

Katrin Simone Kurz

Dr.med.

## **Effekte von Levo-, Dextro- und razemischem Bupivacain auf Lysophosphatidat-induziertes Priming humaner neutrophiler Granulozyten**

Geboren am 09.04.1976 in Stuttgart

Staatsexamen am 27.11.2003 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. M.W. Hollmann

Lokalanästhetika modulieren inflammatorische Reaktionen und könnten deshalb potentiell nützliche Medikamente bei der Minderung perioperativer entzündlicher Erkrankungen sein. Die inflammatorisch modulierenden Effekte von Levo-Bupivacain sind nicht bekannt. Daher verglichen wir die Effekte von Levo-, Dextro- und razemischem Bupivacain auf die neutrophile Funktion und die Rezeptor-Signalübertragung in einem rekombinanten Modell. Die Freisetzung von Superoxidanionen durch Priming mit Lysophosphatidat (LPA  $10^{-4}$  M) und Aktivierung mit N-formylmethionin-leucyl-phenylalanin (fMLP  $10^{-6}$  M) von isolierten humanen Neutrophilen wurde unter Verwendung eines Cytochrom c-Reduktions-Assays gemessen. Alle drei Lokalanästhetika hatten keine reduzierenden Wirkungen auf die Aktivierung mit fMLP. Levo-Bupivacain inhibierte das Priming und damit die Superoxidanionen-Produktion bei einer Konzentration von  $10^{-6}$  M, die häufig im Plasma nach epiduraler oder intravenöser Verabreichung erzielt wird, auf  $71,7 \% \pm 5,9 \%$  der Kontrollantwort ( $11,2 \pm 1,1$  nmol/ $10^6$  Zellen) und somit stärker als razemisches Bupivacain (auf  $86,6 \% \pm 4,2 \%$  der Kontrollantwort ( $10,8 \pm 0,8$  nmol/ $10^6$  Zellen)). Dextro-Bupivacain blieb selbst bei der höchsten getesteten Konzentration von  $10^{-4}$  M mit  $94,2 \% \pm 7,3 \%$  der Kontrollantwort ( $10,4 \pm 0,6$  nmol/ $10^6$  Zellen) ohne Effekt.

Vergleichbare Ergebnisse erhielten wir bei der Untersuchung des LPA-Signalübertragungsweges in *Xenopus* Oozyten anhand entstehender Kalzium-aktivierter Chlorid-Ströme, aktiviert durch LPA bei  $EC_{50}$  (143 nM), gemessen mit Hilfe der Voltage Clamp Technik. Levo-Bupivacain ( $IC_{50}$   $0,18 \pm 0,03$  mM; Kontrollantwort  $1,3 \pm 0,3$   $\mu$ A) inhibierte am stärksten den

LPA-Signalübertragungsweg, gefolgt von racemischem Bupivacain ( $IC_{50} 1,5 \pm 0,3 \text{ mM}$ ; Kontrollantwort  $1,1 \pm 0,3 \mu\text{A}$ ) und Dextro-Bupivacain ( $IC_{50} 23,6 \pm 5,0 \text{ mM}$ ; Kontrollantwort  $1,0 \pm 0,2 \mu\text{A}$ ).

Die eindeutige Stereoselektivität der Inhibition durch Bupivacain und seine Isomere machen einen unspezifischen Effekt an der Membran unwahrscheinlich und eine Protein-Bindungsstelle für Lokalanästhetika bei der Hemmung LPA-induzierten Primings denkbar. Verglichen mit racemischem Bupivacain und anderen Anästhetika erscheint Levo-Bupivacain besonders effektiv bei der Suppression von Neutrophilen-Priming, ein Prozess der zum Teil für überschießende Antworten in Form einer drastisch gesteigerten Superoxidanionen-Produktion von Neutrophilen verantwortlich ist und der eine kritische Komponente Neutrophilen-vermittelter Gewebeschädigung *in vitro* und *in vivo* darstellt. Nach endgültiger Identifizierung des genauen Wirkmechanismus der inhibierenden Wirkung von Lokalanästhetika auf LPA-induziertes Priming in humanen Neutrophilen, wäre der Einsatz von Lokalanästhetika, eventuell nach Entwicklung entsprechend modifizierter Substanzen, mit einer neuen Indikation der Hemmung überschießender inflammatorischer Reaktionen bei Erhaltung der Grundaktivität denkbar.