

Nicola Kristina Hacke  
Dr. med.

## **Histopathologische Untersuchungen zur Myotoxizität der langwirksamen Pipecoloxylidid-Lokalanästhetika**

Geboren am 9.10.1976 in Aachen

Staatsexamen am 26.05.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. B. M. Graf

Durch die zunehmende Verbreitung peripherer Nervenblockaden wird immer häufiger über persistierende Muskelschäden nach der Applikation von Bupivacain berichtet. Mit Ropivacain steht seit einigen Jahren eine Alternativsubstanz zur Verfügung, die sich hauptsächlich durch eine verminderte Kardiotoxizität auszeichnet. Allerdings wurde dem myotoxischen Potential von Ropivacain bislang wenig Beachtung geschenkt, weshalb es Ziel dieser Studie war, skelettmuskuläre Schädigungsmuster durch Bupivacain und Ropivacain in äquipotenter Dosierung an einem klinisch relevanten Modell im zeitlichen Verlauf vergleichend zu untersuchen.

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden Plexuskatheter an den Hinterläufen narkotisierter Hausschweine im Bereich des N. femoralis eingebracht. Nach seitengetreonter Applikation eines Initialbolus erfolgte die kontinuierliche Injektion von Bupivacain bzw. Ropivacain über 6 Stunden. Eine Stunde nach Beendigung der Behandlung sowie nach 7 bzw. 28 Tagen wurden Muskelproben aus dem Bereich der jeweiligen Katheterspitze entnommen, histologisch aufgearbeitet und mikroskopisch untersucht.

Nach Injektion von Bupivacain fand sich in der Akutphase ubiquitär eine ausgeprägte Schädigung fast sämtlicher Skelettmuskelfasern mit einem kontinuierlichen Spektrum nekrobiotischer Veränderungen, das von vakuolisierten bis hin zu vollständig zerfallenen

Fasern mit totaler Desintegration aller Strukturelemente reichte. Die Zahl histologisch geschädigter Fasern nach Ropivacain erschien auf allen Schnitten deutlich geringer; leichtere Schädigungen der Muskelfasern überwogen. Weitere qualitative Unterschiede der Schädigungsmuster lassen sich nach Darstellung apoptotischer Zellen erkennen. Hier ist eine deutlich positive Reaktion einzelner Skelettmuskelfasern nach Verwendung von Bupivacain auffällig, die in den mit Ropivacain behandelten Proben nicht nachzuweisen ist. Sowohl nach 7 als auch nach 28 Tagen fanden sich in den mit Bupivacain bzw. Ropivacain behandelten Tieren disseminierte Kalkablagerungen sowie narbiges Granulationsgewebe in den ehemaligen Nekrosearealen, mit deutlicher Bevorzugung der den bindegewebigen Myosepten benachbarten Bereichen. Abermals ließ der Vergleich der histologischen Befunde nach Applikation von Bupivacain und Ropivacain keine qualitativen Unterschiede erkennen, quantitativ überwogen jedoch die Muskelschäden in der Gruppe der mit Bupivacain behandelten Tiere. Apoptotische Vorgänge ließen sich darüber hinaus zu keinem Zeitpunkt in keiner Behandlungsgruppe nachweisen.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass Bupivacain und Ropivacain in äquipotenten Dosen zu morphologisch vergleichbaren Schädigungen der Skelettmuskulatur führen. Allerdings stellt sich das Ausmaß des muskulären Schadens durch Ropivacain in einem klinisch relevanten Modell deutlich geringer dar als durch Bupivacain, das in der Akutphase neben Nekrose- auch Apoptosevorgänge zu induzieren scheint. Darüber hinausgehend wird deutlich, dass die Anwendung beider Substanzen zu lang anhaltenden Veränderungen der Skelettmuskulatur führt. Diese sind entgegen der bisherigen Meinung nicht vollständig reversibel; vielmehr lassen sich persistierende Verkalkungen sowie Bindegewebsproliferationen nachweisen. Apoptotische Ereignisse scheinen dagegen nur in der Initialphase der Schädigungen durch Bupivacain eine Rolle zu spielen.

Trotz dieser eindrucksvollen Befunde bleibt unklar, inwieweit sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung auf die Situation am Menschen übertragen lassen bzw. ob diese klinisch fassbare funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen.