



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

**Modulation pulmonaler inflammatorischer Prozesse durch die Lokalanästhetika Lidocain und Mepivacain : Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen**

Autor: Sebastian Luppe  
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Ch. Konrad

**Einleitung:** Lokoregionale Anästhesieverfahren erfreuen sich einer zunehmenden Beliebtheit. Die dabei verwendeten Lokalanästhetika zeigen neben ihrer blockierenden Wirkung auf Natriumkanäle einen supprimierenden Effekt auf die Immunantwort, insbesondere die Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Bislang fehlen allerdings vergleichende Studien verschiedener Lokalanästhetika und ihrer Wirkung auf das Immunsystem in unterschiedlichen Konzentrationen.

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht die Modulation inflammatorischer Prozesse durch Lokalanästhetika am Beispiel der akuten Lungenschädigung. Es handelt sich dabei um vergleichende Untersuchungen der Effekte von Lidocain und Mepivacain. Besonders im Blickfeld stehen die veränderte Freisetzung der Mediatoren Endothelin-1 und Thromboxane  $A_2$ , sowie die histologischen Veränderungen des Lungenparenchyms.

**Methode:** Die Versuche wurden an isolierten, ventilierten und perfundierten Rattenlungen durchgeführt. Für die Durchführung der Versuche wurden die Lungen in eine Kontrollgruppe und je eine Gruppe für Lidocain und Mepivacain eingeteilt. An die Organentnahme schloss sich eine plasma- und zellfreie Perfusion der Lunge an. Nach einer Beobachtungsphase wurden dem Perfusat die Lokalanästhetika Lidocain oder Mepivacain in sieben Verdünnungsschritten von  $10^{-1}$  mmol/L bis  $10^{-7}$  mmol/L zugesetzt. Zu jeder Konzentration wurden 6 Versuche durchgeführt. Zur Stimulation der Entzündungsreaktion wurde N-Formyl-L-Leucinmethionyl-L-Phenylalanin verwandt. Während der gesamten Versuchsdauer wurden der pulmonalarterielle Druck (PAP) und das Gewicht der Lunge aufgezeichnet. Zu definierten Zeitpunkten wurden dem Perfusat Proben für die Bestimmung von Thromboxane  $A_2$  und Endothelin-1 entnommen. Nach 120 Minuten wurde der Versuch beendet und die isolierten Lungen für die histologischen Untersuchungen eingefroren.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass Lidocain und Mepivacain die durch FMLP stimulierte Entzündungsreaktion hemmen können. Die Wirkung von Lidocain ist dabei stärker als die von Mepivacain. Dieser Effekt wird nicht, wie zunächst angenommen, über einer Modulation der Thromboxane  $A_2$ -Ausschüttung erreicht. Unsere Versuche zeigen vielmehr eine signifikante Hemmung der Endothelin-1-Freisetzung. Dies führt zu einer signifikant reduzierten granulozytären Infiltration des Lungenparenchyms, was mit einer verminderten alveolären Schädigung einhergeht.

**Schlussfolgerung:** Wir konnten in unseren Versuchen zeigen, dass Lidocain und Mepivacain die Immunantwort bereits in sehr niedrigen Konzentrationen hemmen können. Die hierbei betrachteten Konzentrationen sind vergleichbar mit den systemischen Konzentrationen der Lokalanästhetika wie sie bei lokoregionalen Anästhesieverfahren nachgewiesen werden konnten; sie sind erheblich niedriger, als man sie für die Blockade von Natriumkanälen benötigt. Diesen immunprotektiven Effekt könnte man therapeutisch nutzen. Unser Versuchsmodell lässt dabei vor allem an die Modulation der Granulozytenadhäsion und -migration im Rahmen immunvermittelter Krankheitsbilder wie dem „Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)“ denken.