

Aus der
Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Historische und aktuelle Aspekte bei der Therapie der Lokalanästhetika-
Intoxikation**

Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Annika Judith Krieg
aus Filderstadt

Mainz, 2021

Widmung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung und Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Geschichte der Lokalanästhetika	3
2.2 Lokalanästhetika	7
2.2.1 Pharmakodynamik	7
2.2.1.1 Chemische Struktur.....	7
2.2.1.2 Wirkung am Natriumkanal.....	7
2.2.2 Pharmakokinetik	9
2.2.3 Maximaldosis von Lokalanästhetika	11
2.2.4 Lokalanästhetika vom Estertyp.....	12
2.2.4.1 Procain.....	12
2.2.4.2 Chloroprocain.....	13
2.2.5 Lokalanästhetika vom Aminoamidtyp	13
2.2.5.1 Lidocain.....	13
2.2.5.2 Prilocain	14
2.2.5.3 Mepivacain.....	15
2.2.5.4 Bupivacain.....	16
2.2.5.5 Ropivacain	16
2.3 Lokalanästhetika-Intoxikation	19
2.3.1 Inzidenz	20
2.3.2 Klinische Symptome systemischer Lokalanästhetika-Toxizität	21
2.3.3 Risikofaktoren für systemische Toxizität durch Lokalanästhetika	23
2.4 Therapieempfehlungen der Lokalanästhetika-Intoxikation	24
2.4.1 Lipidemulsion.....	24
2.4.2 Hypothesen zur Lipidtherapie	26
2.5 Prävention der Lokalanästhetika-Intoxikation.....	29

3	Material und Methoden.....	31
4	Ergebnisse	34
4.1	Fragebogenerhebungen.....	37
4.2	Tierexperimentelle Untersuchungen.....	39
4.3	Klinische Studien.....	46
4.3.1	Experimentelle Studien.....	46
4.3.2	Fallberichte	49
4.4	Leitlinien	60
5	Diskussion.....	65
5.1	Diskussion der Therapieoptionen.....	68
5.2	Diskussion der tierexperimentellen Untersuchungen	70
5.3	Diskussion der klinischen Studien und Fragebogenerhebungen.....	73
5.4	Diskussion Leitlinien.....	76
5.5	Schlussfolgerung.....	79
6	Zusammenfassung.....	81
	Literaturverzeichnis	VII
	Anhang.....	XIV
	SOP Lokalanästhetika-Intoxikation (selbsterstellte Leitlinie).....	XIV
	Danksagung	XVII
	Lebenslauf.....	XIX

Abkürzungsverzeichnis

AAGBI The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

ASA American Society of Anesthesiologists

ASRA American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

AV-Knoten Atrioventrikularknoten

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

BMI Body Mass Index

CPR Cardiopulmonary Resuscitation (dt. kardiopulmonale Reanimation)

DGAI Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

EEG Elektroenzephalografie

EF Ejektionsfraktion

EKG Elektrokardiogramm

ERC European Resuscitation Council (dt. Europäischer Rat für Wiederbelebung)

GCS Glasgow Coma Scale

ICB Intracerebrale Blutung

i.v. intravenös

IVRA Intravenöse Regionalanästhesie

KG Körpergewicht

kont. kontinuierlich

LCT long-chain triglycerides (dt. langkettige Triglyzeride)

LD50 letale Dosis, bei der 50% der Versuchstiere versterben

MAP mean arterial pressure (dt. mittlerer arterieller Blutdruck)

MCT medium-chain triglycerides (dt. mittelkettige Triglyzeride)

MeSH Terms Medical Subject Headings

M. Musculus

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

NaCl Natriumchlorid

Na_v spannungsabhängiger Natriumkanal

N. Nervus

pAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCA Patient Controlled Anesthesia (dt. patientenkontrollierte Anästhesie)

PDA Periduralanästhesie/ Epiduralanästhesie

PEA Pulslose elektrische Aktivität

pH-Wert negativer dekadischer Logarithmus der H⁺-Ionenkonzentration

pK-Wert negativer dekadischer Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten K

PNB Periphere Nervenblockade

PNS Peripheres Nervensystem

QTc frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Fridericia

ROSC Return of spontaneous circulation (dt. Rückkehr des spontanen Blutkreislaufs)

SOP Standard Operation Procedure (dt. Standardarbeitsanweisung)

SpA Spinalanästhesie

TIVA Total intravenöse Anästhesie

VT Ventrikuläre Tachykardie

V. Vena

ZNS zentrales Nervensystem

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Schimmelbusch-Maske	3
Abbildung 2 Der Unterschied von Mepivacain und Bupivacain	5
Abbildung 3 Chemische Grundstruktur aller Lokalanästhetika	7
Abbildung 4 Struktur eines spannungsabhängigen Natriumkanals	8
Tabelle 1 α -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle	9
Tabelle 2 Empfohlene Höchstdosis für Lokalanästhetika	11
Abbildung 5 Procain	12
Abbildung 6 Chlorprocain	13
Abbildung 7 Lidocain	14
Abbildung 8 Prilocain	15
Abbildung 9 Mepivacain	15
Abbildung 10 Bupivacain	16
Abbildung 11 Ropivacain, reines S-Enantiomer des Bupivacain	17
Tabelle 3 Klinische Anwendung wichtiger Lokalanästhetika	18
Tabelle 4 Symptomübersicht bei Lokalanästhetika-Intoxikation	21
Tabelle 5 Stadien der zentralvenösen Toxizität	22
Tabelle 6 Beispiele der in Deutschland verfügbaren Lipidlösungen	26
Abbildung 12 „Shuttle“ Theorie	28
Abbildung 13 Reduktion der Suchbegriffe	32
Tabelle 7 Ergebnisse des Suchbegriffs „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“	35
Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte	51
Abbildung 14 S1-Leitlinie der DGAI zur Therapie von LAST	61
Abbildung 13 Algorithmus der AAGBI	63

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Rosenberg veröffentlichte 2016 in *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* ein Editorial zur intravenösen Lipidtherapie bei Lokalanästhetika-Intoxikation und gibt zu bedenken, dass zu dieser Therapieoption nur ungenügende Evidenz vorliege und dass ein Nutzen der Therapie nicht erwiesen sei. Er beschäftigt sich kritisch mit Effektivität, Sicherheit und Wirkmechanismus dieser Therapie, die weltweit eingesetzt wird, obwohl es keinen zuverlässigen Beweis für ihre Wirksamkeit gibt. Er merkt an, dass es lediglich 70 Fallberichte und eine kleine Fallserie mit Patienten gäbe. Tierexperimentelle Untersuchungen seien mit zu geringer Fallzahl durchgeführt worden und weder randomisierte noch kontrollierte Studien mit Patienten seien vorhanden (Rosenberg 2016).

Lokalanästhetika sind aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Sie finden Einsatz in vielen Fachdisziplinen in Form von Oberflächen-, Leitungs-, Epidural- (PDA) oder Spinalanästhesien (SpA). Ob für größere Operationen beispielsweise an der unteren Extremität, für kleine zahnärztliche Eingriffe oder beim Nähen einer Wunde finden Lokalanästhetika täglich weltweit millionenfach Anwendung.

Durch die Injektion in unmittelbarer Nachbarschaft eines Nervs kommt es durch Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle zur Hemmung der Fortleitung von Aktionspotentialen und damit zur Schmerzlinderung (Hoth und Rettig 2010). Eine gefürchtete Komplikation bei der Injektion von Lokalanästhetika ist die akzidentielle intravenöse (i.v.) Injektion, welche zu einer systemischen Intoxikation führen kann. Dies betrifft vor allem das zentrale Nervensystem und das Reizleitungssystem des Herzens (Zink und Graf 2003).

Seit Lokalanästhetika angewandt werden, treten auch Komplikationen auf, was die Forschung zu Behandlungsmöglichkeiten von Lokalanästhetika-Intoxikationen vorangetrieben hat. Inzwischen gibt es durch die Fachgesellschaften Hilfestellungen und auch Leitlinien, um Komplikationen zu vermeiden: beispielsweise die ultraschallgesteuerte Nervenblockade, die von Fachgesellschaften empfohlen wird, um dadurch potenzielle Fehlinjektionen zu minimieren. Für jedes Medikament, das Komplikationen z.B. durch ungewollte systemische Verabreichung verursachen kann, befasst sich die Wissenschaft auch mit der Entwicklung von Antidota beziehungsweise mit

Substanzen zur Therapie unerwünschter Wirkungen. Lipidinfusionen sind ursprünglich für die parenterale Ernährung entwickelt worden und werden im off-label Gebrauch als „Antidot“ bei einer Lokalanästhetika-Intoxikation eingesetzt.

Die vorliegende Arbeit befasst sich im Zuge einer Literaturrecherche mit der kritischen Wertung der von Rosenberg aufgeworfenen Fragen, den bisher erfolgten Therapieempfehlungen, Fallberichten und Leitlinien sowie dem aktuellen Stand der Wissenschaft internationaler Untersuchungen zur Therapie bei Lokalanästhetika-Intoxikation.

2 Literaturdiskussion

2.1 Geschichte der Lokalanästhetika

Bereits im Altertum versuchten Ärzte Schmerzen mit Hilfe von Alkohol, Abbinden der betroffenen Extremität oder Opiumtinkturen zu lindern. Häufig war es jedoch letztlich erst die schmerzbedingte Ohnmacht, die eine Erleichterung darstellte. Die Entwicklung der Ethernarkose Mitte des 19. Jahrhunderts brachte einen enormen Fortschritt und ermöglichte Operationen in weit größerem Umfang als bis dahin möglich.

Die erste inhalative Narkosetechnik erfolgte mit einem Tuch, auf das Ether geträufelt und dem Patienten vor Mund und Nase gehalten wurde. Die daraus weiterentwickelte Schimmelbusch-Maske war das erste offene Narkosesystem (Abbildung 1). In die speziell entwickelte Maske wurde ein Tuch gespannt, welches mit Ether beträufelt wurde. Hiermit war es möglich, operative Eingriffe in Allgemeinanästhesie durchzuführen. Trotz Narkose blieb ein hohes Risiko bestehen, an einer Operation und deren Folgen zu versterben. Auch deshalb stellte man sich bereits zu dieser Zeit die Frage, ob eine Allgemeinanästhesie („Vollnarkose“) für jede Art von Operation nötig sei.

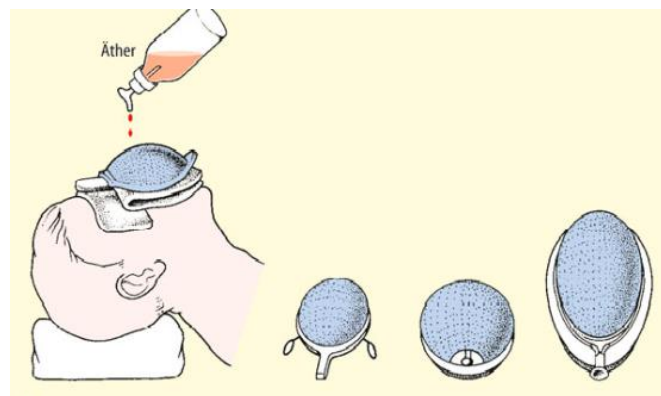


Abbildung 1 Schimmelbusch-Maske (Kretz et al. 2016)

Der Spanier Pizzaro eroberte um 1530 Peru und entdeckte dabei die „Khoka“-Pflanze, die Indianer kauten, wodurch sich eine belebende Wirkung entfaltete (Ruetsch et al. 2001). Drei Jahrhunderte später gelang es dem deutschen Chemiker Albert Niemann (1834-1861) ein Alkaloid der Kokapflanze zu extrahieren, das er Kokain nannte. Diese Entdeckung veröffentlichte er 1860 in seiner Promotion „Über eine neue organische Base in den Cocablättern“. Darin beschreibt er zusätzlich die stimulieren-

de Wirkung und oft vorhandene Abhängigkeit der indigenen Einwohner, wie bereits Piz-zaro (Niemann 1860).

Operationen am Auge gestalteten sich früher durch reflexbedingte Bewegungen des Auges extrem schwierig. Der Ophthalmologe Carl Koller (1857-1944), ein Bekannter Sigmund Freuds, führte 1884 die erste Operation am Auge in Tropfanästhesie mit Kokain durch. Dies stellte die Geburtsstunde der Lokalanästhesie dar. Die Tropfanästhesie entwickelte sich schnell zum festen Bestandteil in der Augenheilkunde, sie wurde weiterentwickelt und wenig später auch zu Lokal- und Regionalanästhesie in anderen Bereichen eingesetzt. Mit zunehmender Verbreitung und Anwendung traten jedoch auch gehäuft schwerwiegende kardiale und zentralnervöse Komplikationen auf (Ruetsch et al. 2001).

Der entscheidende Durchbruch gelang dem Chemiker Alfred Einhorn 1904, als er Novocain (heute unter dem Namen Procain bekannt) erstmalig synthetisierte. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit dieses Anästhetikums vom Estertyp und häufig auftretender allergischer Reaktionen wurde die Entwicklung weiterer Lokalanästhetika vorangetrieben.

Dank des schwedischen Chemikers Nils Löfgren wissen wir um die Grundstruktur der Lokalanästhetika. Sie bestehen aus einer hydrophilen Aminogruppe, einer Zwischenkette und einem aromatischen Rest. In Zusammenarbeit mit Bengt Lundqvist gelang ihm 1943 durch Austausch der Zwischenkette die Synthese des ersten Lokalanästhetikums vom Aminoamidtyp, welches 1948 zum ersten Mal Anwendung fand. Es war das Lidocain, welches sich auch heute noch weltweit großer Beliebtheit erfreut. Es weist im Vergleich zu Esterlokanästhetika unter anderem eine längere Halbwertszeit und damit Wirkdauer auf und hat ein geringeres allergisches Potential (Biscopig und Bachmann-Mennenga 2000).

Nachdem mit Lidocain das erste Aminoamidlokanästhetikum Anwendung fand, konzentrierte sich die Forschung auf deren Weiterentwicklung. So kam es 1957 zur klinischen Zulassung von Mepivacain. Der Handelsname Scandicain® soll an den Ursprung aus Skandinavien erinnern.

Mit Prilocain kam 1960 ein Lokalanästhetikum mit geringerem systemischen Nebenwirkungsprofil auf den Markt. Bei dessen Abbau allerdings Methämoglobin entsteht. Durch die Oxidation von zweiwertigem zu dreiwertigem Eisen im Hämoglobin ist der

Sauerstofftransport mittels Hämoglobin nicht mehr möglich (Petrides 2007). Die geringeren systemischen Nebenwirkungen ermöglichten es intravenöse Regionalanästhesien (IVRA) durchzuführen.

Bupivacain, das bereits 1957 synthetisiert wurde, enthält im Unterschied zu Mepivacain lediglich eine Butyl- statt einer Methylgruppe.

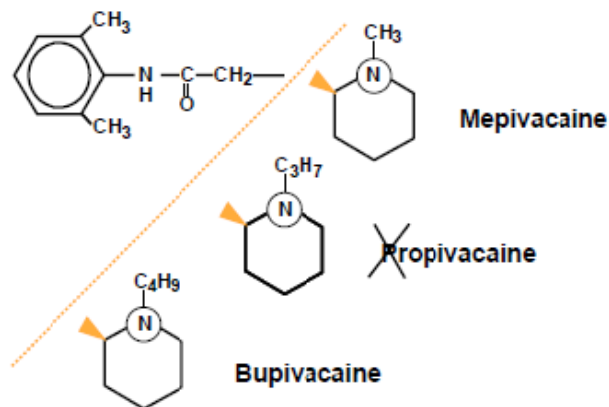


Abbildung 2 Der Unterschied von Mepivacain und Bupivacain (Casati und Putzu 2005)

Es beschreibt einen Meilenstein in der Entwicklung, da zum ersten Mal ein Lokalanästhetikum mit erheblich längerer Wirkdauer hergestellt worden war. Zu einer Zulassung kam es jedoch erst 1963, da in tierexperimentellen Untersuchungen eine bis zu vierfach höhere Toxizität festgestellt wurde. Bupivacain weist von allen gängigen Lokalanästhetika die höchste Toxizität auf.

In den auf die Zulassung folgenden Jahren gab es immer wieder Fallberichte über leichte bis schwere Nebenwirkungen bei Peridural- und Spinalanästhesien mit Bupivacain. Da dosisabhängige Wirkungen erkennbar geworden waren, wurden nach zehnjähriger Anwendungspraxis klinische Untersuchungen an Freiwilligen vorgenommen, um die mit den toxischen Eigenschaften verbundenen Mechanismen zu verstehen. Damit entstand ein neuer Forschungsschwerpunkt. Eine wegweisende Erkenntnis war in diesem Zusammenhang der Nachweis, dass sogenannte Enantiomere (als R- und S-Form) von Substanzen eine unterschiedliche Affinität zu Natriumkanälen aufzeigen und zugleich ein unterschiedliches Toxizitätspotential aufweisen. Sowohl Mepivacain als auch Bupivacain liegen als ein racemisches Gemisch vor. Die R- und S-Form eines Gemischs lässt sich wie Bild und Spiegelbild betrachten. Als reines S-Enantiomer des Bupivacain ist Ropivacain die erste Substanz, die zur klinischen An-

wendung gelangte und bei gleichlanger Wirkdauer wie Bupivacain ein geringeres kardiotoxisches Potential aufweist. Ropivacain (Naropin®) wurde erst 1996 zugelassen und ist damit das jüngste Lokalanästhetikum auf dem Markt (Ruetsch et al. 2001).

Die Neuentwicklung alternativer und zuverlässiger Lokalanästhetika geht zögerlich voran. Die Kombination eines Lokalanästhetikums mit einer weiteren Substanz als Adjuvanz ist häufig Gegenstand der Forschung und wird in vielen Bereichen „Off-label“ eingesetzt. Gewünscht ist eine Wirkungsverlängerung des applizierten Lokalanästhetikums ohne Erhöhung der Lokalanästhetikadosis; beispielsweise Clonidin ist hierfür eine weitverbreitetes Adjuvanz, das sowohl bei rückenmarknahen als auch peripheren Verfahren Anwendung findet (Zink et al. 2020).

Ein anderer Ansatzpunkt zur Prävention von Risiken der Lokalanästhetikainjektion durch Verhinderung einer systemischen Ausbreitung stellt die sonographiegesteuerte Anlage einer Regionalanästhesie dar, die mittlerweile als Standard bei peripheren Blöcken fest etabliert ist.

2.2 Lokalanästhetika

2.2.1 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Interaktion von Medikament und Rezeptor, sowie die Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Medikaments auf den Organismus.

2.2.1.1 Chemische Struktur

Lokalanästhetika bestehen aus drei charakteristischen Abschnitten: einer hydrophilen Aminogruppe, dem aromatischen Rest, der die Lipophilie des Medikaments bestimmt, und einer Zwischenkette. Es lassen sich zwei große Gruppen von Lokalanästhetika einteilen, die Aminoester und die Aminoamide, welche jeweils in der Zwischenkette abgebildet werden (Leffler und Schulz-Stübner 2019). Diese Entdeckung geht auf den schwedischen Chemiker Nils Löfgren zurück und wird daher gerne als „Löfgren-Schema“ bezeichnet (Zink und Ulrich 2018).

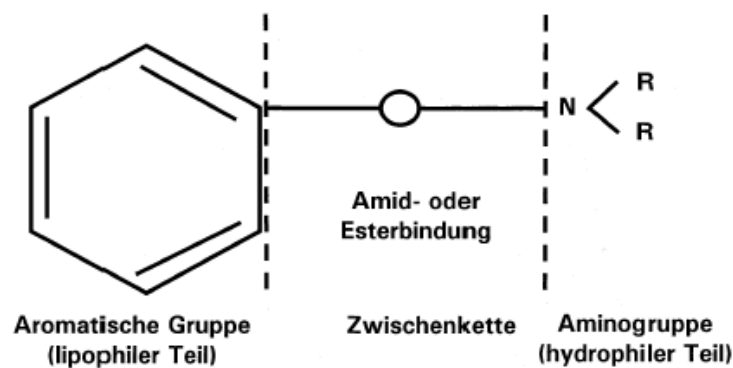


Abbildung 3 Chemische Grundstruktur aller Lokalanästhetika (Biscoping und Bachmann-Mennenga 2000)

2.2.1.2 Wirkung am Natriumkanal

Zielstruktur von Lokalanästhetika ist der Natriumkanal in Membranen an Nervenzellen. Lokalanästhetika verhindern nach aktueller Lehrmeinung die Erregungsbil-

ung und -weiterleitung in Nervenzellen. Durch Bindung an spannungsabhängige Natriumkanäle kommt es zu einer reversiblen Blockade dieser Kanäle mit Verhinderung des selektiven Natriumeinstroms, was ein Ausbleiben des Aktionspotentials zur Folge hat. Prinzipiell werden drei verschiedene Zustände an spannungsgesteuerten Natriumkanälen beobachtet: offen, geschlossen inaktivierbar und geschlossen aktivierbar (Karschin und Greger 2005).

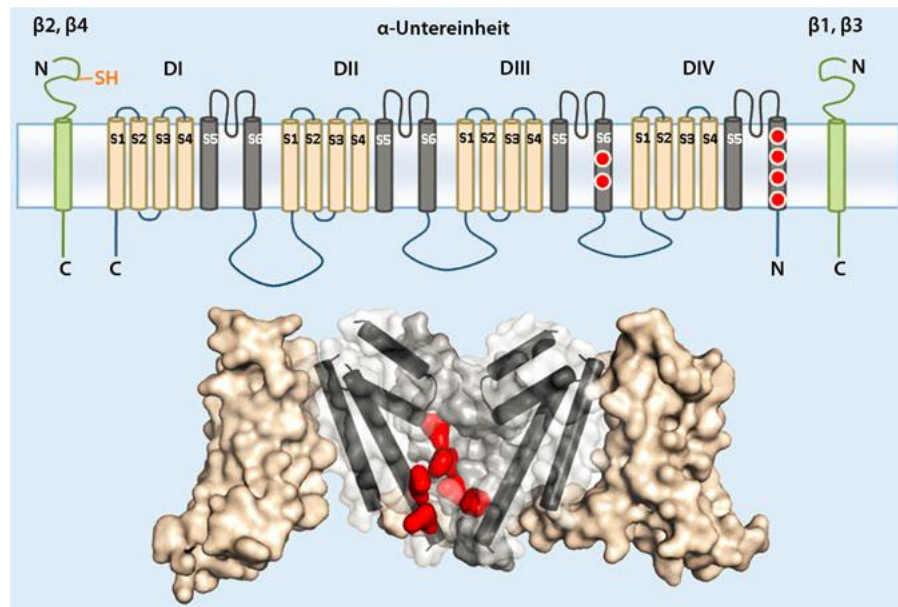


Abbildung 4 Struktur eines spannungsabhängigen Natriumkanals (Ahrens und Leffler 2014)

Laut aktueller Forschung ist der Hauptmechanismus die reversible Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle. Diese bestehen aus kleineren β -Untereinheiten, die hauptsächlich der Verankerung dienen, und neun größeren α -Untereinheiten, die funktionell einem Natriumkanal entsprechen. Nach einer international anerkannten Nomenklatur werden diese in $\text{Na}_v1.1$ bis $\text{Na}_v1.9$ unterschieden. Dabei steht Na für Natrium und v für Spannung. Eine jede solcher Untereinheiten besteht wiederum aus vier Domänen mit sechs transmembranären Segmenten. In jedem Organsystem lassen sich verschiedene spezifische α -Untereinheiten finden, wodurch sich die unterschiedlichen Bezeichnungen der Natriumkanäle ergeben. So befinden sich im zentralen Nervensystem überwiegend $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.3$ und $\text{Na}_v1.6$, in der Skelettmuskulatur $\text{Na}_v1.4$, im Herzen $\text{Na}_v1.5$ und im peripheren Nervensystem mit Ausnahme von $\text{Na}_v1.4$ alle bekannten α -Untereinheiten. Die unterschiedliche Stereoselektivität an Natriumkanälen trägt im Wesentlichen zur neuro- und kardiotoxischen Wirkung in zentralen Nervenzellen und an Herzmuskelzellen bei (Ahrens und Leffler 2014).

Na_v-Isoform	Gewebeexpression	Physiologische Funktion
Na _v 1.1	ZNS*, (Herz)	Aktionspotentiale im ZNS
Na _v 1.2	ZNS, PNS**	Aktionspotentiale in ZNS und PNS
Na _v 1.3	Embryonal im ZNS und PNS	Unbekannt
Na _v 1.4	Skelettmuskel	Aktionspotentiale im Skelettmuskel
Na _v 1.5	Herzmuskel, (Skelettmuskel)	Aktionspotentiale im Herzen
Na _v 1.6	ZNS, PNS	Aktionspotentiale im PNS
Na _v 1.7	PNS, sympathische Nerven	Aktionspotentiale im PNS
Na _v 1.8	PNS (v.a. C-Fasern; Herz)	Aktionspotentiale im PNS
Na _v 1.9	PNS	Unbekannt

Tabelle 1 α -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle, modifiziert nach (Ahrens und Leffler 2014) * Zentrales Nervensystem, ** Peripheres Nervensystem

2.2.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik befasst sich mit dem Vorgang, welchen Einfluss der Körper auf ein Medikament zeigt. Das bedeutet spezifischer: Zeitpunkt des Wirkeintritts, Wirkdauer, Abbau und Potenz. Durch die verschiedenen pharmakokinetischen Eigenschaften der Lokalanästhetika ergeben sich deren unterschiedliche Charakteristika.

Die Wirkung eines Lokalanästhetikums folgt einer bestimmten Reihenfolge. Als erstes werden nicht-myelinisierte bzw. sehr dünn myelinisierte Nervenfasern blockiert, welche man im autonomen Nervensystem, in Funktion des Sympathikus und Parasympathikus findet. Sie besitzen eine geringere Nervenleitgeschwindigkeit. Als nächstes werden nozizeptive und temperatur-sensible Nervenfasern blockiert. Sie sind ebenfalls nur gering bzw. nicht-myelinisiert. Tastempfinden wie Druck und Berührung fallen anschließend aus. Zuletzt werden die motorischen Fasern blockiert, da sie die dickste Myelinisierung aufweisen (Zeilhofer und Sittl 2010). Das Lokalanästhetikum muss durch die Lipidmembran diffundieren, um an den Natriumkanal zu gelangen und ihn blockieren zu können. Abhängig ist dies von der Lipophilie der Substanzen und geschieht in unterschiedlicher Geschwindigkeit und Ausprägung.

Lokalanästhetika sind schwache Basen, mit einem pKa-Wert zwischen 7,6 und 9,1. Der pKa-Wert wird bestimmt als der negative dekadische Logarithmus einer Gleich-

gewichtskonstante. Lokalanästhetika liegen in wässriger Lösung in einem Gleichgewicht von geladenen und ungeladenen Teilchen vor, dieses wird über den pKa-Wert definiert. Der ungeladene Anteil des Lokalanästhetikums stellt die Transportform durch die Membran dar. Im Anschluss bindet der geladene Teil an der intrazellulären Einheit des Rezeptors und entfaltet so die Wirkung der Substanz. Demnach wird der Wirkeintritt durch den pKa-Wert bestimmt (Dullenkopf und Borgeat 2003). Dieser wiederum ist vom aktuellen pH-Wert des Gewebes abhängig, in dem das Lokalanästhetikum Anwendung finden soll. In entzündetem Gewebe herrscht ein erniedrigter pH-Wert. Dies erklärt, warum Lokalanästhetika in entzündetem Gewebe nur eine geringe Wirkung entfalten können. Sie liegen dann nämlich hauptsächlich als geladene Teilchen vor, da genug H^+ -Ionen vorhanden sind, um an sie zu binden. In geladener Form können sie allerdings die hauptsächlich ungeladene Membran nicht mehr passieren, somit nicht mehr von intrazellulär an den Rezeptor binden und letztendlich ihre Wirkung nicht entfalten (Tonner und Bandemer 2011).

Der lipophile Anteil, auch aromatischer Rest genannt, entscheidet über die analgetische Potenz aber auch die systemische Toxizität. Dies wird bei Modifikation der chemischen Struktur des aromatischen Rests sichtbar. Ersetzt man beispielsweise die Methylgruppe an Mepivacain durch eine Butylgruppe, entsteht Bupivacain (vgl. Abbildung 2 Der Unterschied von Mepivacain und Bupivacain (Casati und Putzu 2005)). Das Verlängern der aliphatischen Reihe beeinflusst hinsichtlich besserer Lipidlöslichkeit, verlängerter anästhetischer Potenz und vermehrter Toxizität (Biscoping und Bachmann-Mennenga 2000).

Die Wirkdauer eines Lokalanästhetikums ist im Wesentlichen von der Plasmaproteinbindung abhängig. Diese liegt zwischen 5,8% bei Procain und 96% bei Bupivacain (Dullenkopf und Borgeat 2003).

Eine hohe Bindungsfähigkeit führt zu hoher Potenz und verlängerter Wirkdauer. Die Toxizität ihrerseits entsteht durch die freie Plasmakonzentration eines Lokalanästhetikums, vor allem dann, wenn es zu einer akzidentiellen i.v. Injektion und damit zu einem raschen Anstieg des ungebundenen Anteils im Plasma kommt. Faktoren wie die Perfusion am Injektionsort, Zusatz von Vasokonstriktoren und physikochemische Eigenschaften der einzelnen Substanzen beeinflussen die Plasmaproteinbindung zusätzlich. Nach Übertritt in den Systemkreislauf stellt sich je nach Substanz ein Gleichgewicht zwischen dem vornehmlich an das Plasmaprotein α -Glykoprotein ge-

bundenen und dem freien Anteil ein. Ein geringerer Prozentsatz liegt zudem an Albumin gebunden vor (Zink und Graf 2003).

Nach der systemischen Absorption von Lokalanästhetika ist die Verteilung und damit auch die Wirkung in einzelnen Organen von deren Vaskularisierung abhängig. Hierdurch wird klar, dass gut durchblutete Organe wie Herz, Leber, Niere, Lunge und Gehirn nicht metabolisiertes Lokalanästhetikum bei hohen systemischen Konzentrationen aufnehmen können (Dillane und Finucane 2010).

Durch den Zusatz von Vasokonstriktoren, wie beispielsweise Adrenalin, verringert sich die systemische Absorption an der Injektionsstelle. Eine geringe Wirkungsverlängerung konnte dadurch erreicht werden (Zink et al. 2020).

2.2.3 Maximaldosis von Lokalanästhetika

Für jedes Lokalanästhetikum gibt es laut Herstellerangabe eine Maximaldosis, die entsprechend in Lehrbüchern aufgeführt ist. Die Intention ist, auf diese Weise die Inzidenz systemisch-toxischer Zwischenfälle zu minimieren. Die Maximaldosis wird in der Regel als absolute Zahl angegeben. Toxische Dosen werden demgegenüber in mg/kg aufgeführt. So hängen sie unter anderem von patientenspezifischen Faktoren, Art der Regionalanästhesie, Pharmakodynamik und -kinetik ab (Williams und Walker 2014).

	Finland	Germany	Japan	Sweden	US
2-Chloroprocaine	—	—	—	—	800 mg
With epinephrine	—	—	1,000 mg	—	1,000 mg
Procaine	—	500 mg	600 mg (epidural)	—	500 mg
With epinephrine	—	600 mg	—	—	—
Articaine	7 mg/kg	4 mg/kg	—	—	—
With epinephrine	7 mg/kg	4 mg/kg	—	—	—
Bupivacaine	175 mg (200 mg*) (400 mg/24 h)	150 mg	100 mg (epidural)	150 mg	175 mg
With epinephrine	175 mg	150 mg	—	150 mg	225 mg
Levobupivacaine	150 mg (400 mg/24 h)	150 mg	—	150 mg	150 mg
With epinephrine	—	—	—	—	—
Lidocaine	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	300 mg
With epinephrine	500 mg	500 mg	—	500 mg	500 mg
Mepivacaine	—	300 mg	400 mg (epidural)	350 mg	400 mg
With epinephrine	—	500 mg	—	350 mg	550 mg
Prilocaine	400 mg	—	—	400 mg	—
With epinephrine	600 mg	—	—	600 mg	—
Ropivacaine	225 mg (300 mg*) (800 mg/24 h)	No mention	200 mg (epidural) 300 mg (infiltr.)	225 mg	225 mg (300 mg*)
With epinephrine	225 mg	No mention	—	225 mg	225 mg (300 mg*)

Tabelle 2 Empfohlene Höchstdosis für Lokalanästhetika (Rosenberg et al. 2004)

2.2.4 Lokalanästhetika vom Estertyp

Die Gruppe der Esterlokanästhetika ist als erstes entdeckt worden. Aufgrund der häufig mit ihrer Anwendung einhergehenden anaphylaktischen Reaktionen und kurzen Halbwertszeiten spielen sie heute in Deutschland nur noch eine untergeordnete Rolle. Der Abbau der Esterlokanästhetika erfolgt über Plasmacholinesterasen. Das allergische Potential entsteht durch p-Aminobenzoessäure, die beim Abbau des Lokalanästhetikums entsteht. Von einer hohen Sensibilisierung der deutschen Bevölkerung auf diese Substanz ist dabei auszugehen, da p-Aminobenzoessäure häufig in der Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie eingesetzt wird (Becker und Reed 2012).

2.2.4.1 Procain

Eine besondere Bedeutung kommt dem Procain zu. Es ist 1904 von Alfred Einhorn als das erste synthetische Lokalanästhetikum hergestellt worden. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und hohen allergenen Komponente wird es bereits seit längerer Zeit fast nicht mehr eingesetzt. Es ist jedoch die Referenzsubstanz für die Wirkstärke von Lokalanästhetika mit einem analgetischen Wert von eins. Zum Vergleich ist in der Substanzklasse der Opioide Morphin die Referenzsubstanz, die zur Beurteilung der analgetischen Potenz aller Opioide herangezogen wird. Bei einer Plasmaproteinbindung von 6% und einer sehr kurzen Plasmahalbwertszeit von ungefähr 20 Sekunden besteht eine geringe Toxizität. Der Abbau erfolgt durch Pseudocholinesterasen. Die entstehenden Abbauprodukte werden zu 70% hepatisch und 30% renal eliminiert (Tonner und Bandemer 2011).

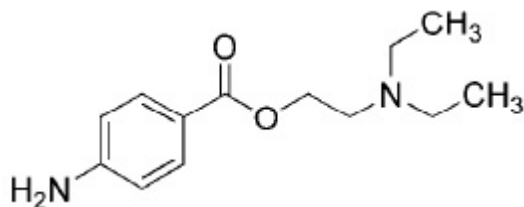


Abbildung 5 Procain (Tsuchiya 2017)

2.2.4.2 Chloroprocain

Chloroprocain ist das derzeit einzig zugelassene Lokalanästhetikum vom Estertyp in Deutschland, mit einer Anwendungsbeschränkung auf die Spinalanästhesie bei einer Operationsdauer von weniger als 40 Minuten. Die Plasmahalbwertszeit liegt ähnlich wie bei Procain zwischen 19 - 26 Sekunden (Leffler und Schulz-Stübner 2019).

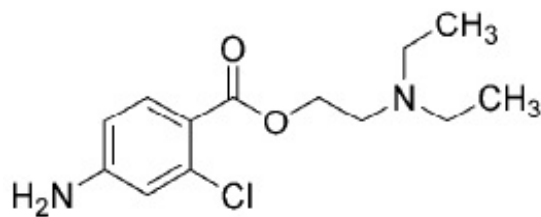


Abbildung 6 Chloroprocain (Tsuchiya 2017)

2.2.5 Lokalanästhetika vom Aminoamidtyp

In diesem Abschnitt wird auf die heute in Deutschland in der Anästhesiologie gebräuchlichen Lokalanästhetika vom Aminoamidtyp eingegangen. Die Zugehörigkeit zur Gruppe wird über die Zwischenkette der Substanz definiert (vgl. Abbildung 3). Die Potenz der Lokalanästhetika ist im Wesentlichen von der Proteinbindung abhängig (s. 2.2.2 Pharmakokinetik). Im Blut sind Aminoamidlokanästhetika überwiegend an α -Glykoproteine und nur zu einem geringen Teil an Albumin gebunden. Der Abbau geschieht durch Hydrolyse mittels des Cytochrom P450-Systems in der Leber. Daher kann es bei schwerer Leberinsuffizienz zu einer verlangsamten Elimination und infolgedessen zu einer Wirkungsverlängerung kommen (Dullenkopf und Borgeat 2003).

2.2.5.1 Lidocain

Das von Nils Löfgren 1943 erstmals synthetisierte Lidocain ist das erste Aminoamidlokanästhetikum. Eingesetzt wird es bis heute als Lokalanästhetikum sowie in der Kardiologie und Notfallmedizin als Antiarrhythmikum der Klasse Ib nach Vaughan

Williams. Grund hierfür ist bei geringer Plasmakonzentration die membranstabilisierende Wirkung. Seit 1958 wird Lidocain i.v. zur postoperativen Analgesie, im off-label Gebrauch, eingesetzt (De Clive-Lowe et al. 1958) (Foo et al. 2021). Mit einer Proteinbindung von 58 - 75% gehört Lidocain zu den kurz wirkenden Lokalanästhetika. Der Abbau erfolgt hauptsächlich hepatisch, lediglich 3% werden unverändert renal eliminiert (Dullenkopf und Borgeat 2003). Aufgrund der Resorptionseigenschaften von Lidocain sollten 3 - 4mg/kg KG (maximal 200 - 300mg, bzw. 7mg/kg KG entsprechend 500mg bei Zusatz eines Vasokonstriktors wie Adrenalin zur Wirkungsverlängerung) je Einzeldosierung nicht überschritten werden (Rosenberg et al. 2004).

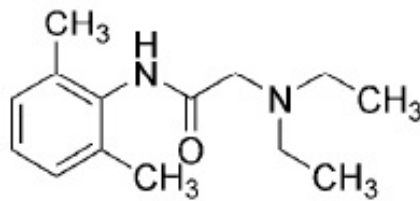


Abbildung 7 Lidocain (Tsuchiya 2017)

2.2.5.2 Prilocain

Prilocain zählt zu den mittellang wirkenden Lokalanästhetika. Im Vergleich zu Lidocain hat es eine längere Wirkdauer, die jedoch kürzer ist als beispielsweise die von Bupivacain, was auf die geringere Plasmaproteinbindung von 40 - 50% zurückzuführen ist. Der Abbau erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Hydrolyse und zu einem geringen Anteil renal sowie pulmonal. In diesem Zusammenhang entsteht jedoch Orthotoluidin, welches zweiwertiges Eisen dosisabhängig oxidieren kann und zu Methämoglobinbildung führt (s. Geschichte der Lokalanästhetika). Davon werden weniger als 5% unverändert renal eliminiert. Das vergleichbar geringe systemisch-toxische Potential erklärt seine Beliebtheit (Zink und Graf 2011).

Die intravenöse Regionalanästhesie (IVRA) ist ein verbreitetes Verfahren in der ambulanten Versorgung der distalen Extremitäten. Im Bereich der proximalen Extremität wird ein Tourniquet, bestehend aus einer Doppelmanschette angelegt, welche zur Unterbindung der Blutzirkulation führt. Zur Vorbereitung wird die betroffene Extremität hochgehalten, bedingt durch den Druckunterschied wird die Entleerung der Blutgefäße begünstigt. Mittels auswickeln von distal nach proximal zur Manschette hin,

wird ein eine Blutleere erzeugt. Der proximale Cuff der Doppelmanschette wird um 100mmHg höher als der systolische Blutdruck des Patienten insuffliert, bis der Arm peripher pulslos ist. Besteht Blutleere in der betroffenen Extremität, wird meist Prilocain i.v. appliziert. Um die Ausbreitung des Lokalanästhetikums zu ermöglichen, wird der distale Cuff mit einer Latenz von zehn Minuten aufgepumpt. Die Blutsperre befindet sich nun im betäubten Bereich, und der Druck im proximalen Cuff kann abgelassen werden. Unter Kontrolle der Vitalparameter sollte der Druck in der distalen Manschette frühestens nach 30 Minuten abgelassen werden, um eine systemische Ausbreitung des Lokalanästhetikums zu vermeiden (Craß et al. 2019).

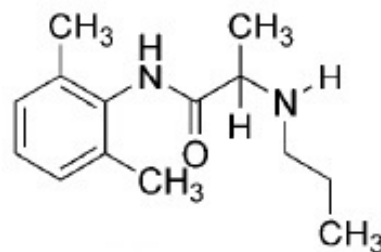


Abbildung 8 Prilocain (Tsuchiya 2017)

2.2.5.3 Mepivacain

1957 ist Mepivacain als zweites Aminoamidlokanästhetikum synthetisiert worden. Es zählt zu den Substanzen mit schnellem Wirkeintritt und mittellanger Wirkungs-dauer, bei einer relativen Potenz von vier. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 78%, einer Clearance von 0,8l/min und einer Halbwertszeit von 1,9h. Anwendung findet es bei IVRA, PDA und SpA, sowie zur Infiltrationsanästhesie bei peripheren Nervenblo-ckaden (Dullenkopf und Borgeat 2003).

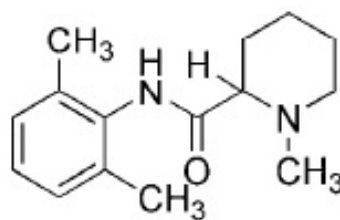


Abbildung 9 Mepivacain (Tsuchiya 2017)

2.2.5.4 Bupivacain

Bupivacain ist das am häufigsten eingesetzte Lokalanästhetikum. Die Zulassung von Bupivacain 1963 war ein entscheidender Schritt in der Entwicklung der Lokalanästhetika. Bereits 1957 wurde es zusammen mit Mepivacain synthetisiert. Anlässlich des im Tierexperiment hohen Nebenwirkungsspektrums bekam es zunächst keine Zulassung. Seine Popularität und damit auch die Zulassung erhielt es angesichts der positiven Eigenschaft der erheblich längeren Wirkdauer im Verhältnis zu den damals bekannten Substanzen (Becker und Reed 2012). Mit einer relativen Potenz von 16 für Bupivacain gibt es aktuell kein potenteres Lokalanästhetikum auf dem Markt. Auch die höchste Proteinbindung von 96% wird bei dieser Substanz erreicht. Infolgedessen ergibt sich eine lange Halbwertszeit von 2,7h. Der pKa-Wert liegt bei 8,1 und die Plasmaclearance bei 0,58l/min (Zink und Graf 2011).

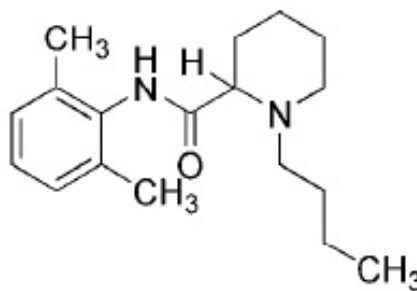


Abbildung 10 Bupivacain (Tsuchiya 2017)

2.2.5.5 Ropivacain

Das erst seit 1996 zur Verfügung stehende Ropivacain ist ein reines S-Enantiomer des Bupivacain und weist eine längere Wirkdauer als dieses auf. Durch seine geringere Potenz sind hierbei höhere Dosierungen notwendig. Erst nach der Zulassung stellte man eine geringere Toxizität und ein weniger therapierefraktäres systemisch-toxisches Wirkungsprofil als bei Bupivacain fest (McLure und Rubin 2005). In der Gynäkologie findet Ropivacain aus diesem Grund große Beliebtheit zur geburtshilflichen PDA. Es weist eine schwachere motorische Blockade bei gleicher sensorischer Blockade wie Bupivacain auf (Dullenkopf und Borgeat 2003). Die Plasmaproteinbindung ist etwas geringer als bei Bupivacain mit 94% und spiegelt sich in einer kürzeren Eli-

minationshalbwertszeit von 1,9h wider. Der pKa-Wert liegt bei 8,1 und die Clearance bei 0,44l/min (Zink und Graf 2011).

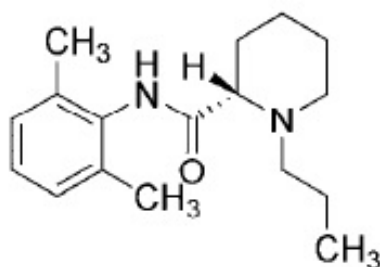


Abbildung 11 Ropivacain, reines S-Enantiomer des Bupivacain (Tsuchiya 2017)

Die nachfolgend aufgeführte Tabelle gibt einen Überblick über Anwendungsgebiete, Konzentration, Wirkeintritt und Wirkdauer der genannten Lokalanästhetika.

Lokalanästhetikum	Anwendungsart	Konzentration in %	Wirkeintritt in min	Wirkdauer in Stunden
Procain	Infiltration	1	1-5	0,5-1
	SpA	4-10	1-10	0,5-1
Chloroprocain	SpA	2-3	1-10	0,5-1,5
Lidocain	Infiltration	0,5-1,5	1-2	1,5-3
	PNB (periphere Nervenblockade)	1-1,5	15-30	1,5-3
	PDA	1-2	10-20	1,5-2
Prilocain	Infiltration	0,5-1	1-5	1,5-3
	IVRA	0,25-0,5	10-15	1,5-2
	PNB	1-2	15-30	1,5-2,5
	PDA	1-3	10-20	1,5-2
Mepivacain	Infiltration	0,5-1	1-2	1,5-3
	PNB	1-1,5	15-30	1,5-3
	PDA	1-2	10-20	1,5-2
	SpA	2-4	1-5	1,5-2,5
Bupivacain	Infiltration	0,25-0,5	1-3	3-8
	PNB	0,25-0,5	10-30	4-8
	PDA	0,25-0,5	10-30	2-3
	SpA	0,5	3-8	1,5-3
Ropivacain	Infiltration	0,5-0,75	1-15	2-6
	PNB	0,2	10-25	6-10

PDA	0,75-1	10-20	3-6
SpA	0,5	1-5	2-6

Tabelle 3 Klinische Anwendung wichtiger Lokalanästhetika (Zink und Graf 2011)

2.3 Lokalanästhetika-Intoxikation

Unerwünschte Wirkungen sind berichtet, seit es Lokalanästhetika gibt. Die zu Beginn der Geschichte der Lokalanästhetika sehr häufig beobachteten irreversiblen Schäden oder sogar dramatische Todesfälle sind durch die heutigen Kenntnisse über den Pathomechanismus der Substanzen und deren unterschiedliche Gewebetoxizität weniger geworden. Die Substanzen und der Umgang mit ihnen ist heutzutage deutlich sicherer. Die Hinzunahme anderer Hilfsmittel oder die Modifikation von Anwendungstechniken konnte zusätzlich zur Senkung der Komplikationshäufigkeit beitragen. So wird heute beispielsweise in der Geburtshilfe eine geplante Sectio caesarea in aller Regel in SpA durchgeführt und der Allgemeinanästhesie vorgezogen. Dem zufolge kam es zu einer deutlichen Reduktion anästhesiebedingter Mortalität im Kreißsaal (Rehm 2003).

Eine Lokalanästhetika-Intoxikation mit kardiovaskulären und zentralnervösen Komplikation ist heute sehr selten (vgl. 2.3.1 Inzidenz), aber dennoch eine ernstzunehmende Komplikation mit einem erheblichen Gefährdungspotenzial für den betroffenen Patienten (Ozcan und Weinberg 2011).

Die Diagnose einer Lokalanästhetika-Intoxikation wird anhand klinischer Parameter gestellt (Lui und Chow 2010). Das Auftreten von Intoxikationszeichen ist sehr variabel, bereits unmittelbar nach Injektion kann es zu Symptomen kommen (vgl. Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte). Wird das Lokalanästhetikum hingegen über einen Katheter verabreicht, können Zeichen der Intoxikation auch erst nach mehr als einer Stunde auftreten (Bern et al. 2011).

Nach Injektion des Lokalanästhetikums erreicht dieses seine neuronale Zielstruktur per Diffusion. Dabei gelangt unweigerlich immer ein geringer Anteil der Substanz auch in den Blutkreislauf. Auf diese Weise kommt es zu einem Konzentrationsabfall am Wirkort und einer Konzentrationszunahme des Pharmakons im Gefäßsystem (Zink und Ulrich 2018).

Ein rascher Anstieg der Plasmakonzentration des Lokalanästhetikums und damit ein Überschreiten einer systemspezifischen Konzentration hat systemisch-toxische Erscheinungen zur Folge. Am ehesten geschieht dies durch akzidentielle i.v. Applikation oder bei unerwartet schnellem Anstieg der freien Lokalanästhetikumkonzentration

im Plasma, denn entscheidend für eine systemische Wirkung ist der ungebundene Anteil des Lokalanästhetikums (Zink und Graf 2003).

Allergische Reaktionen treten häufiger bei Lokalanästhetika vom Estertyp auf. Während des Abbaus in der Leber entstehen Derivate der *p*-Aminobenzoessäure. Dagegen ist ein großer Teil der Bevölkerung bereits durch alltägliche Gebrauchsgegenstände und Nahrungsmittel sensibilisiert (vgl. 2.2.4 Lokalanästhetika vom Estertyp). Durch die erfolgte Sensibilisierung durch solche Produkte kann es bei Erstanwendung eines Esterlokanästhetikums zu einer anaphylaktischen Reaktion kommen (Becker und Reed 2012).

Im Vergleich dazu sind allergische Reaktionen durch Aminoamidlokanästhetika sehr selten und entsprechen meist einer Typ IV Hypersensitivitätsreaktion, die durch T-Zellen getriggert wird (Calderon et al. 2013).

2.3.1 Inzidenz

In den vergangenen 30 Jahren konnte die Inzidenz an Lokalanästhetika-Intoxikationen von 0,2% auf 0,01% gesenkt werden (Lui und Chow 2010). Nach aktuellen Schätzungen kommt es bei einer von 500 peripheren Nervenblockaden zu einem Zwischenfall. Die geschätzte Inzidenz von Lokalanästhetika-assoziierten Zwischenfällen bei der PDA liegt bei vier pro 10.000 (Dun-Chi Lin et al. 2017).

2013 berichteten Barrington und Kluger von einer Häufigkeit von 0,87 Lokalanästhetika-Intoxikationen auf 1000 periphere Nervenblockaden. Im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2012 untersuchten sie an 20 Kliniken 20.021 Patienten, die sonographiegesteuert eine periphere Nervenblockade erhielten (Barrington und Kluger 2013).

Mörwald et al. publizieren eine Untersuchung, die rund 238.500 Patientin in neun Jahren umfasst, die eine periphere Nervenblockade erhielten. Die Inzidenz einer Lokalanästhetika-Intoxikation ist mit 0,18% angegeben (Neal et al. 2018).

Auroy et al. befragten 4927 französische Anästhesisten zur Inzidenz während oder nach Regionalanästhesien. Die Rücklaufrate betrug 14,9% (736/4927). Insgesamt wurden 103.730 Regionalanästhesien durchgeführt, davon: 40.640 SpA, 30.413

PDA, 21.278 periphere Nervenblockaden und 11.229 IVRA. Dabei konnten in 89 Fällen eine direkte Komplikation durch regionalanästhesiologische Verfahren nachgewiesen werden. Als häufigste Komplikation stellte sich der Krampfanfall bei peripheren Nervenblockaden (16/23) im Gegensatz zu SpA (0), IVRA (3) oder PDA (4) dar. Zu signifikant ($P < 0,05$) höheren Inzidenz von Nervenschädigungen (24/34) und Herzkreislaufstillständen (26/32) durch SpA kam es im Vergleich zu allen anderen Regionalanästhesieverfahren (Auroy et al. 1997).

2.3.2 Klinische Symptome systemischer Lokalanästhetika-Toxizität

Zu Beginn der systemischen Lokalanästhetika-Toxizität (in der englisch-sprachigen Literatur: „Local Anesthetic Systemic Toxicity“, LAST) zeigen sich meist kardiovaskuläre Symptome wie Hypotonie und Sinusbradykardie. Weitere kardiotoxische Manifestationen sind ventrikuläre Tachykardien (VT), ein Kreislaufkollaps durch Rhythmusstörungen, sowie negative Inotropie und schließlich Kammerflimmern oder Asystolie (Zink und Graf 2003).

Kardiale Symptome	ZNS-Symptom
- Hypotension	- Periorale Taubheit
- Brady-/Tachykardie	- Schwindel
- Negative Inotropie	- Geschmacksirritation, metallischer Geschmack
- Rhythmusstörungen	- Sprachstörung
- VT	- Sehstörung, Nystagmus
- Kreislaufkollaps	- Tinnitus
- Kammerflimmern	- Tremor
- Asystolie	- Krampfanfall
	- Somnolenz, Koma, Apnoe

Tabelle 4 Symptomübersicht bei Lokalanästhetika-Intoxikation, Zusammenfassung nach (Zink and Graf 2003) und (McLure and Rubin 2005)

Im Laufe der zunehmenden Intoxikation vermischen sich weitere kardiovaskuläre Effekte mit zentralvenösen Symptomen. Patienten berichten über periorale Taubheit,

Parästhesien der Zunge und Taubheit, Schwindel sowie einen metallischen Geschmack. Dem folgen neurologische Symptome wie verwaschene Sprache, Verwirrtheit, Doppelbilder und Tinnitus (McLure und Rubin 2005). Weiter können generalisierte, tonisch-klonische Krampfanfälle und Koma auftreten. Zink und Graf (s. Tabelle 3) fassen diese neurologischen Symptome in vier aufeinander folgende Stadien zusammen, die je nach Plasmakonzentration durchlaufen werden können.

Stadium		Klinische Symptomatik
I.	Prodromalstadium	Periorale Taubheit, Schwindel, Geschmacksirritation, metallischer Geschmack, verwaschene Sprache, Sehstörungen
II.	Präkonvulsives Stadium	Tremor, Tinnitus, Nystagmus, Somnolenz
III.	Konvulsives Stadium	Generalisierte, tonisch-klonische Krampfanfälle
IV.	Stadium der ZNS-Depression	Koma, Apnoe, Kreislaufkollaps

Tabelle 5 Stadien der zentralvenösen Toxizität, Modifiziert nach (Zink und Graf 2003)

In betroffenen Geweben kann es zu lokalen zytotoxischen Reaktionen kommen. Dabei sind Schädigungen an Muskeln, Bindegewebe, Knorpelgewebe und an Nerven selbst möglich. Myokardiale- und ZNS-Toxizität sind allerdings die weitaus mehr gefürchteten Komplikationen. Es kann zur Kreislaufdepression bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand und neurologischen Symptomen wie beispielsweise Krampfanfällen kommen (Lirk et al. 2018), da das Lokalanästhetikum nicht selektiv an Natriumkanäle nozizeptiver Nervenzellen bindet (vgl. 2.2.1.2 Wirkung am Natriumkanal).

Bereits 1966 wurden erste Berichte über Intoxikationen mit Bupivacain veröffentlicht. Über die Jahre hinweg folgten zahlreiche weitere Fallberichte. Jedoch erst nachdem 1979 Albright eine Reihe von Fallberichten mit teils letalem Ausgang bei Schwangeren nach hochdosierter Bupivacainanwendung bei Regionalanästhesien veröffentlichte, wurde Bupivacain 0,75% vom Markt genommen (Ruetsch et al. 2001) und steht seither nur noch in niedrigerer Konzentration kommerziell zur Verfügung.

Bupivacain hat aufgrund seiner langen Wirkdauer einen Vorteil gegenüber anderen Substanzen der gleichen Gruppe. Es hat andererseits eine höhere Affinität zu myo-

kardialen Natriumkanälen und ist damit das Lokalanästhetikum mit der höchsten Kardiotoxizität (Cox et al. 2003).

2.3.3 Risikofaktoren für systemische Toxizität durch Lokalanästhetika

Patientenspezifische Risikofaktoren sind das Alter - hier sind vor allem Patienten gefährdet, die jünger als 16 Jahre und älter als 60 Jahre sind - geringe Muskelmasse; weibliches Geschlecht; Stoffwechselstörungen wie beispielsweise Diabetes mellitus, Isovalerialanazidämie (eine Störung im Abbauweg der Aminosäure Leucin), mitochondriale Erkrankungen, Carnitin-Mangel; Herz-Kreislauferkrankungen; erniedrigte Plasma-Proteinbindungskapazität (z.B. Lebererkrankungen, Mangelernährung, jugendliches Alter, Schwangerschaft) (Neal et al. 2018).

Die Aminoamidlokanästhetika werden über die Leber verstoffwechselt. Im Zuge einer Leberinsuffizienz verläuft der Abbau verzögert. Kardiale Vorerkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen, Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz stellen ebenfalls Risikofaktoren dar, genauso wie eine Niereninsuffizienz (Ciechanowicz und Patil 2012a).

In der Schwangerschaft erhöht sich das Herzzeitvolumen, dessen Folge eine schnellere Absorption des Lokalanästhetikums ist. Zudem kann es zu Veränderungen des Plasmaproteinspiegels kommen (Bern und Weinberg 2011).

2.4 Therapieempfehlungen der Lokalanästhetika-Intoxikation

In Deutschland ist seit 2009 eine Handlungsempfehlung zur Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation von der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) herausgegeben worden, die 2020 von einer S1-Leitlinie abgelöst wurde. In den USA und in Großbritannien sind ebenfalls entsprechende Leitlinien vorhanden (vgl. 4.4 Leitlinien).

Die aktuell empfohlene Therapie einer Lokalanästhetika-Intoxikation beginnt mit der intravenösen Zufuhr von 100ml einer Lipidemulsion 20% über zwei bis drei Minuten. Tritt daraufhin keine Besserung der Symptomatik ein, ist ein erneuter Bolus zu verabreichen, gefolgt von 250ml der Lipidinfusion über 20 - 25min (vgl. 4.4 Leitlinien).

2.4.1 Lipidemulsion

Die in Deutschland erhältlichen Lipidemulsionen mit 20% Fettgehalt sind auf Grundlage von raffiniertem Sojaöl hergestellt. Weitere Bestandteile variieren und sind: Olivenöl, Glycerol und Phosphatidylcholin (Eigelb) (vgl. Tabelle 6 Beispiele der in Deutschland verfügbaren Lipidlösungen).

1962 zeigten Russel und Westfall bei Ratten eine verkürzte Wirkdauer von 20mg/kg KG Thiopental nach i.v. Gabe von Baumwollsamensöl oder Maisöl (Russell und Westfall 1962). Einige Jahre später untersuchten Krieglstein et al. bei Hasen die Wirkung von Fettemulsionen bei Chlorpromazin-Überdosierung (Krieglstein et al. 1974). Jahrzehnte später begann Weinberg mit Forschungen zu Lipidemulsionen bei Lokalanästhetika-Intoxikation (Drasner 2010).

In den 1990 Jahren waren erste tierexperimentelle Untersuchungen dazu vorgenommen worden. Während eines Symposiums 2001 wurde die Therapie der Lokalanästhetika-Toxizität mit Lipidemulsionen zum ersten Mal vorgestellt. Aktuell ist es das einzige Verfahren, welches im klinischen Alltag bisher eingesetzt worden ist. Dem vorausgegangen waren etliche Untersuchungen im Labor mit beispielsweise Propofol, Insulin, Glukose oder Nanopartikeln, um die Toxizität von vornehmlich Bupivacain abzumildern (Weinberg 2010).

Die in der Leitlinie der DGAI empfohlenen Lipidlösungen zur Behandlung der Lokalanästhetika-Intoxikation enthalten alle einen Fettanteil von 20% (Volk et al. 2009). Im Wesentlichen unterscheiden sich die Emulsionen in der Länge der Fettsäuren. So enthält ein Teil lediglich langkettige Triglyzeride (LCT) und andere ein Gemisch aus LCT in Kombination mit mittelkettigen Triglyzeride (MCT).

Das eigentliche Anwendungsgebiet der einzelnen Substanzen ist gemäß Fachinformation die parenterale Ernährung - angenommen eine orale Nahrungsaufnahme ist nicht ausreichend gegeben oder gar kontraindiziert. Grund für eine Kombination von LCT und MCT ist die schnellere Verwertbarkeit der MCT bei parenteraler Ernährung (Daniel und Wenzel 2007).

Die Löslichkeit langwirkender Lokalanästhetika gegenüber Lipidemulsionen und ihre hohe Bindungsfähigkeit könnten die gute Wirksamkeit im Falle einer Intoxikation erklären. Dabei wirken reine LCT in einer Fettemulsion um das 2,5 fache besser, im Vergleich zu einem Gemisch aus gleichen Anteilen von LCT und MCT (Mazoit et al. 2009).

Als unerwünschte Wirkung durch die Applikation von Fettemulsionen kann es zu folgenden Symptome kommen: Venenreizung, Thrombophlebitis, Fettembolie, Hypertriglyceridämie, Elektrolytentgleisungen, Pankreatitis und allergische Reaktionen (Karcioğlu 2017).

Allergisches Potential bieten dabei vor allem die Inhaltstoffe der Fettemulsion. Insbesondere das in allen Präparaten enthaltene Sojaöl oder das Eilecithin, das in der Lipidinfusion ClinOleic® 20 % (Baxter 2020) enthalten ist (Burch et al. 2011).

Eine weitere potenzielle Komplikation kann die Modulation von Zytokinen durch mononukleäre Leukozyten sein, was zu Infektionen führen kann. Bei Langzeitanwendungen von Lipidemulsionen kann das retikuloendotheliale System aktiviert werden, und hierdurch können weitere inflammatorische Reaktionen entstehen (Burch et al. 2011).

Die Tageshöchstdosierung der Fettemulsionen wird für die parenterale Ernährung mit einem Maximum von 2g Fett/kg KG/Tag angegeben; eine Ausnahme stellt ClinOleic® 20% dar, hier ist eine Maximaldosis von 3g Fett/kg KG/Tag zulässig. Laut Herstellerinformation ist in keinem Fall eine Infusionsgeschwindigkeit von 0,15g/kg

KG/h zu überschritten. Als Applikationsweg wird abhängig von der Osmolarität ein peripherer oder zentralvenöser Zugang empfohlen (Baxter 2020).

Hersteller	Medikament	Zusammensetzung
B. Braun Melsungen AG	Lipofundin® MCT 20%	raffiniertes Sojaöl, mittelkettige Triglyceride
Baxter Deutschland GmbH	ClinOleic® 20%	raffiniertes Sojaöl (20%), Olivenöl (80%)
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Lipovenös® 20%	Glycerol, Sojaöl, Phosphatidylcholin (Eigelb)
Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Lipovenös® MCT 20%	Glycerol, Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Phosphatidylcholin (Eigelb)

Tabelle 6 Beispiele der in Deutschland verfügbaren Lipidlösungen

Komplikationen der Lipidtherapie sind hauptsächlich nach parenteraler Ernährung beschrieben, dazu zählen Fettembolie, hämolytische Anämie, Hyperlipidämie und Adult respiratory distress syndrome (ARDS) (Turner-Lawrence und Kerns 2008). Ob die Lipidbehandlung zu einem ARDS führen kann oder dies die Folge der vorangegangenen schweren Erkrankung ist, bleibt fraglich (Levine et al. 2014).

2.4.2 Hypothesen zur Lipidtherapie

Der genaue Wirkungsmechanismus von Lipidlösungen bei der Lokalanästhetikatoxizität ist nicht abschließend geklärt. Es werden unterschiedliche Theorien zu den Wirkmechanismen diskutiert.

Die älteste und am weitesten verbreitete Theorie zur Wirkung von Fettlösungen bei Lokalanästhetika-Intoxikation ist die sogenannte „lipid sink“ Hypothese. Es wird davon ausgegangen, dass die i.v. applizierte Lipidemulsion überschüssiges, freies Lokalanästhetikum im Blut bindet und damit die Gesamtkonzentration reduziert. Dies wiederum soll zu einer Abnahme der Kardiotoxizität führen (Aumeier et al. 2014). Dabei bildet die Lipidemulsion eine Fett-Plasma-Phase, in der das lipophile Lokalan-

ästhetikum gebunden wird und somit nicht mehr an spannungsabhängigen Natriumkanälen wirken kann (Weinberg et al. 2003).

Eine weitere Hypothese ist die sogenannte „metabolische Theorie“. Der Hintergrund hierfür ist, dass das Lokalanästhetikum den Fettsäuretransport der Acetylcarnitintransferase, die für den Transport in das Mitochondrium zuständig ist, inhibiert. Dies deutet darauf hin, dass Fettlösungen diese oxidative Unterdrückung verhindern und damit kardiotoxische Wirkungen abschwächen (Dix et al. 2011).

Die Lipophilie der Aminoamidlokanästhetika ist abhängig von den Substituenten am aromatischen Rest. „Übertrifft die Alkylkette am aromatischen Rest eine Länge von vier Kohlenstoffatomen, so nimmt zwar die lokalanästhetische Wirkstärke weiter zu, jedoch kommt es gleichzeitig zu einem abrupten Anstieg des systemisch-toxischen Potenzials“. Hieraus geht die Theorie hervor, dass aufgrund der zunehmenden Lipophilie der Aminoamidlokanästhetika eine Fettinfusion das Lokalanästhetikum binden kann und damit die systemisch-toxische Wirkung abzuschwächen vermag (Tonner und Bandemer 2011).

Fettiplace et al. erarbeiteten eine neuere Hypothese. Demnach dient die Fettlösung als ein „Shuttle“ zwischen stark durchbluteten Organen wie Gehirn und Herz zu weniger gut durchbluteten Organen, zum Beispiel der Muskulatur. Eine bessere „shuttle“-Wirkung entsteht bei Bupivacain durch eine hohe Affinität zu Fett im Gegensatz zu weniger lipophilen Substanzen wie Mepivacain (Fettiplace et al. 2015) (vgl. Abbildung 12 „Shuttle“ Theorie von Fettiplace et al. (Neal et al. 2018)).

Die postulierte kardiotonische Wirkung stellt eine weitere Theorie zum Wirkmechanismus von Fettemulsionen dar. Die Lipidemulsion bewirke dabei eine Zunahme der kardialen Kontraktilität, diese wiederum führe zu einem erhöhten Herzminutenvolumen. Über einen nicht geklärten Mechanismus kommt es durch die Lipidlösung zum Blutdruckanstieg (Neal et al. 2018).

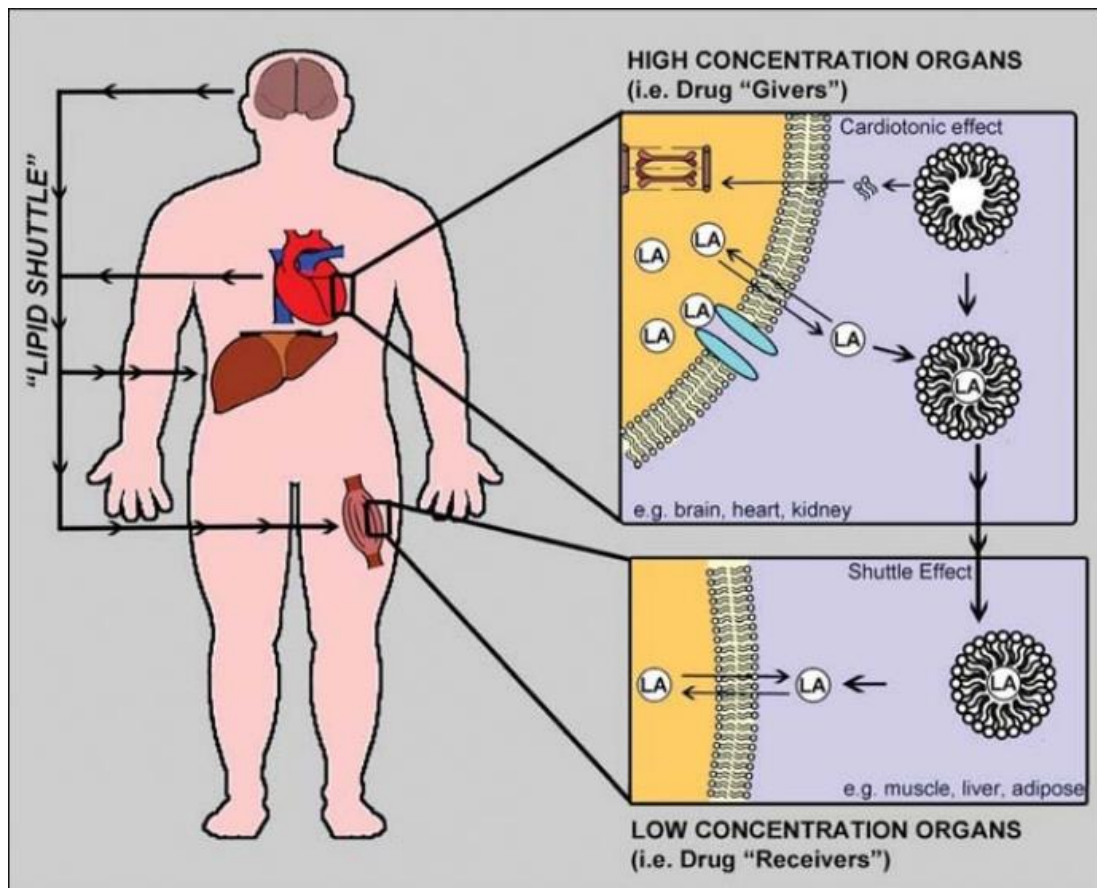


Abbildung 12 „Shuttle“ Theorie von Fettiplace et al. (Neal et al. 2018)

2.5 Prävention der Lokalanästhetika-Intoxikation

Es ist gegenwärtig abgesehen von den üblichen Sorgfaltsmaßnahmen wie beispielsweise der Berücksichtigung von Höchstdosen keine spezifische Maßnahme vorhanden, um eine Lokalanästhetika-Intoxikation zu verhindern (Lui und Chow 2010).

Von den Fachgesellschaften für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Deutschland, Großbritannien und den Vereinigten Staaten von Amerika ist eine Leitlinie zur Prävention und Therapie der systemischen Lokalanästhetika-Intoxikation publiziert worden (vgl. 4.4 Leitlinien). Dabei gilt es primär darum, allgemein gültige Maßnahmen vorzunehmen. Ein Patient ist während der Regionalanästhesie an einem Monitor zu überwachen, um hämodynamische Veränderungen schnellstmöglich detektieren zu können. Als Mindestanforderung gelten EKG- und Blutdrucküberwachung, sowie eine Pulsoxymetrie. Jeder Patient, der ein Regionalanästhesieverfahren erhält, ist mit einem venösen Zugang zu versehen, um darüber unverzüglich Medikamente verabreichen zu können, sofern dies von Nöten ist (Gerheuser und Roth 2007).

Bei peripheren Nervenblockaden sind die ultraschall-gesteuerte Punktion und Injektion mehr und mehr in den Vordergrund gerückt. Durch die visuelle Darstellung der anatomischen Strukturen ist ein präziseres Einbringen des Lokalanästhetikums an die gewünschte Struktur möglich. Häufig wird die sonographische Visualisierung mit der elektrischen Nervenstimulation kombiniert, um eine noch höhere Sicherheit gegenüber Komplikationen wie beispielsweise einer Fehlinjektion zu erhalten.

Im Januar 2015 brachte die DGAI eine S1-Leitlinie „Handlungsempfehlung zur Nervenlokalisation für periphere Regionalanästhesieverfahren“ heraus. In dieser werden sowohl die alleinigen Methoden, als auch die Kombination von Sonographie und elektrischer Nervenstimulation zur peripheren Nervenblockade empfohlen (Steinfeldt et al. 2014).

Vor jeder Injektion von Lokalanästhetikum sollte eine Aspiration erfolgen, um eine intravasale Lage der Kanüle auszuschließen; auf diese Weise kann eine Fehlinjektion verhindert werden oder bei der Injektion über einen Katheter mit Bolusfunktion oder kontinuierlicher Gabe diese bei Verdacht oder bereits aufgetretenen Symptomen sofort gestoppt werden (Steinfeldt et al. 2014).

Bei Vorliegen von Symptomen einer Intoxikation ist auf eine ausreichende Oxygenierung und Ventilation zur Vermeidung von Hypoxie und Azidose zu achten (Wiesmann et al. 2020). Kommt es im Zuge einer Lokalanästhetika-Intoxikation zu einem Herz-Kreislaufstillstand, wird gemäß der aktuellen Leitlinien des ERC (European Resuscitation Council) reanimiert, und es sollte zusätzlich schnellstmöglich eine Lipidemulsion verabreicht werden (Ozcan und Weinberg 2011).

3 Material und Methoden

Für die Literaturrecherche wurde die englischsprachige Literaturdatenbank PubMed der amerikanischen National Library of Medicine verwendet. In der Datenbank befinden sich mehr als 30 Millionen Angaben für biomedizinische Literatur aus MEDLINE und Online-Publikationen.

In die Literaturrecherche wurden primär alle Studien über PubMed einbezogen. Dabei sind Publikationen bis April 2020 in der vorliegenden Arbeit erfasst. Eine zeitliche Limitation hatte nicht stattgefunden. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit historischen und aktuellen Aspekten bei der Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation. Die Literaturrecherche ist mit größter Sorgfalt, jedoch ohne Zuhilfenahme einer statistischen Auswertung verfasst worden. Als Stichwortsuche fanden mehrere Suchbegriffe Anwendung. „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“ war der zuerst verwendete Begriff, er ergab 40 Treffer. Nach Aussortieren, aufgrund sprachlicher Barriere, nicht deutsch- oder englischsprachiger Publikationen oder lediglich derer, die nur ein englisches Abstract enthielten, waren noch 37 Artikel vorhanden.

Da sich die Pharmakokinetik von Kindern und Erwachsenen unter anderem durch die noch nicht vollständig entwickelten Organe wie Leber und Niere unterscheidet, was zu einer unterschiedlichen Metabolisierung und Elimination von Substanzen führt (Karow und Lang-Roth 2016), sind Fallberichte und tierexperimentelle Untersuchungen mit explizit pädiatrischer Fragestellung nicht in diese Arbeit aufgenommen worden. Hierdurch sind drei Publikationen nicht berücksichtigt worden.

Die Lipidtherapie wird neben der Lokalanästhetika-Intoxikation auch bei Intoxikationen durch andere lipophile Substanzen wie beispielsweise Antidepressiva oder Calciumantagonisten angewandt. Als Themenschwerpunkt konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf das Einsatzgebiet der Lokalanästhetika-Intoxikation, andere Einsatzgebiete werden nicht berücksichtigt.

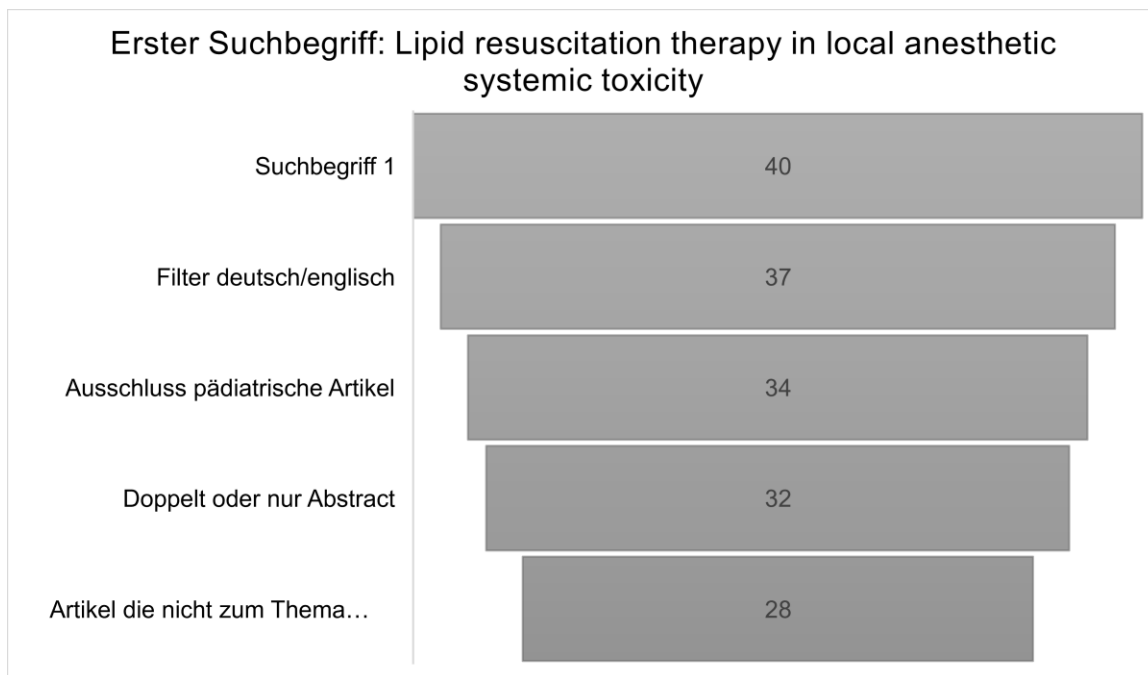


Abbildung 13 Reduktion der Suchbegriffe

Bei der Durchsicht der Publikationen stellte sich eine wesentliche Bedeutung von Fallberichten heraus. Aufgrund dessen wurde ausdrücklich nach diesen mittels Kombination aus Medical Subject Headings (MeSH Terms) und Filter gesucht.

MeSH Terms: Local anesthetics AND fat emulsion intravenous

Filters: Case reports, Humans, Adult + 19 years, Language: English, German

Durch die geringe Anzahl von Veröffentlichungen unter den angegebenen Suchbegriffen mussten weitere Begriffskombinationen mittels MeSH Terms kombiniert werden, damit eine adäquate Anzahl von Artikeln erreicht werden konnte. PubMed bewertet Artikel mit sogenannten MeSH Terms und gibt den Publikationen dadurch Fachbegriffe; hierdurch ist es einfacher, zu einem gezielten Thema Veröffentlichungen zu finden. Die Zuweisung durch PubMed erfolgt jedoch nicht direkt mit Aufnahme des Artikels in die Datenbank, sondern erst einige Zeit später, daher ist ein alleiniges Suchen mittels MeSH Terms nicht sinnvoll.

Mit der zusätzlichen Anwendung auswählbarer Filter von Pubmed konnte die Suche weiter auf das vorliegende Thema beschränkt werden. Folgende MeSH Terms wurden in der Suchmaske von Pubmed miteinander kombiniert:

- Local anesthetics
- Drug toxicities
- Fat emulsion, intravenous
- Resuscitation
- Humans
- Animals

Die Quellen der verschiedenen Publikationen wurden sorgfältig händisch durchgesehen und die Artikel, die sich als relevant herausstellten, zusätzlich mitaufgenommen. Außerdem wurden relevante Studien mit aufgenommen, die durch die beschriebene Art der Suche nicht miterfasst worden waren.

Um jederzeit wieder auf die Suchergebnisse zugreifen zu können, sind alle Ergebnisse unter ihren verschiedenen Suchbegriffen und Suchkombinationen in My NCBI bei PubMed gespeichert.

4 Ergebnisse

Die verbliebenen 37 Publikationen des Suchbegriffs „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“ wurden folgendermaßen weiter eingeschränkt:

Ein Artikel konnte nicht mitaufgenommen werden, da lediglich die Zusammenfassung verfügbar war. Die Publikationen „*Lipid Emulsion for Local Anesthetic Systemic Toxicity*“ (Ciechanowicz und Patil 2012a) und „*Intravenous lipid emulsion - rescued at LAST*“ (Ciechanowicz und Patil 2012b) von Ciechanowicz und Patil unterscheiden sich einzig und allein im Titel und im Publikationsorgan (= Doppelpublikation). Daraus ergibt sich eine weitere Reduktion der berücksichtigten Artikel auf 32.

Nach dem sorgfältigen Durchschauen der nun noch vorhandenen 32 Artikel, um Untersuchungen, die nicht zum Thema passten, herauszufiltern, wurden weitere vier Publikationen herausgenommen, damit verbleiben 28 Veröffentlichungen (vgl. Tabelle 7 Ergebnisse des Suchbegriffs „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“).

Die folgende Tabelle zeigt die für den Suchbegriff „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“ gefunden Veröffentlichungen.

Titel	Autor/Referenz	Datum	Methode
Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose	Weinberg et al.	2007	Tierexperimentelle Untersuchung
Immediate lipid emulsion therapy in the successful treatment of bupivacaine systemic toxicity	Markowitz und Neal	2009	Fallberichte
Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest	Marwick et al.	2009	Fallbericht
Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving?	Leskiw und Weinberg	2009	Übersichtsartikel
Treatment of local-anesthetic toxicity with lipid emulsion therapy	Burch et al.	2010	Übersichtsartikel
Safe use of local anesthetics: prevention and management of systemic toxicity.	Lui und Chow	2010	Übersichtsartikel
Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats	Hiller et al.	2010	Tierexperimentelle Untersuchung
Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST)	Weinberg	2010	Übersichtsartikel

Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective	Drasner	2010	Historischer Übersichtsartikel
Local anesthetic systemic toxicity	Dillane und Finucane	2010	Übersichtsartikel
Update on the use of lipid emulsions in local anesthetic systemic toxicity	Ozcan und Weinberg	2011	Übersichtsartikel
Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy	Bern und Weinberg	2011	Übersichtsartikel
The role of lipid emulsion during advanced cardiac life support for local anesthetic toxicity	Toledo	2011	Übersichtsartikel
Lipid resuscitation: a life-saving antidote for local anesthetic toxicity	Bern et al.	2011	Übersichtsartikel
Bupivacaine toxicity and propofol anesthesia: animal study on intravascular bupivacaine injection	Mauch et al.	2011	Tierexperimentelle Untersuchung
Intravenous lipid emulsion - rescued at LAST.	Ciechanowicz und Patil	2012	Übersichtsartikel
Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity	Ciechanowicz und Patil	2012	Übersichtsartikel
The effect of lipid emulsion on intracellular bupivacaine as a mechanism of lipid resuscitation: an electrophysiological study using voltage-gated proton channels	Hori et al.	2013	Pharmakologische Untersuchung
Efficacy of resuscitation with Intralipid® in a levobupivacaine-induced cardiac arrest model	Karcioğlu et al.	2014	Tierexperimentelle Untersuchung
Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity	Ozcan und Weinberg	2014	Übersichtsartikel
Past, present, and future of lipid resuscitation therapy	Fettilplace und Weinberg	2015	Übersichtsartikel
Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature	Cao et al.	2015	Übersichtsartikel
Regional anesthesia and lipid resuscitation for local anesthetic systemic toxicity in China: results of a survey by the orthopedic anesthesia group of the chinese society of anesthesiology	Xu et al.	2016	Statistische Erhebung
Lidocaine-induced cardiac arrest in the emergency department: effectiveness of lipid therapy	Tierney et al.	2016	Fallbericht
Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose	Karcioğlu	2017	Übersichtsartikel
Local anesthetic systemic toxicity: A review of recent case reports and registries	Gitman und Barrington	2018	Übersichtsartikel
The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: Executive summary	Neal et al.	2018	Übersichtsartikel
Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity	Ok et al.	2018	Übersichtsartikel

Tabelle 7 Ergebnisse des Suchbegriffs „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“

Der Suchbegriff ergab 18 Übersichtsartikel, drei Fallberichte, vier tierexperimentelle Untersuchungen, eine statistische Erhebung, eine historische Übersichtsarbeit und eine pharmakologische Studie. Angesichts der hohen Anzahl an Übersichtsarbeiten durch diesen Suchbegriff wurden weitere MeSH Terms miteinander kombiniert.

Mit der expliziten Suche nach Fallberichten ergaben sich folgende Resultate:

MeSH Terms:	Local anesthetics	2354
	AND fat emulsion	254
Filters:	Case reports	54
	Humans	53
	Adult + 19 years	38
	Language: English, German	32

Es erfolgte eine händische Durchsicht der 32 Ergebnisse der Suche nach Fallberichten. Bei 21 Artikeln handelte es sich um Fallberichte, wobei drei Veröffentlichungen bereits über die vorangegangene Suche (vgl. Tabelle 7 Ergebnisse des Suchbegriffs „Lipid resuscitation therapy in local anesthetic systemic toxicity“) erfasst worden waren.

4.1 Fragebogenerhebungen

Picard et al. befragten in zwei Onlineumfragen 66 Kliniken in London und Umgebung. Nach der Veröffentlichung eines Editorials in *Anaesthesia* wurde die erste Umfrage im Winter 2006 versandt. Das Editorial erläuterte den wahrscheinlichen Nutzen von Lipid rescue® und empfahl dessen Anwendung während eines durch Lokalanästhetika verursachten Herz-Kreislaufstillstandes.

Die Rücklaufrate des ersten Fragebogens betrug 82% (56/66 Kliniken), die Vorhaltung von Lipid rescue® gaben 12 (21%) Kliniken an. Die Leitlinie zur Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation veröffentlichte die Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI) 2007. Anschließend wurde der Fragebogen erneut an die Kliniken versandt, er ergab eine Rücklaufquote von 89% (59/66 Kliniken). Die Verfügbarkeit von Lipid rescue® wurde nun mit 86% (51/59 Kliniken) angegeben. Die zweite Befragung ergab, dass 24 Kliniken das Medikament in der Zwischenzeit etabliert hatten, davon zitierten elf Kliniken die Leitlinie, acht Kliniken gaben an weiterhin kein Lipid rescue® vorzuhalten. Vor Veröffentlichung der Leitlinie gaben 32 (54%) Kliniken an kein Lipid rescue® vorzuhalten (Picard et al. 2009).

Rosenthal et al. stellten 2012 die Frage „Wie gut sind deutsche Kliniken auf Zwischenfälle bei Lokalanästhetika-Intoxikation vorbereitet“ und entwarfen einen Onlinefragebogen, der an 1305 deutsche Kliniken für Anästhesiologie versandt wurde. Die Rücklaufrate betrug 39% (509/1305 Kliniken).

Eine Vorhaltung der Lipidemulsion bestätigten zwei Drittel der Kliniken. Die zügige Verfügbarkeit dieser Pharmaka innerhalb von fünf Minuten lag bei 30%. Kam es zu einem Einsatz der Fettemulsion, war dies in 96% der Fälle erfolgreich. Der Mehrheit der Kliniken war die Leitlinie der DGAI oder des ERC bekannt, und 56% verfügten über eine eigene SOP für derartige Zwischenfälle (Rosenthal et al. 2016).

Bis 2013 existierte auch in China keine allgemein gültige Handlungsempfehlung zur Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation. Xu et al. befragten anästhesiologische Fachabteilungen mit Schwerpunkt orthopädischer Anästhesie (insgesamt 41 Kliniken) zu deren Stand der Vorbereitungen auf Zwischenfälle bei Regionalanästhesien. Es kam zu einer hohen Rücklaufquote von 88% (36 Kliniken) des nicht anonymisierten Fragebogens. In jeder der Kliniken wurde eine Testdosis Adrenalin vor Gabe des

Lokalanästhetikums verabreicht, um damit eine intravasale Fehlinjektion auszuschließen. Die am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika waren Ropivacain und Bupivacain.

Acht Kliniken hatten bereits basierend auf der existierenden amerikanischen oder britischen Leitlinien eine Lipidinfusion als Therapie etabliert und gaben an, das Präparat innerhalb von fünf Minuten einsetzen zu können. In zwölf Fällen war eine Fettemulsion bereits zum Einsatz gekommen, ein Patient konnte nicht gerettet werden. Genaueres zu dem Fall geht aus der Publikation nicht hervor. Nur ein Viertel der befragten Kliniken, die eine Lipidemulsion noch nicht vorhielten, gaben an, dieses Therapieregime etablieren zu wollen (Xu et al. 2016).

4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen

In den frühen 1960er Jahren war begonnen worden, Fettlösungen zur parenteralen Ernährung einzusetzen. Dies geschah beispielsweise bei tumorkranken Patienten, die sich nicht mehr ausreichend enteral ernähren konnten.

Bereits wenige Jahre später zeigten Russell et al. in einer tierexperimentellen Arbeit bei Ratten, dass durch Gabe von Baumwollsaamen- oder Maisöl die Wirkdauer von Thiopental verkürzt wird (Russell und Westfall 1962).

In den darauffolgenden Jahren wurde in weiteren Untersuchungen eine wirkdauerverkürzende Wirkung bei anderen zerebral wirkenden Medikamenten, wie beispielsweise Amitriptylin durch Zufuhr von Lipidemulsionen bei Ratten nachgewiesen (Clarke 1974).

1998 berichteten Weinberg et al. als erste nach einer zufälligen Beobachtung über die bei Ratten erfolgreiche Wiederbelebung nach Bupivacain-induzierter Asystolie mit Hilfe einer Fettinfusion. Daraufhin gingen sie im Tierexperiment der folgenden Frage nach: „Verschiebt die Vorbehandlung und Wiederbelebung mit Lipidinfusion die Dosisempfindlichkeit von Bupivacain-induzierter Asystolie bei Ratten“. Im ersten Teil bekamen vier Gruppen von Ratten (jeweils $n = 6$; Dosierung 3ml/kg KG/min) je eine der folgenden Substanzen: NaCl, Lipid 10%, 20% oder 30%, über fünf Minuten, und anschließend erhielt jede Gruppe eine Dosis Bupivacain 0,75% 10ml/kg KG/min bis zum Auftreten einer Asystolie. Die letale Dosis lag zwischen 12,7 und 111mg/kg KG, im Median der einzelnen Gruppen waren dies: Gruppe eins 17,8mg/kg KG, Gruppe zwei 27,6mg/kg KG, Gruppe drei 49,8mg/kg KG und Gruppe vier 82,0mg/kg KG. In einem zweiten Teil erhielten die Ratten einen Bupivacainbolus über zehn Sekunden und nachfolgend NaCl oder Intralipid® 30% mit einem Bolus von 7,5ml/kg KG über 30s, gefolgt von 3ml/kg KG/min über zwei Minuten und ergänzend Thoraxkompressionen. Der return of spontaneous circulation (ROSC) wurde definiert als Herzfrequenz $> 100/\text{min}$ und ein Blutdruck von $> 60\text{mmHg}$ systolisch nach fünf Minuten (Weinberg et al. 1998).

Fünf Jahre später bestätigte die Arbeitsgruppe um Weinberg ihre Ergebnisse bei einer anderen Spezies: bei Hunden. Dabei wurden zwölf Hunde einer von zwei Gruppen zugeteilt. Jedes Tier erhielt 10mg/kg KG Bupivacain über zehn Minuten und

nach Eintreten eines Herz-Kreislaustillstandes mit anschließender kardiopulmonaler Reanimation (CPR) über weitere zehn Minuten. Die eine Hälfte der Tiere bekam 4ml/kg KG einer 20% Lipidemulsion über zwei Minuten und zusätzlich über weitere zehn Minuten 0,5mg/kg KG/min. Die andere Hälfte hingegen erhielt lediglich NaCl-Lösung. In der Gruppe mit Intervention kam es innerhalb von fünf Minuten wieder zu einem Sinusrhythmus, was bei keinem der Tiere aus der Kontrollgruppe erreicht werden konnte (Weinberg et al. 2003).

2008 ging die Arbeitsgruppe um Weinberg der Frage nach, ob die Gabe von Fett-emulsion gegenüber Adrenalin bei einem Lokalanästhetika-induziertem Herz-Kreislaufstillstand einen Vorteil bietet. 15 mit Isofluran anästhesierte Ratten wurden einer von drei Gruppen zugeteilt. Alle Tiere erhielten nach Abstellen der Isofluranzufuhr 20mg/kg KG Bupivacain intravenös über 20s. Untersuchungsbeginn war der Zeitpunkt des Auftretens einer Asystolie, zu dem wurde sofort mit Thoraxkompressionen und der Beatmung mit 100% Sauerstoff begonnen. Die Kontrollgruppe erhielt einen Bolus von 5ml/kg KG NaCl 0,9% gefolgt von einer kontinuierlichen Zufuhr von 0,5ml/kg KG/min; eine zweite Gruppe erhielt Intralipid® 5ml/kg KG als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Zufuhr von 0,5ml/kg KG/min; und eine dritte Gruppe erhielt Adrenalin, 30µg/kg KG als Bolus. Wenn das Rate-Pressure-Produkt bei weniger als 20% des Ausgangswertes lag, konnte in den jeweiligen Gruppen der Bolus nach 2,5 und 5min wiederholt werden. 10 Minuten nach Einsetzen der Asystolie war die Untersuchung beendet.

Hämodynamische Werte wie Blutdruck und Herzfrequenz und die entsprechend abgeleiteten Größen wurden ermittelt, zudem wurden arterielle Blutgasanalysen, zentralvenöse Sauerstoffsättigung und Laktat analysiert. Alle Tiere der Lipidemulsion-Gruppe konnten erfolgreich reanimiert werden sowie vier Ratten der Adrenalin-Gruppe und zwei Tiere aus der Kontrollgruppe. Vier der fünf Tiere der Adrenalin-Gruppe wiesen bei Untersuchungsende ein Lungenödem auf. Somit war beim Lokalanästhetika-induzierten Herz-Kreislaufstillstand die Lipidlösung wirksamer als die Adrenalin-zufuhr (Weinberg et al. 2008).

Hiller et al. untersuchten die Wirkung von Adrenalin im Vergleich zu Lipidemulsion nach Bupivacainüberdosierung bei Ratten. In sechs Gruppen aufgeteilt, erhielten alle Tiere in Isoflurananästhesie 20mg/kg KG Bupivacain. Studienbeginn war das Auftreten einer Asystolie. Sofort wurde mit Thoraxkompressionen und Ventilation mit 100%

Sauerstoff begonnen. Nach drei Minuten bekamen die Tiere der Kontrollgruppe 5ml/kg KG NaCl 0,9% gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion über 2min mit 1ml/kg KG/min und einem weiteren Bolus von 5 ml/kg KG nach 5min. Die Interventionsgruppen erhielten die gleiche Dosierung Lipidemulsion 30%. Vier von fünf Lipid-Gruppen erhielten zusätzlich Adrenalin (1, 2,5, 10, 25µg/kg KG). Herzfrequenz und Blutdruck wurden kontinuierlich überwacht, eine arterielle Blutgasanalysen nach 7,5 und 15min bestimmt.

In der Lipidemulsion-Kontrollgruppe kam es zu einer langsameren, aber anhaltenden Erholung der Tiere. Anfänglich führte Adrenalin in den verschiedenen Adrenalin-Gruppen zu einem ROSC (Rate-Pressure-Produkt > 30% des Ausgangswertes), allerdings überlebten 15min aus der Adrenalin-Gruppe 10µg/kg KG drei von fünf und aus der 25µg/kg KG eines von fünf der Tiere nicht. Zudem kam es in beiden Gruppen zu Laktatanstieg und Azidose, im Vergleich zur Lipidkontroll-Gruppe. Nach 15min konnte eine Korrelation zwischen Adrenalinindosis und Serumlaktat nachgewiesen werden (Hiller et al. 2009).

Zausig et al. veröffentlichten 2009 in *Regional Anesthesia* ihre experimentelle Untersuchung an isolierten Rattenherzen. Die Autoren untersuchten die Hypothese: Die Lipidtherapie verbessert die Erholung nach einem Bupivacain-induzierten Herz-Kreislaufstillstand, ist diese Wirkung auch bei Mepivacain und Ropivacain zu beobachten? 15 isolierte Rattenherzen wurden drei Gruppen zugeteilt und mit jeweils einer „äquipotenten“ Lokalanästhetikumdosis (Bupivacain 250µM, Ropivacain 500µM und Mepivacain 1000µM) perfundiert, bis zum Auftreten einer Asystolie. Der Kontrollgruppe wurde eine Krebs-Ringer-Lösung® injiziert. Die Beobachtungsgruppe erhielt zusätzlich 0,25ml/kg KG/min Lipofundin® MCT 20% für 60min. Das Studienprotokoll wurde im Anschluss ein weiteres Mal durchlaufen. Studienende war das Auftreten einer Herzaktion, mit einem Rate-Pressure-Produkt > 90% des Ausgangswertes.

Eine signifikante Stabilisierung der Herzfrequenz und des Rate-Pressure-Produkt nach einsetzen einer Herzaktion konnte in der Bupivacain-Gruppe beobachtet werden. Ein vielversprechender Erfolg der Lipidemulsion bei Mepivacain- und Ropivacain-induziertem Herz-Kreislaufstillstand konnte im Tierexperiment nicht nachgewiesen werden. Die Lipophilie des verabreichten Lokalanästhetikums scheint hier von zentraler Bedeutung zu sein (Zausig et al. 2009).

2010 beschäftigten sich Hiller et al. mit folgender Hypothese: Hohe Dosen an Lipidemulsion können unerwünschte Folgen nach sich ziehen: Wie viel Fettemulsion wird benötigt: damit 50% der Tiere nicht überleben (LD₅₀). Die Ratten erhielten Intralipid® 20% (20, 40, 60, oder 80 ml/kg KG) oder NaCl 0,9% (60 oder 80 ml/kg KG) über 30min. Eine Nachbeobachtung fand für 48 Stunden statt, anschließend wurden die Tiere euthanasiert. Nach vier und zwölf Stunden starben diejenigen Tiere, die 80ml/kg KG Lipidemulsion erhalten hatten. Zu keinem Zeitpunkt entwickelten die anderen Tiere neurologische oder kardiovaskuläre Komplikationen. Laborchemisch fanden sich erhöhte Triglyzeridwerte, die sich im wesentlichen nach 48 Stunden normalisierten. In der histologischen Untersuchung von Leber, Niere, Pankreas und Gehirn zeigten sich keine Auffälligkeiten. Die mikroskopische Untersuchung nach einer, vier und 24 Stunden der Tiere, die 60ml/kg KG Fettemulsion erhalten hatten, wiesen in der Lunge Verdickungen der Alveolarsepten auf. Die Leber zeigte eine mikrovaskuläre Steatosis, die im Verlauf jedoch rückläufig war. Die Untersuchung ergab eine LD₅₀ von 67.7ml/kg KG +/- 10.7 ml/kg (Hiller et al. 2010).

Mit der Frage, ob die Lipidzufuhr einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol einen signifikanten Effekt bei einer Bupivacain-Intoxikation hat, beschäftigten sich Mauch et al. in einer tierexperimentellen Untersuchung. Dabei wurden 30 Ferkel einer von zwei Gruppen zugeordnet. Die eine Gruppe erhielt eine Inhalationsanästhesie mit Sevofluran, die andere Gruppe zusätzlich Propofol 10mg/kg KG/h. Alle Tiere bekamen kontinuierlich eine 0,125% Bupivacainlösung mit einer Laufrate von 4mg/kg KG/min, bis der mittlere arterielle Druck (MAP) auf 50% des Ausgangswertes gefallen war. Die anschließend ermittelte Bupivacainplasmakonzentration zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Mauch et al. 2011a).

In einer weiteren tierexperimentellen Untersuchung verglichen Mauch et al. Adrenalin gegenüber Intralipid® in Bezug auf eine Lokalanästhetika-Intoxikation. In Allgemeinanästhesie mit Sevoflurane bekamen 21 Ferkel Bupivacain 1mg/kg KG/min infundiert, bis der invasiv gemessene MAP um 50% des Ausgangswerts abgesunken war. Die Tiere wurden drei Gruppen (n = 7) zugeteilt und erhielten eine der folgenden Substanzen: Adrenalin 3µg/kg KG, Intralipid® 20% 2ml/kg KG oder Intralipid® 20% 4ml/kg KG.

Innerhalb einer Minute stabilisierten sich Herzfrequenz und MAP der Adrenalin-Gruppe, in den Intralipid®-Gruppen gelang es jeweils vier Tieren (Mauch et al. 2011b).

Im April 2014 erschien eine Arbeit von Fettiplace et al., in der die „lipid sink“ Theorie untersucht wurde. Die Hypothese lautete: durch i.v. Lipidgabe kommt es zu einer schnelleren Wiederherstellung kompromittierter kardiovaskulärer Parameter nach Zufuhr überdosierter lipophiler Lokalanästhetika. Es wurden vier Versuchsgruppen mit je sieben Ratten gebildet. Jedes Tier erhielt eine nicht-letale Dosis von 10mg/kg KG Bupivacain über 20s. Nach zehn Sekunden erhielten die Tiere je nach Gruppenzugehörigkeit 4ml/kg KG einer 30%igen oder 20%igen Lipidemulsion, NaCl 0,9% oder nichts verabreicht. Um die alleinige Wirkung der Lipidlösung ohne CPR, wie in vielen anderen Studien, besser beurteilen zu können, war die Bupivacaindosis so gewählt worden, dass kein Herzstillstand auftrat. Das Ergebnis der Studie zeigte eine raschere hämodynamische Regeneration je höher die Lipidemulsiionskonzentration war. Zudem stellte man in der Gruppe der mit NaCl 0,9% behandelten Tiere eine Vasodilatation fest, die sowohl in den beiden Lipidgruppen als auch in der Kontrollgruppe nicht auftraten (Fettiplace et al. 2014).

Publikationen mit pädiatrischem Hintergrund sind wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben ausgeschlossen worden (vgl. 3 Material und Methoden). Die vorliegende Untersuchung von de Queiroz Siqueira et al. wurde jedoch explizit aufgrund der Ergebnisse mitaufgenommen.

Für Neugeborene sind keine genaue Dosierungen bei der Therapie der Levobupivacain induzierten Kardiotoxizität mit Lipidemulsion, Adrenalin oder deren Kombination bekannt. Die Studie befasst sich mit der Grundlegenden Frage, ob bei einer Lokalanästhetika-Überdosierung und damit verbunden kardiopulmonalen Reanimation Adrenalin und oder Fettemulsion verabreicht werden sollte.

33 Ferkel wurden vier Gruppen zugeteilt (Kontrollgruppe (KG) n = 7, Lipidgruppe (LIP) n = 9, Adrenalingruppe (EPI) n = 7, Adrenalin-/Lipidgruppe (EPI-LIP) n = 10). In Isofluraneanästhesie wurde Levobupivacain 2,5mg/ml/min verabreicht, bis zum Eintreten eines Herz-Kreislaufstillstands. Studienbeginn stellte das Erreichen des um 50% gesunkenen MAP des Ausgangswertes dar, sofort wurde mit Thoraxkompressionen begonnen und entsprechend der Gruppenzugehörigkeit wurden die folgenden Pharmaka verabreicht: NaCl 0,9%, Intralipid® 4ml/kg KG über eine Minute, gefolgt

von einer kontinuierlichen Infusion von 0,25ml/kg KG/min, Adrenalin-Bolus von 10µg/kg KG mit Wiederholung alle drei Minuten und eine Kombination von Intralipid® und Adrenalin.

Als ROSC wurde die Stabilisierung des MAP über mindestens zehn Minuten definiert. Wovon alle Tiere der EPI-LIP-Gruppe betroffen waren, sechs der EPI-Gruppe konnten erfolgreich reanimiert werden, sieben der LIP-Gruppe und eines der KG. Die Zeitabstände bis zum Wiedereintreten eines ROSC waren in den EPI- (296s) und EPI-LIP- (304s) Gruppen vergleichbar. In der LIP-Gruppe wurden 460s gemessen. Zu einem verzögerten Einsetzen des ROSC von 760s kam es bei einem Tier der KG. Im Vergleich zu den übrigen Gruppen, zeigte sich in der LIP-Gruppe nach eingetretenem ROSC keine statistisch signifikanten EKG-Veränderungen (de Queiroz Siqueira et al. 2014).

Weiterführende Untersuchungen befassen sich mit der Fragestellung, ob Fettemulsionen bei verschiedenen Lokalanästhetika-Intoxikationen aus der Aminoamidgruppe den gleichen Wirkeffekt haben.

2014 erschien im *British Journal of Anaesthesia* eine Arbeit, in der die Lipidemulsion vor der Gabe des Lokalanästhetikums verabreicht wurde. In zweimal zwei Gruppen zu je acht isolierten Ratten-Herzen wurden Bupivacain und Mepivacain getestet. Die ersten Gruppen stellten jeweils die Kontrollgruppe dar und erhielten ausschließlich entweder 250µg Bupivacain oder 1000µg Mepivacain. Vor Gabe des Lokalanästhetikums erhielt Gruppe zwei jeweils zusätzlich die Lipidemulsion in einer Dosierung von 0,25ml/kg KG/min. Nach einer Minute Asystolie wurde die Lokalanästhetikumzufuhr gestoppt und die Zeit bis zum ersten Herzschlag wurde gemessen. Die Vorbehandlung mit der Lipidlösung prolongierte den Zeitraum bis zum Auftreten einer Asystolie und verkürzte die Zeit bis zum Wiedereinsetzen spontaner Herztätigkeit in der Bupivacain-Gruppe, nicht aber in der Mepivacain-Gruppe (Aumeier et al. 2014).

In den tierexperimentellen Untersuchungen wird die Wirksamkeit von Lipidemulsion in Bezug auf eine Lokalanästhetika-Intoxikation zumeist bei Bupivacain untersucht. Karcioğlu et al. analysierten die Wirksamkeit von Fettemulsion und Adrenalin bei Levobupivacain-Intoxikation im Hasenmodell. In Ketamin-Anästhesie erhielten 14 Tiere 10mg/kg KG Levobupivacain über fünf Sekunden, was bei allen Tieren eine Asystolie induzierte. Nach 30s unbehandeltem Herz-Kreislaufstillstand wurde mit Thoraxkompressionen und Beatmung begonnen. Sieben Tiere erhielten 1,5ml/kg KG Intralipid®

20% über eine Minute, bei anhaltender Asystolie alle fünf Minuten wiederholt. Die Kontrollgruppe erhielt 1,5ml/kg KG NaCl 0.9%, ebenfalls alle fünf Minuten wiederholt. Alle Tiere bekamen nach dem Initialbolus Lipidemulsion oder NaCl Adrenalin 100µg/kg KG im fünf Minuten-Intervall bis zum ROSC. 20 Minuten nach Einsetzen der Asystolie hatten drei Tiere der Intralipid®-Gruppe einen anhaltenden ROSC, aber nur ein Tier der Kontrollgruppe (Karcioğlu et al. 2014).

Zum vorliegenden Thema ist 2019 eine pharmakologische Studie der Arbeitsgruppe um Liu bei Ratten in *Anesthesia & Analgesia* erschienen. Die Untersuchung befasst sich mit der Frage, welchen Einfluss der Applikationsort und die Applikationsart (kontinuierlich versus Bolus) auf die Wirksamkeit der Fettemulsion bei einer Bupivacain-Intoxikation haben. Jeweils 15 Ratten erhielten nach Bupivacain-induzierter Asystolie (20mg/kg KG) mit CPR-Beginn entweder über die Vena jugularis interna (CV-Infusionsgruppe), die Schwanzvene mit kontinuierlicher Laufrate (PV-Infusionsgruppe) oder die Schwanzvene mit Bolusgabe (PV-Bolusgruppe) eine intravenöse 20%ige Fettemulsion. Bei der peripheren Applikation wurden Bolusgabe und kontinuierliche Rate verglichen, da es auch in der Praxis vorkommen kann, nicht zeitnah einen zentralen Zugang zu erhalten. Sowohl die Überlebensrate als auch der ROSC war signifikant geringer in der Gruppe mit kontinuierlicher Lipidinfusion über die Schwanzvene als bei den anderen beiden Gruppen. Erst nach einer festgelegten Wiederbelebungszeit beziehungsweise 40 Minuten nach Beginn der Asystolie wurde die Bupivacainkonzentration in Plasma und Myokard gemessen. Diese waren in der Gruppe mit der kontinuierlichen Applikationsform über die Schwanzvene signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (Liu et al. 2019).

4.3 Klinische Studien

4.3.1 Experimentelle Studien

Eine 1997 von Knudsen et al. publizierte Untersuchung befasst sich mit der Frage, inwieweit Ropivacain bei akzidentieller i.v. Applikation weniger Nebenwirkungen hervorruft als Bupivacain. In der randomisiert, doppelblinden cross-over Studie erhielten zwölf männliche Probanden Ropivacain, Bupivacain und ein Placebo (NaCl 0,9%). Im Mittel lag ein Abstand von 50 Tagen zwischen den einzelnen Applikationen der drei Substanzen. Vor Studienbeginn erhielten alle Probanden 100mg/min Lidocain i.v., um sie mit den möglichen neurologischen Nebenwirkungen vertraut zu machen. 10 Probanden bekamen die geplante volle Dosis von 200mg, zwei Probanden bekamen 180mg. Alle Probanden hatten ZNS-Symptome, die sich innerhalb von 20min zurückbildeten.

Bei der eigentlichen Untersuchung wurden jedem Probanden 10mg/min Ropivacain oder Bupivacain bzw. Placebo i.v. appliziert. Ein Monitoring erfolgte mittels 12-Kanal EKG, invasiver arterieller Blutdruckmessung und Echokardiographie. Während des Versuchs wurde allen Probanden elfmal arteriell und venös Blut entnommen (nach einer Minute, alle fünf Minuten und ein bzw. zwei Stunden nach dem Test).

Zwischen zwei und acht Minuten nach Beginn traten erste ZNS-Symptome auf; beim Auftreten der Symptome wurde die Infusion gestoppt - andernfalls wurde eine Maximaldosis von 250mg verabreicht. Im Mittel wurden Ropivacain 115mg und Bupivacain 103mg verabreicht. Zu Beginn waren am häufigsten visuelle und akustische Störungen. Die Symptome zeigten nach Stoppen der Medikamentenzufuhr bei Ropivacain (elf Minuten) einen schnelleren Rückgang im Vergleich zu Bupivacain (16 Minuten). In der Echokardiographie nahm die Ejektionsfraktion (EF) nach Ropivacain um 12% bei neun von 12 und nach Bupivacain bei elf von 12 Probanden um 14% ab, und entsprechend verringerte sich das Herzzeitvolumen. In der Gesamtplasmakonzentration fiel bei beiden Medikamenten eine Differenz im arteriellen Blut von > 2mg/l zum venösen Blut auf. Bei annähernd ähnlicher Gesamtkonzentration (Ropivacain 4,3mg/l, Bupivacain 4,0mg/l) zeigte sich eine geringere ungebundene Konzentration von Bupivacain mit 0,30mg/l im Vergleich zu Ropivacain mit 0,56mg/l

($p < 0,001$). Zu einem Einsatz von LipidRescue® ist es hierbei nicht gekommen (Knudsen et al. 1997).

Eine weitere randomisierte, doppelblinde cross-over Studie in zwei Phasen publizierten Litonius et al. 2012 in *Anaesthesia*. Jeder Teilnehmer erhielt Intralipid® und Ringer-Acetat, nach einem „wash-out“ von zwei bis drei Wochen. Acht freiwillige männliche Studienteilnehmer erhielten Bupivacain 0,5mg/kg KG über 20min i.v. infundiert, gefolgt von Intralipid® oder Ringer-Acetat jeweils 1,5ml/kg KG/min mit anschließender kontinuierlicher Infusion von 0,25ml/kg KG/min über 29min. Die Dosierung der Lipidemulsion wurde nach der Empfehlung der amerikanischen Leitlinie gewählt (vgl. 4.4 Leitlinien).

Die Bupivacain-Plasmakonzentration vor Lipidgabe lag bei 610µg/l und vor Placebogabe bei 590µg/l. Die mittlere Bupivacainkonzentration nach 20 und 30min war nach Intralipidgabe geringer (318µg/l und 283µg/l) als nach der Placeboinfusion (429µg/l und 358µg/l) ($P < 0,02$). Hämodynamische Werte wie Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung wiesen zu keinem Zeitpunkt auf eine Lokalanästhetika-Intoxikation hin. Die Lipidemulsion verringerte die kontextsensitive Halbwertszeit der Gesamtbupivacain-Plasmakonzentration von 45min auf 25min ($P = 0,01$). Es konnte keine negative Wirkung durch Intralipid® nachgewiesen werden (Litonius et al. 2012).

2016 veröffentlichten Dureau et al. in *Anesthesiology* eine randomisierte, doppelblinde cross-over Studie zur Wirkung von Intralipid® 20% versus Placebo (NaCl 0,9%) während Ropivacain- bzw. Levobupivacainzufuhr. Die jeweiligen Lokalanästhetika wurden mit einer Laufrate von 8mg/min i.v. appliziert bis zu einer Maximaldosis von 120mg oder bis zum Auftreten neurologischer Symptome einer Intoxikation. Dabei waren Sprachstörungen (56%) und Schwindel (55%) die häufigsten Nebenwirkungen. Zwei Minuten nach Infusionsbeginn der Lokalanästhetika wurde am anderen Arm 120ml Intralipid® bzw. Placebo über eine Minute infundiert. Wesentliche klinische Überwachungsparameter waren das EKG (hier besonders QRS-Zeit und QTc) sowie Blutdruck und die Herzfrequenz. Den Probanden wurde zu definierten Zeitpunkten Blut zur Bestimmung der Medikamentenkonzentration abgenommen. Als Zeichen kardialer Nebenwirkungen traten signifikante QRS-Zeit Verlängerungen von 5ms ($p < 0,0001$) und QTc-Verlängerungen von 12 - 20ms ($p < 0,0001$) auf. Die ermittelte Maximalkonzentration beider Medikamente im Blut war nach Gabe der Lipidlö-

sung geringer ($p=0,015$) als nach Placebogabe. Weiter zeigte sich eine bessere Wirkung von der Fettlösung, wenn zusätzlich parallel eine hohe Dosis an Lokalanästhetika im Blut vorlag. Allerdings konnte die Studie keinen klinischen Effekt bei mäßig toxischer Dosis beider Lokalanästhetika durch Intralipid®-Behandlung nachweisen (Dureau et al. 2016).

4.3.2 Fallberichte

Die Forschung befasste sich in den vergangenen Jahren vielfach mit tierexperimentellen Modellen zur Therapie von Lokalanästhetika-Intoxikation. Dabei sind die Grundlagen für die heutigen Leitlinien erarbeitet worden. Da aus ethischen Gründen experimentelle Untersuchungen beim Menschen zu signifikanten Lokalanästhetika-Intoxikationen nicht vertretbar sind, haben Fallberichte einen hohen Stellenwert.

Die aufgeführten Fallberichte sind wie in Material und Methoden beschrieben gesucht worden (vgl. 3 Material und Methoden) und werden hier zusammengefasst. Jedem einzelnen Fallbericht Raum zu geben, würde den Umfang der vorliegenden Arbeit übersteigen.

Das Ergebnis der Suche nach Fallberichten zeigt die nachfolgende Tabelle.

Autor	Art des Anästhesieverfahrens	Lokalanästhetikum (Menge)	Symptombeginn	Symptome der Intoxikation	Intralipid 20%
Rosenblatt et al. 2006	Interscalenäre Blockade	Bupivacain 0,5% (100mg), Mepivacain 1,5% (230mg)	30s	Krampfanfall, Asystolie	100ml Bolus, 0,5ml/kg KG/h über 2h
Litz et al. 2006	Axilläre Plexusblockade	Ropivacain 1% 40ml (400mg)	15min	Krampfanfall, Tachykardie, VT > Bradykardie > Asystolie	100ml, 10ml/min
Zimmer et al. 2007	PDA	Bupivacain 0,25% (43mg)	15min	Verwirrtheit, motorische Unruhe, SVT	100ml Bolus, 0,5ml/kg KG/h kontinuierlich
Foxall et al. 2007	Plexus lumbalis Blockade	Levobupivacain 0,5% 20ml (100mg)	Keine genaue Zeitangabe	Krampfanfall, Kardiovaskulärer Kollaps, EKG-Veränderungen	100ml über 5min
Litz et al. 2008	ICB* (stimuliert)	Mepivacain 1% 30ml (300mg), Prilocain 1% 10ml (100mg)	20min	Schwindel, Übelkeit, Benommenheit, supraventrikuläre Extrasystolen mit Bigeminus	2x 50ml Bolus, kont. 0,25ml/kg KG

Warren et al. 2008	Supraclaviculäre Plexusblockade (SCB) (stimuliert)	Mepivacain 1,5% 30ml (450mg), Bupivacain 0,5% 10ml (50mg)	5min	Respiratorischer und kardialer Kollaps > VT > Torsade de pointes > Kammerflimmern	250ml über 30min
McCutchen und Geran-cher 2008	N. femoralis Katheter, N. ischiadicus Blockade (Nervenstimul.)	Ropivacain 0,5% 30ml (150mg); Bupivacain 0,5% 30ml (150mg)	direkt	Krampfanfall > VT mit Puls	100ml Bolus, kont. 400ml über 15min
Whiteside 2008	N. ischiadicus Blockade (stimuliert), SpA, Plexus lumbalis Blockade mit Katheter (Nervenstim)	Bupivacain 0,5% 20ml (100mg); Bupivacain 0,75% 2,2ml (16,5mg); Bupivacain 0,5% 20ml (100mg) (Gesamt 216,5mg)	direkt	Krampfanfall	100ml Bolus
Markowitz und Neal 2009	N. femoralis Blockade (stimuliert)	Bupivacain 0,5% 20ml (100mg)	direkt	Krampfanfall, Kammerflimmern	500ml
Sonsino, Fischler 2009	ICB inkl. Katheter	Ropivacain 0,75% 20ml (150mg)	3min	Krampfanfall, Asystolie	50ml Bolus
Charbonneau et al. 2009	Axilläre Plexusblockade (Sono. und stimuliert)	Mepivacain 2% 50ml (1000mg)	nach einigen min	Dysarthrie, Myoklonien der oberen Extremitäten	Medialipid® 20%: 100ml Bolus
Gnafo et al. 2009	N. ischiadicus Blockade (Sono. + stimuliert)	Ropivacain 0,5% 20ml (100mg)	Keine genaue Zeitangabe	Sprachschwierigkeiten > Bewusstlosigkeit > Krampfanfall > Kammerflimmern	70ml Bolus
Aveline et al. 2010	N. ischiadicus Blockade (Sono.) und N. saphenus Blockade	Lidocain 2% 15ml (300mg), Ropivacain 0,75% 15ml (112,5mg); Lidocain 2% 5ml (100mg)	40min	Agitiertheit, Zuckung in Armen und Kopf	100ml Bolus, zweiter Bolus 100ml
Harvey et al. 2010	N. femoralis Blockade (Sono.)	Bupivacain 0,5% 30ml (150mg);	direkt	Krampfanfall	100ml Bolus, 400ml kont.

		Lidocain 1% 5ml (50mg)			über 45min
Mizutani et al. 2011	Interscalenäre Blockade (Nervenstimul.)	Ropivacain 0,5% 40ml (200mg)	nach Erwa- chen aus VN, 1,5h später	Unruhe, undeut- liche, zusammen- hangslose Sprache	100ml Bolus
Shih et al. 2011	ICB (Sono.)	Lidocain 1,5% 15ml (225mg), Bupivacain 0,375% 10ml (37,5mg)	10-15min	schlecht erweckbar, Bradykardie	50ml Bolus
Weiss et al. 2014	TAP-Blockade (Transversus Abdominis Plane Block) + SpA	Levobupivacain 0,375% 40ml (150mg)	10min	Krampfanfall	100ml Bolus, kont. 0,25ml/kg KG/min
Weiss et al. 2014		Ropivacain 0,75% 40ml (300mg)	25min	Krampfanfall	100ml Bolus, kont. 0,25ml/kg KG /min
Tierney et al. 2016	Infiltration	Lidocain 2% (1000mg)	Keine genaue Zeitan- gabe	Erbrechen, Sprach- störung	100ml Bolus, kont. 0,25ml/kg KG/min
Dun-Chi et al. 2017	Kombinierte Spinal-epidural Anästhesie zur geburtshilflichen Analgesie	Bupivacain 0,1% 24ml über PCA (24mg)	15min	metallischer Ge- schmack, Tinnitus, Tachykardie	1.5 ml/kg Bolus, kont. 0,25ml/kg KG/min für 1h
Weber et al. 2019	Infiltration in nasale Submu- kosa	Lidocain 2% 6ml (120mg)	20s	Tachykardie, Hyper- tension > Pulslose elektrische Aktivität (PEA)	150ml Bolus, kont. 100ml

Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte

In *Anesthesiology* veröffentlichen Rosenblatt et al. 2006 den ersten Fallbericht zum erfolgreichen Einsatz einer Fettemulsion bei Lokalanästhetika-Intoxikation. Ein 58-jähriger Patient erhielt zur Versorgung einer Manschettenruptur eine interskalenäre Plexusanästhesie mit 20ml Bupivacain 0,5% und 20ml Mepivacain 1,5% (Gesamtdosis: 100mg und 300mg). Bereits wenige Sekunden später erlitt der Patient einen Krampfanfall, der mit Propofol nicht durchbrochen werden konnte. Das EKG zeigte eine Asystolie, und Wiederbelebungsmaßnahmen wurden eingeleitet. Nach 20 Minuten stellte sich jedoch keine Besserung der Symptomatik ein, weshalb zusätzlich In-

tralipid® 20% als Bolus von 100ml und anschließender kontinuierlicher Infusion von 0,5ml/kg KG/h mit einer Dauer von insgesamt zwei Stunden verabreicht wurde. Bereits nach wenigen Sekunden kam es zum ROSC mit Sinusrhythmus (Rosenblatt et al. 2006).

Litz et al. berichteten über eine 84-jährige Patientin, bei der ein Morbus Dupuytren in axillärer Plexusanästhesie versorgt werden sollte. Dabei wurden der Patientin irrtümlich 40ml Ropivacain 1% statt 0,5% injiziert. Nach 15 Minuten kam es zu einem Krampfanfall und einer Tachykardie, die in eine Bradykardie und schließlich Asystolie überging. Nach zehn Minuten CPR erhielt die Patientin 100ml einer Lipidemulsion 20%, sowie 10ml/min kontinuierlich bis zu einer Gesamtdosis von 200ml. Daraufhin kam es zum ROSC, und die Patientin konnte vier Tage später nach Hause entlassen werden (Litz et al. 2006).

Eine andere 84-jährige Patientin mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) am linken Fuss erhält zur Schmerztherapie eine problemlos angelegte PDA. Sowohl eine Testdosis, negative Aspiration als auch zwei Boli Bupivacain 0,5% zeigten keinen Anhalt für eine Fehllage des Katheters. Eine patientenkontrollierte Medikamentenpumpe (PCA) wurde an den Katheter geschlossen. Zehn Minuten später kam es zu einer beginnenden sensorischen Blockade unterhalb des Dermatoms L4. Fünf Minuten später klagte die Patientin über Kältegefühl und in den darauf folgenden Minuten zeigten sich Verwirrtheit, motorische Unruhe und supraventrikuläre Tachykardie. Insgesamt wurden 43mg Bupivacain verabreicht. Bei erneuter Aspiration des Katheters war Blut aspirabel. Therapieansätze mit Midazolam und Lidocain scheiterten. Da eine Fettemulsion nicht sofort verfügbar war, erhielt die Patientin zur „Überbrückung“ Propofol 1% in einer 10% gelösten Lipidemulsion und im Anschluss einen 100ml Bolus Lipofundin® 20%. Innerhalb von 15 Minuten sistierten die Symptome und die Patientin konnte in orientiertem Zustand zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden (Zimmer et al. 2007).

Foxall et al. berichteten von einer 75-jährigen ASA III Patientin zur operativen Versorgung einer Schenkelhalsfraktur. Dabei wurde landmarkengesteuert mit 20ml Levobupivacain 0,5% eine Plexus lumbalis Blockade angelegt. Kurze Zeit später war die Patientin nicht mehr ansprechbar, es folgten Krampfanfall, kardiovaskulärer Kollaps und EKG-Veränderungen. Sofort wurde eine Intubationsnarkose eingeleitet und die Arbeitshypothese einer Lokalanästhetika-Intoxikation gestellt und 100ml einer Lipid-

emulsion 20% verabreicht. Nach rascher Normalisierung der EKG-Veränderungen konnte die Operation komplikationslos durchgeführt werden, und die Patientin wurde kreislaufstabil extubiert (Foxall et al. 2007).

In einem zweiten Fallbericht schilderten Litz et al. einen weiteren Zwischenfall bei einer infraklavikulären Plexusanästhesie eines 91-jährigen Patienten. Dabei zeigten 30ml Mepivacain 1% bis auf das Innervationsgebiet des N. ulnaris ausreichend Wirkung. Eine Nachinjektion in diesem Bereich erfolgte mit 10ml Prilocain 1%. Fünf Minuten später äußerte der Patient Schwindel und Übelkeit und wirkte benommen. Aufgrund der folgenden Kreislaufdepression mit supraventrikulären Extrasystolen mit Bigeminus wurde die Diagnose einer Lokalanästhetika-Intoxikation gestellt und eine Fettinfusion 20% mit zweimal 50ml als Bolus und dann mittels kontinuierlicher Infusion mit insgesamt 200ml verabreicht. Eine Symptomkontrolle erfolgte nach 15 Minuten, und die geplante Versorgung der Bursitis olecrani konnte vorgenommen werden. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die Plasmaspiegel von Mepivacain und Prilocain bestimmt, dabei zeigten sich folgende Ergebnisse: vor Lipidinfusion Mepivacain 4,08µg/ml und Prilocain 0,92µg/ml und 20 Minuten nach Fettlösung Mepivacain 2,3µg/ml, Prilocain 0,35µg/ml, sowie nach 40 Minuten Mepivacain 1,73µg/ml Prilocain 0,24µg/ml (Litz et al. 2008).

Zur Revision einer Venenfistel am Arm eines 60-jährigen Patienten erhielt dieser eine supraclavikuläre Plexusanästhesie (kontrolliert mittels Neurostimulation) mit 30ml Mepivacain 1,5% in Kombination mit 3ml NaHCO₃ und anschließend 10ml Bupivacain 0,5%. Nach fünf Minuten kam es zum respiratorischen und kardialen Kollaps, das EKG zeigte anfänglich eine VT mit Übergang in Torsade de pointes und Kammerflimmern. Nach zehn Minuten erfolgloser Reanimation wurden 250ml Liposyn® 20% über 30 Minuten ohne vorherige Bolusgabe verabreicht. 26 Minuten später kam es zu einem ROSC mit initialer Bretkomplextachykardie. Vier Tage später konnte der Patient ohne neurologische Residuen entlassen werden (Warren et al. 2008).

Eine 82-jährige Patientin erhielt einen N. femoralis Katheter mit zusätzlicher N. ischiadicus Blockade zum operativen Kniegelenkersatz. Es wurden 30ml Ropivacain 0,5% und 30ml Bupivacain 0,5% je mit Adrenalin 1:200.000 injiziert. Die Anlage gestaltete sich komplikationslos, kurze Zeit später traten ein Krampfanfall und eine VT mit Puls auf. Der Krampfanfall konnte mit 5mg Midazolam durchbrochen werden, ein weiterer sistierte ohne erneute Medikamentenapplikation. Die Patientin hatte durch-

gänglich eine Sauerstoffsättigung von 100% unter 10l O₂ über eine Maske und stabile Blutdruckwerte bei 114/64mmHg. Es wurde von einer Lokalanästhetika-Intoxikation ausgegangen und eine Lipidinfusion 20% als Bolus von 100ml mit anschließender kontinuierlicher Infusion von 400ml über 15 Minuten verabreicht. Bei persistierender VT wurden 300mg Amiodaron erfolglos appliziert. Erst nach Kardioversion mit 150 Joule trat wieder ein Sinusrhythmus im EKG auf. Bereits zwei Stunden später zeigt die Patientin einen unauffälligen neurologischen Status (McCutchen und Gerancher 2008).

Whiteside berichtet ebenfalls von einem Zwischenfall bei einer Regionalanästhesie für einen endoprothetischen Kniegelenkersatz. Die N. ischiadicus Blockade erfolgte mittels kontrollierter Nervenstimulation mit 20ml Bupivacain 0,5%, anschließend erhielt die Patientin eine SpA mit 2,2ml Bupivacain 0,75% und einer ebenfalls nervenstimulatorkontrollierten Plexus lumbalis Katheteranlage zur postoperativen Schmerztherapie. Hierbei wurden 20ml Bupivacain 0,5% mit Adrenalin 5µg/ml appliziert. Nach Entfernen der Nadel begann die Patientin zu krampfen, es wurde sofort 100ml Bolus einer Lipidemulsion verabreicht, welche den Krampfanfall beendete. Die Patientin kam spontanatmend wieder zu Bewusstsein (Whiteside 2008).

Markowitz und Neal berichten über einen 17-jährigen Patienten, der sich mit einer Patellarsehnenruptur vorstellte. Unter Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl wurde dem Patient ein N. femoralis Block angelegt (Nervenstimulation). Nach intermittierenden negativen Aspirationen wurden insgesamt 20ml Bupivacain 0,5% langsam injiziert. Kurze Zeit später begann der Patient zu krampfen, woraufhin schnell die Diagnose Lokalanästhetika-Intoxikation gestellt wurde. Der Krampfanfall wurde mit Midazolam durchbrochen, und Intralipid® 20% wurde verabreicht. Da im EKG eine Asystolie bestand, wurden sofort Reanimationsmaßnahmen begonnen. Das EKG zeigte Kammerflimmern, nach dem eine unbemerkt gelöste EKG-Elektrode wieder am Patienten fixiert wurde. Es erfolgte eine einmalige Defibrillation, woraufhin am Monitor eine Sinustachykardie sichtbar war. Insgesamt erhielt der Patient 500ml Intralipid®. Weitere Medikamente wurden während der Reanimation nicht verabreicht. Nach täglichen Kontrollen wurden eine Woche später weder kardiale noch zerebrale Defizite festgestellt (Markowitz und Neal 2009).

2009 berichten Sonsino und Fischler von einem schnellen Erkennen und Behandeln einer Lokalanästhetika-Intoxikation bei infraklavikulärer Plexusanästhesie mit 20ml

Ropivacain 0,75%. Bereits drei Minuten später kam es zu einem Krampfanfall und zur Asystolie, woraufhin mit kardiopulmonaler Reanimation begonnen wurde. Zudem wurden 50ml einer Lipidemulsion 20% verabreicht. Die Patientin zeigte rasch wieder Lebenszeichen und einen Sinusrhythmus, woraufhin entschieden wurde, die Operation wie geplant durchzuführen (Sonsino und Fischler 2009).

Zur Versorgung einer traumatischen Handverletzung erhielt ein 19-jähriger eine axilläre Plexusanästhesie mit Mepivacain. Versehentlich wurde 2%iges statt 1%iges Mepivacain verwendet. Dadurch wurde irrtümlich eine Gesamtdosis von 1000mg appliziert. Nach einigen Minuten fielen Dysarthrie und Myoklonien der oberen Extremitäten auf. Je 1mg Midazolam und Clonazepam führten zu keine Besserung. Erst nach 100ml Medialipid® 20% klangen die Symptome ab. Da keine Kreislaufdepression stattgefunden hatte, wurde die geplante Operation durchgeführt (Charbonneau et al. 2009).

Ein 82-jähriger Patient erhielt eine durch Sonographie und Nervenstimulation gesteuerte N. ischiadicus Blockade für eine Exzision am Zeh. Hierzu wurden 20ml Ropivacain 0,5% mit 50µg Clonidin verabreicht. Bereits kurz darauf hatte der Patient Sprachschwierigkeiten, wurde bewusstlos und erlitt einen Krampfanfall. Die Einleitung einer Allgemeinanästhesie beendete den Krampfanfall; allerdings zeigte sich im EKG Kammerflimmern. Nach zweimaliger Defibrillation trat Vorhofflimmern auf. Der Patient erhielt 300mg Amiodaron und 70ml Intralipid® 20%. Die Ropivacain-Plasmakonzentration lag 15 Minuten nach Injektion bei 2,48mg/ml. Einen Tag später konnte der Patient ohne neurologische Defizite entlassen werden (Gnaho et al. 2009).

Zur Versorgung einer Humerusfraktur wurde bei einem 33-jährigen Patienten eine durch Sonographie und Nervenstimulation gesteuerte supraklavikuläre Plexusblockade angelegt. Insgesamt wurden 30ml Bupivacain 0,375% appliziert. Bereits drei Minuten später klagte der Patient über ein trockenes Gefühl in Augen und Pharynx, gefolgt von einem generalisierten Krampfanfall mit Apnoe. Nach Narkoseeinleitung war der Krampfanfall durchbrochen. Es zeigte sich eine Schmalkomplextachykardie mit Übergang in eine Asystolie. Das im Aufwachraum verfügbare Intralipid® 20%, wurde schnellstmöglich als Bolus von 150ml und anschließender Infusion mit 350ml über 30min verabreicht. CPR-Maßnahmen wurden eingeleitet und konnten bereits nach dem Lipidbolus bei auftretenden ROSC beendet werden. Nach dem schnellen An-

sprechen des Patienten auf Intralipid® wurde der Eingriff komplikationslos fortgeführt (Marwick et al. 2009).

Calenda und Dinescu berichten 2009 von einem Zwischenfall bei einer axillären Plexusanästhesie bei einem als ASA II klassifizierten 72-jährigen Patienten, der sich zur Exploration einer Wunde am Arm vorstellte. Die Regionalanästhesie wurde unter Kontrolle mit Sonographie und Nervenstimulation angelegt. Ein Gesamtvolumen von 30ml Lokalanästhetikum enthielten 15ml Ropivacain 0,75% und 15ml Mepivacain 2%. 20 Minuten später klagte der Patient über Taubheit an Mund und Zunge. Es folgten klonische Bewegungen, die in einen generalisierten Krampfanfall übergingen. Mit Propofol 150mg und Midazolam 3mg gelang es im Zuge der Narkoseeinleitung den Krampf zu durchbrechen. Eine Lipidemulsion 20% wurde als Bolus von 250ml mit einer Verzögerung von 15 Minuten verabreicht. Weitere zehn Minuten später kam es zu einem erneuten Krampfanfall, der mit 125mg Thiopental durchbrochen werden konnte. Plasmakonzentrationen wurden eine Stunde nach Anlage der Regionalanästhesie bestimmt: Ropivacain 1,45µg/ml und Mepivacain 4,8µg/ml. Die im Anschluss veranlasste Computertomographie zeigte keine Auffälligkeiten. Der Patient konnte drei Stunden später extubiert werden (Calenda und Dinescu 2009).

Die Infiltration von Lokalanästhetika zur Schmerztherapie fand bei einem 36-jährigen Patienten Anwendung, der unter chronischen Beinschmerzen und Spastiken nach einem Trauma drei Jahre zuvor litt. Es wurden 10ml Lidocain mit Adrenalin 1:200.000, sowie 20ml Bupivacain 0,5% in M. soleus und M. hallucis longus appliziert. Direkt im Anschluss klagte der Patient über periorale Taubheit, war verwirrt und sah Doppelbilder, welche von ST-Strecken Senkung im EKG, Hypertonie und Tachykardie begleitet waren. Daraufhin erhielt der Patient zweimal 100ml Intralipid® 20% als Bolus und zusätzlich 100ml über eine Stunde bis zum Wiedererreichen hämodynamischer Stabilität (Espinete und Emmerton 2009).

Aufgrund einer seit Monaten bestehenden Trigeminalneuralgie nahm eine 51-jährige Patientin 600mg Carbamazepin täglich. Eine Hallux valgus Operation sollte in N. ischiadicus- und N. saphenus-Blockade durchgeführt werden. Die Anlage der Regionalanästhesie erfolgte sonographiegesteuert, und es wurden insgesamt 20ml Lidocain 2% und 15ml Ropivacain 0,75% verabreicht, eine Analgesie trat nach 20 Minuten ein. Nach 40 Minuten zeigten sich Agitiertheit und Zuckungen in Armen und Kopf. Ein erster 100ml Bolus von Fettilösung 20% wurde appliziert. Bei einem GCS-Wert

von sieben wurde die Patientin intubiert und maschinell beatmet. Ein weiterer Bolus Lipidinfusion wurde verabreicht. 45 Minuten nach Intubation erwachte die Patientin und konnte ohne neurologische Defizite extubiert werden (Aveline et al. 2010).

Ein weiterer Zwischenfall unter Anwendung eines Regionalanästhesieverfahrens wurde von Harvey et al. dargestellt. Zur operativen Versorgung einer Schenkelhalsfraktur erhielt eine 69-jährigen ASA III Patientin sonographiegesteuert eine N. femoralis Blockade. Es wurden insgesamt 30ml Bupivacain 0,5% und 5ml Lidocain 1% mit Adrenalin 125µg gespritzt. Unmittelbar nach Beendigung der Blockade reagierte die Patientin nicht auf Ansprache und es kam zu einem Krampfanfall. Daraufhin wurden 5mg Midazolam appliziert. Bei einem GCS-Wert von drei und Kreislaufinstabilität mit Bradykardie und Hypotonie wurde die Patientin intubiert. Sie erhielt 0,6mg Atropin und 100µg Adrenalin. Nach acht Minuten wurden 100ml einer Fettinfusion 20% als Bolus verabreicht, gefolgt von weiteren 400ml Infusion über 45min, unter der es zu einer Stabilisierung der Kreislaufparameter kam. Bereits vier Stunden später konnte die Patientin auf Intensivstation extubiert werden und zeigte keine neurologischen Defizite (Harvey et al. 2011).

Mizutani et al. beschreiben eine verspätet aufgetretene Lokalanästhetika-Intoxikation. Ein 24-jähriger Patient erhielt zur Versorgung einer Clavikulafraktur eine Nervenstimulator-kontrollierte interskalenäre Plexusanästhesie mit 40ml Ropivacain 0,5%. Die Anlage verläuft komplikationslos. Anschließend wurde die Fraktur in Allgemeinanästhesie (TIVA mit Propofol als Hypnotikum) komplikationslos versorgt. Ungefähr anderthalb Stunden später erwachte der Patient unruhig und mit undeutlicher, zusammenhangsloser Sprache aus der Narkose. Der Propofol-Plasmaspiegel lag zu dieser Zeit bei 1,0µg/ml. Die Symptome persistierten weitere zehn Minuten, und es wurde ein Bolus Fettemulsion 20% von 100ml verabreicht. Kurze Zeit später kam es zur Besserung der Symptomatik. Aufgrund des Verdachts einer Lokalanästhetika-Intoxikation wurden Ropivacain-Plasmaspiegel vor (gebundene Form: 1,99µg/ml und ungebundene Form: 1,77µg/ml) und nach (gebundene Form: 0,3µg/ml und ungebundene Form 0,025µg/ml) Gabe der Fettlösung bestimmt (Mizutani et al. 2011).

Bei einer 69-jährigen ASA III Patientin mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sollte eine Karpaltunneloperation in Regionalanästhesie durchgeführt werden. Sie erhielt für eine supraklavikuläre Plexusanästhesie insgesamt 15ml Lidocain 1,5% und 10ml Bupivacain 0,375%. Nach ungefähr zehn Minuten war die Patientin soporös und bra-

dykard. Zweimalige Atropingabe 0,5mg und NaHCO₃ 120ml bei metabolischer Azidose zeigten keine adäquate Wirkung. Eine dritte Atropingabe erfolgte 15 Minuten später, zugleich wurden 50ml einer Lipidinfusion 20% appliziert. Daraufhin kam es rasch zu einer Symptombesserung (Shih et al. 2011).

Weiss et al. berichten von zwei Fällen bei Schwangeren. Beide Patientinnen erhielten zur Sectio caesarea eine SpA mit Bupivacain hyperbar 10mg und Sufentanil 5µg. In beiden Fällen verlief der Eingriff komplikationslos. Im Anschluss bekamen die Patientinnen sonographiegesteuert einen Transversus Abdominis Plane Block (TAP) zur postoperativen Analgesie. Ein HELLP-Syndrom ist als Vorerkrankung der ersten Patientin zu nennen. Für den TAP wurden insgesamt 150mg Levobupivacain injiziert. Nach zehn Minuten entwickelte die Patientin einen tonisch-klonischen Krampfanfall, der sich nach einer Minute selbst limitierte. Trotzdem wurden 100ml Lipidemulsion als Bolus gefolgt von 0,25ml/kg KG/min verabreicht. Ein erneut auftretender Krampf wurde mit 2mg Clonazepam durchbrochen. Die Patientin zeigte keine Veränderung der Vitalparameter während des Zwischenfalls und konnte ohne neurologische Defizite drei Tage später entlassen werden.

Im zweiten Fallbericht erhielt die Patientin gleichfalls einen ultraschallgesteuerten TAP mit insgesamt 300mg Ropivacain. An relevanten Vorerkrankungen ist eine Ek-lampsie zu nennen. Auch hier kam es zu einem nach 20 Sekunden selbst limitierenden tonisch-klonischen Krampfanfall. Mit 100ml Fettinfusion gefolgt von 0,25ml/kg KG/min erhielt sie die gleiche Therapie wie die Patientin im ersten Fall. Die Ropivacain-Plasmakonzentration betrug fünf Minuten nach dem Ereignis 3,99µg/ml und 65 Minuten später 2,75µg/ml. Im ersten Fall wurde diese lediglich nach vier Stunden mit 0,31µg/ml bestimmt (Weiss et al. 2014).

Tierney et al. beschrieben die Folgen einer Applikation von insgesamt 1000mg Lidocain 2% für eine Infiltrationsanästhesie der Labien zur Abszessspaltung. 15 Minuten nach dem Eingriff äußerte die 35-jährige Patientin Unwohlsein und erbrach. 5mg Ondansetron führten zu keiner Besserung, es folgte ein Krampfanfall, weshalb die Patientin anästhesiert und intubiert wurde. Bis zur Verfügbarkeit der angeforderten Fett-emulsion war die Patientin mit einer PEA reanimationspflichtig. Drei Minuten später konnte die Lipidemulsion 20% mit einem Bolus von 100ml verabreicht werden, es kam zu einer Rhythmuskonvertierung in eine Sinustachykardie. Die Patientin wurde mit einer kontinuierlichen Infusion von 0.25ml/kg/min der Fettlösung auf eine Inten-

sivstation verlegt. Aufgrund der Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, Niereninsuffizienz) entwickelte die Patientin eine Pneumonie und eine dialysepflichtige Hyperkaliämie. Sieben Tage später konnte sie ohne neurologische Defizite nach Hause entlassen werden. Die Nachuntersuchung eine Woche später zeigte keine Auffälligkeit mehr (Tierney et al. 2016).

Ein weiterer Bericht stammt aus der Geburtshilfe. Eine 29-jährige Patientin erhielt komplikationslos eine kombinierte Spinal-epidural Anästhesie (CSE). Nach 15 Minuten klagte die Patientin über einen metallischen Geschmack und Tinnitus. Im EKG lag eine Tachykardie vor. Die PCA wurde sofort gestoppt. Die Patientin erhielt insgesamt 24mg Bupivacain. Intralipid 20% war als Bolus von 1,5ml/kg schnell verfügbar, anschließend erfolgte eine kontinuierliche Infusion von 0,25ml/kg/min über eine Stunde. Bereits nach zehn Minuten kam es zur Symptomkontrolle. Nach einer weiteren Stunde wurde das Kind per Sectio caesarea in SpA komplikationslos entbunden (Dun-Chi Lin et al. 2017).

Im folgenden Fallbericht ist eine Intoxikation mit Lidocain beschrieben. Eine 22-jährige ASA I Patientin erhielt nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl für eine Rhinoplastik eine Infiltration in die nasale Submukosa, mit Lidocain 120mg und Adrenalinzusatz 15µg/ml. Direkt im Anschluss traten initial eine Hypertonie und eine Tachykardie auf. Nachdem sich kein Carotispuls mehr ertasten ließ, war im EKG eine PEA ersichtlich. Nach Beginn der Reanimation wurden Atropin 1mg, Adrenalin 2 x 1mg und Amiodaron 300mg appliziert, bis nach zehn Minuten eine Fettlösung 20% mit 150ml Bolus und weiteren 100ml kontinuierlicher Infusion verabreicht werden konnte. Innerhalb weniger Minuten trat ein ROSC ein und es folgte die Extubation. Aufgrund eines Lungenödems war allerdings noch eine CPAP-Beatmung notwendig. Fünf Tage nach dem Ereignis wurde die Patientin in stabilem Zustand entlassen (Weber et al. 2019).

4.4 Leitlinien

In Deutschland, Großbritannien und den USA wurden in den letzten Jahren Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften für die Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation veröffentlicht.

In Deutschland gründete sich 1962 die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und besteht mittlerweile aus 173 wissenschaftlich arbeitenden Fachgesellschaften. Sie berät über fachübergreifende Themen und erarbeitet Empfehlungen, so auch die 2009 erschienene „Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika“ (Volk et al. 2009). Hierbei handelt es sich um eine Handlungsempfehlung und keine Leitlinie. Die Anleitung stellt eine Handlungsempfehlung zur Vorgehensweise bei Überdosierung von Lokalanästhetika dar.

Während der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit publizierte die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2020 eine neue aktualisierte S1-Leitlinie zu diesem Thema unter dem Titel „Prävention und Therapie der systemischen Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)“ (Wiesmann et al. 2020). Diese im Vergleich zur Vorgängerversion weitaus ausführlichere Version geht sowohl auf die Therapie als auch auf die Faktoren der Prävention und die Symptomatik ein. Auch die Vor- und Nachteile einer Lipidbehandlung werden aufgezeigt. Die bis dahin geltende Handlungsempfehlung verliert durch diese neue S1-Leitlinie ihre Gültigkeit.

Die Leitlinie beginnt mit epidemiologischen Angaben zur systemischen Intoxikation mit Lokalanästhetika (LAST), gefolgt von der Darstellung der Symptomatik und der Pathophysiologie der toxischen Wirkungen an Herz und ZNS. Präventionsmaßnahmen, wie sorgfältige Aspiration vor Injektion, sonographiegesteuerte Regionalanästhesieanlage und Wahl des geeigneten Lokalanästhetikums werden ausführlich erörtert. Die Therapieempfehlungen beinhalten: Stoppen der Lokalanästhetikumzufuhr, Oxygenierung mit Atemwegssicherung, antikonvulsiver Therapie, symptomatische Behandlung kardialer Symptome, CPR nach Leitlinie, intravenöse Therapie mittels Lipidemulsion sowie bei frustraner Wirkung die extrakorporale Reanimation.

Zu Beginn der Therapie bei LAST ist ein 100ml Bolus einer Lipidemulsion 20% innerhalb von einer Minute zu verabreichen. Es wird darauf hingewiesen die Fettlösung

mittels großvolumiger Spritzen (50ml) zu verabreichen, da es nicht möglich ist, die zu applizierende Menge innerhalb kurzer Zeit per Tropfinfusion zu infundieren. Tritt nach fünf Minuten keine Besserung ein, ist ein erneuter Bolus zu verabreichen, sowie im Anschluss eine Lipidinfusion von 200 - 250ml über einen Zeitraum von 15 - 20 Minuten (Wiesmann et al. 2020).

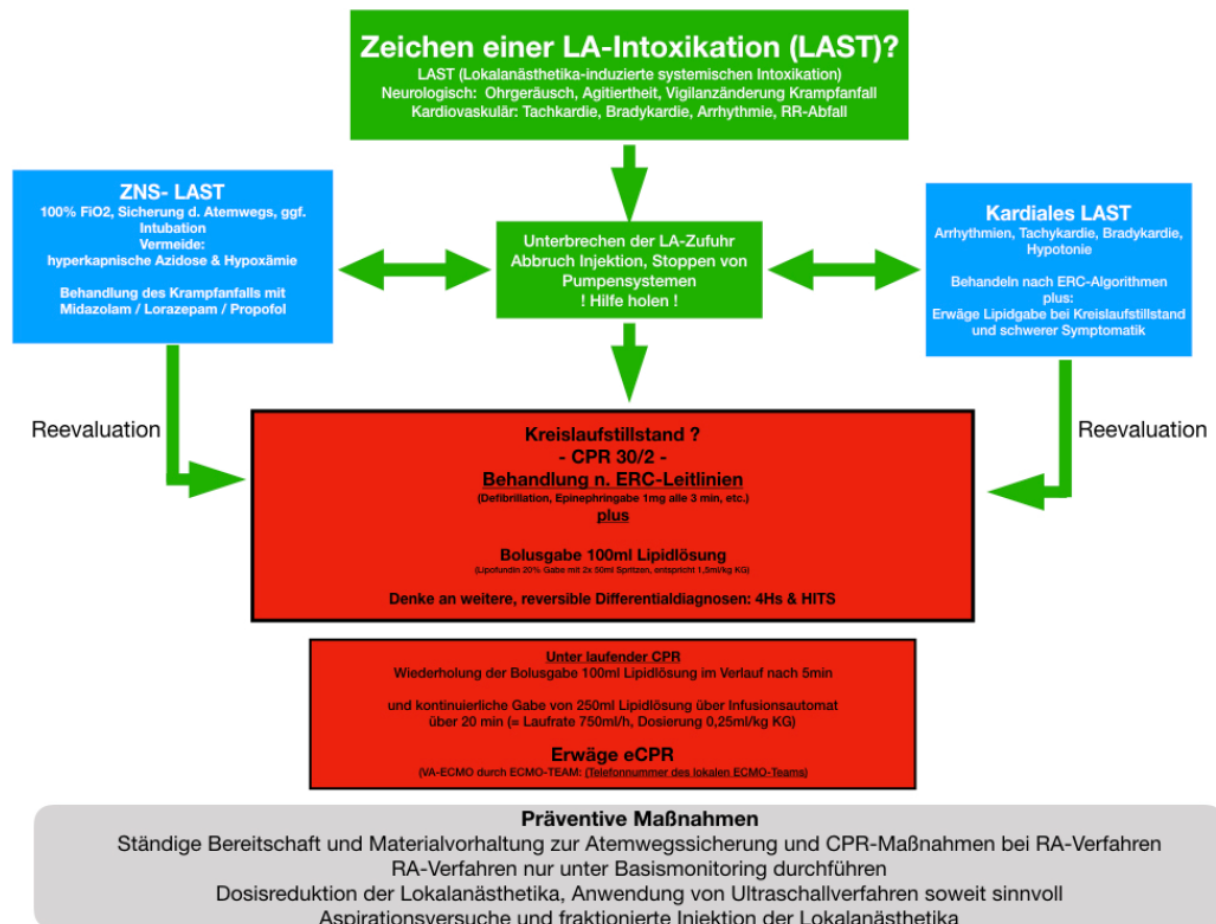


Abbildung 14 S1-Leitlinie der DGAI zur Therapie von LAST (Wiesmann et al. 2020)

Die American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) veröffentlichte 2008 eine Leitlinie in Form einer "Checkliste". Die aktuelle Fassung stammt aus dem Jahr 2017 (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2017). An erster Stelle wird auf allgemeine Maßnahmen hingewiesen: Stoppen der Lokalanästhetikumzufuhr, Hilferuf, jemanden beauftragen, die Lipidinfusion zu beschaffen, Atemwegsmanagement, Kontrolle auftretender Krampfanfällen sowie die Behandlung von Hypotension und Bradykardie. Erkennungsmerkmale und Empfehlungen der Risikoreduzierung werden benannt und ausführlich dargestellt (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2017).

Lipid Emulsion 20% (Precise volume and flow rate are not crucial)	
Greater than 70 kg patient	Less than 70 kg patient
Bolus 100 mL Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes • Lipid emulsion infusion 200-250 mL over 15-20 minutes	Bolus 1.5 mL/kg Lipid Emulsion 20% rapidly over 2-3 minutes • Lipid emulsion infusion ~0.25 mL/kg/min (ideal body weight)
If patient remains unstable: • Re-bolus once or twice at the same dose and double infusion rate; be aware of dosing limit (12mL/kg) • Total volume of lipid emulsion can approach 1 L in a prolonged resuscitation (e.g., > 30 minutes)	

Abbildung 12 Algorithmus der ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2017)

Lipidrescue.org, eine von Weinberg und Kollegen betreute Internetseite, bietet die Möglichkeit, Fallberichte über Anwendung, Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen der Lipidinfusion zu melden. Dadurch ist bereits ein internationales Register entstanden. Der Zugriff auf Studien und Leitlinien unterschiedlicher Länder ist ebenfalls gegeben (Toledo 2011).

2007 veröffentlichte die Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI) erstmals eine auf Laboruntersuchungen und Fallberichten basierende Leitlinie zur Vorgehensweise bei Lokalanästhetika-Intoxikation. Sie implementiert das Bevorraten von Fettlösungen in Abteilungen, in denen es zur Anwendung von Lokalanästhetika kommt (Leskiw und Weinberg 2009). Eine Überarbeitung und damit die aktuelle Version erschien 2010 (Cave et al. 2010).

Eine Empfehlung durch das Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) der aktuellen Fassung ist ausgesprochen. In Stichworten sind das Erkennen, sofortiges Handeln, Therapie und Follow-up bei LAST beschrieben.

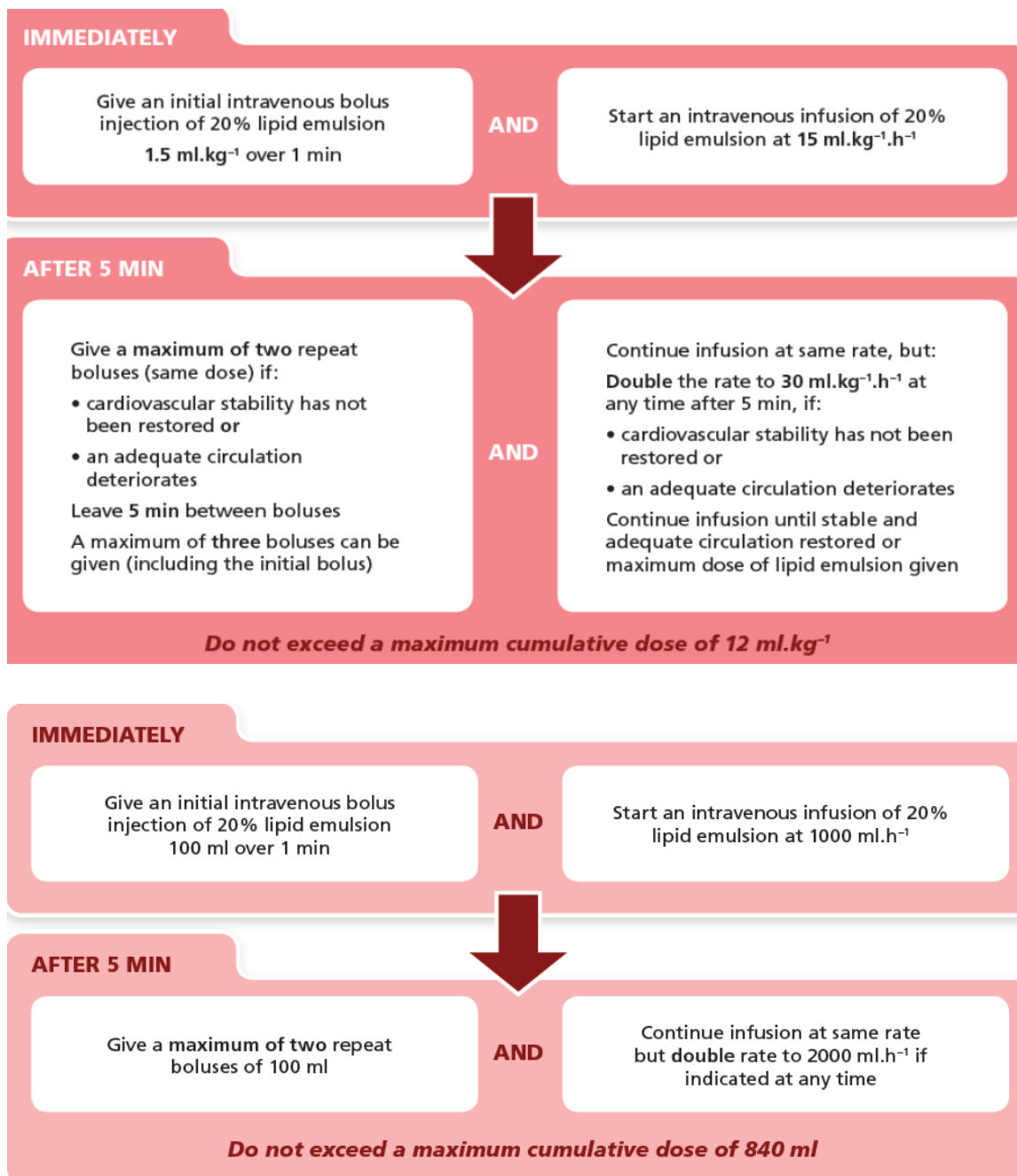


Abbildung 13 Algorithmus der AAGBI (Cave et al. 2010)

Foo et al. entwickelten ein konsensuelles Statement der i.v. Lidocain Injektion zur peri- und postoperativen Schmerztherapie und empfahlen die Anwendung als „high-risk“ Verfahren einzustufen. Seit 1958 ist es ein weltweit angewandtes Verfahren in der multimodalen Schmerztherapie im off-label Gebrauch. Die Autoren begründeten ihre Empfehlung auf Grundlage bisher veröffentlichter Literatur zu Effektivität und Sicherheit der i.v. Lidocain-Injektion und bieten einen ausführlichen Leitfaden über die Vorgehensweise und Anwendung der i.v. Lidocain-Verabreichung.

Die Therapie wird mit einer Maximaldosis von 1,5mg/kg KG (ideales Körpergewicht des Patienten) über 10min begonnen und mit einer kontinuierlichen Infusion von 1,5mg/kg KG/h über höchstens 24h fortgeführt (max. 120mg/h). Dabei sollte Lidocain i.v. nicht in Verbindung mit anderen Lokalanästhetika verabreicht werden. Es wird explizit darauf hingewiesen, vier Stunden vor und nach Lidocain-Gabe keine periphere Nervenblockade am Patienten durchzuführen. Die Möglichkeit eines LAST sollte bei auftretenden Komplikationen bedacht werden und eine Lipidemulsion in greifbarer Nähe verfügbar sein (Foo et al. 2021).

5 Diskussion

Die Lipidemulsion ist nach aktuellem Stand der Forschung das einzige Medikament, welches einer schweren Lokalanästhetika-Intoxikation entgegenwirken kann. Um die Häufigkeit der systemischen Intoxikation zu verringern, gibt es verschiedene Präventionsmaßnahmen, die die Fachgesellschaften empfehlen. Kontinuierliches Monitoring (EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasive Blutdruckmessung) während der Anlage der Regionalanästhesie wird dringend empfohlen, ebenfalls das Vorhandensein eines periphervenösen Zugangs.

Zudem ist die sonographiegesteuerte Punktion und Injektion in den Vordergrund gerückt, gleichzeitig ist die Aspiration vor jeder Injektion des Lokalanästhetikums obligat (vgl. 2.5 Prävention). Hierdurch gibt die DGAI eine weitere Hilfestellung, mögliche schwerwiegende Komplikationen bei der Applikation von Lokalanästhetika abzuwenden (Steinfeldt et al. 2014). Allein der Einsatz der Sonographie zur Steuerung peripherer Nervenblockaden führt laut Barrington und Kluger zu einer Risikoreduktion von mehr als 65% (Barrington und Kluger 2013).

Die IVRA mit Prilocain ist ein häufig verwendetes Verfahren in der ambulanten Anästhesie (vgl. 2.2.5.2 Prilocain). Ein defektes Tourniquet oder das zu frühe Ablassen der Blutsperre sind für die teils schwerwiegenden Komplikationen verantwortlich. Die Komplikationsrate wird von Craß et al. mit 0,011% angegeben. Bei korrekter Anwendung stellt es jedoch eine sehr sichere Methode dar. Eine tödliche Komplikation durch Prilocain wurde bisher nicht dokumentiert (Craß et al. 2019).

In den USA berichtet Albright 1979 über Todesfälle durch Bupivacain, weshalb dieses seither keine Anwendung mehr bei einer IVRA findet. In Deutschland sind langwirksame Lokalanästhetika Bupivacain und Ropivacain aufgrund ihrer höheren kardio- und neurotoxischen Wirkung laut Hersteller dafür kontraindiziert (Litz 2003).

Die periphere Regionalanästhesie ist stärker risikobehaftet als neuroaxiale Verfahren. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die weitaus höhere Dosis an Lokalanästhetikum bei peripheren Nervenblockaden im Vergleich zur SpA/PDA sein. Zudem sind benachbarte Strukturen von peripheren Nerven häufig größere Gefäße, wodurch eine akzidentielle intravasale Injektion statistisch wahrscheinlicher ist (Ott 2010).

Eine gleichermaßen verbreitete Methode, um eine intravasale Fehllage eines Periduralkatheters zu detektieren, ist die Applikation einer „Testdosis“ als erste Injektion unmittelbar nach der Anlage des Katheters. Um die intravasale Injektion auszuschließen, wird eine kleine Menge Adrenalin in stark verdünnter Konzentration (z. B. 1:200.000) in den Katheter injiziert. Bei einer akzidentiellen intravasalen Fehllage resultiert ein Herzfrequenzanstieg um etwa 15 Schläge/min oder mehr und/oder ein systolischer Blutdruckanstieg von mindestens 15mmHg. Die Aussagekraft dieses Verfahrens ist allerdings begrenzt. Eine gleichzeitige Therapie mit Betablockern kann den Anstieg von Herzfrequenz- und Blutdruck verhindern. Als weitere „Testdosis“ kann Bupivacain in SpA-Dosis verabreicht werden: treten innerhalb von fünf Minuten keine Symptome einer SpA auf, ist auf diese Weise eine intrathekale Fehllage weitgehend ausgeschlossen (Gerheuser und Roth 2007).

Die Paracelsus zugeschriebene Aussage „nur die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“ wird auch im Zusammenhang mit Lokalanästhetika viel diskutiert (Oelmann und Markert 1997).

Glücklicherweise ist es durch diverse sicherheitsrelevante Maßnahmen zu einer deutlichen Abnahme der Häufigkeit von Zwischenfällen bei der Applikation von Lokalanästhetika gekommen. Die Inzidenz der LAST liegt zwischen 0,2% und 0,01% (Lui und Chow 2010).

Für jedes Lokalanästhetikum gibt es nach Herstellerangaben eine Maximaldosis, wodurch versucht wird, das Zustandekommen toxischer Plasmaspiegel zu verhindern (Rosenberg et al. 2004) (vgl. 2.2.3 Maximaldosis von Lokalanästhetika). Diskussionspunkt ist demgegenüber die nicht evidenzbasierte, teilweise willkürliche Dosisbegrenzung aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen und historischer Fallberichte. Trotzdem ist eine Maximaldosis ein wichtiger Anhaltspunkt, denn eine hohe verabreichte Dosis führt zwangsläufig zu einem erhöhten freien Plasmaspiegel (vgl. 2.2.2 Pharmakokinetik). Neuere Daten zeigen, dass es weitere Faktoren gibt, von denen eine systemische Intoxikation abhängt (Zink und Graf 2007).

Bei einer versehentlichen intravasalen Injektion wird das Lokalanästhetikum partiell an Plasmaproteine gebunden; der nicht gebundene Anteil ist für die kardio- und neurotoxischen Wirkungen verantwortlich. Der freie Anteil des Lokalanästhetikums spielt demzufolge eine entscheidende Rolle in Bezug auf den Zeitpunkt einer systemischen Intoxikation (Aumeier et al. 2014) Weitere pharmakokinetische Aspekte wie Absorp-

tion, Verteilungsvolumen und Clearance sind hierbei ebenfalls zu beachten (Rosenberg et al. 2004).

Das als Adjuvanz dem Lokalanästhetikum oft zugesetzte Adrenalin führt im Zielgewebe zur Vasokonstriktion; dadurch findet eine geringere systemische Absorption des Lokalanästhetikums statt (Zink et al. 2020). Folglich ist bei Adrenalinzusatz eine höhere Maximaldosierungen zulässig. Ein häufig aufgeführtes Beispiel hierfür ist Lidocain. In Deutschland sind 200mg als Maximum genannt, wird demgegenüber Adrenalin zugesetzt, ist eine Höchstdosierung von 500mg zugelassen (vgl. Tabelle 2 Empfohlene Höchstdosis für Lokalanästhetika (Rosenberg et al. 2004).

Im Alter verringern sich im Körper unter anderem die Muskelmasse und der Wasseranteil, als Folge kommt es zu einer Zunahme des Körperfettanteils (Dillane und Finucane 2010). Das perineurale Fettgewebe ist ebenfalls vermindert, welches als Speicherkompartiment für Lokalanästhetika dient. Ferner ist zu bedenken, dass das Nervensystem des älteren Menschen sensibler auf Lokalanästhetika reagieren könnte (Tonner und Bandemer 2011). Die Möglichkeit einer Intoxikation bei bereits geringerer Dosis ist daher denkbar. Eine generelle Dosisreduktion im Alter ist demnach bedenkenswert.

2004 befasste sich Rosenberg, einer der Co-Autoren der S1-Leitlinie, mit dem Thema Maximaldosierungen von Lokalanästhetika. Seine Schlussfolgerung war, dass keine der Empfehlungen evidenzbasiert sei und somit keine Aussage über eine genaue Maximaldosierung im Alter möglich wäre (Rosenberg et al. 2004).

5.1 Diskussion der Therapieoptionen

In Übereinstimmung mit den unterschiedlichen Fachinformationen zu verschiedenen Lipidemulsionen ist deren Anwendungsgebiet die parenterale Ernährung. Die Lokalanästhetika-Intoxikation ist nicht als Anwendungsgebiet in der Gebrauchsanweisung benannt und ist somit ein off-label Gebrauch (vgl. 2.4.1 Lipidemulsion).

Die Lipidbehandlung ist bei gegebener Indikation Bestandteil des Advanced Life Support des ERC. Eines der Kompetenzziele ist darauf ausgerichtet, die Gefahren der Lokalanästhetika-Intoxikation zu erkennen, Maßnahmen der Therapie zu ergreifen und anzuwenden (Abbas et al. 2015).

Levine et al. berichten 2014 in *Toxicology Investigation* von aufgetretenen Komplikationen durch die Lipidtherapie, in Übereinstimmung mit Karcioğlu (vgl. 2.4.1 Lipidemulsion). Die beschriebenen Intoxikationen waren nach parenteraler Ernährung, Intoxikation mit Antidepressiva und Calciumantagonisten aufgetreten. Von einem Lipasenanstieg gefolgt von einer Pankreatitis nach Bupivacain-Intoxikation wurde in einem der Fälle berichtet. Die kontinuierliche Lipidtherapie betrug über drei Stunden 0,25ml/kg KG/min. Fraglich ist, ob die aufgetretenen Komplikationen auf die Dauer der Lipidbehandlung zurückzuführen war (Levine et al. 2014). In den aufgeführten Fallberichten fand kein zeitliches „Follow-up“ statt, das Rückschlüsse der Lipidbehandlung zuließe (vgl. 4.3.2 Fallberichte). Möglicherweise ist hier ein Publikations-Bias abzuleiten.

2009 verglichen Mazoit et al. die relative Bindungskapazität von Intralipid®, das ausschließlich aus LCT besteht und Medialipid®, das zu gleichen Anteilen LCT und MCT enthält, gegenüber Bupivacain, Levobupivacain und Ropivacain. Dabei zeigte Intralipid® eine 2,5-fach höhere Pufferung als Medialipid®. Dies ist nach Ansicht der Autoren auf den ausschließlichen Inhalt von langkettigen Fettsäuren zurückzuführen (Mazoit et al. 2009). Unter Bezug auf diese Studie gibt es keine spezielle Empfehlung einer Fettlösung durch eine der Fachgesellschaften (vgl. 4.4 Leitlinien).

2009 wiesen Zausig et al. in ihrer tierexperimentellen Untersuchung an isolierten Rattenherzen eine ausbleibende Wirkung einer Lipidemulsion bei LAST durch Mepivacain oder Ropivacain nach (Zausig et al. 2009). Die Wirkung der Fettemulsion ist von der Lipophilie des Lokalanästhetikums abhängig (Tonner und Bandemer 2011)

und in der Veröffentlichung von Zausig et al. für Mepivacain zutreffend. Dem gegenüber steht beispielsweise die in einem Fallbericht erfolgreich beschriebene Therapie von Litz et al., in dem es zu einem Absinken der Mepivacain-Plasmakonzentration durch die Lipidgabe gekommen war (Litz et al. 2008) (vgl. 4.3.2 Fallberichte).

Ropivacain ist ein reines S-Enantiomer des Bupivacain und besitzt demnach eine vergleichbare Lipophilie wie Bupivacain (vgl. 2.2.5.5 Ropivacain), doch zeigt die Publikation von Zausig et al. keine Wirkung der Lipidtherapie bei Ropivacain. Demnach existiert nicht ein Wirkmechanismus der Lipidtherapie, sondern das Zusammenspiel der verschiedenen Hypothesen (vgl. 2.4.2 Hypothesen zur Lipidtherapie).

Ziel der Lipidtherapie ist die Reduktion der Lokalanästhetikum-Plasmakonzentration, um dessen vasodilatatorische Wirkung zu verringern (Zink und Graf 2003). Eine zeitliche Verkürzung bis zum Auftreten eines ROSC ist nach Lokalanästhetika-Intoxikation dadurch jedoch nicht zu erwarten (Zausig et al. 2009) (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen). Demnach ist die leitliniengerechte kardiopulmonale Reanimation weiter von zentraler Bedeutung (vgl. 4.4 Leitlinien). In Fallberichten und tierexperimentellen Untersuchungen wurde durch die Lipidgabe eine raschere Stabilisierung der Patienten nach einem ROSC beschrieben, daher ist sie bei einer Lokalanästhetika-Intoxikation Bestandteil des Advanced Life Support des ERC geworden (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen und 4.3.2 Fallberichte).

5.2 Diskussion der tierexperimentellen Untersuchungen

In der ersten tierexperimentellen Untersuchung verglichen Weinberg et al. 1998 die Wirkung einer Lipidemulsion mit NaCl 0,9%. Die Wirkung der Fettemulsion wird dabei auf die Lipophilie der unterschiedlichen Lokalanästhetika zurückgeführt. In der ersten Untersuchung erhielten die Tiere drei verschiedene Konzentrationen von Fettlösungen vor der toxischen Bupivacaindosis. Im ersten Versuchsteil wiesen die Autoren nach, dass bei einer konzentrierteren Lipidinfusion eine höhere Bupivacaindosis möglich war. Im zweiten Versuchsteil schloss sich dem Bolus der 30% Fettlösung eine kontinuierliche Gabe über zwei Minuten an. Beides erfolgte nach der Lokalanästhetikaverabreichung. Wie bereits im ersten Versuchsabschnitt war die letale Dosis des Lokalanästhetikums bei den mit Lipidemulsion behandelten Ratten im Vergleich zur Placebogruppe höher. Mit diesem Experiment begründen die Autoren die „lipid sink“ Theorie (Weinberg et al. 1998) (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen).

Aumeier et al. verabreichen in ihrer Studie die Lipidemulsion bereits vor dem mit Toxizität einhergehenden Lokalanästhetikum. Statistisch signifikant wurde auf diese Weise die Zeit bis zum Eintreten einer Asystolie verlängert. Die Erholungszeit nach der Intoxikation war sowohl bei Bupivacain als auch Mepivacain nicht signifikant reduziert. Die Autoren begründen mit ihrer Erkenntnis die „lipid sink“ Theorie und deren Abhängigkeit von der Lipophilie eines Lokalanästhetikums (Aumeier et al. 2014).

Die Dosisfindung der Lipidlösung beschäftigt die Arbeitsgruppe um Hiller et al. Die Tiere, welche die höchste Dosierung von 80ml/kg Intralipid® 20% injiziert bekamen, starben innerhalb von vier und 24 Stunden. Als Grund nehmen die Autoren ein zu großes Volumen im Verhältnis zum Blutvolumen der Tiere an. Die Untersuchung ergab eine LD₅₀ von 67.7ml/kg +/- 10.7 ml/kg KG: dies ist ein weitaus höheres Volumen als die in den Leitlinien für Menschen empfohlene Dosis von 1,5ml/kg KG (Hiller et al. 2010).

Liu et al. zeigten unter anderem die Relevanz einer frühen und hohen Konzentration an verabreichter Fettemulsion. Damit ergab sich eine deutlich bessere Protektion sensibler Organe wie Herz und Gehirn bei gesteigerter Bupivacainkonzentrationen. Das Augenmerk lag hier bei der Bolusgabe und dem Applikationsort. Ein Nachweis konnte jedoch nicht mit exakten Messwerten wie Blutgasanalyse und myokardialer Biopsie belegt werden, um den Versuch nicht durch Probenahmen vor allem am My-

okard zu gefährden. Daraus ergaben sich keine genauen Werte während der Wiederbelebungsphase. Die wenigen erhobenen Parameter aus Blutgasanalyse und Myokardbiopsie am Ende in den Gruppen mit zentraler Verabreichung und peripherer Bolusgabe lassen jedoch bedingt Rückschlüsse bezüglich der Werte zu Beginn der Therapie zu (Liu et al. 2019).

Weinberg et al. verglichen 2008 die Wirksamkeit einer Fettemulsion nach LAST mit Adrenalin und NaCl 0,9%. Es fand sich eine bessere Wirkung der Lipidlösung gegenüber Adrenalin und Placebo (Weinberg et al. 2008). Drei Jahre später veröffentlichten Mauch et al. eine bessere Wirksamkeit von Adrenalin gegenüber Intralipid® (Mauch et al. 2011b). Als Zeitpunkt der Intralipid® Applikation war die Verringerung des MAP um 50%, nach Bupivacain-Infusion (1mg/kg KG/min) und nicht wie in der Untersuchung von Weinberg et al. ein Herz-Kreislaufstillstand bestimmt worden. Zudem erhielten die Ratten von Weinberg et al. einen Bupivacain-Bolus von 20mg/kg KG über 20s (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen). Durch das schnelle Anfluten ist eine höhere freie Lokalanästhetikum-Plasmakonzentration denkbar, die für die toxischen Eigenschaften verantwortlich sind und Angriffspunkt der Lipidtherapie darstellen könnten (vgl. 2.4.2 Hypothesen zur Lipidtherapie).

In einer dritten Studie verglichen Hiller et al. ebenfalls die beiden Substanzen. Dabei wurde Intralipid® als einzelne Substanz und in Kombination mit Adrenalin in verschiedenen Konzentrationen untersucht. In den beiden Kombinationsgruppen mit niedrigen Adrenalinkonzentrationen (1 und 2,5µg/kg KG) trat der ROSC früher als in den Kontrollgruppen und Adrenalin-Gruppen mit hoher Dosis (10 und 25µg/kg KG) ein (Hiller et al. 2009).

In Kombination mit einer Lipidtherapie konnte ein Hyperlaktatämie und metabolische Azidose in Ratten nachgewiesen werden (Ok et al. 2018). Die Anwendung von Adrenalin bzw. in Verbindung mit einer Lipidemulsion, führte bei de Queiroz Siqueira et al. zu einem gesteigerten Auftreten von Arrhythmien nach einem ROSC verglichen mit der alleinigen Lipidtherapie (de Queiroz Siqueira et al. 2014).

In den ERC-Reanimationsrichtlinien wird Adrenalin in einer Dosierung von 100µg bolusweise verabreicht. Im Zusammenspiel der genannten Beobachtungen und in Verbindung mit einem ebenfalls tierexperimentellen Nachweis eines früher eingetretenen ROSC, ist möglicherweise die Reduktion der Adrenalindosis in der amerikanischen Leitlinie einer Lokalanästhetika-Intoxikation begründet (vgl. 4.4 Leitlinien).

Die unterschiedlichen Studienprotokolle der tierexperimentellen Untersuchungen lassen auf Grund uneinheitlicher Parameter den direkten Vergleich nicht zu. In den verwendeten Publikationen ist Bupivacain das am häufigsten untersuchte Lokalanästhetikum (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen). De Queiroz Siqueira et al. setzten dem gegenüber Levobupivacain als Referenzsubstanz ein (de Queiroz Siqueira et al. 2014). Auch die Konzentrationen und Dosis des angewandten Lokalanästhetikums differierten stark. Bupivacain wurde in Konzentrationen zwischen 0,125% (Mauch et al. 2011a) und 0,75% (Weinberg et al. 1998) und Laufraten zwischen 1mg/kg KG (Mauch et al. 2011b) und 20mg/kg KG (Hiller et al. 2009) infundiert. Bei Adrenalin wurden Konzentrationen von 1 (Hiller et al. 2009) bis 30 µg/kg KG (Weinberg et al. 2008) verabreicht. Der Applikationszeitpunkt der Lipidtherapie variierte vor und nach Lokalanästhetikumgabe: zum Beispiel untersuchten Aumeier et al. die Wirkung vor der Gabe des Lokalanästhetikums (Aumeier et al. 2014).

Die injizierten Lipidemulsionen unterschieden sich in Konzentrationen von 20% (Weinberg et al. 2003) und 30% (Fettiplace et al. 2014), Dosierung (1,5 - 5ml/kg KG (Karcioğlu et al. 2014) oder (Weinberg et al. 2008) und ob Einmalgabe (Mauch et al. 2011b) und/oder mit einer kontinuierlichen Infusion (Hiller et al. 2009). Die Beschaffenheit der verschiedenen Lipidemulsionen unterscheidet sich in ihrer Zusammensetzung (vgl. 2.4.1 Lipidemulsion). An unterschiedlichen Spezies fanden Untersuchungen statt. (vgl. Ratten (Liu et al. 2019), Ferkel (de Queiroz Siqueira et al. 2014) und Hunde (Weinberg et al. 2003). Thoraxkompressionen wurden bis auf in der Publikation von Mauch et al. (Mauch et al. 2011a) durchgeführt.

Die rasche Verfügbarkeit einer Lipidemulsion an deutschen Kliniken lag nach Rosenthal et al. innerhalb von fünf Minuten bei 30% (Rosenthal et al. 2016). Die frühe Erreichbarkeit und Verabreichung einer Fettemulsion sind von wesentlicher Bedeutung (Liu et al. 2019). Propofol als Hypnotikum wird zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie und zur Narkoseaufrechterhaltung in Form einer TIVA eingesetzt. Daraus resultiert eine hohe Relevanz und die ubiquitäre Verfügbarkeit des Pharmakon in der Anästhesie (Bayer und Hornuß 2012). Mauch et al. beschäftigten sich mit der Hypothese, ob Propofol in einer üblichen Dosierung zusätzlichen Schutz vor Bupivacain-induzierter Kardiotoxizität aufweist. In der tierexperimentellen Untersuchung konnte die therapeutische Sicherheit einer akzidentiellen intravasalen Bupivacain-Injektion nicht erhöht werden (Mauch et al. 2011a).

5.3 Diskussion der klinischen Studien und Fragebogenerhebungen

Nach Durchsicht der aufgetretenen Symptome in den Fallberichten (vgl. Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte), wird in 13 von 23 Fällen ein Krampfanfall als neurologisches Symptom geschildert. Es ist damit das am Häufigsten genannte Symptom, gefolgt von EKG-Veränderungen. Metallischer Geschmack stellt laut Literatur ein klassisches Früh-symptom einer LAST dar (vgl.

Tabelle 5 Stadien der zentralvenösen Toxizität, Modifiziert nach (Zink und Graf 2003), welches dennoch lediglich in einem der Fallberichte als solches beschrieben ist. Häufiger findet die periorale Taubheit Erwähnung (vgl. 4.3.2 Fallberichte). Im Vergleich treten bei experimentellen Untersuchungen visuelle und akustische Störungen (Knudsen et al. 1997) sowie Sprachstörungen und Schwindel (Dureau et al. 2016) als erste Symptome auf (vgl. 4.1 Fragebogenerhebungen).

Wie im Ergebnisteil beschreiben (vgl. 4 Ergebnisse) ergab die Suche nach Fällen von LAST lediglich einen Fallbericht, in dem ein neuroaxiales Verfahren Anwendung fand. Ein weiterer Bericht beschreibt die Kombination beider Behandlungen, die übrigen Schilderungen berichten von alleiniger peripherer Regionalanästhesie. Die unterschiedliche Inzidenz einer Lokalanästhetika-Intoxikation bei peripheren Verfahren mit 0,18% (Neal et al. 2018), im Vergleich zu 0,04% (Dun-Chi Lin et al. 2017) bei rückenmarknahen Verfahren bestätigt dies. Trotz Kombination zweier Lokalanästhetika unter Zuhilfenahme der Sonographie und Einhaltung der Maximaldosierungen bildeten sich systemisch-toxische Wirkungen aus (McCutchen und Gerancher 2008) (vgl. Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte).

Lokalanästhetika-Intoxikationen treten nicht nur bei hohen Lokalanästhetikum-Dosen auf. Dies zeigten Weber et al. in einem Fallbericht. Eine 22-jährige gesunde Patientin entwickelte kurz nach Injektion von insgesamt 120mg Lidocain 2% in die nasale Submukosa einen Herz-Kreislaufstillstand (Weber et al. 2019). Eine Maximaldosis von 200mg wird von den Herstellern angegeben (vgl. Tabelle 2 Empfohlene Höchstdosis für Lokalanästhetika (Rosenberg et al. 2004). Im Fallbericht kam es trotz Einhaltung der Maximaldosierung und Adrelininzusatz zu einer systemischen Intoxikation.

Der Symptombeginn variiert in den verwendeten Fallberichten zwischen sofort nach Applikation des Lokalanästhetikums bis zu 40 Minuten nach Verabreichung. Mizutani

et al. beschreiben eine Latenzzeit von 1,5 Stunden (Mizutani et al. 2011) (vgl. Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte). Durch einen schnellen Anstieg der Lokalanästhetikum-Plasmakonzentration kommt es zu einer frühen Ausbildung kardiovaskulärer Symptome. Mit zunehmender Latenzzeit überwiegen meist zentralvenöse Symptome (vgl. 2.3.2 Klinische Symptome systemischer Lokalanästhetika-Toxizität).

Die Bestimmung der Plasmakonzentration des applizierten Lokalanästhetikums ist in vereinzelt Fallberichten vor und nach Lipidgabe beschrieben. Es zeigt sich, dass die Verabreichung von Lipidemulsion zu einer deutlich geringeren Plasmakonzentration des Lokalanästhetikums führt, womit der Erfolg der Reduktion des ungebundenen Anteils deutlich wird (vgl. 4.3.2 Fallberichte).

Die beobachtete verzögerte Erholung nach einem Herz-Kreislaufstillstand durch Intoxikation mit Mepivacain und Bupivacain begründen Warren et al. damit, keinen Initialbolus, sondern lediglich eine kontinuierliche Gabe von 250ml Lipidemulsion 20% appliziert zu haben (Warren et al. 2008).

Im Vergleich dazu erhielt die Patientin bei Weber et al. verspätet die Fettlösung, da die Arbeitshypothese Lokalanästhetika-Intoxikation erst protrahiert gestellt wurde. Die Patientin bekam allerdings wie in der Leitlinie vorgesehen einen Initialbolus. Vier Minuten darauf kam es zwar zum ROSC, jedoch erst 26 Minuten nach CPR-Beginn (Weber et al. 2019).

Calenda und Dinescu berichten über einen erneut aufgetretenen Krampfanfall nach Infusion eines 250ml Intralipid® 20% Bolus. Sie stellen mehrere Hypothesen zur Begründung auf: die verabreichte Dosis an Fettlösung stellte sich als insuffizient heraus, die Menge war nicht ausreichend, um die Konzentration im Blut zu reduzieren und die Lipidgabe erfolgte nach 15 Minuten zu spät (Calenda und Dinescu 2009).

In einer weiterführenden Studie beschäftigten sich Mauch et al. mit der Fragestellung, inwiefern eine Propofolanästhesie die Sicherheit bei akzidentieller i.v. Bupivacaingabe erhöht (Mauch et al. 2011a). Aufgrund des niedrigeren Fettanteils von Propofol, im Vergleich zur empfohlenen 20% Fettlösung und der negativen myokardialen Wirkung ist es nicht für den Einsatz einer Lokalanästhetika-Intoxikation geeignet (Leskiw und Weinberg 2009).

Bereits vor Veröffentlichung der ersten Leitlinie 2007 wurde in den aufgeführten Fallberichten, meist zu Beginn der Therapie ein leitliniengerechter Initialbolus von 100ml

bzw. 1,5ml/kg KG der Fettemulsion, verabreicht (vgl. 4.4 Leitlinien). Die anschließende kontinuierliche Zufuhr der Lipidemulsion variiert jedoch beträchtlich zwischen der empfohlenen Dosis (0,25ml/kg KG/min) und den verabreichten 500ml (vgl. Tabelle 8 Übersicht der Fallberichte).

Hinsichtlich jeglicher Art von Anästhesie während einer Schwangerschaft, ist auf die physiologische Anpassung des Körpers einer Schwangeren zu achten. Im Vergleich zu nicht schwangeren Patienten, gibt es einige Besonderheiten zu beachten. Beispielsweise liegt eine verminderte Proteinbindung von Lokalanästhetika vor. Die freie (toxische) Lokalanästhetikum-Konzentration nimmt dadurch zu (Dun-Chi Lin et al. 2017). Infolge der Vasodilatation des epiduralen Venenplexus kann dies zu einer schnelleren Aufnahme von Lokalanästhetika führen. Damit ist eine Intoxikation mit Lokalanästhetika noch schneller möglich und verdient somit besondere Beachtung gerade in der Geburtshilfe (Bern und Weinberg 2011).

Rosenthal et al. weisen in ihrer Fragebogenerhebung die Vorhaltung einer Fettemulsion in deutschen Kliniken nach. Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab es lediglich eine Handlungsempfehlung der DGAI. Ein Drittel der Kliniken, die an der Studie teilnahmen, waren damit ausgestattet, und rund die Hälfte besaß eine eigene SOP dazu. Ein Beispiel einer exemplarischen SOP ist im Anhang aufgeführt (vgl. Anhang SOP Lokalanästhetika-Intoxikation). Seit Veröffentlichung der aktuellen Leitlinie bleibt zu hoffen, dass die Lipidtherapie zur Lokalanästhetika-Intoxikation in weiteren Kliniken etabliert worden ist (vgl. 4.4 Leitlinien).

5.4 Diskussion Leitlinien

Der 2009 erschienenen Handlungsempfehlung der DGAI liegen die tierexperimentellen Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Weinberg et al. zugrunde, deren Ziel die Therapie und Dosisfindung im Tierexperiment war (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen). In ihrer Empfehlung weist die Fachgesellschaft darauf hin, dass der genaue Wirkmechanismus der Fettemulsion nicht abschließend erforscht ist und deshalb die Reanimationsmaßnahmen essentieller Bestandteil der Therapie sind. „Für die weitere möglicherweise spezifische Behandlung kann eine Lipidgabe erwogen werden.“ (Volk et al. 2009). Es wird auf die Vorteile der Lipidbehandlung hingewiesen.

Die Handlungsempfehlung ist 2020 durch eine neue S1-Leitlinie abgelöst worden; sie hat an Umfang zugenommen, insbesondere ist die Prävention stärker mitberücksichtigt. Im Vergleich zu ihrer Vorversion verweist sie nicht mehr ausschließlich auf die tierexperimentelle Untersuchungen, sondern es sind aktuelle Studien und Fallberichte miteinbezogen worden (Wiesmann et al. 2020).

Sowohl die britische als auch die amerikanische Leitlinie bestehen aus einem Algorithmus. In der amerikanischen Fassung ist zudem die Risikominimierung mitaufgenommen. Vergleichend dazu stellt die deutsche Fassung einen Fließtext dar, der nicht nur für die unmittelbare Lokalanästhetika-Intoxikation geeignet ist. Genannt sind beispielsweise Vor- und Nachteile einer Lipidbehandlung. Zu bemängeln ist allerdings, dass sich für die akute Therapie der Algorithmus auf der letzten Seite befindet. Ein Inhaltsverzeichnis, um effektiver nachschlagen zu können, fehlt vollständig (vgl. 4.4 Leitlinien).

Die Leitlinie der USA unterscheidet lediglich zwei Kategorien, abhängig vom Körpergewicht. Zudem wird darauf hingewiesen, dass ein exaktes Volumen und Flussrate nicht wesentlich sind. Entgegen der aktuellen ERC-Reanimationsrichtlinie finden sich der Verzicht auf Vasopressin, Betablocker, Calciumantagonisten als auch große Mengen Propofol wieder, sowie die Reduktion der Adrenalinosis auf $< 1\mu\text{g/kg KG}$. Eine Erläuterung dieser Maßnahmen ist nicht begründet und daher nicht in das deutsche Kompendium übernommen worden (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine 2017).

Die aktuelle Version der DGAI und der AAGBI lehnt sich im Wesentlichen an die Empfehlung der ASRA an. Bei ausbleibendem Erfolg des Initialbolus von 100ml Fettemulsion 20% ist ein zusätzlicher Bolus zu verabreichen. Anschließend erfolgt eine kontinuierliche Gabe von 200 - 250ml über 15 - 20 Minuten. Übereinstimmung der aufgeführten Leitlinien herrscht hinsichtlich der Maximaldosis von 12ml/kg KG Lipidemulsion und als Ultima Ratio der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (vgl. 4.4 Leitlinien).

Liu et al. untersuchten unter anderem, inwieweit der Applikationsort von Bedeutung ist. Ein Teil der Ratten erhält die Fettemulsion zentral über die V. jugularis und der andere Teil der Tiere über die Schwanzvene (Liu et al. 2019).

Ein expliziter Applikationsort zur Verabreichung der Lipidemulsion ist in der DGAI-Leitlinie nicht benannt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, die Fettlösung mittels großvolumiger Spritzen (50ml) zu verabreichen, da über die Schwerkraft einer Tropf-infusion der empfohlene Bolus nicht in der vorgegebenen Zeit von zwei bis drei Minuten infundiert werden kann (Wiesmann et al. 2020) (vgl. 4.4 Leitlinien). Widersprüchlich in Anbetracht dessen ist die Herstellerangabe zur maximalen Infusionsgeschwindigkeit (vgl. 2.4.1 Lipidemulsion).

Der genaue Zeitpunkt für das Einleiten einer Lipidtherapie bleibt fraglich (Toledo 2011). Die englischsprachigen Leitlinien beinhalten keine konkrete Zeitangabe über die Applikation der Fettinfusion, genauso wenig wie die deutsche Leitlinie. Diese benennt jedoch „schwere kardiale Symptome“ als einen Indikator zum Start der Lipidinjektion/-infusion (Wiesmann et al. 2020) (vgl. 4.4 Leitlinien).

Die Wirksamkeit einer Leitlinie wird durch die Befragung von Picard et al. deutlich. 12/66 Kliniken gaben die Vorhaltung einer Fettemulsion, vor Publikation der britischen Leitlinie 2007, an. Nach Veröffentlichung war es zu einem beträchtlichen Anstieg mit 86% (51/59) gekommen (Picard et al. 2009). In Deutschland hatten 338/509 Kliniken die Lipidtherapie etabliert, 39% (196/509 Kliniken) aufgrund der Handlungsempfehlung der DGAI 2009 (Rosenthal et al. 2016). Obwohl es in China keine eigene Leitlinie über die Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation gab, implementierten 8/36 Kliniken auf Grundlage der amerikanischen und britischen Leitlinie die Lipidtherapie (Xu et al. 2016).

Die Empfehlung zur i.v. Lidocain-Injektion von Foo et al. ist im Stil einer Leitlinie in *Anaesthesia*, der offiziellen Fachzeitschrift der AAGBI publiziert worden, bisher jedoch nicht als Leitlinie in der Rubrik Guidelines hinterlegt. Die i.v. Lidocain-Injektion wird weltweit als gängige Praxis beschrieben und die gefürchtete i.v. Applikation eines Lokalanästhetikums wird dabei billigend in Kauf genommen (Foo et al. 2021).

In der Kardiologie entspricht die Dosierung zur Therapie ventrikulärer Herzrhythmusstörungen der Anwendung zur i.v. Analgesie, allerdings über einen kürzeren Zeitraum von 2 - 3min. Die Dauerinfusion wird mit 30µg/kg KG/min (1,8mg/kg KG/h für maximal 24 - 30h) angegeben (Herminghaus et al. 2011). Nach Rosenberg et al. sollte die Lidocain-Höchstdosierung bei Anwendung als Lokalanästhetikum von 3 - 4mg/kg KG (maximal 200 - 300mg) nicht überschritten werden (Rosenberg et al. 2004). Hierdurch werden Plasmakonzentrationen von 3 - 5µg/ml erreicht. Toxische Erscheinungen treten durch überschreiten systemspezifischer Konzentrationen ab einem Lidocain-Plasmaspiegel von 5µg/ml auf. Meist werden sie jedoch bei Plasmakonzentrationen von > 10µg/ml beobachtet (Becker und Reed 2012). Die therapeutische Dosis von Lidocain i.v. liegt zwischen 0,58 - 5 µg/ml (Foo et al. 2021) und damit gering unterhalb der toxischen Plasmakonzentration.

Zur Infiltrationsanästhesie erhielt eine ASA I Patientin in die nasale Submukosa 120mg Lidocain und 90µg Adrenalin appliziert (Weber et al. 2019) (vgl. 4.3.2 Fallberichte). Eine Möglichkeit des aufgetretenen Herz-Kreislaufstillstandes könnte ein zu rascher Anstieg der Lidocain-Plasmakonzentration sein. Aufgrund der beschriebenen Dosierung im Fallbericht von Weber et al. bleibt fraglich, ob die von Foo et al. definierte stündliche Maximaldosis von 120mg angemessen erscheint.

5.5 Schlussfolgerung

Die größte Aussagekraft zur Wirkung von Fettemulsionen bei LAST besäße eine doppelt verblindete, kontrollierte, randomisierte Humanuntersuchung. Dies ist unter ethischen Gesichtspunkten am Menschen nicht vertretbar. Selbst ein nicht in seiner Gesamtheit verstandener Wirkmechanismus rechtfertigt den Ausschluss einer klinisch etablierten Therapie bei einer vitalen Bedrohung nicht. Daher sind die tierexperimentellen Untersuchungen und die Publikationen von Fallberichten von erheblicher Bedeutung für die Praxis der LAST-Therapie.

Bislang sind eine Vielzahl von Fallberichten publiziert, in denen die Therapie mit einer Lipidemulsion beschrieben ist. Sie zeigt in Verbindung mit kardiopulmonaler Reanimation, bei Herz-Kreislaufstillstand, Wirkung. Berichte über Komplikationen einer Lipidtherapie liegen bislang nicht vor. Neben der Lokalanästhetika-Intoxikation wird die Lipidtherapie bei anderen Intoxikationen mit lipophilen Substanzen, wie beispielsweise Amitriptylin oder Calciumantagonisten eingesetzt. Die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit sind allerdings historische und aktuelle Aspekte bei der Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation.

Ein Fallbericht zu einem letalen Ausgang bei Einsatz der Lipidtherapie konnte mit der genannten Suchmethode nicht gefunden werden (vgl. 3 Material und Methoden). Möglicherweise liegt hier ein Publikations-Bias vor.

Anlässlich der niedrigen Inzidenz (vgl. 2.3.1 Inzidenz) der Lokalanästhetika-Intoxikationen ist eine generelle, prophylaktische Lipidgabe vor Regionalanästhesie nicht begründet. Die Lokalanästhetika-Intoxikation lässt sich im Tierversuch dadurch nicht verhindern, lediglich ein Herz-Kreislaufstillstand tritt erst protrahiert auf (vgl. 4.2 Tierexperimentelle Untersuchungen).

Trotz der niedrigen Inzidenz einer LAST steht die Prävention im Vordergrund. Die Fallberichte zeigen, dass es nicht allein die Einhaltung der Maximaldosis ist, die eine Lokalanästhetika-Intoxikation verhindert (vgl. 4.3.2 Fallberichte). Durch das Zusammenspiel aller Maßnahmen wie Monitorüberwachung der Vitalfunktionen, sonographiegesteuerte Punktion, Neurostimulation, Aspiration vor jeder Injektion, Beachtung der Höchstdosierungen, Lipidemulsion in unmittelbarer Nähe und das Wissen der

Mitarbeiter über deren Aufbewahrungsort soll höchstmögliche Patientensicherheit generiert werden (vgl. 2.5 Prävention der Lokalanästhetika-Intoxikation).

6 Zusammenfassung

Die Lokalanästhetika-Intoxikation ist eine seltene, jedoch gefürchtete Komplikation unterschiedlicher Regionalanästhesieverfahren. Ein rascher Anstieg des Lokalanästhetikums im Blut führt aufgrund der freien Plasmakonzentration zu kardialen und neurologischen Symptomen bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden historische und aktuelle Aspekte der Lokalanästhetika-Intoxikation betrachtet. Auf der Suche nach einem „Antidot“ stellte sich eine Lipidemulsion als brauchbar heraus. Tierexperimentelle Studien belegen deren Wirksamkeit, insbesondere bei Bupivacain, welches in den meisten Studien als Referenz Lokalanästhetikum verwendet worden ist.

Klinische Studien, insbesondere randomisiert, doppelblinde Untersuchungen, die eine höhere Aussagekraft über die Wirksamkeit einer Fettinfusion ermöglichen, sind aus ethischen Gesichtspunkten beim Menschen nicht realisierbar. Hieraus leitet sich die Relevanz der im Tierexperiment durchgeführten und in Fallberichten bestätigten Anwendung einer Lipidemulsion ab. Gleichwohl ist ein exakter Wirkmechanismus nicht abschließend geklärt.

Die Prävention, trotz der niedrigen Inzidenz von LAST, steht daher im Vordergrund. Monitorüberwachung der Vitalparameter, Aspiration vor jeder Applikation eines Lokalanästhetikums und die sonographiegesteuerte Anlage einer Regionalanästhesie konnten die Inzidenz weiter senken.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist keine andere Therapie der Lokalanästhetika-Intoxikation als die Applikation einer Lipidemulsion bekannt aufgrund dessen existieren Leitlinien der Fachgesellschaften, die diese Therapieform propagieren. Gleichwohl können neue Erkenntnisse zur Anpassung der Empfehlungen führen.

Literaturverzeichnis

- ABBAS, G., LOTT, C. & SHAMMET, S. 2015. Perioperativer Kreislaufstillstand. In: EXEL, W. (ed.) *Advanced Life Support Instruktoren-Handbuch*. Belgien: European Resuscitation Council
- AHRENS, J. & LEFFLER, A. 2014. Update zu Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika. *Anaesthesist*, 63, 376-386.
- AMERICAN SOCIETY OF REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MEDICINE 2017. Checklist for treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). [Internet] letztes update 03.04.2020, URL <https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/2023/local-anesthetic-systemic-toxicity>.
- AUMEIER, C., KASDORF, B., GRUBER, M., BUSSE, H., WIESE, C. H., ZINK, W., GRAF, B. M. & ZAUSIG, Y. A. 2014. Lipid emulsion pretreatment has different effects on mepivacaine and bupivacaine cardiac toxicity in an isolated rat heart model. *Br J Anaesth*, 112, 735-741.
- AUROY, Y., NARCHI, P., MESSIAH, A., LITT, L., ROUVIER, B. & SAMII, K. 1997. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*, 87, 479-486.
- AVELINE, C., COGNET, F. & BONNET, F. 2010. Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine-ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and intralipid? *Eur J Anaesthesiol*, 27, 1070-1072.
- BARRINGTON, M. J. & KLUGER, R. 2013. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med*, 38, 289-299.
- BAXTER 2020. ClinOleic® 20 %. Rote Liste Service GmbH, [Internet] letztes update 21.02.2019, URL <https://www.rote-liste.de/suche/praep/15922-15920/ClinOleic%C15922%AE%12020%%15920%15920Emulsion%15920zur%15920Infusion%15920>.
- BAYER, A. & HORNUß, C. 2012. Hypnotika: Barbiturate, Propofol, Etomidat. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 191-202.
- BECKER, D. E. & REED, K. L. 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*, 59, 90-101; quiz 102-103.
- BERN, S., AKPA, B. S., KUO, I. & WEINBERG, G. 2011. Lipid resuscitation: a life-saving antidote for local anesthetic toxicity. *Curr Pharm Biotechnol*, 12, 313-319.
- BERN, S. & WEINBERG, G. 2011. Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24, 262-267.
- BISCOPING, J. & BACHMANN-MENNENGA, M. B. 2000. Lokalanästhetika: vom Ester zum Isomer. *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 35, 285-292.
- BURCH, M. S., MCALLISTER, R. K. & MEYER, T. A. 2011. Treatment of local-anesthetic toxicity with lipid emulsion therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 68, 125-129.
- CALDERON, A. L., DIOT, N., BENATIR, F., CHRISTIN, F., HAUTIN, E., TRUC, C., ALLAOUCHICHE, B. & BOSELLI, E. 2013. Immediate allergic cross-reactivity to levobupivacaine and ropivacaine. *Anaesthesia*, 68, 203-205.

- CALENDA, E. & DINESCU, S. A. 2009. Failure of lipid emulsion to reverse neurotoxicity after an ultrasound-guided axillary block with ropivacaine and mepivacaine. *J Anesth*, 23, 472-473.
- CASATI, A. & PUTZU, M. 2005. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 19, 247-268.
- CAVE, G., HARROP-GRIFFITHS, W., HARVEY, M., MEEK, T., PICARD, J., T., S. & WEINBERG, G. 2010. AAGBI Safety Guideline Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland, [Internet]. 12/2010 [zitiert am 23.11.2020] URL <https://anaesthetists.org/Home/Resources-publications/Guidelines/Management-of-severe-local-anaesthetic-toxicity>.
- CHARBONNEAU, H., MARCOU, T. A., MAZOIT, J. X., ZETLAOUI, P. J. & BENHAMOU, D. 2009. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med*, 34, 277-278.
- CIECHANOWICZ, S. & PATIL, V. 2012a. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiol Res Pract*, 2012, 131784.
- CIECHANOWICZ, S. J. & PATIL, V. K. 2012b. Intravenous lipid emulsion - rescued at LAST. *Br Dent J*, 212, 237-241.
- CLARKE, L. 1974. Dialysis of drugs in vitro. *Br J Clin Pharmacol*, 1, 442-445.
- COX, B., DURIEUX, M. E. & MARCUS, M. A. 2003. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 17, 111-136.
- CRAß, D., GERHEUSER, F. & SCHWEMMER, U. 2019. Periphere Regionalanästhesie: Distale Blockadetechniken. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 901-906.
- DANIEL, H. & WENZEL, U. 2007. Ernährung. In: LÖFFLER, G., PETRIDES, P. E. & HEINRICH, P. C. (eds.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 652-653.
- DE CLIVE-LOWE, S. G., DESMOND, J. & NORTH, J. 1958. Intravenous lignocaine anaesthesia. *Anaesthesia*, 13, 138-146.
- DE QUEIROZ SIQUEIRA, M., CHASSARD, D., MUSARD, H., HEILPORN, A., CEJKA, J. C., LEVENEUR, O., ALLAOUCHICHE, B. & RHONDALI, O. 2014. Resuscitation with lipid, epinephrine, or both in levobupivacaine-induced cardiac toxicity in newborn piglets. *Br J Anaesth*, 112, 729-734.
- DILLANE, D. & FINUCANE, B. T. 2010. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth*, 57, 368-380.
- DIX, S. K., ROSNER, G. F., NAYAR, M., HARRIS, J. J., GUGLIN, M. E., WINTERFIELD, J. R., XIONG, Z. & MUDGE, G. H., JR. 2011. Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med*, 39, 872-874.
- DRASNER, K. 2010. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med*, 35, 162-166.
- DULLENKOPF, A. & BORGEAT, A. 2003. Lokalanästhetika. Unterschiede und Gemeinsamkeiten der „-caine“. *Anaesthesist*, 52, 329-340.
- DUN-CHI LIN, J., SIVANESAN, E., HORLOCKER, T. T. & MISSAIR, A. 2017. Two for one: A case report of intravenous lipid emulsion to treat local anesthetic systemic toxicity in term pregnancy. *A Case Rep*, 8, 235-237.
- DUREAU, P., CHARBIT, B., NICOLAS, N., BENHAMOU, D. & MAZOIT, J. X. 2016. Effect of Itralipid on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*, 125, 474-483.

- ESPINET, A. J. & EMMERTON, M. T. 2009. The successful use of intralipid for treatment of local anesthetic-induced central nervous system toxicity: Some considerations for administration of intralipid in an emergency. *Clin J Pain*, 25, 808-809.
- FETTIPLACE, M. R., AKPA, B. S., RIPPER, R., ZIDER, B., LANG, J., RUBINSTEIN, I. & WEINBERG, G. 2014. Resuscitation with lipid emulsion: dose-dependent recovery from cardiac pharmacotoxicity requires a cardiostimulant effect. *Anesthesiology*, 120, 915-925.
- FETTIPLACE, M. R., LIS, K., RIPPER, R., KOWAL, K., PICHURKO, A., VITELLO, D., RUBINSTEIN, I., SCHWARTZ, D., AKPA, B. S. & WEINBERG, G. 2015. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release*, 198, 62-70.
- FOO, I., MACFARLANE, A. J. R., SRIVASTAVA, D., BHASKAR, A., BARKER, H., KNAGGS, R., EISEN, N. & SMITH, A. F. 2021. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*, 76, 238-250.
- FOXALL, G., MCCAHERN, R., LAMB, J., HARDMAN, J. G. & BEDFORTH, N. M. 2007. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*, 62, 516-518.
- GERHEUSER, F. & ROTH, A. 2007. Periduralanästhesie. *Anaesthesist*, 56, 499-526.
- GNAHO, A., EYRIEUX, S. & GENTILI, M. 2009. Cardiac arrest during an ultrasound-guided sciatic nerve block combined with nerve stimulation. *Reg Anesth Pain Med*, 34, 278.
- HARVEY, M., CAVE, G., CHANWAI, G. & NICHOLSON, T. 2011. Successful resuscitation from bupivacaine-induced cardiovascular collapse with intravenous lipid emulsion following femoral nerve block in an emergency department. *Emerg Med Australas*, 23, 209-214.
- HERMINGHAUS, A., WACHOWIAK, M., WILHELM, W., GOTTSCHALK, A., EGGERT, K. & GOTTSCHALK, A. 2011. Intravenös verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie. *Anaesthesist*, 60, 152-160.
- HILLER, D. B., DI GREGORIO, G., KELLY, K., RIPPER, R., EDELMAN, L., BOUMENDJEL, R., DRASNER, K. & WEINBERG, G. L. 2010. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med*, 35, 140-144.
- HILLER, D. B., GREGORIO, G. D., RIPPER, R., KELLY, K., MASSAD, M., EDELMAN, L., EDELMAN, G., FEINSTEIN, D. L. & WEINBERG, G. L. 2009. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology*, 111, 498-505.
- HOTH, M. & RETTIG, J. 2010. Grundlagen der Neurophysiologie. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: 22-54.
- KARCIOĞLU, M., TUZCU, K., SEFİL, F., DAVARCI, I., AYDIN, S., SARI, A., AYDOĞAN, A. & ÖZDEN, R. 2014. Efficacy of resuscitation with Intralipid in a levobupivacaine-induced cardiac arrest model. *Turk J Med Sci*, 44, 330-336.
- KARCIOĞLU, O. 2017. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Med J*, 38, 985-993.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2016. Arzneimitteltherapie im Kindesalter. In: KAROW, T. & LANG-ROTH, R. (eds.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* Köln: Thomas Karow Verlag, 1193-1195.
- KARSCHIN, A. & GREGER, R. 2005. Membranpotenzial. In: KLINKE, R., PAPE, H.-C. & SILBERNAGEL, S. (eds.) *Physiologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 67-78.

- KNUDSEN, K., BECKMAN SUURKÜLA, M., BLOMBERG, S., SJÖVALL, J. & EDVARDSSON, N. 1997. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*, 78, 507-514.
- KRETZ, F.-J., SCHÄFFER, J. & TERBOVEN, T. 2016. Narkosesysteme. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 65-68.
- KRIEGLSTEIN, J., MEFFERT, A. & NIEMEYER, D. H. 1974. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia*, 30, 924-926.
- LEFFLER, A. & SCHULZ-STÜBNER, S. 2019. Lokalanästhetika. In: ROSSAINT, R., WERNER, C. & ZWIßLER, B. (eds.) *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 403-416.
- LESKI, U. & WEINBERG, G. L. 2009. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol*, 22, 667-671.
- LEVINE, M., SKOLNIK, A. B., RUHA, A. M., BOSAK, A., MENKE, N. & PIZON, A. F. 2014. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol*, 10, 10-14.
- LIRK, P., HOLLMANN, M. W. & STRICHARTZ, G. 2018. The science of local anesthesia: basic research, clinical application, and future directions. *Anesth Analg*, 126, 1381-1392.
- LITONIUS, E., TARKKILA, P., NEUVONEN, P. J. & ROSENBERG, P. H. 2012. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia*, 67, 600-605.
- LITZ, R. J. 2003. Unbeabsichtigte Bupivacain-Injektion zur i.v.-Regionalanästhesie. *Anaesthesist*, 52, 84-86.
- LITZ, R. J., POPP, M., STEHR, S. N. & KOCH, T. 2006. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*, 61, 800-801.
- LITZ, R. J., ROESSEL, T., HELLER, A. R. & STEHR, S. N. 2008. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg*, 106, 1575-1577, table of contents.
- LIU, L., JIN, Z., CAI, X., XIA, Y., ZHANG, M., PAPADIMOS, T. J., XU, X. & SHI, K. 2019. Comparative regimens of lipid rescue from bupivacaine-induced asystole in a rat model. *Anesth Analg*, 128, 256-263.
- LUI, K. C. & CHOW, Y. F. 2010. Safe use of local anaesthetics: prevention and management of systemic toxicity. *Hong Kong Med J*, 16, 470-475.
- MARKOWITZ, S. & NEAL, J. M. 2009. Immediate lipid emulsion therapy in the successful treatment of bupivacaine systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 34, 276.
- MARWICK, P. C., LEVIN, A. I. & COETZEE, A. R. 2009. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*, 108, 1344-1346.
- MAUCH, J., KUTTER, A. P., MARTIN JURADO, O., SPIELMANN, N., FROTZLER, A., BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. & WEISS, M. 2011a. Bupivacaintoxizität und Propofolanästhesie Tierstudie zur intravasalen Bupivacaininjektion. *Anaesthesist*, 60, 814-818.
- MAUCH, J., MARTIN JURADO, O., SPIELMANN, N., BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. & WEISS, M. 2011b. Comparison of epinephrine vs lipid rescue to treat severe local anesthetic toxicity - an experimental study in piglets. *Paediatr Anaesth*, 21, 1103-1108.
- MAZOIT, J. X., LE GUEN, R., BELOEIL, H. & BENHAMOU, D. 2009. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*, 110, 380-386.

- MCCUTCHEN, T. & GERANCHER, J. C. 2008. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*, 33, 178-180.
- MCLURE, H. A. & RUBIN, A. P. 2005. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiologica*, 71, 59-74.
- MIZUTANI, K., ODA, Y. & SATO, H. 2011. Successful treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity by use of lipid emulsion: effect on total and unbound plasma fractions. *J Anesth*, 25, 442-445.
- NEAL, J. M., BARRINGTON, M. J., FETTIPLACE, M. R., GITMAN, M., MEMTSOUDIS, S. G., MORWALD, E. E., RUBIN, D. S. & WEINBERG, G. 2018. The third american society of regional anesthesia and pain medicine practice advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med*, 43, 113-123.
- NIEMANN, A. 1860. *Über eine neue organische Base in den Cocablättern: Inaug.-Diss. von Göttingen*, Druck d. Univers. Buchdr. von E. A. Huth, 17-18, 27-32.
- OELMANN, J. & MARKERT, B. 1997. Grundlagen der Allgemeinen Toxikologie. In: JÖRG OELMANN, B. M. (ed.) *Humantoxikologie, Eine Einführung für Apotheker, Ärzte, Natur- und Ingenieurwissenschaftler*. Stuttgart: Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft mbH, 9-12.
- OK, S. H., HONG, J. M., LEE, S. H. & SOHN, J. T. 2018. Lipid emulsion for treating local anesthetic aystemic toxicity. *Int J Med Sci*, 15, 713-722.
- OTT, K. 2010. Lipidlösungen zur Therapie der Lokalanästhetikaintoxikation. *Anaesthesist*, 59, 575-586.
- OZCAN, M. S. & WEINBERG, G. 2011. Update on the use of lipid emulsions in local anesthetic systemic toxicity: a focus on differential efficacy and lipid emulsion as part of advanced cardiac life support. *Int Anesthesiol Clin*, 49, 91-103.
- PETRIDES, P. E. 2007. Blut. In: LÖFFLER, G., PETRIDES, P. E. & HEINRICH, P. C. (eds.) *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, 969.
- PICARD, J., WARD, S. C., ZUMPE, R., MEEK, T., BARLOW, J. & HARROP-GRIFFITHS, W. 2009. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*, 64, 122-125.
- REHM, M. 2003. Toxikologie der Lokalanästhetika. Eine Erfolgsgeschichte mit bitterem (metallischem) Nachgeschmack. *Anaesthesist*, 52, 1101-1101.
- ROSENBERG, P., VEERING, B. & URMEY, W. 2004. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*, 29, 564-575.
- ROSENBERG, P. H. 2016. Current evidence is not in support of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60, 1029-1032.
- ROSENBLATT, M. A., ABEL, M., FISCHER, G. W., ITZKOVICH, C. J. & EISENKRAFT, J. B. 2006. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*, 105, 217-218.
- ROSENTHAL, G., WETSCH, W. A., NEUMANN, T., PADOSCH, S. A., BÖTTIGER, B. W. & MARCUS, H. E. 2016. Local anesthetic toxicity: Who is ready for lipid resuscitation? A survey of German Hospitals. *Anaesthesist*, 65, 267-273.
- RUETSCH, Y. A., BONI, T. & BORGEAT, A. 2001. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*, 1, 175-182.
- RUSSELL, R. L. & WESTFALL, B. A. 1962. Alleviation of barbiturate depression. *Anesth Analg*, 41, 582-585.
- SHIH, Y. H., CHEN, C. H., WANG, Y. M. & LIU, K. 2011. Successful reversal of bupivacaine and lidocaine-induced severe junctional bradycardia by lipid

- emulsion following infraclavicular brachial plexus block in a uremic patient. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 49, 72-74.
- SONSINO, D. H. & FISCHLER, M. 2009. Immediate intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of ropivacaine-induced cardiac arrest after infraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med*, 34, 276-277.
- STEINFELDT, T., SCHWEMMER, U., VOLK, T., NEUBURGER, M., WIESMANN, T., HELLER, A. R., VICENT, O., STANEK, A., FRANZ, M., WULF, H. & KESSLER, P. 2014. Nerve localization for peripheral regional anesthesia. *Anaesthesist*, 63, 597-602.
- TIERNEY, K. J., MURANO, T. & NATAL, B. 2016. Lidocaine-induced cardiac arrest in the emergency department: Effectiveness of lipid therapy. *J Emerg Med*, 50, 47-50.
- TOLEDO, P. 2011. The role of lipid emulsion during advanced cardiac life support for local anesthetic toxicity. *Int J Obstet Anesth*, 20, 60-63.
- TONNER, P. H. & BANDEMER, G. 2011. Spezielle Aspekte der anästhesiologischen Pharmakotherapie. In: TONNER, P. H. & HEIN, L. (eds.) *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 397-425.
- TSUCHIYA, H. 2017. Anesthetic agents of plant origin: a review of phytochemicals with anesthetic activity. *Molecules*, 22, 1369.
- TURNER-LAWRENCE, D. E. & KERNS, W. 2008. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J Med Toxicol*, 4, 109-114.
- VOLK, T., GRAF, B. M., GOGARTEN, W., KESSLER, P. & WULF, H. 2009. Empfehlungen zur Lipidbehandlung bei der Intoxikation mit Lokalanästhetika. *Anästh Intensivmed*, 50, 698-702.
- WARREN, J. A., THOMA, R. B., GEORGESCU, A. & SHAH, S. J. 2008. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*, 106, 1578-1580.
- WEBER, F., GUHA, R., WEINBERG, G., STEINBACH, F. & GITMAN, M. 2019. Prolonged pulseless electrical activity cardiac arrest after intranasal injection of lidocaine with epinephrine: a case report. *A A Pract*, 12, 438-440.
- WEINBERG, G., RIPPER, R., FEINSTEIN, D. L. & HOFFMAN, W. 2003. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 28, 198-202.
- WEINBERG, G. L. 2010. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med*, 35, 188-193.
- WEINBERG, G. L., DI GREGORIO, G., RIPPER, R., KELLY, K., MASSAD, M., EDELMAN, L., SCHWARTZ, D., SHAH, N., ZHENG, S. & FEINSTEIN, D. L. 2008. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*, 108, 907-913.
- WEINBERG, G. L., VADEBONCOUER, T., RAMARAJU, G. A., GARCIA-AMARO, M. F. & CWIK, M. J. 1998. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*, 88, 1071-1075.
- WEISS, E., JOLLY, C., DUMOULIN, J. L., MEFTAH, R. B., BLANIÉ, P., LALOË, P. A., TABARY, N., FISCHLER, M. & LE GUEN, M. 2014. Convulsions in 2 patients after bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for cesarean analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 39, 248-251.
- WHITESIDE, J. 2008. Reversal of local anaesthetic induced CNS toxicity with lipid emulsion. *Anaesthesia*, 63, 203-204.

- WIESMANN, T., SCHUBERT, A.-K., VOLK, T., KUBULUS, C., ZAUSIG, Y., GRAF, B. & STEINFELDT, T. 2020. S1- Leitlinie: Prävention & Therapie der systemischen Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST) Aktualisierte Handlungsempfehlung der DGAI. (AWMF-Registriernummer 001-044) *Anaesth Intensivmed*, 61, , 225-238.
- WILLIAMS, D. J. & WALKER, J. D. 2014. A nomogram for calculating the maximum dose of local anaesthetic. *Anaesthesia*, 69, 847-853.
- XU, M., JIN, S., LI, Z., XU, X., WANG, X., ZHANG, L., FENG, Z., YU, B., LIU, J. & GUO, X. 2016. Regional anesthesia and lipid resuscitation for local anesthetic systemic toxicity in China: results of a survey by the orthopedic anesthesia group of the Chinese Society of Anesthesiology. *BMC Anesthesiol*, 16, 1-7.
- ZAUSIG, Y. A., ZINK, W., KEIL, M., SINNER, B., BARWING, J., WIESE, C. H. & GRAF, B. M. 2009. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*, 109, 1323-1326.
- ZEILHOFER, H. U. & SITTL, R. 2010. Therapie mit Analgetika und Lokalanästhetika. In: LEMMER, B. & BRUNE, K. (eds.) *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 69-79.
- ZIMMER, C., PIEPENBRINK, K., RIESE, G. & PETERS, J. 2007. Kardio- und neurotoxische Nebenwirkungen nach akzidenteller intravasaler Bupivacainapplikation. *Anaesthesist*, 56, 449-453.
- ZINK, W. & GRAF, B. M. 2003. Toxikologie der Lokalanästhetika. Pathomechanismen – Klinik – Therapie. *Anaesthesist*, 52, 1102-1123.
- ZINK, W. & GRAF, B. M. 2007. Lokalanästhetikatoxizität – Relevanz empfohlener Maximaldosen? *Anästh Intensivmed* 48, 182-205.
- ZINK, W. & GRAF, B. M. 2011. Lokalanästhetika. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg, 159-183.
- ZINK, W., STEINFELDT, T. & WIESMANN, T. 2020. Bestandsaufnahme der Lokalanästhetika 2020. *Anaesthesist*, 69, 301-313.
- ZINK, W. & ULRICH, M. 2018. Klinische Anwendung und Toxizität von Lokalanästhetika. *Anästh Intensivmed* 59, 716-728

Anhang

SOP Lokalanästhetika-Intoxikation (selbsterstellte Leitlinie)

Ziel / Zweck:	Vorgehensweise bei Lokalanästhetika-Intoxikation
Geltungsbereich:	Klinik für Anästhesie
Verantwortlichkeiten:	Ärzte und Pflegekräfte des OP
Ablaufbeschreibung:	siehe unten
Dokumentation:	Anästhesie Protokoll
Mitgeltende Dokumente:	Leitlinie der DGAI

1. Prävention

- 1.1. Überwachung des Patienten mittels EKG, Pulsoxymetrie und Blutdruck, sowie die Anlage eines i.v. Zugangs
- 1.2. Sonographiegesteuerte Nervenblockanlage, ggf. zusätzlich Neurostimulation
- 1.3. Vor jeder Injektion eines Lokalanästhetikums muss eine negative Aspiration erfolgen
- 1.4. Nach der Anlage eines Katheterversfahrens ist die Fehllage mittels Testdosis auszuschließen
- 1.5. In allen Bereichen, in denen Lokalanästhetika Anwendung finden, ist eine Lipidemulsion 20% vorzuhalten

2. Symptome einer Lokalanästhetika-Intoxikation erkennen

2.1 ZNS-Symptome:

Konzentrationsstörungen
Ohrgeräusche
Periorale Taubheit
Tinnitus
Myoklonien
Krampfanfall
Koma

2.2 Kardiale Symptome:

Hypotonie
Bradykardie
Tachykardie
Negative Inotropie
QT-Zeit-Verlängerung
Ektope Rhythmen
Kammerflimmern
Asystolie

3. Maßnahmen

- 3.1 Stoppen der Lokalanästhetikazufuhr
- 3.2 Hilfe holen
- 3.3 Oxygenierung sicherstellen, Atemwegsicherung
- 3.4 Bei Auftreten eines Krampfanfalls können übliche Medikamente wie Benzodiazepine für den Krampfdurchbruch angewendet werden
- 3.5 Kardiale Symptome: symptomatische Therapie
- 3.6 Herz-Kreislaufstillstand: CPR nach aktueller ERC Leitlinie
- 3.7 Zeitnah Lipidinfusion 20%

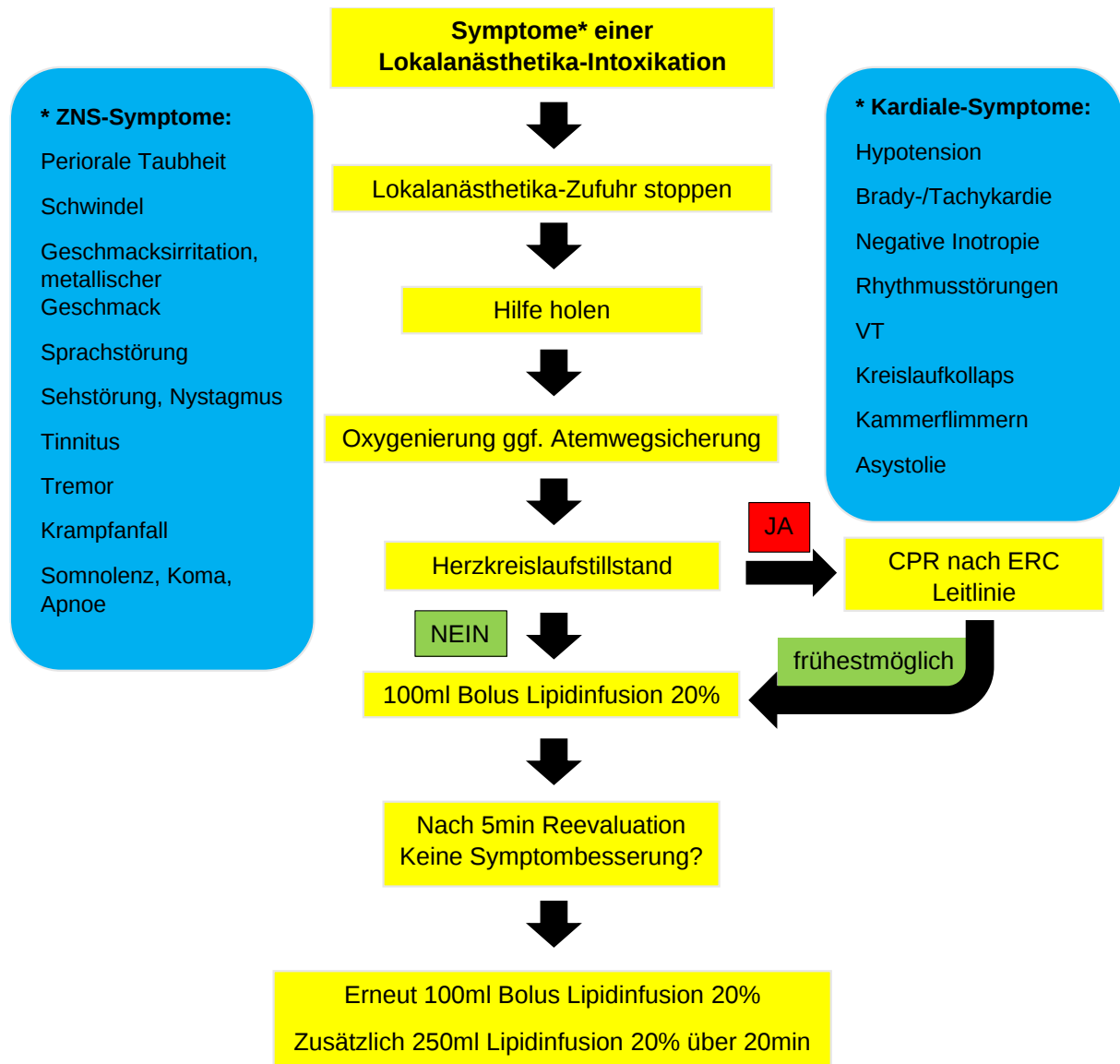
4. Spezielle Therapie frühzeitig beginnen

- 4.1 100ml Bolusgabe Lipidemulsion 20%
- 4.2 Wenn keine Besserung nach fünf Minuten eintritt, erneuter Bolus 100ml, zusätzlich 250ml Lipidemulsion über 20 Minuten (entspricht 750ml/h, Dosierung 0,25mg/kg KG)
- 4.3 Tritt weiter keine Besserung ein, als Ultima ratio extrakorporale Zirkulation erwägen (zeitnahe Information der HTG)

5. Überwachung

Nach ZNS-Symptomen: mindestens zwei Stunden
Nach kardialen Symptomen: 4 - 6h

6. Zusammenfassende Darstellung nach Leitlinien und Literatur, selbsterstellter Algorithmus zur Behandlung einer Lokalanästhetika-Intoxikation



Danksagung

In der digitalen Version nicht verfügbar.

Keine halben Sachen
(unbekannter Autor)

Lebenslauf

In der digitalen Version nicht verfügbar.