einem automatischen Fraktionskollektor zugeführt, welcher zu einem definierten Zeitpunkt Proben entnahm. Die Flussgeschwindigkeiten des Perfusates wurden zwischen 50 ml/min und 125 ml/min variiert und jeweils mit dem automatisierten Fraktionskollektor synchronisiert.

Nach Bestimmung der Konzentrationen des intravasalen Markers Indocyanin zeigte sich die erwartete Boluskinetik in Form eines steilen initialen Anstieges, einer raschen Verteilung und einer terminalen Elimination. Die Konzentrationsbestimmung der Lokalanästhetika zeigte bei beiden Flussgeschwindigkeit ebenfalls eine typische Kurvenform mit steilem Konzentrationsanstieg, rascher Verteilung und terminaler Elimination, wobei der Konzentrationsanstieg und die terminale Elimination im Vergleich zu Indocyanin leicht verzögert waren. Da Indocyanin selber intravasal verbleibt und nicht von der Lunge aufgenommen wird, können die im Vergleich zu Indocyanin verzögerten Eliminationszeiten als kurzfristige pulmonale Speicherung verstanden werden. In Kompartimentanalysen zeigte sich, dass die Speicherung der Lokalanästhetika dosisabhängig war. Da bei steigender Dosis das Verteilungsvolumen abnahm, kann für die temporäre pulmonale Speicherung eine schnelle Sättigungskinetik angenommen werden. Dies war für alle Lokalanästhetika mit Ausnahme der Lidocain-Gruppen nachweisbar. Dass die Speicherkapazität der Lunge dosisabhängig sättigbar ist, konnte bis auf die Lidocain-Gruppen für alle untersuchten Lokalanästhetika erstmalig gezeigt werden.

Einen relevanten protektiven Effekt bezüglich toxischer Wirkung von Lokalanästhetika lässt sich nach den pharmakokinetischen Analysen aus der pulmonalen Aufnahme nur bedingt ableiten. Die pulmonale Aufnahme der Lokalanästhetika ist zwar sehr hoch, aber in der vorliegenden Untersuchung bereits durch klinisch relevante Dosierungen zu sättigen. Außerdem ist dieser Effekt nur von sehr kurzer Dauer und die Spitzenspiegel lassen sich nach Gabe des Bolus mit einer zeitlich relativ geringen Verzögerung nachweisen. Eine versehentliche intravasale Applikation wird durch die pulmonale Aufnahme kurzzeitig gemindert, hingegen wird bei Resorption aus einem Depot eine schnelle Sättigung der Aufnahmekapazität erreicht. Ein akuter Anstieg der Plasmaspiegel kann also pulmonal nur begrenzt modifiziert werden, ein kontinuierlicher Anstieg hingegen überhaupt nicht. Ob allerdings dieser Effekt bei einer intravasalen Applikation von Bedeutung ist, bleibt fraglich, da es zu einer schnellen Freisetzung aus Lungengewebe kommt. Im Grenzfall allerdings könnte diese Funktion der Lunge protektiv sein.