

Toxikologie der Lokalanästhetika

Pathomechanismen – Klinik – Therapie

Die Toxizität der Lokalanästhetika – sowohl systemisch als auch lokal in all ihren klinischen Erscheinungsbildern – hat von Beginn an die Entwicklung lokoregionärer Anästhesieverfahren begleitet und entscheidend geprägt. Schon kurze Zeit nach der ersten erfolgreichen Lokalanästhesie im Jahr 1884 wurde auf dramatische Weise klar, dass das verwendete Kokain bei weitem nicht den Ansprüchen an ein „ideales“ Lokalanästhetikum gerecht wurde: Berichte über oftmals letale Zwischenfälle nach der Applikation von Kokain mehrten sich seinerzeit in beängstigender Geschwindigkeit und machten rasch die Hoffnung zunichte, ein im Vergleich zur Äthernarkose weniger toxisches Anästhesieverfahren klinisch etablieren zu können.

Heute jedoch, weit mehr als 100 Jahre nach diesen ersten leidvollen Erfahrungen, haben sowohl zentrale als auch periphere Nervenblockaden ihren unumstrittenen Platz in der anästhesiologischen Praxis eingenommen. Wichtige Gründe hierfür waren zweifelsohne die kontinuierliche Entwicklung und die klinische Einführung immer neuer Substanzen mit lokalanästhetischer Wirkung und einer immer geringeren toxischen Potenz. So hat sich die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle bei Regionalanästhesien in den letzten 30 Jahren von 0,2% auf 0,01% verringert [41]. Periphere Nervenblockaden, die derzeitig etwa 30% aller Regionalverfahren ausmachen, weisen dabei mit 0,075% die höchste Inzidenz syste-

misch-toxischer, jedoch mit 0,019% die geringste Inzidenz lokal-toxischer Komplikationen im Sinne irreversibler Nervenschädigungen auf [41].

Einerseits belegen diese Zahlen eindringlich, dass es sich bei den heute klinisch verwendeten Lokalanästhetika um sehr sichere und nahezu nebenwirkungsfreie Substanzen handelt, solange sie in adäquater Dosierung an korrekter anatomischer Lokalisation angewendet werden. Andererseits zeigen diese Zahlen aber auch, dass lebensbedrohliche systemisch-toxische Reaktionen nach wie vor auftreten, v. a. dann, wenn hohe Dosen von Lokalanästhetika versehentlich intravenös injiziert bzw. unerwartet schnell am Injektionsort resorbiert werden.

Plakativ lässt sich also feststellen, dass Lokalanästhetika im Laufe der Jahrzehnte zwar deutlich sicherer geworden sind, dass aber selbst die modernsten Vertreter dieser Substanzklasse unter bestimmten Umständen noch immer ein lebensbedrohliches toxisches Potential aufweisen. Die Toxikologie der Lokalanästhetika ist daher auch heute noch ein aktuelles und klinisch hochrelevantes Thema, das die Forschungsbemühungen unzähliger Arbeitsgruppen an sich bindet. Vor diesem Hintergrund ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, den gegenwärtigen Stand des Wissens im Hinblick auf grundlegende Pathomechanismen, klinische Symptomatik und therapeutische Optionen zusammenzufassen und zu kommentieren.

Entwicklung der Lokalanästhetika

Durch die Entdeckung und Eroberung Perus um 1530 durch *Pizarro* war die Existenz einer bemerkenswerten Pflanze – von den dortigen Ureinwohnern als *khoka* („Pflanze“) bezeichnet – bekannt geworden, deren Blätter eine euphorisierend-stimulierende Wirkung entfalteten, wenn sie gekaut wurden [197]. Im Rahmen einer Südamerika-Expedition war es dann der Österreicher *Carl von Scherzer*, der in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zum ersten Mal eine für weitere Analysen ausreichende Menge an Blättern der Koka-pflanze (*Erythroxylon coca*) nach Europa brachte [211]. Entsprechende Untersuchungen wurden in den Jahren 1859/60 von dem deutschen Chemiker *Albert Niemann* durchgeführt, dem es schließlich gelang, das Hauptalkaloid der Koka-pflanze, das Kokain, chemisch zu isolieren [166].

Schon damals war bekannt, dass Kokain neben der euphorisierenden wohl auch noch eine lokal-anästhetische Wirkung besitzen musste, zumal das Kauen der Kokablätter ein Taubheitsgefühl auf der Zunge hinterließ und die Sensibilität der Haut durch das Aufträufeln einer wässrigen Lösung herabgesetzt werden konnte [19]. Knapp 25 Jahre später, im Jahr 1884, machte sich der Wiener Ophthalmologe *Carl Koller* diese Eigenschaften klinisch zunutze und führte erstmals eine Lokalanästhesie am Auge mit einer Kokainlösung erfolgreich durch [113]. Im

Anaesthesist 2003 · 52:1102–1123
DOI 10.1007/s00101-003-0617-5
© Springer-Verlag 2003

W. Zink · B. M. Graf

Toxikologie der Lokalanästhetika. Pathomechanismen – Klinik – Therapie

Zusammenfassung

Unabhängig von ihren physikochemischen Eigenschaften und ihrer chemischen Struktur blockieren sämtliche Lokalanästhetika spannungsgesteuerte Na⁺-Kanäle und verhindern somit die Erregungsweiterleitung in peripheren Nerven. Da derartige Ionenkanäle aber nicht nur an der Erregungsweiterleitung im peripheren Nerv beteiligt sind, kommt es bei exzessiver Anreicherung der Lokalanästhetika im menschlichen Organismus zu einer generalisierten Funktionseinschränkung erregbarer Membranen. Klinisch äußert sich die systemische Toxizität der Lokalanästhetika v. a. in einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie des kardiovaskulären Systems.

Hinsichtlich des ZNS zeigen sich die in charakteristischer Reihenfolge auftretenden Symptome als weitgehend unabhängig vom verwendeten Lokalanästhetikum; die jeweiligen toxischen Plasmaspiegel sind jedoch in hohem Maße substanzspezifisch. Neurophysiologisch beruhen diese Vorgänge zunächst auf einer selektiven Funktionseinschränkung kortikaler inhibitorischer Neuronengruppen; dies begünstigt die subkortikale Entstehung von Krampfpoten-

tialen. Bei weiter steigenden zerebralen Lokalanästhetikakonzentrationen werden im Stadium der zentralnervösen Depression schließlich auch exzitatorische Neuronenverbände blockiert; was sich klinisch als Koma, Apnoe und Kreislaufkollaps manifestiert.

Direkte kardiotoxische Effekte der Lokalanästhetika beruhen hauptsächlich auf einer stereoselektiven Reizleitungsblockade und auf einer unspezifischen Blockade des myokardialen Energiestoffwechsels. Das Spektrum der in dieser Situation auftretenden Symptome ist uneinheitlich und reicht von extremen Bradykardien über (maligne) ventrikuläre Arrhythmien bis hin zum therapierefraktären Herz-Kreislauf-Stillstand.

Von der systemischen Toxizität bzw. von allergischen Reaktionen – letztere werden nach Sensibilisierung überwiegend durch Lokalanästhetika vom Estertyp ausgelöst – müssen lokale zytotoxische Effekte abgegrenzt werden. Substanzspezifisch kann es durch Lokalanästhetika direkt an der Applikationsstelle zu neuronalen und/oder skelettmuskulären Schädigungen kommen, die sich meist innerhalb weniger Tage

bis Wochen zurückbilden. Während sich die zentralen neurotoxischen Erscheinungen oftmals klar definierbaren Krankheitsbildern zuordnen lassen („transiente neurologische Symptome“, Cauda-equina-Syndrom), ist die klinische Bedeutung skelettmuskulärer Schäden bislang noch weitgehend unklar.

Die „Therapie“ der zentralnervösen bzw. kardiovaskulären Intoxikation besteht in erster Linie darin, durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen eine systemische Akkumulation der Lokalanästhetika zu vermeiden. Die eigentliche Behandlung einer systemischen Intoxikation erfolgt streng symptomorientiert; hypoxische und azidotische Zustände sind auf jeden Fall zu vermeiden bzw. aggressiv zu korrigieren. Inwieweit experimentelle Therapieansätze auf den menschlichen Organismus zu übertragen sind, bleibt abzuwarten.

Schlüsselwörter

Lokalanästhetika · Systemische Toxizität · Neurotoxizität · Myotoxizität · Pathomechanismen · Therapie

Toxicology of local anaesthetic agents. Pathomechanisms, clinical course, therapy

Abstract

Regardless of their specific physico-chemical properties and chemical structures, all local anaesthetic agents block neuronal voltage-gated sodium channels, and thus suppress conduction in peripheral nerves. Since these ion channels ubiquitously appear in excitable membranes, systemic accumulation of local anaesthetic agents may affect the functional integrity of these structures.

Clinically, local anaesthetic-induced systemic toxicity results in central nervous and cardiovascular malfunction.

With regard to CNS toxicity, symptoms which are largely drug-independent appear in a characteristic biphasic sequence. Nevertheless, the plasma levels necessary to provoke these symptoms are to a large extent agent-specific. Initially, these toxic mechanisms are due to a selective blockade of cortical inhibitory neurons, which enables the

formation of seizure potentials within subcortical structures. With high cerebral drug levels, however, excitatory neurons are also increasingly blocked, resulting in coma, apnoeic episodes and circulatory failure.

Direct cardiac effects of local anaesthetics can be divided into (i) stereospecific inhibition of intracardial conduction and (ii) unspecific inhibition of myocardial energy supply and ion channels. The corresponding spectrum of symptoms is not uniform and may range from extreme bradycardia, (malignant) ventricular arrhythmia to refractory cardiac arrest.

Local tissue toxicity has to be strictly delimited from systemic toxicity and allergies, respectively, which are mainly caused by aminoester agents.

Local anaesthetics may cause neuronal and striated muscle injury at the site of injection. With

regard to (central) neurotoxicity, “transient neurologic symptoms” and “cauda equina syndrome” have been increasingly recognised. However, the clinical relevance of local anaesthetic-induced myotoxicity is still controversially discussed.

In order to avoid systemic accumulation of local anaesthetic agents, several safety procedures have to be considered during the application of these drugs. The treatment of systemic toxicity is strictly dependent on the expression of symptoms. However, hypoxia and acidotic episodes must be avoided and must be treated aggressively.

Keywords

Local anaesthetic agents · Systemic toxicity · Neurotoxicity · Myotoxicity · Pathomechanisms · Therapy

Grunde jedoch ging die Idee, Kokain klinisch als lokales Anästhetikum anzuwenden, auf *Sigmund Freud* zurück, seinerzeit enger Freund und Laborkollege von Koller in Wien [197]. Freud hatte sich bereits frühzeitig mit den mannigfaltigen Wirkungen von Kokain befasst und angeregt, die lokalanästhetischen Wirkungen klinisch zu prüfen. In Freuds Abwesenheit und vermutlich ohne dessen Wissen führte daraufhin Koller entsprechende Tier- und Selbstversuche systematisch durch, bevor er den ersten Einsatz am Patienten wagte. Nach diesem Erfolg beauftragte Koller den Triester Augenarzt *Brettaufer*, von seiner Entdeckung zu berichten, und so wurde dieses revolutionäre Verfahren erstmals am 15. September 1884 auf dem Deutschen Ophthalmologentag in Heidelberg einer staunenden Fachwelt vorgestellt [13, 20, 113].

Es wundert nicht, dass in der darauffolgenden Zeit die Freundschaft zwischen Koller und Freud zerbrach: Freud lieferte zwar die grundlegende Idee, aber Koller hat die klinische Verwendung von Kokain als erster eindrucksvoll nachgewiesen und durfte zu Recht den Ruhm für sich in Anspruch nehmen, der eigentliche Entdecker der Lokalanästhesie zu sein. Es ist hinreichend bekannt, dass sich die wissenschaftlichen Schwerpunkte von Freud in der darauffolgenden Zeit grundlegend veränderten, und er zeigte immer weniger Interesse an Anästhesie und Augenheilkunde. Kollers wachsenden Ruhm hingegen verfolgte er mit beißender Ironie (er bezeichnete ihn seinerzeit in mehreren Briefen als „Coca-Koller“), dennoch beschäftigte er sich noch lange Zeit mit der vermeintlich „bewusstseinsweiternden“ Wirkung des Kokain.

Die Euphorie, die das erste Lokalanästhetikum in der medizinischen Fachwelt anfänglich auslöste, wich tiefer Skepsis: Parallel zur raschen Verbreitung des Kokains als topisches bzw. lokal injizierbares Anästhetikum kam es immer häufiger zu schweren Zwischenfällen mit zum Teil tödlichem Ausgang. Bereits 3 Jahre nach der klinischen Einführung beschrieb *Mattison* in einer viel beachteten Arbeit 30 Fälle von schweren Kokainintoxikationen, und schon kurze Zeit darauf wurde in einer einzelnen Untersuchung sogar von 18 Todesfällen im Rahmen von Lokal-

anästhesien berichtet [141, 197]. Auch wurde das Suchtpotential von Kokain zu jener Zeit deutlich unterschätzt, und es kam zu einem weit verbreiteten Missbrauch dieser Substanz durch Patienten und medizinisches Personal selbst [141].

Die Pathomechanismen, die dem hohen toxischen Potential von Kokain zugrunde liegen, sind heute weitgehend bekannt [112]: Neben der Blockade schneller Na^+ -Kanäle hemmt Kokain die präsynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Somit erhöhen sich die Katecholaminkonzentrationen im synaptischen Spalt entsprechender Neurone, was u.a. in einer ausgeprägten Sympathikusstimulation resultiert. Im zentralen Nervensystem führen diese Vorgänge zu einer vorübergehenden funktionellen Dominanz dopaminergener Neuronengruppen, die sich zunächst in der für Kokain so charakteristischen euphorischen „Hochphase“ äußert [126, 143]. Steigt die zentralnervöse Konzentration weiter an, kommt es zu Dysphorie, generalisierten Krampfanfällen, einer dosisabhängigen Atemdepression und komatösen Zuständen [124]. Gleichzeitig wird durch die verlängerte Katecholaminwirkung in der Peripherie eine generalisierte Vasokonstriktion vermittelt, die sich klinisch in hypertonen Krisen und Koronarospasmen mit konsekutiver Myokardischämie manifestiert [92]. Dies erklärt, dass selbst bei jungen, herzgesunden Patienten das Auftreten von malignen ventrikulären Arrhythmien und Myokardinfarkten durch die Ausbildung von Koronarthromben (sogar mit zeitlicher Latenz zur Kokainapplikation) beobachtet wurde [144, 160, 259].

Aus heutiger Sicht macht dieses Wissen deutlich, warum Kollers Entdeckung seinerzeit bei weitem noch nicht der endgültige Durchbruch der Lokalanästhesie in die klinische Praxis war. Der Preis für die routinemäßige klinische Anwendung von Kokain war ohne Zweifel viel zu hoch, und es mussten schnellstmöglich weniger toxische Alternativsubstanzen gefunden werden, sollte sich die viel versprechenden lokoregionären Anästhesietechniken weiter etablieren.

Nach Aufklärung der chemischen Struktur des Kokains wurde zunächst versucht, durch Veränderungen des Moleküls selbst neue Substanzen mit lokalanästhe-

tischen Eigenschaften und geringer Toxizität zu entwickeln. Nach einigen Rückschlägen gelang *Einhorn* im Jahr 1905 schließlich die Synthese des ersten Esterlokanästhetikums Procain, das bis in die heutige Zeit klinische und experimentelle Anwendung findet [197]. Aus toxikologischer Sicht war die Einführung von Procain ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der Lokalanästhetika; jedoch entspricht auch diese Substanz noch nicht den Anforderungen an ein „ideales“ Lokalanästhetikum. Procain besitzt lediglich eine sehr kurze Wirkdauer, ist – wie alle Lokalanästhetika vom Estertyp – wenig hitzebeständig und weist ein hohes allergisches Potential auf. Dennoch stellt Procain die Grundsubstanz der Gruppe der Esterlokanästhetika dar, von denen in der Folgezeit unterschiedliche Varianten synthetisiert und mit Erfolg klinisch eingesetzt wurden.

Ein weiterer Meilenstein wurde 1943 gesetzt, als das von *Löfgren* in Stockholm synthetisierte erste Lokalanästhetikum vom Säureamidtyp, das Lidocain, klinisch eingeführt wurde [131]. Da sich Säureamide generell durch eine deutlich verlängerte Wirkdauer, eine große chemische Stabilität und ein geringes allergisches Potential auszeichnen, sollte diese Substanzgruppe in den folgenden Jahrzehnten die Lokalanästhetika vom Estertyp immer weiter in den Hintergrund drängen.

Im Jahr 1957 wurden mit den Säureamiden Mepivacain und Bupivacain die ersten Vertreter der Pipecoloxylididlokanästhetika synthetisiert, einer Substanzklasse, die in der folgenden Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnen sollte [197]. Während das mittellang wirkende Mepivacain sehr schnell klinisch angewendet wurde, wurde das Butylanalogon Bupivacain zunächst wenig beachtet, da präklinische Studien und Tierexperimente ein ca. 4fach höheres Toxizitätspotential nachgewiesen hatten. Dennoch wurde Bupivacain aufgrund seiner bis dahin unerreichten Wirkdauer im Jahre 1963 für den klinischen Gebrauch zugelassen und hat sich bis heute als das am meisten verwendete lang wirkende Lokalanästhetikum etabliert.

Im Jahr 1979 beschrieb *Albright* in einem viel beachteten Editorial mehrere Todesfälle infolge der Anwendung der lang wirksamen und hochpotenten Substan-

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)

zern Bupivacain und Etidocain [2]. Abermals deutete sich ein toxisitätsbedingter Rückschlag für die Lokalanästhesie an, wenngleich die Inzidenz derartiger Zwischenfälle bei weitem niedriger lag als noch zu Kollers Zeiten knapp 100 Jahre zuvor. Plötzlich – nach Jahren eines vermeintlichen „Dornröschenschlafes“ – rückte die Toxikologie der Lokalanästhetika wieder in den Mittelpunkt des Interesses. Weltweit wurden die Forschungs-bemühungen intensiviert, geeignete Substanzen mit vergleichbarem Wirkprofil zu entwickeln und die grundlegenden Pathomechanismen der kardiovaskulären bzw. zentralnervösen Toxizität im Detail zu verstehen. Es überrascht nicht, dass der Großteil dessen, was heute über Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika bekannt ist, in der Zeit nach 1979 erarbeitet und publiziert wurde. Eine sicherlich bahnbrechende Erkenntnis in diesem Zusammenhang war, dass optische Isomere ein und derselben Substanz (sog. Enantiomere) eine unterschiedliche Affinität zu Na⁺-Kanälen aufweisen und somit ein unterschiedliches Toxizitätspotential besitzen. Dies wiederum führte erstmalig zur Einführung der reinen optischen Lokalanästhetikaisomere Ropivacain (S(-)-Ropivacain) und Levobupivacain (S(-)-Bupivacain; in Deutschland z. Z. nicht zugelassen) in die klinische Praxis. Beide Pipecoloxylididderivate weisen ein mit Bupivacain vergleichbares Wirkspektrum bei deutlich geringerem (kardio-)toxischen Potential auf und markieren den derzeitigen Endpunkt in der Entwicklung der Lokalanästhetika (■ Abb. 1).

Formen der Toxizität

Auf molekularer Ebene beruht die Ausschaltung der Schmerzwahrnehmung durch Lokalanästhetika v. a. auf einer hochspezifischen Blockade der spannungsgesteuerten Na⁺-Kanäle in neuronalen Membranen; hierdurch wird die Entstehung und Fortleitung eines Aktionspotentials verhindert. Diese neuronalen Proteinkomplexe sind aus einer α- und einer β-Einheit aufgebaut, wobei letztere hauptsächlich zur Fixierung des Rezeptors innerhalb der Nervenmembran dient. Die α-Einheit besteht ihrerseits aus 4 Domänen zu je 6 helikalen Segmenten, die

L-Bupivacain	2000
Ropivacain	1996
Articain	1987
Etidocain	1971
Bupivacain	1963
Prilocain	1960
Mepivacain	1957
Chlorprocain	1955
Lidocain	1947
Tetracain	1932
Procain	1905
Cocain	1884

LA vom Ester-Typ	LA vom Amid-Typ
<chem>R1-C(=O)-O-R2</chem>	<chem>R1-C(=O)-NH-R2</chem>

Abb. 1 ◀ Historische Entwicklung der Lokalanästhetika. Die Jahreszahlen beziehen sich auf die Einführung der jeweiligen Substanzen in die klinische Praxis

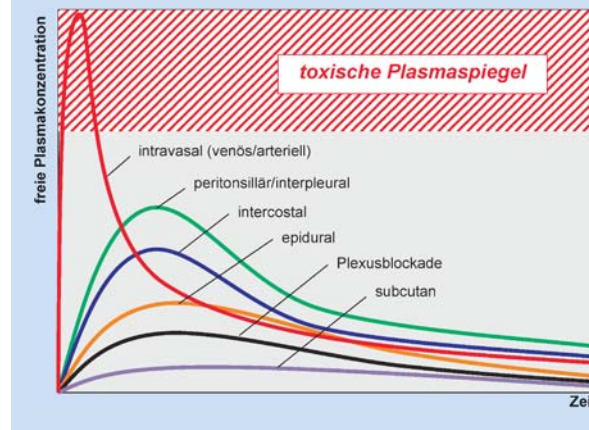


Abb. 2 ◀ Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Injektionsort. (Mod. nach Braid u. Scott [24])

räumlich so angeordnet sind, dass sie einen zentralen Kanal, den sog. Porus, bilden. In Abhängigkeit vom Membranpotential verschieben sich bestimmte Anteile dieser Domänen in vertikaler Richtung zur Membran und schließen bzw. öffnen somit den Ionenkanal. Die eigentliche Bindungsstelle der meisten Lokalanästhetika liegt höchstwahrscheinlich am intrazellulären Anteil des Kanals im Porusbereich selbst – eine Kanalblockade ist folglich erst nach Überwindung der neuronalen Membran möglich [165].

Nach Injektion erreichen Lokalanästhetika ihren eigentlichen Wirkort am Neuron durch Diffusion; dabei müssen unterschiedliche Gewebstrukturen (Muskel- und Bindegewebe, Peri-, Epi- und Endoneurium) überwunden werden. Parallel dazu werden die injizierten Substanzen in den Blutkreislauf absorbiert, was einerseits zu einer Abnahme der Konzen-

tration am Wirkort, andererseits aber zu steigenden Plasmaspiegeln führt.

Aus toxikologischer Sicht kommt diesen Vorgängen eine Schlüsselposition zu: Na⁺-Kanäle spielen bekanntermaßen nicht nur bei der neuronalen Informationsübertragung eine wichtige Rolle; sie sind vielmehr als kleinste funktionelle Einheit sämtlicher erregbaren Membransysteme im Organismus zu betrachten. Kommt es zur systemischen Anreicherung eines Lokalanästhetikums, so muss mit einer konzentrationsabhängigen Beeinträchtigung sämtlicher erregbarer Zellsysteme gerechnet werden; hierbei stehen klinisch die Störungen des zentralen Nervensystems und des kardiovaskulären Systems im Vordergrund (■ Tabelle 1).

Grundsätzlich können systemische Intoxikationen von allen derzeit gebräuchlichen Lokalanästhetika verursacht werden, wobei das Ausmaß der Symptomatik

eng mit dem jeweiligen Plasmaspiegel der freien Substanz und der lokalanästhetischen Potenz korreliert. Die lokalanästhetische Potenz einer Substanz wird wiederum in erster Linie von ihrer Lipophilie bestimmt; hierbei wird dem Esterlokalanästhetikum Procain die lokalanästhetische Potenz von 1 zugesprochen. Gut fettlösliche und damit hochpotente Substanzen bieten klinisch den Vorteil, dass sie sich rasch in neuronalen Strukturen anreichern, nur langsam systemisch resorbiert werden und daher eine lange Wirkdauer aufweisen. Gelangen sie aber in großen Mengen in den Kreislauf, so diffundieren sie aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit schnell in gut durchblutete Organe („vessel rich tissue“) ab und können im Myokard und im zentralen Nervensystem akkumulieren. Daher sind es gerade die hochpotenten und lang wirksamen Lokalanästhetika wie Bupivacain oder Etidocain, die in dieser Hinsicht erwiesenermaßen als problematisch zu bezeichnen sind [2].

Von den systemisch-toxischen Wirkungen sind die *lokalen gewebetoxischen Effekte* der Lokalanästhetika klar abzugrenzen (■ **Tabelle 1**). Hier hat sich gezeigt, dass in erster Linie neuronale und skelettmuskuläre Gewebestrukturen betroffen sind und z. T. – mit entsprechender klinischer Symptomatik – irreversibel geschädigt werden können. Die Mechanismen, die diesen lokalen zytotoxischen Effekten zugrunde liegen, sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Aktuelle Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass auch hier spezifische Interaktionen mit einer Reihe von Ionenkanälen und membranständigen Proteinkomplexen eine entscheidende Rolle spielen. Experimentelle Untersuchungen konnten ebenfalls zeigen, dass sämtliche derzeit verwendeten Lokalanästhetika – zumindest *in vitro* in entsprechend hoher Dosierung – ein neuro- bzw. myotoxisches Potential aufweisen, wenngleich die diesbezüglichen Unterschiede zwischen den Einzelsubstanzen oftmals erheblich sind. Inwieweit sich diese experimentellen Befunde auf die klinische Praxis beziehen lassen, ist derzeit Gegenstand intensiver Diskussionen; deshalb steht eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz vieler dieser Beobachtungen noch aus [3].

Im weiteren Sinne müssen darüber hinaus noch *allergische Reaktionen* (hauptsächlich durch Aminoestermetabolite verursacht) und *substanzspezifische hämatologische Effekte* (z. B. Methämoglobinbildung durch den Prilocainmetaboliten o-Toluidin) zu den unterschiedlichen Formen der Toxizität von Lokalanästhetika gezählt werden. Diese Themengebiete sollen jedoch im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit nicht im Detail erläutert werden.

Systemische Toxizität

Zum Auftreten systemisch-toxischer Erscheinungen kommt es immer dann, wenn die freie Plasmakonzentration eines Lokalanästhetikums exzessiv ansteigt und dabei einen substanzspezifischen Grenzwert überschreitet. Dies ist in erster Linie die unmittelbare Folge einer versehentlichen intravaskulären Injektion, tritt aber auch – in selteneren Fällen – nach einer relativen Überdosierung bzw. einer unerwartet raschen Resorption der Substanz auf [26]. Das Ausmaß der systemischen Absorption und die daraus resultierenden Plasmaspiegel hängen ihrerseits von einer Reihe weiterer Faktoren ab:

1. von der regionalen Perfusion am Injektionsort,
2. vom Zusatz von Vasokonstriktoren zu den injizierten Lösungen,
3. von den jeweiligen physikochemischen Eigenschaften der Substanzen selbst.

Vor diesem Hintergrund sind die Festlegung und die Empfehlung von Maximaldosierungen als ein Versuch zu sehen, exzessive Plasmaspitzenpiegel zu vermeiden und dadurch die Inzidenz systemisch-toxischer Reaktionen weiter zu reduzieren. Dieses Konzept ist heutzutage jedoch Gegenstand heftiger Diskussionen und wird von der überwiegenden Expertenmehrheit als nicht mehr haltbar erachtet – dennoch erscheinen derartige Dosisangaben nach wie vor in vielen namhaften anästhesiologischen Lehrbüchern [41, 64, 217]. *Scott* und *Finucane* gehen in der Diskussion sogar soweit, dass sie diese Empfehlungen als „unlogisch und wissenschaftlich völlig haltlos“ betrachten [64, 217].

Das Problem der Maximaldosierungen ist sicherlich, dass sie mehr oder weniger willkürlich anhand von tierexperimentellen Befunden und wenigen Fallberichten festgelegt worden sind und sich nur bedingt auf klinische Alltagssituationen beziehen lassen. Im Falle einer akzidentellen intravasalen Injektion können systemische Erscheinungen bereits nach deutlich geringeren Mengen beobachtet werden, so dass Höchstdosen aus toxikologischer Sicht weitgehend irrelevant erscheinen. Darüber hinaus werden bei den meisten der aktuell empfohlenen Maximaldosierungen die Perfusions- und Absorptionsverhältnisse am jeweiligen Injektionsort und die pharmakokinetischen Besonderheiten nur unzureichend berücksichtigt [191]. *Braid* und *Scott* untersuchten bereits Mitte der 60er-Jahre den zeitlichen Verlauf der Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom jeweiligen Injektionsort und konnten zeigen, dass nach interpleuraler bzw. peritonealer Applikation die größten, nach subkutaner bzw. intraartikulärer Gabe dagegen die niedrigsten Konzentrationen resultierten [24]. Diese auch heute noch aktuellen und relevanten Ergebnisse sind in ■ **Abb. 2** modifiziert dargestellt.

Neben dem Injektionsort selbst ist auch der Zusatz von Vasokonstriktoren zu den verwendeten Lokalanästhetikallösungen von entscheidender Bedeutung für das Ausmaß der systemischen Aufnahme. Die Zugabe von 5 µg Adrenalin/ml Lösung (1:200.000) verringert beispielsweise die Plasmaspitzenpiegel von Lidocain nach subkutaner Injektion um etwa 50%, jedoch nur um 20–30% nach Epiduralanästhesien bzw. Plexus-brachialis-Blockaden [25, 140, 185, 214, 257]. Wird Adrenalin dagegen hochlipophilen Lokalanästhetika, wie Bupivacain bzw. Etidocain, zugesetzt, so sind die resorptionsverzögerten Effekte weitaus geringer ausgeprägt [1, 6, 258].

Nach Übertritt in den Systemkreislauf werden die gelösten Lokalanästhetika größtenteils an Plasmaproteine gebunden (Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain und Etidocain hauptsächlich an α_1 -saureres Glykoprotein, Lidocain hauptsächlich an Albumin); hierbei stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen der freien und der gebundenen Fraktion ein. Das Ausmaß dieser Plasmaproteinbindung ist

wiederum substanzspezifisch, wobei lipophile, hochpotente Lokalanästhetika in aller Regel eine höhere Bindungsrate aufweisen als hydrophile Substanzen. Aus toxikologischer Sicht spielt der gebundene Anteil eine untergeordnete Rolle; es sind vielmehr die freien Moleküle, die aus der Blutbahn diffundieren und toxische Reaktionen auslösen können.

Da es im letzten Schwangerschaftsdrittel durch vermehrte Flüssigkeitseinlagerung physiologischerweise zu einer relativen Hypoproteinämie kommt, sinkt die Bindungskapazität der Plasmaproteine; dies äußert sich in höheren freien Lokalanästhetikakonzentrationen [147]. Diese Beobachtungen implizieren – zumindest theoretisch – eine erhöhte toxische Potenz der Lokalanästhetika im letzten Trimenon. Diesbezügliche (tier-)experimentelle Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich und teilweise sogar widersprüchlich, zumal das Auftreten systemischer Effekte ebenfalls durch die alterierte hormonale Situation während der Schwangerschaft beeinflusst wird [147, 154, 188, 204, 205, 206, 207, 208, 209]. Daher wird bekanntermaßen empfohlen, Lokalanästhetika während der Schwangerschaft und zu geburts-
hilflichen Eingriffen mit besonderer Vorsicht und Aufmerksamkeit einzusetzen.

Die jeweilige chemische Grundstruktur – Ester- oder Amidgruppe zwischen aromatischem Rest und sekundärem bzw. tertiärem Amin – entscheidet über das weitere Schicksal dieser Substanzen nach systemischer Absorption. Lokalanästhetika vom Estertyp werden durch unspezifische Plasmaesterasen beim Gesunden in relativ kurzen Zeit hydrolysiert und damit inaktiviert. Aminoamidlokanästhetika dagegen unterliegen einer deutlich langsameren hepatischen Metabolisierung und können bei wiederholter Injektion akkumulieren und zu einer vital bedrohlichen Intoxikation führen.

In diesem Zusammenhang muss auf die pharmakokinetischen Besonderheiten einiger Amidlokanästhetika eingegangen werden: Das mittellang wirkende und wenig lipophile Prilocain zeichnet sich u. a. durch ein extrem hohes Verteilungsvolumen aus. Vergleicht man die resultierenden Plasmaspiegel nach Anwendung von Prilocain, Mepivacain und Lidocain, so liegen die plasmatischen Kon-

Tabelle 1

Formen der Toxizität von Lokalanästhetika	
Systemische Toxizität	Zentralnervöse Effekte Kardiovaskuläre Effekte
Lokale Gewebetoxizität	Neurotoxizität Myotoxizität
Hämatologische Effekte	Methämoglobinbildung (v. a. durch Prilocainmetabolit o-Toluidin)
Allergische Reaktionen	Aminoester (-metabolite) >> Aminoamide

Tabelle 2

Stadien der zentralnervösen Toxizität mit entsprechender Symptomatik und neurophysiologische Korrelate			
Stadium		Klinische Symptomatik	Neurophysiologische Korrelate
I.	Prodromalstadium	Periorale Taubheit Geschmacksirritationen	Nur teilweise direkte zentralnervöse Effekte
II.	Präkonvulsives Stadium	Tremor Neurone Tinnitus Nystagmus Somnolenz	Blockade kortikaler inhibitorischer
III.	Konvulsives Stadium	Generalisierte, tonisch- klonische Krampfanfälle	Krampfpotentiale: I. Amygdala, II. Hippocampus
IV	Stadium der ZNS-Depression	Koma Apnoe Kreislaufkollaps	Blockade exzitatorischer Zentren

zentrationen von Prilocain über den Gesamtverlauf der Kinetik um etwa 50% niedriger. Grund hierfür ist die ausgeprägte Absorption von Prilocain in der Lunge, die selbst bei akzidentellen intravasalen Injektionen einen gewissen Schutz vor systemisch-toxischen Erscheinungen darstellt [132, 214]. Articain, ein in der Zahnmedizin weit verbreitetes und in der anästhesiologischen Praxis eher selten angewandtes Lokalanästhetikum mittlerer Wirkdauer, zeichnet sich ebenfalls durch seine überraschend niedrige toxische Potenz aus. Als klassisches Aminoamid unterliegt es einerseits der protrahiert ablaufenden hepatischen Metabolisierung, wird andererseits jedoch aufgrund seiner Seitenkettenstruktur rasch durch Plasmaesterasen inaktiviert [137, 173, 174, 250].

Vor dem Hintergrund all dieser Betrachtungen erscheint es plausibel, dass die Plasmaspiegel der applizierten Lokalanästhetika auch vom funktionellen Zustand der Exkretionsorgane Leber und Niere abhängig sind. So konnte gezeigt werden, dass die Lokalanästhetika-Clearance bei eingeschränkter Leberfunktion

sowohl direkt (Aminoamide) als auch indirekt durch die reduzierte Syntheserate von Plasmaesterasen (Aminoester) signifikant vermindert wird [243]. Dabei besteht eine enge Korrelation zwischen untergegangenem Parenchym und der Einschränkung der Stoffwechselleistung. Ein reduzierter hepatischer Blutfluss, wie er etwa bei hochgradiger Herzinsuffizienz bzw. in fortgeschrittenem Lebensalter beobachtet wird, führt ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der hepatischen Metabolisierungsrate [23, 243, 249]. Bei niereninsuffizienten Patienten dagegen bleibt die Lokalanästhetika-Clearance weitgehend unbeeinflusst, solange dieser Zustand nicht mit einem relevanten renalen Eiweißverlust einhergeht (z. B. beim nephrotischen Syndrom) [42, 232]. Da im Rahmen derartiger Krankheitsbilder α_1 -saureres Glykoprotein vermehrt hepatisch synthetisiert wird, entsteht bei vielen Formen der Niereninsuffizienz ein „pharmakokinetischer Schutzmechanismus“ vor hohen freien Plasmakonzentrationen und daraus resultierenden systemisch-toxischen Effekten [41, 232].

Die aus der Anwendung von Lokalanästhetika resultierenden Plasmaspiegel – als Hauptdeterminanten systemisch-toxischer Effekte – werden von unzähligen individuellen physiologischen und pharmakokinetischen Faktoren beeinflusst. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, die zumindest den Einfluss des jeweiligen Injektionsorts zu berücksichtigen versuchen [167, 168], werden die meisten der gegenwärtig empfohlenen Maximaldosierungen dieser Komplexität nicht gerecht [191]. Solche Angaben führen vielmehr dazu, dass oftmals ein „falsches Gefühl der Sicherheit“ im klinischen Umgang mit diesen Substanzen vermittelt wird, denn lebensbedrohliche systemisch-toxische Effekte können erwiesenermaßen auch nach der Anwendung weitaus geringerer Mengen auftreten.

Toxische Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Im Allgemeinen reagiert das zentrale Nervensystem empfindlicher auf eine systemische Anreicherung von Lokalanästhetika als das kardiovaskuläre System. Daher liegen die Plasmaspiegel, die zu einer entsprechenden zentralnervösen Symptomatik führen, in aller Regel niedriger als diejenigen, die einen vollständigen kardiovaskulären Kollaps zur Folge haben.

Parallel zur steigenden zerebralen Konzentration der Lokalanästhetika treten die Symptome der zentralnervösen Intoxikation klassischerweise in nahezu linearer Reihenfolge auf (■ Tabelle 2) [66, 129, 138, 192, 199, 251]:

Im *Prodromalstadium* kommt es charakteristischerweise zu perioralen Taubheitsgefühlen, Schwindelgefühlen, Irritationen der Geschmackswahrnehmung („metallisch“), einer mehr oder minder ausgeprägten Hyperakusis sowie ausgeprägten Angstzuständen bis hin zu Panikattacken [138].

Ein weiterer Anstieg der intrazerebralen Lokalanästhetikakonzentration leitet über in das *präkonvulsive Stadium*. Die Patienten klagen charakteristischerweise über akut auftretenden Tinnitus, einen Verlust der Sehschärfe sowie einen zunehmenden Kontrollverlust der Willkürmotorik; dies manifestiert sich in Tremor, unkoordinierten Muskelbewegungen sowie Nystagmen. Zusätzlich kann es bereits in

diesem Stadium zu Einschränkungen der Bewusstseinslage bis hin zu komatösen Zuständen kommen.

Im darauffolgenden *konvulsiven Stadium* werden die präkonvulsiven Symptome durch tonisch-klonische Krampfanfälle von variabler Dauer und Ausprägung abgelöst, die mit Bewusstseinsverlust und Apnoephasen einhergehen. Vom klinischen Gesamtbild her ähneln die Anfälle zumindest initial einer Temporallappenepilepsie mit fokalem Beginn, bevor diese schließlich in ein generalisiertes Stadium übergehen [152, 228].

Bei einem weiteren Anstieg der Lokalanästhetikaspiegel sind die Anfälle – auch ohne Behandlung – durch den Übergang in das *Stadium der zentralnervösen Depression* selbstlimitierend. In diesem letzten, lebensbedrohlichen Stadium der zentralnervösen Intoxikation sind die betroffenen Patienten tief komatös, ohne Atmung, bradykard und durch den Ausfall entsprechender Vasomotorenzentren in aller Regel hypoton.

Pathophysiologisch beruhen diese Intoxikationserscheinungen zunächst auf einer peripheren Blockade entsprechender afferenter und efferenter Gehirnnervenfasern; direkte zentralnervöse Effekte spielen somit im Prodromalstadium lediglich eine untergeordnete Rolle [216]. Der weitere biphasische Verlauf der Symptomatik – initiale Exzitation gefolgt von vollständiger zentralnervöser Depression – erklärt sich dadurch, dass kortikale inhibitorische Neuronenverbände empfindlicher auf intrazerebrale Lokalanästhetikakonzentrationen zu reagieren scheinen als exzitatorische [237, 251, 254]. Das präkonvulsive Stadium ist demnach gekennzeichnet durch ein funktionelles Überwiegen exzitatorischer Neuronengruppen; hierbei kommt der Aktivität des Mandelkerns, dem Corpus amygdaloideum, eine pathophysiologische Schlüsselrolle zu [56]. Das Corpus amygdaloideum selbst ist wichtiger Bestandteil des limbischen Systems und kann in basolaterale bzw. kortikomediale Kerngruppen unterteilt werden, wobei letztere beim Menschen hochentwickelt sind. Über afferente Bahnen ist die Amygdala eng mit dem olfaktorischen System beider Seiten verschaltet, sendet aber auch Efferenzen zum Thalamus, dem Hypothalamus und

der *Formatio reticularis*. Die Funktion dieses Kerngebietes ist komplex. Beim Menschen führt die selektive Stimulation beispielsweise zu Konfusion und Amnesie, während sich die Ablation der Amygdala in einer betont aggressiven Verhaltensweise und Wesensveränderung äußert [61, 75, 181].

Der Mandelkern gilt heutzutage als der primäre Fokus für die im konvulsiven Stadium auftretenden generalisierten Anfälle nach dem Wegfall der kortikalen Hemmung. Eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen konnte darüber hinaus zeigen, dass der Hippocampus einen sekundären Fokus darstellt, der allerdings nur bei intakter funktioneller Integrität der Amygdala in Erscheinung treten kann. So war es nicht möglich, nach Ablation der Amygdala bei Ratten generalisierte Krampfanfälle durch die Applikation von Kokain auszulösen [55].

Zur vollständigen zentralnervösen Depression kommt es schließlich, wenn die exzitatorischen Neuronenverbände subkortikaler Zentren sowie weiterer übergeordneter zerebraler Strukturen in ihrer Funktion durch Lokalanästhetika unterdrückt werden [237]. Elektrophysiologisch ist dieser Zustand durch das Auftreten von Nulllinien im EEG charakterisiert, was als Korrelat einer vollständig erloschenen neuronalen Aktivität gewertet wird [245].

Grundsätzlich gelten all diese Vorgänge als reversibel, und es muss bei rechtzeitig einsetzenden und adäquaten Therapiemaßnahmen in aller Regel mit keinen permanenten neurologischen Defiziten gerechnet werden. Hierzu trägt sicherlich die Tatsache entscheidend bei, dass der erhöhte neuronale Sauerstoffbedarf während der Krampfanfälle durch eine sogar überproportionale Zunahme des zerebralen Blutflusses über einen längeren Zeitraum kompensiert werden kann [136].

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die hier dargestellte exemplarische Abfolge der Symptomatik nicht in allen Fällen beobachtet werden kann. So kann die rasche intravasale Applikation von Bupivacain, weitaus seltener aber auch von Lidocain bzw. Procain, zu einer schlagartig einsetzenden, ubiquitären Blockade zentralnervöser Strukturen führen, so dass die Symptomatik des präkonvulsiven und konvulsiven Stadiums nur kurz-

fristig auftritt oder vollständig übersprungen wird [41, 192, 245].

Grundsätzlich korreliert das zentralnervös-toxische Potential eines einzelnen Lokalanästhetikums sehr gut mit seiner Potenz bzw. dem Ausmaß seiner plasmatischen Proteinbindung [215]. Tierexperimentelle Studien konnten nachweisen, dass die intravenöse Dosis von Procain, die zum Auslösen einer definierten zentralnervösen Symptomatik notwendig ist, ungefähr 8-mal höher ist als die von Bupivacain (■ Abb. 3). Vergleicht man die lokalanästhetische Potenz beider Substanzen, so fällt auf, dass Bupivacain etwa 7- bis 8-mal stärker wirkt als Procain (relative Potenz 1) [56, 215]. Weitere Studien an freiwilligen Probanden konnten diese Korrelation bestätigen [7, 56, 215]. Experimentelle Daten zeigen außerdem, dass in der Gruppe der hochpotenten und lang wirksamen Lokalanästhetika Bupivacain das höchste, Ropivacain dagegen das niedrigste zentralnervös-toxische Potential aufweist [49, 121, 163, 170, 183, 198, 204, 208, 209]. Levobupivacain nimmt in diesem Spektrum eine Mittelstellung ein, was darauf hindeutet, dass bislang nicht näher definierte stereoselektive Effekte auch bei der Pathogenese zentralnervöser Intoxikationserscheinungen eine gewisse Rolle zu spielen scheinen [121, 170]. Ropivacain stellt z. Z. wohl die sicherste lang wirksame Substanz im Hinblick auf derartige Effekte dar, kann jedoch bei weitem nicht als „absolut sicher“ betrachtet werden [37, 155, 177].

Neben den physikochemischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums selbst bestimmt zusätzlich die jeweils vorherrschende metabolisch-respiratorische Situation das Ausmaß seiner toxischen Potenz (■ Abb. 3) [56]. Die im Verlauf zunehmende respiratorische Insuffizienz hat eine vermehrte CO_2 -Retention mit konsekutiver respiratorischer Azidose zur Folge, zu der sich später hypoxiebedingt eine intrazelluläre metabolische Azidose addiert. Als unmittelbare Folge dieser azidotischen Stoffwechsellage sinkt die Bindungskapazität der Plasmaproteine rapide und setzt immer mehr ungebundene Moleküle frei, die bevorzugt in gut durchblutete Gewebe diffundieren [5, 28]. Da die Hyperkapnie in dieser Situation zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses

führt, akkumulieren die Lokalanästhetika immer mehr in zentralnervösen Strukturen. Bedingt durch den intrazellulären pH-Abfall werden die Moleküle nach Überwindung neuronaler Membranen umgehend protoniert; dies bedeutet, dass sie einerseits innerhalb der Nervenzellen größtenteils in aktiver Form vorliegen und mit Na^+ -Kanälen interagieren, andererseits aber auch die Fähigkeit verloren haben, das intrazelluläre Kompartiment *per diffusionem* zu verlassen. Dieses „ion-trapping“ trägt zu einer weiteren zerebralen Anreicherung der Lokalanästhetika bei, die sich u. a. in einer zunehmenden Ateminsuffizienz äußert. Folglich verstärken sich die Pathomechanismen in dieser Situation im Sinne eines *Circulus vitiosus* selbst.

Toxische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System

Das kardiovaskuläre System erscheint generell resistenter gegenüber der Wirkung von systemisch akkumulierten Lokalanästhetika. Dies äußert sich klinisch v. a. dadurch, dass zentralnervös-toxische Effekte typischerweise bei weitaus niedrigeren Plasmaspiegeln auftreten als kardiovaskuläre Beeinträchtigungen. Leider trifft dieser „klassische“ Ablauf der Intoxikationssymptomatik bei weitem nicht für alle lokalanästhetisch wirksamen Substanzen zu. Um diesbezügliche Unterschiede eindeutig zu quantifizieren, wurde die „Cardiovascular Collapse (CC)/CNS-Ratio“ eingeführt. Diese Größe setzt diejenigen Dosierungen bzw. Plasmaspiegel zueinander in Beziehung, die bei Versuchstieren einen irreversiblen kardiovaskulären Kollaps bzw. generalisierte Krampfanfälle auslösen. So konnte für Lidocain bei Schafen eine spezifische CC/CNS-Ratio hinsichtlich der Dosierung von $7,1 \pm 1,1$ festgestellt werden; für Bupivacain und Ropivacain liegt dieser Quotient bei $3,7 \pm 0,5$ bzw. $4,4 \pm 0,9$ [154]. Die CC/CNS-Ratio für die entsprechenden Plasmaspiegel liegen mit Werten von $3,6 \pm 0,3$ für Lidocain und $1,6-1,7$ für Bupivacain bzw. Etidocain deutlich niedriger [154]. Konkret bedeutet dies, dass das „Sicherheitsspektrum“ zwischen dem Einsetzen zentralnervöser Symptome und kardiovaskulärem Kollaps bei Lidocain ca. 3-mal größer ist als bei den beiden letztgenannten Lokalanästhetika (■ Abb. 4).

Nach Übertritt in das Gefäßsystem wird Bupivacain als exemplarischer Vertreter der hochpotenten, lang wirksamen Substanzen nahezu vollständig an Plasmaproteine gebunden. Ist jedoch die Pufferkapazität der Plasmaproteine ausgeschöpft, kommt es bei weiterer systemischer Akkumulation zu einem abrupten Anstieg der Konzentration freier Bupivacainmoleküle, die dann sofort sowohl die zentralnervöse als auch die kardiovaskuläre Funktion negativ beeinträchtigen können. Daher ist das Auftreten von zentralnervösen Prodromalsymptomen lediglich im Rahmen der Applikation kurz bis mittellang wirksamer Lokalanästhetika, wie Lidocain, Mepivacain oder Prilocain, als wenig bedrohliches Warnzeichen einer beginnenden systemischen Intoxikation zu werten. Tritt diese Symptomatik jedoch während der Anwendung von lang wirksamen Substanzen, wie Bupivacain bzw. Etidocain, auf, so kann dies aufgrund des geringeren CC/CNS-Quotienten ($1,7!$) auf den kurz bevorstehenden lebensbedrohlichen kardiovaskulären Kollaps hindeuten.

Da übergeordnete vegetative Zentren in hohem Maße die Funktion des Herzkreislauf-Systems überwachen und steuern, muss man strikt zwischen indirekten, zentralnervös-vermittelten und direkten Wirkungen der Lokalanästhetika auf Herz und Gefäßsystem unterscheiden [139].

Die *indirekten kardiovaskulären Effekte* im Rahmen einer Intoxikation durch Lokalanästhetika laufen parallel zu den klinisch meist eindrucksvolleren zentralnervösen Effekten ab und lassen sich hauptsächlich auf eine funktionelle Beeinträchtigung des im Hirnstamm lokalisierten Nucleus tractus solitarii zurückführen [48]. Die Blockade inhibitorischer Neuronenverbände führt zu einer gesteigerten Aktivität dieses vegetativen Kerngebietes, was sich in aller Regel in einer hyperdynamen Kreislaufsituation durch die zentrale Erhöhung des Sympathikotonus manifestiert [48, 72]. Darüber hinaus liegen tierexperimentelle Befunde vor, die beweisen, dass es nach direkter Injektion von Lokalanästhetika in bestimmte Gehirnregionen zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen unterschiedlichster Ausprägung und Beeinträchtigungen der Erregungsüberleitung kommen

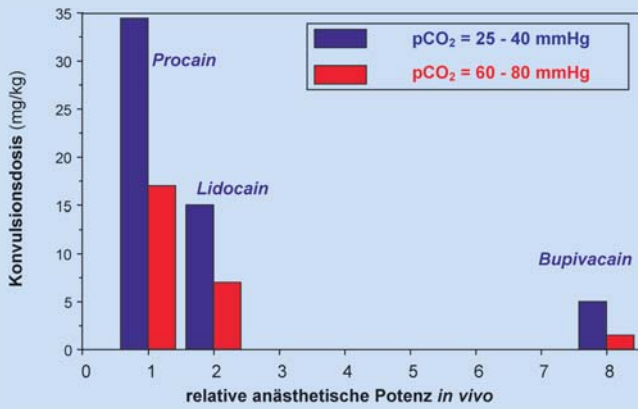


Abb. 3 ▲ Konvulsionsdosen von Procain, Lidocain und Bupivacain bei Normokapnie (blaue Balken) bzw. bei Hyperkapnie (rote Balken). Neben dem Einfluss des pCO₂ wird die enge Korrelation zwischen toxischer Potenz und Lipophilie deutlich. (Mod. nach Englesson [56]; Untersuchung an Katzen)

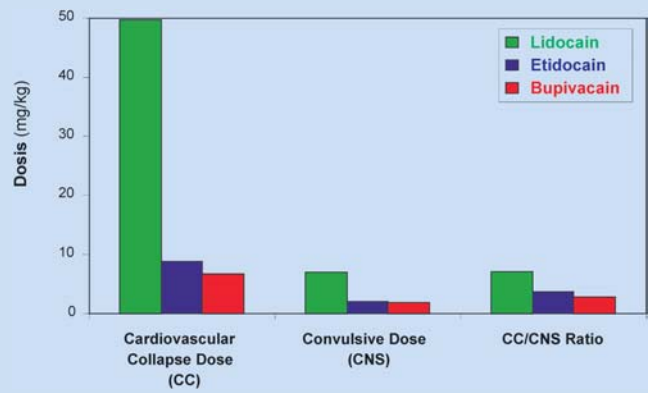


Abb. 4 ▲ CC/CNS-Ratio von Lidocain, Etidocain und Bupivacain. Auffallend ist die deutlich geringere „Sicherheitsbreite“ der beiden lang wirkenden Substanzen im Vergleich zu Lidocain. (Mod. nach Morishima et al. [154]; Untersuchung an Schafen)

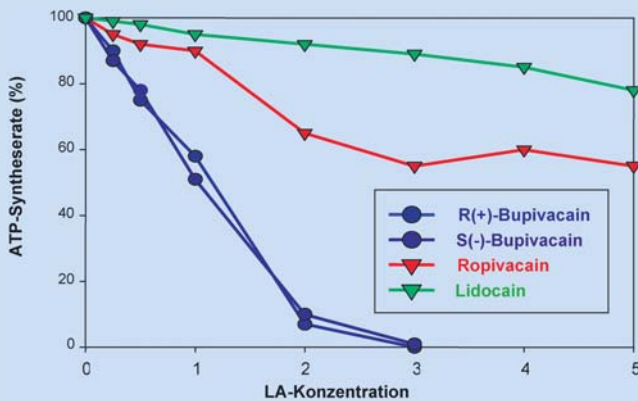


Abb. 5 ◀ Abnahme der mitochondrialen ATP-Synthese-Rate in enger Korrelation mit der Lipophilie der untersuchten Lokalanästhetika. Stereoselektive Effekte scheinen keine Rolle zu spielen bei der Einflussnahme auf die mitochondriale Funktion (Daten exemplarisch zusammengefasst und mod. nach Sztark et al. [233, 234, 235])

kann [48, 87, 121, 241]. Die getrennte Untersuchung der Enantiomere von Bupivacain hat ergeben, dass das Ausmaß der Arrhythmogenität der stereoselektiven Gesetzmäßigkeiten unterliegt, wobei das R(+)-Enantiomer die höchste Potenz zur zentralnervösen Auslösung von Arrhythmien zu besitzen scheint [34, 48]. Nach wie vor ungeklärt bleibt jedoch die Frage, ob es allein zentralnervös vermittelt zum Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmieformen kommen kann.

Im Stadium der zentralnervösen Depression sistiert die Aktivität medullärer vegetativer Zentren. Klinisch äußert sich dies in einer ausgeprägten Bradykardie und Hypotonie; dabei kommen in diesem Stadium bereits direkte kardiodepressive Effekte zum Tragen [72].

Weiterführende Details hinsichtlich dieser indirekten Effekte der Lokalanästhetika auf das kardiovaskuläre System bleiben nach wie vor unklar. Dies liegt sicherlich daran, dass in einem fortgeschrit-

tenen Stadium die direkten kardialen und vaskulären Wirkungen immer mehr an Bedeutung gewinnen und interferieren. Darüber hinaus kommt es sowohl nach rückenmarknahen als auch nach peripheren Blockaden zu einer – therapeutisch nutzbaren – Sympathikolyse, die ihrerseits die hämodynamische Gesamtsituation in unterschiedlicher Ausprägung beeinflusst. Somit wird klar, dass sich die Einzeleffekte dieser parallel ablaufenden Vorgänge sowohl experimentell als auch klinisch nur mit größten Schwierigkeiten voneinander trennen lassen.

Die direkten Effekte der Lokalanästhetika auf die kardiale Funktion dagegen beruhen auf einer unmittelbaren Interaktion mit den Kardiomyozyten der Ventrikel und des Reizleitungssystems, was sich funktionell in einer Herabsetzung der Chronotropie, der Dromotropie sowie der Inotropie des Herzens äußert.

Hinsichtlich der negativ-chronotropen und dromotropen Wirkungen kommt der

Blockade spannungsgesteuerter kardialer Ionenkanäle eine pathophysiologische Schlüsselposition zu, wobei die Beeinträchtigung der schnellen Na⁺-Kanäle abermals im Vordergrund steht. Elektrophysiologisch unterscheidet sich das kardiale vom neuronalen Aktionspotential hauptsächlich durch einen langsamen Kalziumeinstrom in Phase 2, der letztendlich die Aktivierung des kontraktilen Apparates nach sich zieht. Der schnelle initiale Natriumeinstrom führt jedoch bei beiden Zelltypen zur Depolarisation und wird durch Lokalanästhetika konzentrationsabhängig unterdrückt, was sich in einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer sowie der effektiven Refraktärperiode äußert. Elektrokardiographisch fassbar wird diese Verzögerung der intrakardialen Erregungsförderung durch Verbreiterung der QRS-Komplexe sowie PQ-Intervallverlängerungen bis hin zur vollständigen AV-Dissoziation. Zusätzlich wird die spontane Schrittmacheraktivität

des Sinusknotens durch hohe Gewebekonzentrationen von Lokalanästhetika unterdrückt, was sich klinisch als Bradykardie bzw. im Extremfall als Sinusknotenstillstand manifestiert [132].

Zwischen den einzelnen Lokalanästhetika bestehen z. T. erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Ausmaßes ihrer elektrophysiologischen Effekte am Herzen. Lidocain unterdrückt die Depolarisation von Purkinje-Fasern und ventrikulären Kardiomyozyten in weitaus geringerem Umfang als Ropivacain bzw. Bupivacain [134, 145, 146]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich isolierte Papillarmuskeln nach Vorbehandlung mit Lidocain in ihrer Funktion deutlich schneller erholten als nach Vorbehandlung mit Bupivacain [39].

Lidocain blockiert offene bzw. inaktivierte Na^+ -Kanäle sehr schnell und unterscheidet sich damit von der deutlich langsamer einsetzenden Blockade durch Bupivacain in niedriger Konzentration. Wird die Konzentration von Bupivacain jedoch erhöht, so wird ein mit Lidocain vergleichbar schneller Blockadebeginn erreicht. Während sich die Kanalblockade durch Bupivacain nur sehr langsam und weitgehend konzentrationsunabhängig zurückbildet (ca. 1,5 s), ist die Wirkung von Lidocain um ein Vielfaches kürzer (ca. 0,1 s). Basierend auf diesen Beobachtungen beschrieben Clarkson und Hondeghem für Lidocain eine „Fast-in-fast-out-Kinetik“, für (höherkonzentriertes) Bupivacain dagegen eine „Fast-in-slow-out-Kinetik“ für die Blockade myokardialer Na^+ -Kanäle [39]. Ropivacain ist in diesem Zusammenhang durch eine „Fast-in-medium-out-Kinetik“ (mittlere Blockadedauer ca. 1,0 s) charakterisiert.

Diese bindungskinetischen Betrachtungen erklären den Einfluss der Herzfrequenz auf das Ausmaß der kardiotoxischen Effekte. Aufgrund der extrem kurzen Wirkdauer von Lidocain müsste die Herzfrequenz theoretisch bei über 600 Schlägen/min liegen, bevor die Blockadedauer kardialer Na^+ -Kanäle die Dauer eines einzelnen Herzzyklus überschreitet. Da jedoch die Wirkdauer von Bupivacain und Ropivacain signifikant größer ist, können sich die Ionenkanäle bereits ab Frequenzen von 40 bzw. 60 Schlägen/min innerhalb eines einzelnen Herz-

zyklus nicht mehr von der Blockade erholen und klinisch relevante Verzögerungen der Erregungsleitung treten bereits in physiologischen Frequenzbereichen auf. Aufgrund dieser spezifischen Rezeptorkinetik eignet sich Lidocain im Gegensatz zu allen anderen Lokalanästhetika hervorragend als Antiarrhythmikum (Klasse Ia), zumal es kardiale Na^+ -Kanäle im Sinne einer „pharmakologischen Defibrillation“ blockiert und synchronisiert. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass bereits nach rascher intravenöser Injektion von 50 mg Lidocain – in seltenen Fällen – generalisierte Krampfanfälle ausgelöst werden können [71].

Für einige lang wirksame Lokalanästhetika wurden zusätzlich hochspezifische, stereoselektive Effekte nachgewiesen, die ebenfalls die jeweilige Affinität zu kardialen Na^+ -Kanälen maßgeblich beeinflussen. Mit Einzelkanaluntersuchungen konnten Valenzuela et al. erstmals die stereoselektive Bindung für Bupivacainenantiomere nachweisen [246, 247]. So unterdrückt R(+)-Bupivacain den Na^+ -Einstrom in weitaus größerem Umfang als das racemische Gemisch bzw. als S(-)-Bupivacain (Levobupivacain). In gleicher Weise sind die blockierenden Wirkungen des S(-)-Enantiomers von Ropivacain deutlich geringer als die seines R(+)-Enantiomers; die Effekte des letztgenannten sind noch immer weniger ausgeprägt als diejenigen von S(-)-Bupivacain [72]. Experimentelle Untersuchungen an isoliert perfundierten Herzpräparationen konnten diese Befunde bestätigen. Die AV-Überleitungszeit wird durch die R(+)-Enantiomere von Bupivacain bzw. Ropivacain im Vergleich zu den jeweiligen S(-)-Enantiomeren signifikant verlängert. Selbst in hoher Dosierung sind die Effekte beider Ropivacainenantiomere auf die Überleitungszeit deutlich geringer ausgeprägt [73, 74, 142].

Neben Na^+ -Kanälen sind jedoch noch eine Reihe weiterer spannungsgesteuerter Ionenkanäle an der Pathophysiologie der lokalanästhetikainduzierten kardialen Toxizität beteiligt [203]. So interagieren Lokalanästhetika mit den K^+ -Kanälen der Kardiomyozyten, denen eine wichtige Funktion während der Membranrepolarisation (Phase 3) bzw. für die Potentialstabilisierung zukommt [246, 248]. Bu-

pivacain verlängert durch eine konzentrationsabhängige Blockade dieser Membranproteine die Gesamtdauer des Aktionspotentials und erhöht somit – zumindest in vitro – seine spannungsabhängige Affinität zum Na^+ -Kanal letztendlich selbst [22, 40, 67, 72]. S(-)-Ropivacain inhibiert klonierte humane K^+ -Kanäle (hKv 1,5) weitaus weniger als S(-)- bzw. R(+)-Bupivacain, was erneut auf eine stereoselektive Bindungskinetik optisch aktiver Lokalanästhetikamoleküle hindeutet [252, 253]. Letztendlich ist die funktionelle Bedeutung dieser K^+ -Kanalblockade im Detail noch nicht verstanden, jedoch könnten diese Wechselwirkungen theoretisch zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen bis hin zum therapierefraktären Herzstillstand beitragen [72].

Neben diesen hochkomplexen elektrophysiologischen Wirkungen, die sich allesamt als Hemmung der intrakardialen Erregungsfortleitung im Sinne einer negativen Chronotropie und Dromotropie manifestieren, unterdrücken Lokalanästhetika auch die mechanische Funktion und setzen die Inotropie des Herzens herab.

In Herzmuskelzellen triggert der langsame, spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Einstrom in Phase 2 des Aktionspotentials die Freisetzung einer weitaus größeren Anzahl von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Durch diesen positiven Feedbackmechanismus, dem „calcium-induced calcium release“, steigt die intrazelluläre Konzentration an freien Ca^{2+} -Ionen um ein Vielfaches an und aktiviert den kontraktile Apparat [58, 196]. Dabei ist die Kraftentwicklung einer einzelnen Herzmuskelfaser über weite Bereiche direkt abhängig von der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Untersuchungen in vitro sowie in vivo konnten nachweisen, dass bestimmte Lokalanästhetika in der Lage sind, membranständige Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ konzentrationsabhängig zu blockieren (Dibucain > Tetracain > Bupivacain >> Procaine = Lidocain) [72, 195, 229, 242]. Da das Ausmaß der intrazellulären Ca^{2+} -Freisetzung in hohem Maße vom initialen Ca^{2+} -Einstrom bestimmt wird, resultiert durch die Blockade dieser Kanäle letztendlich eine verminderte Kraftentwicklung der Einzelfaser. Nach heutigem Kenntnisstand unter-

liegen diese Effekte jedoch keiner Stereoselektivität [72].

In letzter Zeit mehren sich die Hinweise, dass Lokalanästhetika neben der rezeptorvermittelten Beeinflussung der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase auch tiefgreifend in den mitochondrialen Energiestoffwechsel und intrazelluläre Second-messenger-Mechanismen eingreifen [29, 213, 233]. Es ist aus einer Reihe von Untersuchungen bekannt, dass hochlipophile Lokalanästhetika die oxidative Phosphorylierung unterdrücken, indem sie als Entkoppler der mitochondrialen Atmungskette fungieren [43, 213, 231, 240]. *Sztark et al.* konnten zeigen, dass Lidocain, Bupivacain und Ropivacain sowie die reinen Isomere der beiden letztgenannten Substanzen die isolierten Enzymkomplexe der Atmungskette *in vitro* nahezu identisch inhibieren [233, 234, 235, 236]. Überraschenderweise ergibt sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Substanzen hinsichtlich der Hemmung der ATP-Synthese-Rate bei der Untersuchung von intakten Kardiomyozyten (■ **Abb. 5**). Das Ausmaß der Einschränkung des mitochondrialen Energiestoffwechsels korreliert dabei eng mit der Lipophilie des jeweiligen Lokalanästhetikums; stereoselektive Effekte scheinen nicht vorhanden zu sein [236]. Dies mag daran liegen, dass gut fettlösliche Substanzen rasch innerhalb der Mitochondrien akkumulieren und somit die Komplexe der Atmungskette an der inneren Mitochondrienmembran konzentrationsabhängig blockieren können. Folglich führt die Anwendung von Lidocain zu einer vernachlässigbaren Erniedrigung intrazellulärer ATP-Spiegel, dagegen vermag Bupivacain den mitochondrialen Energiestoffwechsel in entsprechenden Konzentrationen vollständig zu unterdrücken [193]. Die Wirkungen von Ropivacain nehmen in diesem Spektrum eine Mittelstellung ein [235]. Zahlreiche Studien an isoliert perfundierten Herzpräparationen und tierexperimentelle Untersuchungen bestätigen diesen engen Zusammenhang zwischen anästhetischer Potenz der jeweiligen Substanz und Herabsetzung der Inotropie [73, 128, 235].

Die direkte kardiale Toxizität der Lokalanästhetika beruht auf einer Vielzahl von parallel ablaufenden, hochkomple-

xen Mechanismen auf (sub)zellulärer Ebene, die sowohl die intrakardiale Erregungsfortleitung als auch die mechanische Herzfunktion beeinträchtigen. Da dieses Wissen größtenteils auf experimentellen Ergebnissen beruht, bleibt nach wie vor unklar, inwieweit sich diese Vorgänge auf den menschlichen Organismus übertragen lassen und inwieweit diese sich im intakten Organismus gegenseitig beeinflussen. Selbst Untersuchungen an intakten, narkotisierten Versuchstieren bzw. an freiwilligen Probanden können diese Zusammenhänge nur unzureichend klären [34, 111, 170, 189, 218]. Dennoch häufen sich Hinweise, nicht zuletzt durch die sorgfältige Analyse von Zwischenfällen während Regionalanästhesien, dass die kardiotoxische Potenz eines einzelnen Lokalanästhetikums in hohem Maße von seiner Lipophilie und seiner stereoisomeren Konfiguration abhängt.

Racemisches Bupivacain und Etidocain stellen derzeit sicherlich diejenigen Substanzen mit dem größten kardiodepressiven Potential dar. Die klinische Einführung der beiden reinen Enantiomere Ropivacain bzw. Levobupivacain ist daher aus toxikologischer Sicht ohne Zweifel als großer Fortschritt zu werten, Ropivacain scheint – zumindest theoretisch – aufgrund seiner geringeren Lipophilie das derzeit günstigste Wirkspektrum unter den lang wirksamen Lokalanästhetika aufzuweisen. Dennoch darf nicht unerwähnt bleiben, dass selbst Ropivacain trotz seiner erwiesenermaßen niedrigeren kardiotoxischen Potenz ebenfalls katastrophale Zwischenfälle auslösen kann [116, 187].

Die *vaskulären Effekte* der Lokalanästhetika im Rahmen einer systemischen Intoxikation lassen sich abermals in direkte und indirekte unterscheiden.

Letztgenannte sind funktionell eng mit dem Auftreten und dem Ablauf der beschriebenen zentralnervösen Symptomatik verbunden und zeigen demnach einen charakteristischen biphasischen Verlauf. Durch Wegfall der Hemmung vasomotorischer Zentren des Hirnstamms überwiegt in der (prä)konvulsiven Phase eine sympathikusvermittelte Vasokonstriktion, die im Stadium der vollständigen zentralnervösen Depression einer generalisierten Vasodilatation weicht [48, 72].

Hinsichtlich der direkten Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur sind die meisten Lokalanästhetika ebenfalls durch ein typischerweise biphasisches Wirkspektrum charakterisiert. Während in niedriger Konzentration eher vasokonstriktive Effekte überwiegen, kommt es bei höheren Plasmaspiegeln dieser Substanzen in aller Regel zu einer generalisierten Vasodilatation [101, 102]. Die Wirkungen von Kokain bzw. Ropivacain stellen hier jedoch eine Ausnahme dar. Kokain ist das einzige Lokalanästhetikum, das in allen Konzentrationen zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion führt. Dieses Phänomen beruht hauptsächlich auf einer kokaininduzierten Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme postganglionärer sympathischer Neurone im Bereich der Gefäßwand [112, 133]. Zumindest experimentell gibt es Hinweise, dass Ropivacain in klinisch relevanten Konzentrationsbereichen ebenfalls zu einer Vasokonstriktion führt, was seine lokale Resorption am Injektionsort auch ohne den Zusatz von Adrenalin vermindern könnte [31, 32, 33, 117, 162]. Inwieweit diese experimentellen Befunde jedoch auf die klinische Situation zutreffen, ist derzeit noch nicht vollständig geklärt [31, 32, 33, 117, 162].

Lokale Gewebstoxizität

Im Gegensatz zu den systemischen Wirkungen betreffen die gewebetoxischen Effekte der Lokalanästhetika bevorzugt *neuronal* bzw. *skelettmuskuläre Strukturen* am Injektionsort. Zumindest experimentell sind derartige Schädigungen durch sämtliche derzeit verwendeten Substanzen auslösbar [65, 123, 221, 222]. Allerdings hat sich gezeigt, dass zur Auslösung von Gewebeschäden in vielen Fällen Konzentrationen notwendig sind, die um ein Vielfaches höher liegen als diejenigen, die während den unterschiedlichen klinischen Anwendungen – nicht zuletzt durch lokale Verdünnungseffekte – maximal erreicht werden können [221, 222]. Darüber hinaus bestimmen die spezifischen physikochemischen Eigenschaften der Substanzen selbst den Umfang des jeweiligen neuro- bzw. myotoxischen Potentials [8, 219, 263].

Nur wenige der grundlegenden Pathomechanismen sind bislang im Detail verstanden, so dass sich die Diskussion der

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)

lokalen Gewebetoxizität oftmals auf die Beschreibung der klinischen Symptomatik beschränken muss.

Neurotoxizität

Im Rahmen dieser Darstellung erscheint es sinnvoll, lokalanästhetikainduzierte Nervenschäden nach peripherer Blockaden getrennt von denjenigen zu besprechen, die im Rahmen von rückenmarknahen Anästhesieverfahren auftreten können.

Die Inzidenz peripherer Nervenschäden durch Lokalanästhetika ist relativ gering und liegt je nach Autor zwischen 0% und 5% [220]. Dabei scheinen Nervenschäden am häufigsten nach peripheren Blockaden des Plexus brachialis aufzutreten. Jedoch wurden ebenfalls toxische Beeinträchtigungen des N. ischiadicus bzw. des N. lingualis beschrieben [10, 35, 46, 47, 80, 85, 220, 226, 227].

Die Symptomatik der peripheren Nervenschäden ist extrem variabel und kann innerhalb von Stunden oder aber mit einer zeitlichen Latenz von bis zu 2–3 Wochen nach der auslösenden Intervention auftreten [153]. Dabei korrelieren das Ausmaß und die Dauer der jeweiligen Symptomatik sehr eng mit dem Schweregrad der Nervenschädigung selbst und können von vorübergehenden leichten Taubheitsgefühlen bis hin zu über Monate und Jahre persistierenden neuropathischen Schmerzen mit tief greifender Einschränkung der Motorik führen. Gerade bei schweren und protrahierten Verläufen wird oftmals das Auftreten von Kausalgien bzw. sympathischen Reflexdystrophien beobachtet [69, 153, 227].

Experimentelle Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass die Nervenschäden sehr eng an das Auftreten eines endoneurialen Ödems gebunden sind, dessen Ausprägung etwa 48 h nach Injektion am größten ist. Die Mechanismen, die zu dieser Ödembildung führen, sind unklar. Es wird allerdings vermutet, dass lokale Störungen der Blut-Nerven-Schranke, ein erhöhter hydrostatischer Druck innerhalb des peripheren Nervenstrangs sowie das spezifische neurotoxische Potential des verwendeten Lokalanästhetikums selbst eine entscheidende Rolle spielen [103, 104, 105, 106]. Hinsichtlich dieses Potentials haben sich 2-Chlorprocain, Lidocain sowie Etidocain als 2fach, 2,4fach bzw.

3,6fach potenter erwiesen als die Referenzsubstanz Procain (relative neurotoxische Potenz von 1). Dieser Befund wird dahingehend interpretiert, dass ein direkter Zusammenhang besteht zwischen dem Ausprägungsgrad der Nervenschäden und der anästhetischen Potenz bzw. der Lipophilie der verwendeten Lokalanästhetika. Tierexperimentelle Arbeiten ergaben darüber hinaus, dass Aminoesterlokalanästhetika i. Allg. ein größeres neuronales Schädigungspotential besitzen als Aminoamide [68, 161]. Zu alledem wird das Ausmaß der Nervenschäden noch durch den Zusatz von Adrenalin bzw. Natriumbikarbonat zur Injektionslösung signifikant erhöht [68, 159].

Überraschenderweise werden die ausgeprägtesten peripheren Nervenschäden durch höherkonzentriertes Lidocain (2–5%) verursacht, was darauf hindeutet, dass eine Reihe weiterer (noch unbekannter) Faktoren das jeweilige neurotoxische Potential beeinflussen. So konnte durch Untersuchungen an Ratten *in vivo* gezeigt werden, dass eine 4%ige Lidocainlösung zur Degeneration von bis zu 25% (!) der Axone des N. ischiadicus im Bereich der Injektionsstelle und weiter distal führt [118].

In den letzten Jahren rückten neurotoxische Erscheinungen, wie sie insbesondere nach Spinal- und Epiduralanästhesien beobachtet werden, immer mehr in den Blickpunkt des Interesses. Dabei reicht das Spektrum der klinischen Symptomatik von reversiblen, fleckförmigen Arealen verminderter Sensibilität (meist im Bereich der Leisten) bis hin zu schweren und irreversiblen neurologischen Ausfällen, die sowohl die motorische als auch die sensorische Funktion betreffen können [94]. Zwei klinisch klar definierbare Krankheitsbilder spielen in diesem Zusammenhang eine herausragende Rolle: die „transienten neurologischen Symptome“ (TNS) und das Cauda-equina-Syndrom (CES).

Transiente neurologische Symptome, früher auch als „transiente radikuläre Irritationen“ bezeichnet, sind gekennzeichnet durch (mittel-)starke, dumpfe Rückenschmerzen bzw. Dysästhesien mit Ausstrahlung in die Gluteal- und Hüftregionen sowie in die Oberschenkelrückseiten bis hinab zu den Waden [9, 53, 212]. Dieser Symptomenkomplex tritt nahezu ausschließlich nach „Single-shot-Spinalanäs-

thesien“ auf und wurde erstmals im Jahre 1993 von Schneider et al. klinisch beschrieben [212]. Transiente neurologische Symptome treten charakteristischerweise in den ersten 24 h postoperativ auf und persistieren ungefähr 1–3 Tage bis zur vollständigen Rückbildung sämtlicher neurophysiologischen Untersuchungen ergeben keinen pathologischen Befund [57]. Die Ätiologie und der Pathomechanismus dieser Erscheinung sind nach wie vor unklar. Dennoch werden bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten von TNS beschrieben, die im Rahmen einer Metaanalyse (29 Studien, 2.813 Patienten) identifiziert werden konnten [53]. Demnach können grundsätzlich sämtliche intrathekal applizierten Lokalanästhetika TNS auslösen; hierbei unterscheiden sich die substanzspezifischen Häufigkeiten z. T. erheblich. So gehen Lidocain und höchstwahrscheinlich auch Mepivacain mit den höchsten TNS-Inzidenzen einher (bis zu 37%); dagegen ist das Auftreten dieser Symptomatik nach intrathekaler Applikation von Procain und Tetracain seltener zu beobachten. Bupivacain und Prilocain gelten nach heutigem Wissensstand als die „sichersten“ Substanzen hinsichtlich des Auftretens von TNS [89, 90, 135, 180, 201, 230, 239]. Transiente neurologische Symptome können ebenfalls nach der Applikation von Ropivacain auftreten; die Inzidenz bleibt derzeit jedoch noch unklar [4].

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass weder die spezifische Dichte noch die Konzentration der injizierten Lokalanästhetika einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von TNS zu haben scheinen [84, 130].

Im Gegensatz zu den TNS wird das CES in aller Regel direkt nach Abklingen der Spinalanästhesie apparent. Im Vollbild imponieren klinisch eine schlaffe (periphere) Parese bis Plegie der Beine, asymmetrische „Reithosen-Parästhesien“ im Bereich der Lumbosakralsegmente sowie Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen. Das Auftreten von Schmerzen ist grundsätzlich nicht typisch für das CES, kann fallweise aber beobachtet werden [100, 172]. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bildet sich die Symptomatik innerhalb mehrerer Monate wieder zurück; gelegentlich kann es allerdings zu einer Chronifizierung der Entleerungs-

störungen von Blase und Mastdarm kommen [50, 59, 179]. Erfreulicherweise ist die Inzidenz dieser schwersten Verlaufsformen mit etwa 0,02% als sehr gering einzustufen [4, 44, 47, 51, 171, 190].

Während das Auftreten der TNS hauptsächlich vom jeweiligen Lokalanästhetikum selbst abhängt, spielen für die Entstehung eines CES nach heutigem Wissensstand zusätzlich noch Dichte und Konzentration der Lösung sowie neurotoxische Effekte von Zusatzstoffen (z. B. Natriumdisulfidzusatz zu 2-Chlorprocain) eine maßgebliche Rolle. Anfang der 90er-Jahre wurde eine Reihe von Fällen bekannt, in denen es nach repetitiver bzw. kontinuierlicher Gabe von 5%igem hyperbaren Lidocain über spinale Mikrokatheter zur Entwicklung eines CES kam [36, 190, 210, 212]. Die genaue Analyse dieser schwer wiegenden Zwischenfälle hat ergeben, dass sowohl Lidocain selbst als auch die verwendete Technik für die neurologischen Schäden verantwortlich zu machen sind. Aufgrund der extrem dünnlumigen Katheter kommt es zu einem „sakralen Pooling“ des hyperbaren Lidocains durch fehlende Verdünnungseffekte innerhalb des Liquorraums [194]. Hieraus resultiert ein immenser lokaler Konzentrationsanstieg, der – neben den intrinsischen neurotoxischen Eigenschaften des Lidocains selbst – zu einem entsprechenden Schädigungsmuster beitragen kann [52, 86, 97, 99, 122]. Als Reaktion auf diese Erkenntnis wurden seinerzeit in den Vereinigten Staaten spinale Mikrokatheter auf Betreiben der FDA hin vom Markt genommen [60]. Einige Autoren gehen seither sogar soweit, dass sie zu besonderer Vorsicht bei der Anwendung von spinalen Pencil-point-Nadeln rufen, da auch hier aus theoretischen Überlegungen eine Ungleichverteilung der Lokalanästhetika mit sakralen Pooling nicht sicher auszuschließen sei [12, 93, 194].

Die subzellulären Mechanismen dieser lokalanästhetikainduzierten Neurotoxizität sind bis heute nur rudimentär verstanden. Unzählige experimentelle Studien haben sich mit dieser Fragestellung beschäftigt und kommen z. T. zu kontroversen funktionellen bzw. pathologisch-morphologischen Ergebnissen [41, 161]. So hat sich u. a. gezeigt, dass hinsichtlich der Myelotoxizität das Potential eines Lokalanäs-

thetikums sehr gut mit seiner Hydrophilie korreliert [186]. Lidocain, Tetracain und Prilocain führen bei Ratten zu vergleichbaren schweren histologischen Schäden und funktionellen Einschränkungen am Rückenmark; dagegen sind die Effekte des hochlipophilen Bupivacains weitaus weniger ausgeprägt [52, 110]. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass sich die Pathomechanismen der TNS grundlegend von denen des CES unterscheiden müssen, zumal die Anwendung von Prilocain mit einer im Vergleich zu Lidocain signifikant geringeren TNS-Inzidenz verbunden ist [110].

Aktuelle Studien wiederum deuten auf die Fähigkeit einiger Lokalanästhetika hin, Apoptose – einen programmierten Zelltod – in kultivierten Nervenzellen zu induzieren. Überraschenderweise zeigt sich hier Mepivacain als diejenige Substanz, die weitaus weniger toxisch zu sein scheint als Lidocain, Bupivacain, Ropivacain und v. a. Kokain [109, 164, 183]. Es ist allerdings nicht geklärt, ob apoptotische Vorgänge eine quantitativ bedeutsame Rolle spielen für die Entstehung klinisch fassbarer Nervenschäden.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass Lidocain (zumindest in Konzentrationen über 2%) erwiesenermaßen das höchste neurotoxische Potential unter allen klinisch verwendeten Lokalanästhetika besitzt. Die Ursache hierfür bleibt im Detail unklar und kann nach heutigem Wissensstand nur unzureichend durch physikochemische Eigenschaften, Konzentrations- und Dichteeffekte sowie subzelluläre Mechanismen erklärt werden.

Myotoxizität

Die lokalanästhetikainduzierte Myotoxizität ist ein Gebiet, das über Jahrzehnte eher stiefmütterlich behandelt wurde und erst in letzter Zeit immer mehr klinische bzw. experimentelle Beachtung findet.

Die Tatsache, dass Lokalanästhetika z. T. schwer wiegende Schäden an skelettmuskulären Elementen bis hin zu Nekrosen verursachen können, ist seit den Arbeiten von Brun aus dem Jahre 1959 [27] bekannt und konnte in der Folgezeit durch zahlreiche tierexperimentelle Studien bestätigt werden [11, 30, 115, 260].

Der charakteristische zeitliche Ablauf dieser Schädigungsmuster erweist sich da-

bei als weit gehend unabhängig von der jeweiligen Substanz. Bereits wenige Minuten nach Applikation der Lokalanästhetika werden hyperkontrahierte Einzelfasern beobachtet, die als „morphologische Vorboten“ einer beginnenden Zell- und Gewebeschädigung interpretiert werden [82, 83, 169]. Im Folgenden kommt es dann zu einer zunehmenden Erweiterung intrazellulärer Membransysteme, und etwa 30–60 min nach Expositionsbeginn werden histologische Zeichen der lytischen Degeneration des SR und mitochondrialer Strukturen sowie eine generalisierte myozytäre Ödembildung erkennbar. Den Endpunkt dieser Vorgänge stellt das Auftreten von Nekrosearealen im Bereich der Injektionsstelle dar, deren Ausdehnung im Wesentlichen vom Volumen der verwendeten Lokalanästhetikallösungen bestimmt wird [65, 119, 260]. Diese Areale werden im weiteren Verlauf durch die Einwanderung von Phagozyten von Zelldetritus befreit und sollen sich angeblich innerhalb von 4–6 Wochen ohne erkennbare Narbenbildung regenerieren [65, 83, 115]. Extramuskuläre Strukturen, wie Basallaminae und Bindegewebe, aber auch vaskuläre Strukturen bleiben von diesen toxischen Wirkungen verschont. Interessanterweise erwiesen sich auch Myoblasten (sog. Satellitenzellen) als vollständig resistent gegenüber Lokalanästhetika, was die Reversibilität dieser Vorgänge durch Geweberegeneration erklärt [65, 83, 115].

Grundsätzlich sind alle derzeit verwendeten Lokalanästhetika in Abhängigkeit von der jeweiligen Konzentration als myotoxisch zu bezeichnen [16, 27]. Dennoch variiert das myotoxische Potential innerhalb dieser Gruppe erheblich. Während Procain und Tetracain nur zu diskreten strukturellen Veränderungen führen, werden nach Applikation von Bupivacain die mit Abstand ausgedehntesten skelettmuskulären Schäden bis hin zur vollständigen Myonekrose beobachtet [65]. Sowohl die kontinuierliche bzw. repetitive Anwendung als auch die zeitgleiche Gabe von Steroiden oder Adrenalin können das Ausmaß dieser Muskelschäden weiter vergrößern [14, 15, 17, 79, 119].

Erst in letzter Zeit beginnt man, die grundlegenden Pathomechanismen auf zellulärer und molekularer Ebene näher zu verstehen. Grundlegende Arbeiten auf

diesem Gebiet haben gezeigt, dass der pathologisch gesteigerten intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration in multinukleären Myozyten eine Schlüsselrolle für die Myotoxizität der Lokalanästhetika zukommt [18]. Dieser Anstieg beruht nach heutigem Wissensstand auf einer übermäßigen Freisetzung von Ca^{2+} aus dem SR. Dies wiederum erklärt die Beobachtung, dass Satellitenzellen gegenüber Lokalanästhetika resistent erscheinen, zumal ihnen derartige intrazelluläre Ionenspeicher aufgrund ihrer Undifferenziertheit fehlen und es somit *per se* zu keiner Ca^{2+} -Freisetzung kommen kann [91]. Aktuelle Untersuchungen an gehäuteten Skelettmuskelfasern ergaben, dass Bupivacain durch Interaktion mit dem SR-ständigen Ryanodinrezeptor eine Ca^{2+} -Freisetzung induziert und dabei gleichzeitig die Ca^{2+} -Wiederaufnahme ins SR durch Blockade membranständiger Ca^{2+} -ATPasen konzentrationsabhängig verhindert [114, 261, 262, 263]. Diese synergistischen Effekte führen zu einer persistierenden Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} und können demnach das hohe myotoxische Potential von Bupivacain erklären [263]. Ein ähnliches Wirkspektrum lässt sich zumindest noch für die beiden weiteren Pipicoloxylidid-derivate Ropivacain und Mepivacain beschreiben. Das Ausmaß der Effekte korreliert eng mit deren Lipophilie und ist demnach bei Mepivacain und Ropivacain deutlich weniger ausgeprägt [263]. Inwieweit diese Vorgänge noch durch stereoselektive Effekte beeinflusst werden, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Tetracacain dagegen, eine Substanz mit extrem geringem myotoxischen Potential, blockiert die Ca^{2+} -Freisetzung, ohne dabei die Ca^{2+} -Wiederaufnahme zu beeinflussen [114, 261]. Dennoch können diskrete Muskelschäden auch nach Applikation von Tetracain beobachtet werden; dies deutet auf weitere, bislang unbekanntere Schädigungsmechanismen hin.

Zu alledem ergab eine aktuelle Untersuchung, dass Bupivacain im Gegensatz zu Ropivacain Apoptose in adulten Skelettmuskelzellen *in vivo* induziert; hierbei scheint dieser Mechanismus eine quantitativ untergeordnete Rolle für die Entstehung von Muskelgewebeschäden zu spielen [264, 265].

Das klinische Erscheinungsbild der lokalanästhetikainduzierten Myotoxizität ist recht uneinheitlich. Am häufigsten werden Störungen der Augenmotilität nach Peri- bzw. Retrobulbärblockaden beobachtet, die eindeutig auf direkte Schädigungen der Augenmuskeln durch die injizierten Lokalanästhetika (meist Mischungen von Lidocain und Bupivacain) zurückgeführt werden können [70, 96, 98, 178, 182, 184, 202]. Zwar sind diese Symptome in aller Regel innerhalb weniger Wochen reversibel, jedoch schränken sie das Befinden des Patienten bzw. dessen Arbeitsfähigkeit in hohem Maße ein. Darüber hinaus gibt es vereinzelte Fallberichte über die Entstehung von klinisch relevanten Muskelschäden nach Wundrandinfiltrationen bzw. Triggerpunktinjektionen [91, 175].

Inwieweit myotoxische Effekte von Lokalanästhetika nach peripheren Nervenblockaden relevant werden, ist derzeit unklar. Symptomatische Muskelschäden (narbige Schrumpfung der Muskulatur etc.) im Rahmen dieser Techniken sind zwar beschrieben, dennoch scheinen die toxischen Veränderungen an der Muskulatur, die zweifelsohne nach Injektion des Lokalanästhetikums im Bereich des Nervens entstehen, klinisch inapparent zu bleiben [91, 176]. Es wird daher in nächster Zukunft geklärt werden müssen, ob sich derartige Schäden evtl. doch auf den klinischen Status der Patienten auswirken können und bislang nur als postoperativer Wundschmerz oder als operations- bzw. verletzungsbedingte Krafteinschränkung fehlgedeutet wurden.

Therapieoptionen bei systemischer Intoxikation

Bei der genauen Betrachtung der vielfältigen Pathomechanismen wird deutlich, dass der wichtigste „therapeutische“ Grundsatz in der *Prävention und Vermeidung einer systemischen Intoxikation* durch Lokalanästhetika liegt.

Wie diskutiert kommt es v. a. dann zu zentralnervösen bzw. kardiovaskulären Intoxikationen, falls Lokalanästhetika versehentlich intravasal injiziert werden, falls inadäquat hohe Dosen verwendet werden bzw. falls die Substanzen unerwartet schnell am Injektionsort resorbiert wer-

den. Aus diesem Grunde werden eine Reihe von grundlegenden Sicherheitsmaßnahmen empfohlen, um diese sehr seltenen, dann aber meist katastrophalen Zwischenfälle zu vermeiden [156]: Unabhängig von der angewandten Technik dürfen sämtliche Lokalanästhetika nur sehr langsam und fraktioniert injiziert werden; hierbei kann durch wiederholtes Aspirieren die intravasale Applikation vermieden werden [158]. Die gleichzeitige Gabe von „Markersubstanzen“, die sofort eine versehentliche intravenöse bzw. -arterielle Injektion, z. B. bei Epiduralanästhesien, anzeigen sollen, stellt ein zusätzliches Sicherheitssystem dar, die intravasale Applikation zu verhindern [77, 78, 148, 157]. Bereits die iv-Gabe von 15 μg Adrenalin, der in diesem Zusammenhang am besten untersuchten Substanz, führt bei Gesunden innerhalb von 20 s zu einer ausgeprägten Tachykardie, so dass die weitere Applikation des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden kann. Allerdings ist die Aussagekraft dieses einfach durchzuführenden Tests bei bestehender Medikation mit β -Blockern, während der Schwangerschaft oder bei sehr alten bzw. sehr jungen Patienten deutlich eingeschränkt und nur wenig hilfreich [77, 78]. Trotz dieser Einschränkungen stellt die Adrenalin-Test-Dosis eine sehr einfache Methode dar, um bei vielen Patienten eine Fehl-injektion frühzeitig zu erkennen und somit systemisch-toxische Zwischenfälle zu vermeiden [156]. Dennoch hat sich diese Testinjektion bei der Initiierung einer Epiduralanästhesie vielerorts nicht etablieren können. Im Zusammenhang mit peripheren Nervenblockaden bietet der Zusatz von Adrenalin zusätzlich noch den Vorteil, dass die lokale Gewebepfusion signifikant verringert wird und sich die klinische Wirkdauer der Lokalanästhetika verlängert. Aufgrund der verminderten systemischen Resorption resultieren niedrigere Spitzenspiegel im Plasma, was zusätzlich die therapeutische Breite dieser Substanzen erhöht [125, 244]. Trotz aller dieser – zumindest theoretischen – Vorteile darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der Zusatz von Adrenalin oder ähnlichen Substanzen die lokale Gewebetoxizität der Lokalanästhetika erheblich steigern kann bzw. die Adjuvantien selbst toxisch sind.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Erhöhung der Sicherheit im Umgang mit Lokalanästhetika ist die Sensibilisierung der Anwender selbst im Hinblick auf diese Problematik. Wie ausführlich diskutiert, hängt die Resorptionsrate in hohem Maße von der verwendeten Technik und dem jeweiligen Injektionsort ab, so dass von einem „blinden Vertrauen“ auf empfohlene Maximaldosierungen vehement abgeraten werden muss.

So banal und selbstverständlich all diese Empfehlungen auch erscheinen mögen, haben sie doch entscheidend dazu beigetragen, dass sich die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle seit 1980 etwa um den Faktor 25 verkleinert hat [156].

Kommt es trotz dieser Sicherheitsmaßnahmen zum Auftreten *zentralnervöser Symptome*, ist die Applikation des Lokalanästhetikums umgehend zu beenden [161]. Das rechtzeitige Erkennen der (Prodromal-)Symptomatik kann sich fallweise sehr schwierig gestalten, v. a. bei Patienten, die während des Eingriffs sediert wurden bzw. die ein extremes Lebensalter aufweisen (Säuglinge und Kleinkinder, geriatrische Patienten). Daher ist es gerade bei diesem Kollektiv von großer Wichtigkeit, intra- und postoperativ auf eventuelle Veränderungen der Verhaltensweisen zu achten.

Da sowohl azidotische als auch sowie hypoxische Stoffwechsellagen in jedem Falle zu vermeiden sind, ist die Sicherstellung einer adäquaten Ventilation neben der Azidosekorrektur höchstes therapeutisches Ziel. Es wird empfohlen, die Indikation zur endotrachealen Intubation und Beatmung mit 100% Sauerstoff bereits bei den ersten Anzeichen einer beginnenden Atemdepression großzügig zu stellen und eine leichte Hyperventilation zur Verminde- rung der zerebralen Perfusion anzustreben [149, 150, 151, 152].

Zusätzlich muss es im konvulsiven Stadium vorrangiges Ziel sein, die generalisierten Krampfanfälle schnellstmöglich zu durchbrechen. Für diesen Zweck haben sich Barbiturate (z. B. Thiopental) und Benzodiazepine (z. B. Diazepam, Clonazepam, Midazolam) als wirkungsvolle Substanzen erwiesen; vom Einsatz klassischer Antiepileptika, wie Phenytoin, muss aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese der Anfälle abgeraten werden [45, 62]. Aktuelle tierexperimentelle Ar-

beiten haben ebenfalls die Effektivität von Propofol zur Beendigung derartiger Zustände nachgewiesen [21].

Zur Durchbrechung des Krampfanfalls kann von Fall zu Fall der Einsatz kurz wirkender Muskelrelaxanzien, wie Succinylcholin, notwendig werden, um durch endotracheale Intubation eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Die alleinige Gabe von Muskelrelaxanzien im konvulsiven Stadium hätte deletäre Folgen, da sich die zerebrale Acidose aufgrund der fortbestehenden konvulsiven neuronalen Aktivität aggravieren würde und Lokalanästhetika im Sinne eines Ion-trapping immer weiter akkumulieren [224, 225]. Deshalb sollen Muskelrelaxanzien – wenn überhaupt – erst nach der Applikation der genannten Antikonvulsiva verwendet werden. Bei rascher adäquater therapeutischer Intervention werden diese zerebralen Intoxikationen mit Lokalanästhetika ohne Schaden überstanden.

Auch beim Auftreten einer *kardiovaskulären Intoxikationssymptomatik* stehen die Sicherung einer adäquaten Sauerstoffversorgung des Organismus und die Vermeidung bzw. die aggressive Beseitigung azidotischer Stoffwechsellagen therapeutisch absolut im Vordergrund [62, 63, 257]. Zusätzlich wird empfohlen, die Serumspiegel von Natrium und Kalium im Sinne einer Membranstabilisierung in hoch- bzw. niedrignormalen Bereichen zu halten und diese engmaschig zu kontrollieren.

Eine bestehende Hypotonie sollte primär durch Volumengabe behandelt werden; nach derzeitiger Datenlage scheinen Kolloide keine klinisch fassbaren Vorteile gegenüber einer entsprechenden Menge an kristallinen Lösungen aufzuweisen. Von Fall zu Fall kann der Einsatz blutdrucksteigernder Substanzen, wie Noradrenalin bzw. Adrenalin, ebenfalls notwendig werden. Führen all diese Maßnahmen nicht zum Erfolg und persistiert die hypotone Kreislagsituation, deuten experimentelle Daten auf den eventuellen therapeutischen Nutzen von Phosphodiesteraseinhibitoren (z. B. Amrinon) hin, die nur in Kombination mit Katecholaminen (α_1 -Stimulation!) angewandt werden sollten.

Bei hämodynamisch relevanten Bradykardien mit Frequenzen unter 60 Schlägen/min erscheint zunächst ein medikamentöser Therapieversuch mit hochdo-

siertem Atropin, Isoproterenol bzw. Adrenalin gerechtfertigt. Führen diese Interventionen nicht zum gewünschten Erfolg, ist als nächster therapeutischer Schritt die Anwendung eines transkutanen bzw. transvenösen Herzschrittmachers zu erwägen. Allerdings erweisen sich durch lang wirksame Lokalanästhetika verursachte bradykarde Herzrhythmusstörungen einer Schrittmacherbehandlung gegenüber oftmals als therapieresistent [95]. Ist die Schrittmacherbehandlung erfolgreich und effektiv, sollte eine Stimulation mit hohen Frequenzen vermieden werden, da Tachykardien die kardiodepressiven Eigenschaften dieser Substanzen weiter verstärken können [95].

Lokalanästhetikainduzierte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind häufig nur schwer therapierbar. Vor diesem Hintergrund wurde die Gabe von Lidocain, Phenytoin, Bretylium (in Deutschland nicht verfügbar) sowie Kalziumantagonisten experimentell evaluiert, allerdings ohne entscheidenden Erfolg [81, 107, 108]. Hochdosierte Lidocain wird oftmals in der Hoffnung appliziert, dass es um die Bindungsstellen am Na^+ -Kanal konkurriert und Substanzen mit höherer Kanalaflinität verdrängt. Die klinische Situation hat jedoch gezeigt, dass diese Überlegungen wohl eher von theoretischem Wert sind. Es darf nicht vergessen werden, dass die hochdosierte iv-Gabe des Lokalanästhetikums Lidocain in solch einer Situation zu einer Aggravierung der Intoxikationssymptomatik führen kann [81, 107, 108].

Ein durch Lokalanästhetika ausgelöster Herz-Kreislauf-Stillstand wird gemäß den gültigen ACLS-Richtlinien behandelt. Es ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der charakteristischen Bindungskinetik hochkardiotoxischer Substanzen, wie Bupivacain, häufig prolongierte Reanimationsmaßnahmen erforderlich sein können [64]. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass zur Reanimation vergleichsweise hohe Katecholamindosierungen benötigt werden und dass Bretylium bzw. Amiodaron dem Lidocain im Falle eines vorliegenden Kammerflimmerns therapeutisch überlegen sind [54, 223].

Der Stellenwert von Adrenalin im Rahmen dieser Behandlung ist derzeit nicht eindeutig geklärt. Es gibt Hinweise, dass die Applikation von Amrinon deutliche

Vorteile bringt gegenüber Adrenalin [127, 200]. Darüber hinaus scheinen Katecholamine, wie Noradrenalin, Isoprenalin oder Phenylephrin, die sich durch eine geringere Affinität zu kardialen β_1 -Rezeptoren auszeichnen als Adrenalin, die Kreislaufverhältnisse wirksamer stabilisieren zu können, zumal die intrazelluläre cAMP-Produktion durch einige Lokalanästhetika (Bupivacain, Etidocain) hochgradig reduziert wird [63, 88, 120].

Aktuelle Arbeiten kommen zu dem Schluss, dass die kardiodepressiven Eigenschaften von Bupivacain durch die gleichzeitige Gabe von Glukose und Insulin bzw. durch Lipidinfusionen signifikant attenuiert werden können [38, 255, 256]. Inwieweit all diese experimentellen Befunde zur Therapie einer kardiovaskulären Intoxikation auf den menschlichen Organismus übertragen werden können, bleibt mit Spannung abzuwarten [76]. Im Gegensatz zu den zentralnervösen Symptomen, die bei rechtzeitiger therapeutischer Intervention ohne Schaden überstanden werden können, stellen kardiovaskuläre Intoxikationen mit Lokalanästhetika einen schwer wiegenden Zwischenfall dar, der trotz maximaler therapeutischer Intervention nicht immer unbeschadet überstanden werden.

Fazit für die Praxis

Lokal- und Regionalverfahren sind sehr sichere und elegante Methoden der Schmerzausschaltung, die aus der anästhesiologischen Praxis heutzutage nicht mehr wegzudenken sind. Maßgeblichen Anteil daran haben sicherlich die Entwicklung und die klinische Einführung moderner Lokalanästhetika mit immer geringer werdendem toxischen Potential. Dennoch kann es – wenn auch mit erfreulich niedriger Inzidenz – nach wie vor zu lebensbedrohlichen Zwischenfällen kommen, die direkt auf systemisch-toxische Wirkungen der verwendeten Lokalanästhetika zurückgeführt werden können. Sorgfältige Analysen dieser Zwischenfälle haben eindeutig ergeben, dass die Intoxikationen zumeist durch eine versehentliche intravasale Applikation der Lokalanästhetika verursacht wurden. Erst in zweiter Linie sind relative Überdosierungen bei der Anwendung in gut durchbluteten Regionen zu nennen.

Für die klinische Praxis ergeben sich daraus folgende Schlussfolgerungen:

1. Systemisch-toxische Zwischenfälle durch Lokalanästhetika sind zu einem hohen Prozentsatz vermeidbar! Daher sollte auf Vorsichtsmaßnahmen (langsame Injektionsgeschwindigkeit, häufiges Aspirieren, Testdosen, Adrenalinzusatz etc.) nicht verzichtet werden, um eine intravasale Injektion in jedem Falle zu vermeiden. Zusätzlich ist es unabdingbar, die Patienten während vermeintlich „langweiligen“ Eingriffen in Lokal-/Regionalanästhesie aufmerksam zu überwachen und eventuelle Beschwerden und Verhaltensänderungen ernst zu nehmen, um frühzeitig einer beginnenden Intoxikation entgegenwirken zu können.
2. Die modernen Lokalanästhetika, wie Ropivacain bzw. Levobupivacain, sind zwar in vielerlei Hinsicht sicherer als ihre Vorgänger; einen absoluten Schutz vor Intoxikationserscheinungen können jedoch auch diese Substanzen nicht gewährleisten!
3. Intoxikationserscheinungen lassen sich vermeiden durch die sorgfältige Auswahl des Lokalanästhetikums! So sollte Bupivacain aufgrund seiner ausgeprägten kardiodepressiven und myotoxischen Wirkungen immer dann vermieden werden, wenn große Mengen eines Lokalanästhetikums zur Nervenblockade benötigt werden. Darüber hinaus ist nach heutigem Wissensstand von der spinalen und peripheren Anwendung von hochkonzentriertem Lidocain (>2%ig) aufgrund seiner ausgeprägten neurotoxischen Potenz abzusehen.
4. Kommt es trotz aller Präventivmaßnahmen zu systemisch-toxischen Zuständen, so muss die weitere Applikation der Lokalanästhetika umgehend beendet und eine sofortige symptomorientierte Therapie eingeleitet werden! Trotz viel versprechender experimenteller Ansätze ist eine spezifische Therapie in dieser Situation bislang nicht etabliert. Auf jeden Fall muss versucht werden, hypoxische und azidotische Zustände zu vermeiden bzw. schnellstmöglich zu korrigieren, um eine Aggravierung der Symptomatik zu verhindern.

Korrespondierender Autor

Dr. W. Zink

Klinik für Anaesthesiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg
E-Mail: Wolfgang_Zink@med.uni-heidelberg.de

Literatur

1. Abdel-Salam AR, Vonwiller JB, Scott DB (1975) Evaluation of etidocaine in extradural block. *Br J Anaesth* 47:1081–1086
2. Albright GA (1979) Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 51:285–287
3. Al-Nasser B (2002) Local toxicity of local anaesthetics – do experimental data apply to clinical manifestations? *Anaesthesia* 57:1236–1237
4. Al-Nasser B, Negre M, Hubert C (2002) Transient neurological manifestations after epidural analgesia with ropivacaine. *Anaesthesia* 57:306–307
5. Apfelbaum J, Shaw L, Gross J et al. (1985) Modification of lidocaine protein binding with CO₂. *Can J Anaesth* 67:107–116
6. Appleyard TN, Witt A, Atkinson RE et al. (1974) Bupivacaine carbonate and bupivacaine hydrochloride: a comparison of blood concentrations during epidural blockade for vaginal surgery. *Br J Anaesth* 45:503–533
7. Arthur G, Scott DB, Boyes R et al. (1979) Pharmacokinetic and clinical pharmacological studies with mepivacaine and prilocaine. *Br J Anaesth* 51:481–489
8. Bainton CR, Strichartz GR (1994) Concentration dependence of lidocaine-induced irreversible conduction loss in frog nerve. *Anesthesiology* 81:657–667
9. Bang-Vojdanovski B, Hannibal H, Eberhardt M (2002) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 4% hyperbaric mepivacaine. *Anaesthesist* 51:989–992
10. Bashein G, Robertson HT, Kennedy WF (1985) Persistent phrenic nerve paresis following interscalene brachial plexus block. *Anesthesiology* 63:102–104
11. Basson MD, Carlson BM (1989) Myotoxicity of single and repeated injections of mepivacaine (Carbocaine) in the rat. *Anesth Analg* 59:275–282
12. Beardley D, Holman S, Gantt R et al. (1995) Transient neurologic deficit after spinal anesthesia: local anesthetic maldistribution with pencil point needles? *Anesth Analg* 81:314–320
13. Becker HK (1963) Carl Koller and cocaine. *Psychoanal Q* 32:309–373
14. Benoit PW (1978) Microcarring in skeletal muscle after repeated exposures to lidocaine with epinephrine. *J Oral Surg* 36:530–533
15. Benoit PW (1978) Reversible skeletal muscle damage after administration of local anesthetics with and without epinephrine. *J Oral Surg* 36:198–201
16. Benoit PW, Belt WD (1970) Destruction and regeneration of skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic, bupivacaine (Marcaïne). *J Anat* 107:547–556
17. Benoit PW, Belt WD (1972) Some effects of local anesthetic agents on skeletal muscle. *Exp Neurol* 34:264–278
18. Benoit PW, Yagiela A, Fort NF (1980) Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* 52:187–198
19. Ben-Zur E (1960) Die Geschichte der Lokalanästhesie unter besonderer Berücksichtigung der Entdeckung des Cocains. *Promotionschrift, Zürich*
20. Biscopig J, Bachmann-Mennenga M (2000) Local anaesthetics from ester to isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35:285–292
21. Bishop D, Johnstone RE (1993) Lidocaine toxicity treated with low-dose propofol. *Anesthesiology* 78:788–789
22. Boban M, Stowe DF, Gross GJ et al. (1993) Potassium channel openers attenuate atrioventricular block by bupivacaine in isolated hearts. *Anesth Analg* 76:1259–1265

23. Bowdle T, Freund P, Slattery J (1986) Age-dependent lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride. *Reg Anesth* 11:123–127
24. Braid DP, Scott DB (1965) The systemic absorption of local analgesic drugs. *Br J Anaesth* 37:394–404
25. Braid DP, Scott DB (1996) The effect of adrenaline on the systemic absorption of local anaesthetic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 23:334–346
26. Brown DL, Ramson DM, Hall JA et al. (1995) Regional anesthesia and local-anesthetic induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 81:321–328
27. Brun A (1959) Effect of procaine, carbocaine and xylocaine on cutaneous muscle in rabbits and mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 3:59–73
28. Burney R, DiFazio C, Foster J (1978) Effects of pH on protein binding of lidocaine. *Anesth Analg* 54:478–486
29. Butterworth JF 4th, Brownlow RC, Leith JP et al. (1993) Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 79:88–95
30. Carlson BM, Shepard B, Komorowski TE (1990) A histological study of local anesthetic-induced muscle degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res* 8:485–494
31. Cederholm I, Evers H, Lofstrom JB (1991) Effect of intradermal injection of saline or a local anaesthetic agent on skin blood flow – a methodological study in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 35:208–215
32. Cederholm I, Evers H, Lofstrom JB (1992) Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Reg Anesth* 17:322–328
33. Cederholm I, Akerman B, Evers H (1994) Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:322–327
34. Chang DH, Ladd LA, Copeland S et al. (2001) Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* 132:649–658
35. Chang PC, Lang SA, Yip RW (1993) Reevaluation of the sciatic nerve block. *Reg Anesth* 18:18–23
36. Cheng AC (1994) Intended epidural anesthesia as possible cause of cauda equina syndrome. *Anesth Analg* 78:157–159
37. Cherng CH, Wong CS, Ho ST (2002) Bupivacaine-induced convulsion immediately after epidural administration – a case report. *Acta Anaesthesiol Sin* 40:43–45
38. Cho HS, Lee JJ, Chung IS et al. (2000) Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 91:1096–1102
39. Clarkson C, Hondeghem L (1985) Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 62:396–405
40. Courtney KR, Kendig JJ (1988) Bupivacaine is an effective potassium channel blocker in heart. *Biochim Biophys Acta* 939:163–166
41. Cox B, Durieux ME, Marcus MA (2003) Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17:111–136
42. Crews JC, Weller RS, Moss J, James RL (2002) Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg* 95:219–223
43. Dabadie P, Bendriss P, Erny P et al. (1987) Uncoupling effects of local anesthetics on rat liver mitochondria. *FEBS Lett* 226:77–82
44. Dahlgren N, Tornebrandt K (1995) Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:872–880
45. Davis N, Jong R de (1982) Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 61:62–64
46. Davis WJ, Lennon RL, Wedel DJ (1991) Brachial plexus anesthesia for outpatient surgical procedures on an upper extremity. *Mayo Clin Proc* 66:470–473
47. Dawkins CJ (1969) An analysis of the complications of extradural and caudal block. *Anaesthesia* 24:554–563
48. Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV (1992) Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anesth* 17:311–316
49. Dony P, Dewinde V, Vanderick B et al. (2000) The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 91:1489–1492
50. Drasner K (2002) Local anesthetic neurotoxicity: clinical injury and strategies that may minimize risk. *Reg Anesth Pain Med* 27:576–580
51. Drasner K, Rigler ML, Sessler DI et al. (1992) Cauda equina syndrome following intended epidural anesthesia. *Anesthesiology* 77:582–585
52. Drasner K, Sakura S, Chan VW et al. (1994) Persistent sacral sensory deficit induced by intrathecal local anesthetic infusion in the rat. *Anesthesiology* 80:847–852
53. Eberhart LH, Morin AM, Kranke P (2002) Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. A quantitative systematic overview (meta-analysis) of randomized controlled studies. *Anaesthesist* 51:539–546
54. Edwards K, Wenstone R (2000) Successful resuscitation from recurrent ventricular fibrillation secondary to butane inhalation. *Br J Anaesth* 84:803–805
55. Eidelberg E, Lesse H, Gaulta FP et al. (1963) An experimental model of temporal lobe epilepsy. Studies of the convulsant properties of cocaine. In: Glaser GH (ed) EEG and behavior. Basic Books, New York
56. Engleson S (1974) The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anaesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 18:79–87
57. Errando C (2001) Transient neurologic syndrome, transient radicular irritation, or postspinal musculoskeletal symptoms: are we describing the same „syndrome“ in all patients? *Reg Anesth Pain Med* 26:178–180
58. Fabiato A (1985) Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *J Gen Physiol* 85:189–230
59. Faccenda KA, Finucane BT (2001) Complications of regional anaesthesia. Incidence and prevention. *Drug Saf* 24:413–442
60. FDA Safety Alert (1992) Cauda equina syndrome associated with use of small-bore catheters in continuous spinal anesthesia. Food and Drug Administration, Washington
61. Feindel W, Penfield W (1954) Localization of discharge in temporal lobe automation. *Arch Neurol Psychiatry* 72:605–630
62. Feldman H, Arthur G, Pitkanen M (1991) Treatment of acute systemic toxicity after the rapid intravenous injection of ropivacaine and bupivacaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 73:373–384
63. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG (1989) Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 69:794–801
64. Finucane B (1999) Complications of regional anaesthesia. Churchill Livingstone, Philadelphia
65. Foster AH, Carlson BM (1980) Myotoxicity of local anaesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg* 59:727–736
66. Fruncillo RJ, Gibbons W, Bowman SM (1982) CNS toxicity after ingestion of topical lidocaine. *N Engl J Med* 306:426–427
67. Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B (1996) Potassium channel agonists modify the local anaesthetic activity of bupivacaine in mice. *Can J Anaesth* 43:871–876
68. Gentili F, Hudson AR, Hunter D et al. (1980) Nerve injection injury with local anaesthetic agents: a light and electron microscopic, fluorescent microscopic, and horseradish peroxidase study. *Neurosurgery* 6:263–272
69. Gillespie JH, Menk EJ, Middaugh RE (1987) Reflex sympathetic dystrophy: a complication of interscalene block. *Anesth Analg* 66:1316–1317
70. Gomez-Arnau JI, Yanguela J, Gonzales A et al. (2003) Anaesthesia-related diplopia after cataract surgery. *Br J Anaesth* 90:189–193
71. Graf BM (1999) Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika. In: Büttner J, Meier G (Hrsg) Kontinuierliche Techniken zur Regionalanästhesie und Schmerztherapie – obere und untere Extremität. UNI-MED, Bremen, S 16–35
72. Graf BM (2001) The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 1:207–214
73. Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ et al. (1997) Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 86:410–419
74. Graf BM, Abraham I, Eberbach N et al. (2002) Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 96:1427–1434
75. Green DJ, Duisberg REH, McGrath WB et al. (1951) Focal epilepsy of psychomotor type. A preliminary report of observations on effects of surgical therapy. *J Neurosurg* 8:157–172
76. Groban L, Butterworth J (2003) Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 28:167–169
77. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL et al. (1990) Test doses: optimal epinephrine content with and without acute beta-adrenergic blockade. *Anesthesiology* 73:386–392
78. Guinard JP, Mulroy MF, Carpenter RL (1995) Aging reduces the reliability of epidural epinephrine test doses. *Reg Anesth* 20:193–198
79. Guttu RL, Page DG, Laskin DM (1990) Delayed healing of muscle after injection of bupivacaine and steroid. *Ann Dent* 49:5–8
80. Haas DA, Lennon D (1995) A 21-year retrospective study of reports of paresthesia following local anaesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 61:319–320
81. Haasio J, Pitkanen MT, Kytta J et al. (1990) Treatment of bupivacaine-induced cardiac arrhythmias in hypoxic and hypercarbic pigs with amiodarone or bretylium. *Reg Anesth* 15:174–179
82. Hall-Craggs EC (1980) Early ultrastructural changes in skeletal muscle exposed to the local anaesthetic bupivacaine (Marcaine). *Br J Exp Pathol* 61:139–149
83. Hall-Craggs EC (1980) Survival of satellite cells following exposure to the local anesthetic bupivacaine (Marcaine). *Cell Tissue Res* 209:131–135
84. Hampl K, Schneider M, Pargger H (1996) A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anaesthesia with 2% and 5% lidocaine. *Anesth Analg* 83:1051–1054
85. Harn SD, Durham TM (1990) Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. *J Am Dent Assoc* 121:519–523

86. Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW et al. (1998) Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. *Reg Anesth Pain Med* 23:444–450
87. Heavner JE (1986) Cardiac dysrhythmias induced by infusions of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 65:133–138
88. Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B et al. (1995) Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg* 80:1134–1139
89. Hiller A, Rosenberg P (1997) Transient neurological symptoms after spinal anaesthesia with 4% mepivacaine and 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 79:301–305
90. Hodgson PS, Liu SS, Batra MS et al. (2000) Procaine compared with lidocaine for incidence of transient neurologic symptoms. *Reg Anesth Pain Med* 25:218–222
91. Hogan Q, Dotson R, Erickson S et al. (1994) Local anesthetic myotoxicity: a case and review. *Anesthesiology* 80:942–947
92. Hollander J, Hoffman R, Burstein J et al. (1995) Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. *Arch Intern Med* 155:1081–1086
93. Holman SJ, Robinson RA, Beardley D et al. (1997) Hyperbaric dye solution distribution characteristics after pencil-point needle injection in a spinal cord model. *Anesthesiology* 86:966–973
94. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK (1997) A retrospective review of 4,767 consecutive spinal anaesthetics: central nervous system complications. *Anesth Analg* 84:578–584
95. Hornchen U, Fischer M, Lauen PM, Hahn N (1993) The cardiotoxicity of bupivacaine during pacemaker stimulation is dependent on the stimulation frequency. Results of an experimental study. *Anaesthesist* 42:350–355
96. Hosal BM, Tekeli O, Gursel E (1998) Eyelid malpositions after cataract surgery. *Eur J Ophthalmol* 8:12–15
97. Huckaby T, Skerman JH, Hurley RJ et al. (1991) Sensory analgesia for vaginal deliveries: a preliminary report of continuous spinal anesthesia with a 32-gauge catheter. *Reg Anesth* 16:150–153
98. Hunter DG, Lam GC, Guyton DL (1995) Inferior oblique muscle injury from local anesthesia for cataract surgery. *Ophthalmology* 102:501–509
99. Hurley RJ, Lambert DH (1990) Continuous spinal anesthesia with a microcatheter technique: preliminary experience. *Anesth Analg* 70:97–102
100. Jaradeh S (1993) Cauda equina syndrome: a neurologist's perspective. *Reg Anesth* 18:473–480
101. Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE (1985) Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology* 62:141–144
102. Johns RA, Seyde WC, DiFazio CA (1986) Dose-dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles. *Anesthesiology* 65:186–191
103. Kalichman MW (1993) Physiologic mechanisms by which local anesthetics may cause injury to nerve and spinal cord. *Reg Anesth* 18 [Suppl 6]:448–452
104. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR (1988) Pathology of local anesthetic-induced nerve injury. *Acta Neuropathol* 75:583–589
105. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR (1989) Quantitative histologic analysis of local anesthetic-induced injury to rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 250:406–413
106. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC et al. (1993) Relative neural toxicity of local anesthetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:234–240
107. Kasten GW, Martin ST (1985) Bupivacaine cardiovascular toxicity: comparison of treatment with bretylium and lidocaine. *Anesth Analg* 64:911–916
108. Kasten GW, Martin ST (1985) Successful cardiovascular resuscitation after massive intravenous bupivacaine overdosage in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 64:491–497
109. Kim M, Lee Y, Mathews H et al. (1997) Induction of apoptotic cell death in a neuroblastoma cell line by dibucaine. *Exp Cell Res* 231:235–241
110. Kishimoto T, Bollen AW, Drasner K (2002) Comparative spinal neurotoxicity of prilocaine and lidocaine. *Anesthesiology* 97:1250–1253
111. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S et al. (1997) Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 78:507–514
112. Knuepfer MM (2003) Cardiovascular disorders associated with cocaine use: myths and truths. *Pharmacol Ther* 97:181–222
113. Koller C (1884) On the use of cocaine for producing anaesthesia of the eye. *Lancet* II:990–992
114. Komai H, Lokuta AJ (1999) Interaction of bupivacaine and tetracaine with the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release channel of skeletal and cardiac muscles. *Anesthesiology* 90:835–843
115. Komorowski TE, Shepard B, Okland S et al. (1990) An electron microscopic study of local anesthetic-induced skeletal muscle fiber degeneration and regeneration in the monkey. *J Orthop Res* 8:495–503
116. Kopacz DJ, Allen HW (1999) Accidental intravenous levobupivacaine. *Anesth Analg* 89:1027–1029
117. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC (1989) Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 71:69–74
118. Kroin JS, Penn RD, Levy FE et al. (1986) Effect of repetitive lidocaine infusion on peripheral nerve. *Exp Neurol* 94:166–173
119. Kytta J, Heinonen E, Rosenberg PH et al. (1986) Effects of repeated bupivacaine administration on sciatic nerve and surrounding muscle tissue in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:625–629
120. Lacombe P, Blaise G, Hollmann C et al. (1991) Isoproterenol corrects the effects of bupivacaine on the electrophysiologic properties of the isolated rabbit heart. *Anesth Analg* 72:70–74
121. Ladd LA, Chang DHT, Wilson KA et al. (2002) Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesthesiology* 97:418–428
122. Lambert DH, Hurley RJ (1991) Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 72:817–819
123. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR (1994) Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 80:1082–1093
124. Lason W (2001) Neurochemical and pharmacological aspects of cocaine-induced seizures. *Pol J Pharmacol* 53:57–60
125. Leicht CH, Carlson SA (1986) Prolongation of lidocaine spinal anesthesia with epinephrine and phenylephrine. *Anesth Analg* 65:365–369
126. Leshner A (1996) Molecular mechanisms of cocaine addiction. *New Engl J Med* 335:128–129
127. Lindgren L, Randell T, Suzuki N et al. (1992) The effect of amrinone on recovery from severe bupivacaine intoxication in pigs. *Anesthesiology* 77:309–315
128. Liu P, Feldman H, Covino B (1982) Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anaesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 61:317–322
129. Liu P, Feldman H, Giasi R (1983) Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous injection. *Anesth Analg* 62:375–379
130. Liu SS, Ware P, Allen H (1996) Dose-response characteristics of spinal bupivacaine in volunteers: clinical implications for ambulatory anaesthesia. *Anesthesiology* 85:729–736
131. Löfgren N (1948) Studies on local anesthetics: xylocaine, a new synthetic drug. Morin press, Worcester
132. Löfström JB (1982) Physiologic disposition of local anesthetics. *Reg Anesth* 7:33–38
133. Löfström JB (1992) The effects of local anesthetics on the peripheral vasculature. *Reg Anesth* 17:1–6
134. Lynch C III (1986) Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg* 65:551–559
135. Lynch J, Nieden M zur, Kasper S (1997) Transient radicular irritation after spinal anaesthesia with hyperbaric 4% mepivacaine. *Anesth Analg* 85:872–873
136. Maekawa T, Oshibuchi T, Takao M et al. (1981) Cerebral energy state and glycolytic metabolism during lidocaine infusion in the rat. *Anesthesiology* 54:278–283
137. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D (2000) Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 131:635–642
138. Marsch S, Schaefer H, Castellani I (1998) Unusual psychologic manifestation of systemic local anaesthetic toxicity. *Anesthesiology* 88:532–533
139. Mather LE, Chang DH (2001) Cardiotoxicity of local anesthetics: is there a safer choice? *Drugs* 61:333–343
140. Mather LE, Tucker GT, Murphy TM et al. (1976) Effect of adding adrenaline to etidocaine and lignocaine in extradural anaesthesia II. Pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 48:989–994
141. Mattison JB (1891) Cocaine poisoning. *Med Surg Rep* 60:645–650
142. Mazoit J, Boico O, Samii K (1993) Myocardial uptake of bupivacaine: II Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 77:477–482
143. Mendelson J, Mello N (1996) Management of cocaine abuse and dependence. *New Engl J Med* 334:965–972
144. Minor R, Scott B, Brown D, Winniford M (1991) Cocaine-induced myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 115:797–806
145. Moller R, Covino B (1988) Cardiac electrophysiologic effects of lidocaine and bupivacaine. *Anesth Analg* 67:107–114
146. Moller R, Covino B (1990) Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 72:322–329
147. Moller R, Covino B (1992) Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 77:735–741
148. Moore D, Batra M (1981) The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology* 55:693–696
149. Moore D, Bridenbaugh L (1969) Oxygen: the antidote for systemic toxic reactions from local anaesthetic drugs. *JAMA* 174:842–847
150. Moore D, Crawford R, Scurlock J (1980) Severe hypoxia and acidosis following local anaesthetic-induced convulsions. *Anesthesiology* 53:259–260
151. Moore D, Thompson G, Crawford R (1982) Long acting local anaesthetic drugs and convulsions with hypoxia and acidosis. *Anesthesiology* 56:230–232
152. Moore DC (1980) Administer oxygen first in the treatment of local anesthetic-induced convulsions. *Anesthesiology* 53:346–347
153. Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE et al. (1978) Bupivacaine: a review of 11,080 cases. *Anesth Analg* 57:42–53
154. Morishima H, Pedersen H, Finster M et al. (1985) Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 63:134–139

155. Mullanu C, Gaillat F, Scemama F, Thibault S, Lavand'homme P, Auffray JP (2002) Acute toxicity of local anesthetic ropivacaine and mepivacaine during a combined lumbar plexus and sciatic block for hip surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 53:221–223
156. Mulroy MF (2002) Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 27:556–561
157. Mulroy MF, Batra MS, Neal JM (1996) Don't abandon test doses. *Anesth Analg* 82:220–222
158. Mulroy MF, Norris MC, Liu SS (1997) Safety steps for epidural injection of local anesthetics: review of the literature and recommendations. *Anesth Analg* 85:1346–1356
159. Myers RR, Kalichman MW, Reisner LS et al. (1986) Neurotoxicity of local anesthetics: altered perineurial permeability, edema, and nerve fiber injury. *Anesthesiology* 64:29–35
160. Nademanee K, Gorelick D, Josephson M (1989) Myocardial ischaemia during cocaine withdrawal. *Ann Intern Med* 111:876–880
161. Naguib M, Magboul MM, Samarkandi AH (1998) Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. *Drug Saf* 18:221–250
162. Nakamura K, Toda H, Kakuyama M et al. (1993) Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:269–273
163. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB et al. (1989) Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 69:276–283
164. Nassogne M, Louahed J, Ervard P et al. (1997) Cocaine induces apoptosis in cortical neurons of fetal mice. *J Neurochem* 68:2442–2450
165. Nau C, Vogel W, Hempelmann G et al. (1999) Stereoselectivity of bupivacaine in local anesthetic-sensitive ion channels of peripheral nerve. *Anesthesiology* 91:786–795
166. Niemann K (1860) Über eine neue organische Base in den Cocablättern. *Promotionsschrift, Göttingen*
167. Niesel H (1997) Local anaesthetics – maximum recommended doses. *Anaesth Reanimat* 22:60–62
168. Niesel HC, Kaiser H (1991) Dose limits for local anesthetics. Recommendations based on toxicologic and pharmacokinetic data. *Reg Anesth* 14:79–82
169. Nonaka I, Takagi A, Ishiura S et al. (1983) Pathophysiology of muscle fiber necrosis induced by bupivacaine hydrochloride (Marcaine). *Acta Neuropathol* 60:167–174
170. Ohmura S, Kawada M, Ohta T (2001) Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine- or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 93:743–748
171. Ong BY, Cohen MM, Esmail A et al. (1987) Paresthesias and motor dysfunction after labor and delivery. *Anesth Analg* 66:18–22
172. Orendacova J, Cizkova D, Kafka J et al. (2001) Cauda equina syndrome. *Prog Neurobiol* 64:613–637
173. Oss GE van, Vree TB, Baars AM et al. (1988) Clinical effects and pharmacokinetics of articaine acid in one volunteer after intravenous administration. *Pharm Weekbl Sci* 10:284–286
174. Oss GE van, Vree TB, Baars AM et al. (1989) Pharmacokinetics, metabolism, and renal excretion of articaine and its metabolite articainic acid in patients after epidural administration. *Eur J Anaesthesiol* 6:49–56
175. Parris WC, Dettbarn WD (1988) Muscle atrophy following nerve block therapy. *Anesthesiology* 69:289
176. Pere P, Watanabe H, Pitkanen M et al. (1993) Local myotoxicity of bupivacaine in rabbits after continuous supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth* 18:304–307
177. Petitjeans F, Mion G, Puidupin M et al. (2002) Tachycardia and convulsions induced by accidental intravascular ropivacaine injection during sciatic block. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:616–617
178. Phillips PH, Guyton DL, Hunter DG (2001) Superior oblique overaction from local anesthesia for cataract surgery. *J AAPOS* 5:329–332
179. Pollock JE (2002) Transient neurologic symptoms: etiology, risk factors, and management. *Reg Anesth Pain Med* 27:581–586
180. Pollock JE, Burkhead D, Neal JM et al. (2000) Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurologic symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. *Anesth Analg* 90:658–665
181. Pool JL (1954) Neurophysiological symposium: visceral brain in man. *J Neurosurg* 11:45–63
182. Porter JD, Edney DP, McMahon EJ et al. (1988) Extraocular myotoxicity of the retrobulbar anesthetic bupivacaine hydrochloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:163–174
182. Radwan IA, Satio S, Goto F (2002) The neurotoxicity of local anaesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 94:319–324
184. Rainin EA, Carlson BM (1985) Postoperative diplopia and ptosis. A clinical hypothesis based on the myotoxicity of local anesthetics. *Arch Ophthalmol* 103:1337–1339
185. Raj RP, Rosenblatt R, Miller J et al. (1977) Dynamics of local anesthetic compounds in regional anesthesia. *Anesth Analg* 56:110–117
186. Ready LB, Plumer MH, Haschke RH et al. (1985) Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics in rabbits. *Anesthesiology* 63:364–370
187. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O et al. (2003) Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:904–906
188. Reiz S, Nath S (1986) Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 58:736–746
189. Reiz S, Haggmark S, Johansson G (1989) Cardiotoxicity of ropivacaine – a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand* 33:93–98
190. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC et al. (1991) Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 72:275–281
191. Rosenberg P (2002) Maximum recommended doses of local anaesthetics – need for new recommendations. In: Zundert ARN van (ed) *World Congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy, 2002. Barcelona, Spain, Cyprint*, pp 30–34
192. Rosenberg P, Kalso E, Tuominen M et al. (1983) Acute bupivacaine toxicity as a result of venous leakage under the tourniquet cuff during a Bier block. *Anesthesiology* 58:95–98
193. Rosenberg PH, Kytta J, Alii A (1986) Absorption of bupivacaine, etidocaine, lignocaine and ropivacaine into n-heptane, rat sciatic nerve, and human extradural and subcutaneous fat. *Br J Anaesth* 58:310–314
194. Ross BK, Coda B, Heath CH (1992) Local anesthetic distribution in a spinal model: a possible mechanism of neurologic injury after continuous spinal anesthesia. *Reg Anesth* 17:69–77
195. Rossner KL, Freese KJ (1997) Bupivacaine inhibition of L-type calcium current in ventricular cardiomyocytes of hamster. *Anesthesiology* 87:926–934
196. Rüegg JC (1986) Calcium in muscle activation – a comparative approach. Springer, Berlin Heidelberg New York
197. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A (2001) From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 1:175–182
198. Rutten AJ, Nancarrow C, Mather LE et al. (1989) Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 69:291–299
199. Ryan CA, Robertson M, Coe JY et al. (1993) Seizures due to lidocaine toxicity in a child during cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 14:116–118
200. Saitoh K, Hirabayashi Y, Shimizu R et al. (1995) Amrinone is superior to epinephrine in reversing bupivacaine-induced cardiovascular depression in sevoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 83:127–133
201. Sakura S, Sumi M, Sakaguchi Y (1997) The addition of phenylephrine contributes to the development of transient neurologic symptoms after spinal anaesthesia with 0.5% tetracaine. *Anesthesiology* 87:771–778
202. Salama H, Farr AK, Guyton DL (2000) Anesthetic myotoxicity as a cause of restrictive strabismus after scleral buckling surgery. *Retina* 20:478–482
203. Sanchez-Chapula J (1988) Effects of bupivacaine on membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 156:303–308
204. Santos AC, DeArmas PI (2001) Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 95:1256–1264
205. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW et al. (1989) Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology* 70:991–995
206. Santos AC, Pedersen H, Morishima HO et al. (1990) Serum protein binding of ropivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Can J Anaesth* 37:4
207. Santos AC, Arthur GR, Pedersen H et al. (1991) Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy. *Anesthesiology* 75:137–141
208. Santos AC, Arthur GR, Wlody D et al. (1995) Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 82:734–740
209. Santos AC, Arthur GR, Lehning EJ et al. (1997) Comparative pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 85:87–93
210. Schell RM, Brauer FS, Cole DJ et al. (1991) Persistent sacral nerve root deficits after continuous spinal anesthesia. *Can J Anaesth* 38:908–911
211. Scherzer K von (1861) *Die Reise der Novara. Karl Gerolds Sohn, Wien*
212. Schneider M, Ettl T, Kaufmann M et al. (1993) Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 76:1154–1157
213. Schonfeld P, Sztark F, Slimani M et al. (1992) Is bupivacaine a decoupler, a protonophore or a proton-leak-inducer? *FEBS Lett* 304:273–276
214. Scott D, Jebson P, Braid B et al. (1972) Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *Br J Anaesth* 44:1040–1049
215. Scott DB (1975) Evaluation of clinical tolerance of local anesthetic drugs. *Br J Anaesth* 47:328–337
216. Scott DB (1986) Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth* 58:732–735
217. Scott DB (1989) „Maximal recommended doses“ of local anaesthetic drugs (editorial). *Br J Anaesth* 63:373–374
218. Scott DB, Lee A, Fagan D et al. (1989) Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 69:563–569
219. Selander D (1993) Neurotoxicity of local anesthetics: animal data. *Reg Anesth* 18 [Suppl 6]:461–468
220. Selander D (1999) Peripheral nerve injury after regional anesthesia. In: Finucane BD (ed) *Complications of regional anesthesia. Churchill Livingstone, New York*, pp 106–115

221. Selander D, Brattsand R, Lundborg G et al. (1979) Local anesthetics: importance of mode of application, concentration and adrenaline for the appearance of nerve lesions. An experimental study of axonal degeneration and barrier damage after intrafascicular injection or topical application of bupivacaine (Marcain). *Acta Anaesthesiol Scand* 23:127–136
222. Selander D, Edshage S, Wolff T (1979) Paresthesiae or no paresthesiae? Nerve lesions after axillary blocks. *Acta Anaesthesiol Scand* 23:27–33
223. Siegers A, Board P (2002) Amiodarone used in successful resuscitation after near-fatal flecainide overdose. *Resuscitation* 53:105–108
224. Simon RP, Benowitz NL, Bronstein J et al. (1982) Increased brain uptake of lidocaine during bicuculline-induced status epilepticus in rats. *Neurology* 32:196–199
225. Simon RP, Benowitz NL, Culala S (1984) Motor paralysis increases brain uptake of lidocaine during status epilepticus. *Neurology* 34:384–387
226. Stan TC, Krantz MA, Solomon DL et al. (1995) The incidence of neurovascular complications following axillary brachial plexus block using a transarterial approach. A prospective study of 1,000 consecutive patients. *Reg Anesth* 20:486–492
227. Stark RH (1996) Neurologic injury from axillary block anesthesia. *J Hand Surg* 21:391–396
228. Stein PA, Michenfelder JD (1979) Neurotoxicity of anesthetics. *Anesthesiology* 50:437–453
229. Sugiyama K, Muteki T (1994) Local anesthetics depress the calcium current of rat sensory neurons in culture. *Anesthesiology* 80:1369–1378
230. Sumi M, Sakura S, Kosaka Y (1996) Intrathecal hyperbaric 0.5% tetracaine as a possible cause of transient neurologic toxicity. *Anesth Analg* 82:1076–1077
231. Sun X, Garlid KD (1992) On the mechanism by which bupivacaine conducts protons across the membranes of mitochondria and liposomes. *J Biol Chem* 267:19147–19154
232. Svensson C, Woodruff M, Baxter J et al. (1986) Free drug concentration monitoring in clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 11:450–469
233. Sztark F, Tueux O, Erny P et al. (1994) Effects of bupivacaine on cellular oxygen consumption and adenine nucleotide metabolism. *Anesth Analg* 78:335–339
234. Sztark F, Ouhabi R, Dabadie P et al. (1997) Effects of the local anesthetic bupivacaine on mitochondrial energy metabolism: change from uncoupling to decoupling depending on the respiration state. *Biochem Mol Biol Int* 43:997–1003
235. Sztark F, Malgat M, Dabadie P et al. (1998) Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 88:1340–1349
236. Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M et al. (2000) Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 93:456–462
237. Tanaka K, Yamasaki M (1966) Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature* 209:207–208
238. Tanz RD, Heskett T, Loehning RW et al. (1984) Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart. *Anesth Analg* 63:549–556
239. Tarkkila P, Huhtala J, Tuominen M et al. (1996) Transient radicular irritation after bupivacaine spinal anaesthesia. *Reg Anesth* 21:26–29
240. Terada H, Shima O, Yoshida K et al. (1990) Effects of the local anesthetic bupivacaine on oxidative phosphorylation in mitochondria. Change from decoupling to uncoupling by formation of a leakage type ion pathway specific for H⁺ in cooperation with hydrophobic anions. *J Biol Chem* 265:7837–7842
241. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE et al. (1986) Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 65:444–450
242. Tinker A, Williams AJ (1993) Charged local anesthetics block ionic conduction in the sheep cardiac sarcoplasmic reticulum calcium release channel. *Biophys J* 65:852–864
243. Tucker G (1986) Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 58:717–731
244. Tucker GT, Mather LE (1979) Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 4:241–278
245. Usubiaga JE, Wikinski J, Ferrero RE et al. (1966) Local anesthetic-induced convulsions in man – an electroencephalographic study. *Anesth Analg* 45:611–620
246. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM et al. (1995) Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 69:418–427
247. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB et al. (1995) Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 92:314–324
248. Valenzuela C, Delpon E, Franquez L et al. (1997) Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv1.5) cloned from human ventricle. *Anesthesiology* 86:718–728
249. Veering B, Burm A, Kleef J van et al. (1987) Epidural anaesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg* 66:589–594
250. Vree TB, Baars AM, Oss GE van et al. (1988) High-performance liquid chromatography and preliminary pharmacokinetics of articaine and its 2-carboxy metabolite in human serum and urine. *J Chromatogr* 424:440–444
251. Wagman IH, Jong RH de, Prince DA (1967) Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28:155–172
252. Wang Z, Fermi B, Nattel S (1993) Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ Res* 73:276–285
253. Wang Z, Fermi B, Nattel S (1993) Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 73:1061–1076
254. Warnick JE, Kee RD, Yim GW (1971) The effects of lidocaine on inhibition in the cerebral cortex. *Anesthesiology* 34:327–334
255. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL et al. (2003) Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 28:198–202
256. Weinberg GL (2002) Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 27:568–575
257. Wildsmith JAW, Tucker GT, Cooper S et al. (1977) Plasma concentrations of local anaesthetics after interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 49:461–466
258. Wilkinson GR, Lund PC (1970) Bupivacaine levels in plasma and cerebrospinal fluid following peridural administration. *Anesthesiology* 33:482–486
259. Williams M, Stewart R (1997) Serial angiography in cocaine-induced myocardial infarction. *Chest* 111:822–824
260. Yagiela JA, Benoit PW, Fort NF (1982) Mechanism of epinephrine enhancement of lidocaine-induced skeletal muscle necrosis. *J Dent Res* 61:686–690
261. Zink W, Graf BM, Martin E et al. (2002) Modulation of intracellular calcium homeostasis by tetracaine in skinned skeletal muscle fibers – reasons for its moderate myotoxicity? In: Urban BW, Barann M (eds) *Molecular and basic mechanisms of anesthesia*. Pabst Science Publishers, Lengerich
262. Zink W, Graf BM, Sinner B et al. (2002) Differential effects of bupivacaine on intracellular Ca²⁺ regulation: potential mechanisms of its myotoxicity. *Anesthesiology* 97:710–716
263. Zink W, Kunst G, Martin E et al. (2002) Differential effects of S(-)-ropivacaine and bupivacaine on intracellular Ca²⁺ homeostasis in mammalian skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 96:A972
264. Zink W, Seif C, Bohl JRE et al. (2002) Bupivacaine, but not ropivacaine induces apoptosis in mammalian skeletal muscle fibers. *Anesthesiology* 96:A971
265. Zink W, Seif C, Bohl JRE et al. (2002) The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 97:1173–1179