

# Update zu Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika

**Die Substanzgruppe der Lokalanästhetika (LA) ist heutzutage fächerübergreifend alltäglich anzutreffen. Dennoch geht deren klinische Applikation nach wie vor mit lebensbedrohlichen und schlecht verstandenen Nebenwirkungen einher. Die Kenntnis aktueller Studienergebnisse bezüglich der Effekte von LA ist daher besonders für den Anästhesisten von Bedeutung.**

## Hintergrund

Seit der Entdeckung des lokalanästhetischen Effekts von Kokain um 1884 [75] hat sich der Einsatz sicherer und potenter synthetisch hergestellter LA im klinischen Alltag fest etabliert, und das Wissen über Effekte von LA und deren Mechanismen ist stetig gewachsen. Die Einführung des Ultraschalls in der Anästhesiologie hat sicher dazu geführt, dass heute mehr Eingriffe in Regionalanästhesie durchgeführt werden als je zuvor. Trotz einer vermeidlich hohen Sicherheit im Umgang mit hochpotenten LA erscheint die aktuelle Beleuchtung der pharmakologischen Eigenschaften von LA sinnvoll. In den letzten Jahren wurden bereits mehrere ausführliche deutschsprachige Übersichtsbeiträge publiziert, die Themen wie Mechanismen, Effekte und klinische Anwendungen von LA behandeln, z. B. die Toxikologie von LA [94, 96, 97], LA und „lipid resuscitation“ [67], alternative Effekte von LA [69] und i.v.-verabreichtes Lidocain zur Schmerztherapie [35]. Daher gibt der vorliegende Beitrag diesen Wissenstand zusammenfassend wieder und widmet sich ausführlicher den aktuellen

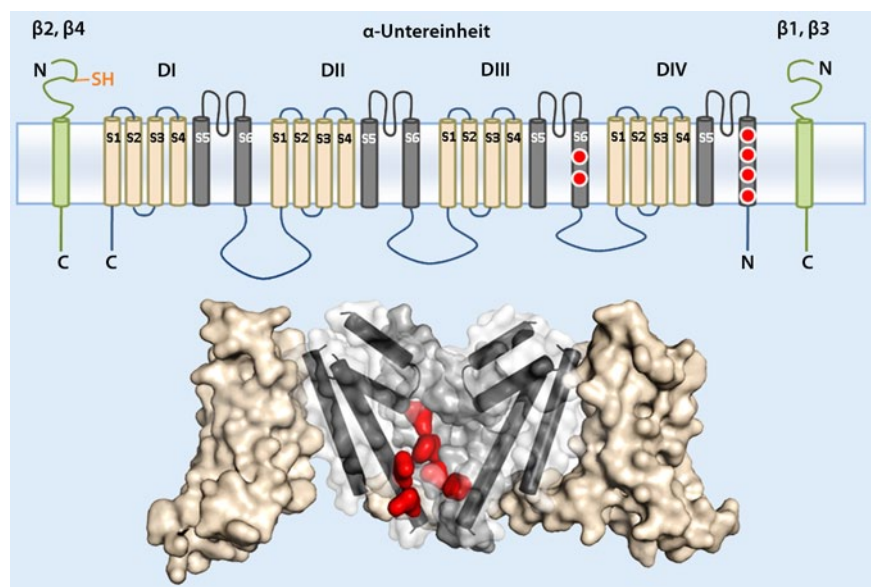
Studienergebnissen bezüglich der Effekte von LA.

## Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle

### $\alpha$ -Untereinheiten

Lokalanästhetika verhindern die Erregungsbildung und -fortleitung in praktisch allen erregbaren Zellsystemen des Organismus. Der hauptsächliche Mechanismus dieses Effekts durch LA ist laut aktueller Lehrmeinung eine reversible Blockade von  $\alpha$ -Untereinheiten spannungs-

abhängiger Natriumkanäle (■ Abb. 1). Die Existenz eines Natriumkanals und dessen Bedeutung für die Ausbildung des Aktionspotenzials wurden bereits 1952 durch die britischen Nobelpreisträger Alan Hodgkin und Andrew Huxley postuliert [38]. In vielen aktuellen Lehrbüchern wird immer noch über eine Interaktion von LA mit dem Natriumkanal gesprochen. Diese Betrachtung ist jedoch stark vereinfacht und kaum zeitgemäß. Seit gut 15 Jahren ist die Existenz von 10 Genen bekannt, die für 10 unterschiedliche  $\alpha$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle codieren. Von



**Abb. 1** ▲ Obere Abbildung Struktur eines spannungsabhängigen Natriumkanals. Membrantopologie der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten. Die  $\alpha$ -Untereinheiten bestehen aus 4 Domänen (DI–DIV) aus jeweils 6 transmembranen Segmenten. Untere Abbildung Homologiemodell der transmembranen Domäne einer  $\alpha$ -Untereinheit. Die Kanalpore (durchsichtig grau) ist zentral zwischen 2 Domänen (beige) lokalisiert, die als Spannungssensoren fungieren. Wichtige Bindungsstellen für Lokalanästhetika sind rot markiert. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. O'Reilly und PD. Dr. A. Lampert; [66])

diesen 10 Untereinheiten sind 9 funktionell im Sinne eines spannungsabhängigen Natriumkanals und werden gemäß einer international einheitlichen Nomenklatur Nav1.1 bis Nav1.9 benannt („Na“ für Natrium und „v“ für „voltage“, [14, 76]). Alle 9  $\alpha$ -Untereinheiten sind große Proteine (Molekulargewicht, MG >250.000), bestehen aus 4 Domänen mit jeweils 6 transmembranären Segmenten. Alle  $\alpha$ -Untereinheiten weisen eine über 50%ige Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz auf und fungieren grundsätzlich ähnlich als spannungsabhängige Natriumkanäle. Dennoch besitzen einige Untereinheiten für sich typische biophysikalische Eigenschaften, deren physiologische und pathophysiologische Bedeutungen nur unvollständig bekannt sind. Grundsätzlich können sich sämtliche  $\alpha$ -Untereinheiten in 3 Aggregatzuständen befinden; offen, geschlossen aktivierbar und geschlossen inaktiviert. Wesentliche Unterschiede finden sich im Expressionsmuster der einzelnen  $\alpha$ -Untereinheiten. Wie in **Tab. 1** aufgelistet, wird ein bestimmtes Repertoire von  $\alpha$ -Untereinheiten im zentralen Nervensystem (Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 und Nav1.6), im Herzen (Nav1.5), in der Skelettmuskulatur (Nav1.4) und in peripheren Nerven (Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9) vorgefunden. In dieser Auflistung fällt auf, dass periphere Nerven alle bekannten  $\alpha$ -Untereinheiten bis auf Nav1.4 exprimieren. Im Herzen hingegen wird hauptsächlich Nav1.5 exprimiert. Diese Vielfalt von  $\alpha$ -Untereinheiten in peripheren Nerven findet sich weniger in motorischen und propriozeptiven A-Fasern als in nozizeptiven C-Fasern [10]. Die Sinnhaftigkeit dieser redundanten Ausstattung von Na<sup>+</sup>-Kanälen in C-Fasern war bis vor wenigen Jahren gänzlich unbekannt. Mittlerweile verdichtet sich die Evidenz dafür, dass zumindest einige  $\alpha$ -Untereinheiten spezifische und sich wenig überlappende Aufgaben für die axonale Reizweiterleitung, für bestimmte Schmerzqualitäten (Druck, Kälte, Hitze) oder für bestimmte Schmerzarten (nozizeptiver, entzündlicher, und neuropathischer Schmerz) besitzen (**Tab. 1**; [76]). Die  $\alpha$ -Untereinheiten Nav1.7 und Nav1.8 werden fast ausschließlich in nozizeptiven C-Fasern exprimiert und scheinen dort unabdingbar

Anaesthesist 2014 · 63:376–386 DOI 10.1007/s00101-014-2302-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

J. Ahrens · A. Leffler

## Update zu Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika

### Zusammenfassung

Lokalanästhetika (LA) sind fächerübergreifend allgegenwärtig, aber über die Wirkmechanismen dieser alten Substanzgruppe wird im klinischen Alltag wenig reflektiert. Hinter ihren Wirk- und Nebenwirkungsprofilen verbergen sich noch immer unerkannte molekulare Mechanismen, und der Anwendungsbereich von LA scheint sich immer wieder zu vergrößern. Der lokalanästhetische Effekt von LA wird primär durch eine potente Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle vermittelt. Zugrunde liegt allerdings mehr als die Interaktion von LA mit einem einzelnen Molekül. Durch neueste Entwicklungen scheint die Realisierung von selektiven Lokalanästhetika möglich zu sein. Aufgrund der Vielfalt von Mechanismen können LA auch systemische Effekte wie Analgesie, Gewebeschutz und Entzündungshemmung bewirken. Die systemische LA-Applikation ist allerdings formal nicht zugelassen, da die therapeutische Breite sehr gering ist. Die dro-

hende systemische Toxizität stellt nach wie vor eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Die kardiale und zentralnervöse Toxizität von LA werden als Ergebnis einer unselektiven Blockade neuronaler und kardialer Natriumkanäle betrachtet; hierbei implizieren präklinische Studien die Beteiligung weiterer Mechanismen. Die lokale Toxizität von LA verläuft oft klinisch inapparent, jedoch vermitteln alle LA eine erhebliche Gewebstoxizität, deren molekulare Mechanismen nur teilweise aufgeklärt werden konnten. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden aktuelle Erkenntnisse über die Mechanismen und den klinischen Stellenwert einiger Effekte von LA vorgestellt, die für das anästhesiologische Handeln wissenswert sind.

### Schlüsselwörter

Natriumkanal · Toxizität · Analgesie · Ultraschall · Protektive Agenzien

## Update on the pharmacology and effects of local anesthetics

### Abstract

Local anesthetics (LA) are broadly used in all disciplines and it could be considered that relatively little is reflected on the mechanisms of action of this old substance group. However, several molecular mechanisms of LAs mediating wanted and unwanted effects remain to be explored. Furthermore, the number of indications for application of LAs seems to be expanding. The local anesthetic effect of LAs is primarily mediated by a potent inhibition of voltage-gated sodium channels. However, this effect is due to much more than the interaction of LAs with one single molecule. Most recent studies indicated that the development of selective local anesthetics might be possible and LAs also interact with several other membrane molecules. Although the relevance of these effects is still unclear, they might play a role in systemic analgesia, tissue protection and anti-inflammatory effects of LA. The therapeutic index of system-

ically applied LA is very narrow. Systemic application is formally not permitted because the impending systemic toxicity is still a life-threatening complication. Although the cardiac and central nervous toxicity at least partly result from an unselective block of neuronal and cardiac sodium channels, preclinical studies suggest the involvement of several mechanisms. A local LA toxicity is less clinically impressive; however, all LAs induce a significant tissue toxicity for which the underlying mechanisms have been partly identified. This review reports on recent findings on mechanisms and on the clinical relevance of some LA-induced effects which are of relevance for anesthesiological activities.

### Keywords

Sodium channel · Toxicity · Analgesia · Ultrasound · Protective agents

für eine intakte Reizweiterleitung und somit auch für die Schmerzwahrnehmung zu sein. Diese  $\alpha$ -Untereinheiten gelten als vielversprechende Angriffspunkte für neue systemisch wirksame Analgetika, aber auch für selektive LA.

## Unselektive Inhibition

Chemisch betrachtet sind sich die klinisch verfügbaren lokalanästhetisch wirkenden Substanzen sehr ähnlich. Gemäß dem „Löfgren-Schema“ besteht die Struktur eines LA aus einem lipophilen aroma-

**Tab. 1**  $\alpha$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle

Nav-Isoform	Gewebsexpression	Physiologische Funktion	Pathophysiologische Funktion
Nav1.1	ZNS, (Herz)	Aktionspotenziale im ZNS	Epilepsie durch „Loss-of-function“-Mutationen
Nav1.2	ZNS, PNS	Aktionspotenziale im ZNS und PNS	Epilepsie durch Loss-of-function-Mutationen
Nav1.3	Embryonal im ZNS und PNS	Unbekannt	Hochregulation im PNS nach Läsionen, neuropathischer Schmerz
Nav1.4	Skelettmuskel	Aktionspotenziale im Skelettmuskel	Mutationen führen u. a. zu hyperkalämisch periodischer Paralyse, Paramyotonia congenita
Nav1.5	Herzmuskulatur, (Skelettmuskel)	Aktionspotenziale im Herzen	Mutationen führen u. a. zum Long-QT-Syndrom
Nav1.6	ZNS, PNS	Aktionspotenziale ZNS und PNS	Unbekannt
Nav1.7	PNS, sympathische Nerven	Aktionspotenziale im PNS	Inflammatorische Schmerzen, durch Loss-of-function-Mutationen zu CIP, durch „gain of function“ zu Schmerz (Erythromelalgie, paroxysmale extreme Schmerzen)
Nav1.8	PNS (v. a. C-Fasern; Herz)	Aktionspotenziale im PNS	Inflammatorische und neuropathische Schmerzen, durch Gain-of-function-Mutationen ggf. Schmerzen und Herzrhythmusstörungen
Nav1.9	PNS	Unbekannt	Inflammatorische Schmerzen

*CIP*, „congenital insensitivity to pain“; *PNS* peripheres Nervensystem, *ZNS* zentrales Nervensystem.

tischen Rest, einer Zwischenkette und einer hydrophilen Aminogruppe. Nach Art der Zwischenkette wird zwischen LA vom „Estertyp“ (z. B. Tetracain, Procain und Benzocain) und „Amidtyp“ (z. B. Lidocain, Prilocain, Mepivacain und Bupivacain) unterschieden.

Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und damit auch die klinischen Effekte einzelner LA unterscheiden sich erheblich, z. B. in ihrer Potenz, Anschlagzeit, Wirkdauer und systemischen Toxizität. Die Interaktion der unterschiedlichen LA mit spannungsabhängigen Natriumkanälen scheint sich jedoch nicht prinzipiell zu unterscheiden, d. h., sämtliche klinisch verfügbaren LA inhibieren  $\alpha$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle durch den gleichen Mechanismus. Laut dem aktuellen Kenntnisstand interagieren LA mit spezifischen intrazellulären Aminosäureresten zwischen den Segmenten 5 und 6 der Domänen 1, 3 und 4 der  $\alpha$ -Untereinheiten [61]. Die intrazelluläre Lokalisation dieser Aminosäuren erklärt den Umstand, warum nur die membranpermeable Fraktion (die ungeladene Base) eines LA wirksam ist. Die Interaktion eines LA mit dieser Bindungsstelle unterliegt einer starken Abhängigkeit vom

Aggregatzustand der  $\alpha$ -Untereinheit. Lokalanästhetika haben eine relativ niedrige Bindungsaffinität zu geschlossenen aktiven Kanälen, aber hohe Affinität zu geschlossenen inaktiven und offenen Kanälen. Die Inhibition von Natriumkanälen über eine Interaktion mit dieser „LA-Bindungsstelle“ ist aber keineswegs spezifisch für LA. In zahlreichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass mehrere Substanzgruppen mit dieser Bindungsstelle interagieren und somit auch potente Natriumkanalblocker sind, u. a. trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, volatile und i.v.-verabreichte Anästhetika und sogar klinisch verwendete Opioide [60, 74]. Die klinische Relevanz einer Natriumkanalblockade durch diese Vielfalt von Substanzen, wovon die meisten eine komplexe Pharmakologie aufweisen, gilt es teilweise noch zu ermitteln. Sehr wahrscheinlich trägt diese aber zur Kardiotoxizität sowie zur schmerzmodulierenden Wirkung von Antidepressiva und Antikonvulsiva [60, 74], zur hypnotischen Wirkung von Anästhetika [36] und zur lokalanästhetischen Wirkung von Opioiden [47] bei.

Die intrazellulären Aminosäurereste, die die Bindungsstelle für LA bilden, sind in allen  $\alpha$ -Untereinheiten konserviert [61].

Somit werden sämtliche  $\alpha$ -Untereinheiten grundsätzlich ähnlich stark durch LA inhibiert. Keines der aktuell klinisch verfügbaren LA zeigt eine wirklich relevante Selektivität für einzelne  $\alpha$ -Untereinheiten. Dies erklärt, zumindest teilweise, die folgenden beiden klinisch relevanten Umstände:

- warum eine selektive sensorische Blockade nicht durch klassische LA realisierbar ist und
- warum alle LA eine systemische Toxizität induzieren.

### Selektive sensorische Blockade

Der Begriff „Differenzialblock“ impliziert eine selektive oder präferenzielle sensorische Blockade durch LA. Ein Differenzialblock ist u. a. in der Geburtshilfe ein erwünschter Effekt, da eine erhaltene Motorik unter einer fehlenden Sensorik von Vorteil ist. Obwohl sämtliche LA unselektive Inhibitoren aller Natriumkanäle sind, hat die klinische Anwendung gezeigt, dass die Applikation von niedrig konzentrierten LA, u. a. Ropivacain, zumindest eine relative differenzielle Blockade ermöglicht. Dieser Effekt könnte durch die relativ niedrige Lipophilie von Ropivacain und eine dadurch langsame sowie schwache Blockade von dick-myelinisierten A-Fasern im Vergleich zu den unmyelinisierten C-Fasern zustande kommen.

Eine tatsächlich selektive sensorische Blockade könnte durch die momentan sehr aktiven Bemühungen zur Entwicklung selektiver LA realisierbar werden. Die klinische Relevanz dieser Entwicklung ist nicht nur hinsichtlich der Verwendung in der Regionalanästhesiologie, sondern auch in der Schmerzmedizin von Bedeutung. Hier fehlen nach wie vor wirksame Substanzen zur Behandlung v. a. neuropathischer Schmerzen. Wie bereits oben geschildert, exprimieren C-Fasern eine Vielfalt von Natriumkanälen, die alle durch herkömmliche LA blockiert werden. Auf den ersten Blick scheint es daher so, dass die selektive Blockade einer dieser  $\alpha$ -Untereinheiten wenig ausrichten kann. In den letzten Jahren konnte allerdings nachgewiesen werden, dass die  $\alpha$ -Untereinheit Nav1.7 für die axonale Reizweiterleitung in nozizeptiven C-Fasern notwendig ist und somit auch für die Schmerz-

wahrnehmung, aber nicht für andere vitale Funktionen. Dieses Wissen basiert nicht etwa nur auf präklinischen Studien an Nagetieren, sondern wurde primär anhand genetischer Studien an Menschen mit angeborener Insensibilität für Schmerzen gewonnen („congenital insensitivity to pain“, CIP, [20]). In diesen sonst gesunden Menschen wurde eine Mutation im codierenden Gen (*Scn9A*) für Nav1.7 gefunden, die in einem nichtfunktionellen Nav1.7-Kanal resultiert [20]. Im Gegensatz dazu führen „Gain-of-function“-Mutationen im gleichen Gen zu angeborenen Schmerzerkrankungen, z. B. zu der primären Erythromelalgie [45]. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass zahlreiche pharmazeutische Unternehmen die Entwicklung selektiver Nav1.7-Antagonisten anstreben. Zum aktuellen Zeitpunkt laufen mehrere klinische Studien mit selektiven Nav1.7-Blockern. Mangels publizierter Daten kann nur aus inoffiziellen Angaben gefolgert werden, dass selektive Nav1.7-Blocker prinzipiell geeignete Substanzen für Analgetika zu sein scheinen. Hinsichtlich der möglichen Verwendbarkeit selektiver Nav1.7-Blocker für eine selektive sensorische Blockade konnte zumindest in präklinischen Studien belegt werden, dass durch solche Substanzen eine selektive C-Faser-Blockade erreicht werden kann [33, 79]. Einige der bislang entwickelten Nav1.7-Blocker haben den Nachteil, dass sie schlecht oder gar nicht membranpermeabel sind und somit bei einer perineuralen Applikation nur schlecht das Perineurium überwinden oder gar eine intrazelluläre Bindungsstelle erreichen können. Auch für solche Substanzen wurden 2 innovative Lösungsansätze ausgearbeitet, die allerdings noch im Stadium der Grundlagenforschung stecken: 1) Um das membranimpermeable LA QX-314 in Nervenzellen einzuschleusen, kann der Capsaicin-Rezeptor „transient receptor potential vanilloid 1“ (TRPV1) als eine Art Schleuse benutzt werden [8]. Transient receptor potential vanilloid 1 wird selektiv in C-Fasern exprimiert, und dessen Pore ist im geöffneten Zustand für große Moleküle wie LA permeabel. Diese Strategie wurde mehrfach in präklinischen Studien als wirksam beschrieben [9, 28]. Der Schritt zum Humanversuch wurde jedoch noch nicht genommen. 2) In einer aktuellen

Studie aus Würzburg konnte demonstriert werden, dass das Perineurium durch die Applikation einer hypertonen Kochsalzlösung kurzzeitig überwunden werden kann [33]. Durch diese Strategie konnte mithilfe des membranimpermeablen Nav1.7-Blockers Prototoxin II (ProTx-II) eine selektive sensorische Blockade in Ratten erreicht werden. In den kommenden Jahren wird sich zeigen, ob selektive Nav1.7-Blocker tatsächlich wirksame und selektive LA darstellen werden, durch welche Strategien diese Substanzen appliziert werden können und natürlich, ob sie überhaupt den Weg zur Zulassung schaffen werden.

## Nebenwirkungen

### Systemische Toxizität

Die Nebenwirkungen von LA und die Behandlung einer systemischen Intoxikation mit LA sollten jedem Behandler präsent sein, der LA in der klinischen Praxis einsetzt. Die systemische Toxizität wurde 2003 sehr ausführlich in einer Arbeit von Zink u. Graf [96] dargestellt. Obwohl diese Arbeit inzwischen 10 Jahre alt ist, entspricht ihr Inhalt in vielen Punkten noch dem aktuellen Wissenstand. Diese Tatsache spiegelt nicht unbedingt ein zufriedenstellendes Verständnis über die Mechanismen der systemischen Toxizität durch LA wider, sondern vielmehr die noch unentschlüsselte Komplexität dieser Thematik. Eine wichtige Entwicklung der letzten Jahre hinsichtlich der Therapie der systemischen LA-Toxizität ist die mittlerweile weltweit empfohlene Applikation von Lipidemulsionen („lipid rescue“) bei lebensbedrohlichen Intoxikationen mit Bupivacain, aber grundsätzlich ebenso mit anderen lipophilen LA. Dieses Verfahren fand auch in der „The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology“ Berücksichtigung [56]. Einen wertvollen Überblick und eine gute praktische Anleitung über diese Thematik liefert die kürzlich erschienene Publikation von Ott [67].

Ein weiterer Fortschritt im Umgang mit LA ergab sich durch die Einführung des Ultraschalls in der Regionalanästhesie. Hierdurch konnte nicht nur die Erfolgsrate vieler regionalanästhetischer Verfahren verbessert werden, sondern auch die Vermeidung einer intravasalen Lage der

Punktionskanüle gesteigert werden. Auch eine Dosisreduktion des applizierten LA kann durch Ultraschall gewährleistet werden [1, 62]. Somit wäre zu erwarten, dass es bei einem adäquaten Einsatz von Ultraschall zu einer relevanten Reduktion der Inzidenz systemischer LA-Intoxikationen kommen sollte. Vor 10 Jahren, d. h. in einer Zeit, in der Ultraschall noch nicht den vollen Einzug in die klinische Praxis gewonnen hatte, wurde diese Inzidenz im Rahmen von regionalanästhetischen Verfahren mit 0,01–0,2% angegeben [19, 58]. In Anbetracht dieser geringen Häufigkeit ist die Erstellung von belastbaren Daten zum Auftreten von LA-Intoxikationen unter Ultraschallkontrolle nur mit sehr hohen Fallzahlen möglich. Wahrscheinlich sind aus diesem Grund diesbezüglich bislang nur wenige Publikationen erschienen. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Studie mit 12.668 durchgeführten Regionalanästhesien unter Ultraschallkontrolle wurde nur ein Fall mit einer relevanten systemischen Intoxikation identifiziert (0,008%, [82]). In einer weiteren Studie mit über 7000 Patienten wurde bei der Verwendung von entweder Ultraschall oder Nervenstimulator eine Inzidenz von 0,0098% errechnet [3]. In dieser Studie konnte aber kein Unterschied hinsichtlich der Sicherheit zwischen Ultraschall und Nervenstimulator festgestellt werden. Im Gegensatz dazu berichteten Orebaugh et al. [65], dass sie im Rahmen regionalanästhetischer Verfahren an der oberen Extremität bei Durchführung mithilfe der Ultraschallkontrolle eine signifikante Reduktion systemischer LA-Intoxikationen im Vergleich zur Durchführung mithilfe des Nervenstimulators erreichen konnten. Anhand dieser wenigen Studien kann natürlich keine Schlussfolgerung gezogen werden, inwieweit der Ultraschall die Inzidenz systemischer LA-Intoxikationen zu reduzieren vermag. Vielmehr muss betont werden, dass auch unter Verwendung von Ultraschall stets mit der Gefahr einer systemischen Intoxikation gerechnet werden muss.

### Kardiotoxizität

In der aktuellen Literatur wird generell davon ausgegangen, dass die Kardiotoxizität von LA hauptsächlich durch ei-

ne Blockade des kardialen Natriumkanals Nav1.5 vermittelt wird [92]. Tatsächlich findet sich eine sehr gute Korrelation zwischen der Potenz eines LA als Natriumkanalblocker und dessen Kardiotoxizität bzw. zwischen der Lipophilie eines LA und dessen Kardiotoxizität. Unter den anästhesiologisch verwendeten LA ist Bupivacain der potenteste Inhibitor spannungsabhängiger Natriumkanäle, weist die höchste Lipophilie auf und besitzt dementsprechend auch das höchste kardiotoxische Potenzial. Ferner zeigt Bupivacain eine schwache, aber in In-vitro-Studien signifikante stereospezifische (R(+)>S(-))-Affinität zu inaktivierten Natriumkanälen. Es ist unklar, ob diese Stereospezifität von klinischer Relevanz ist, aber zumindest korreliert sie mit einer klinisch relevanten höheren Kardiotoxizität von R(+)-Bupivacain im Vergleich zu der von S(-)-Bupivacain [92]. Von einer relevanten Beteiligung einer Inhibition des kardialen Natriumkanals Nav1.5 im Rahmen LA-induzierter kardialer Symptome kann daher ausgegangen werden. In einer aktuellen Literaturrecherche konnten allerdings 20 weitere Mechanismen identifiziert werden, die in verschiedenen Studien mit der Kardiotoxizität von LA in Verbindung gebracht wurden [12]. Neben elektrophysiologischen Veränderungen, die vorwiegend durch eine Interaktion der LA mit Membranrezeptoren zustande kommen, kommt als wesentlicher Effekt auch eine durch LA bedingte Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität infrage. Als Mechanismen für eine Störung der Depolarisation wird neben der Blockade von Nav1.5 auch eine Inhibition des kardialen L-Typ-Kalzium-Kanals diskutiert. Durch einen reduzierten Einwärtsstrom von Kalzium kommt es nicht nur zu elektrophysiologischen Störungen, sondern durch die verminderte intrazelluläre Kalziumkonzentration zu einer Störung der myokardialen Kontraktilität. Es sollte jedoch betont werden, dass der L-Typ-Kalzium-Kanal stereospezifisch durch Bupivacain blockiert wird und im Vergleich zu Nav1.5 eine wesentlich geringere Empfindlichkeit gegenüber LA aufweist [12]. Ein weiterer Ionenkanaleffekt durch Bupivacain und andere LA ist die Modulation multipler Untereinheiten spannungsabhän-

giger Kaliumkanäle und vermutlich daraus resultierender Störungen der Membranrepolarisation [12]. Die Inhibition einiger Kaliumkanäle, z. B. der sog. HERG-Kanäle (HERG: „human ether-a-go-go related gene“, [81]) durch Bupivacain ist stereospezifisch und bezüglich der erforderlichen Konzentration von Bupivacain mit Nav1.5 durchaus vergleichbar.

Ein weiterer Ionenkanalunabhängiger und in den letzten Jahren relativ intensiv erforschter Mechanismus betrifft die Depression der myokardialen mitochondrialen Adenosintriphosphat(ATP)-Synthese und die damit verbundenen Folgen für die Kardiotoxizität eines LA. Auch bei diesem Effekt scheint Bupivacain aufgrund seiner hohen Lipophilie das potenteste LA unter den klinisch etablierten LA zu sein, was wiederum eine weitere Erklärung für dessen hohe Kardiotoxizität darstellt [83, 84]. Die scheinbar eminente Rolle der Lipophilie für die Kardiotoxizität eines LA spiegelt sich daher sowohl bei der Blockade von Natriumkanälen als auch bei der Entkopplung der mitochondrialen Atmungskette wider. Diese Annahme erklärt wahrscheinlich den klinisch relevanten Unterschied zwischen Bupivacain und Ropivacain hinsichtlich der systemischen Kardiotoxizität, bei der sich Ropivacain trotz seiner hohen Potenz und langen Wirkdauer als das wesentlich sicherere LA erwiesen hat [95].

### Zentralnervöse Toxizität

Während mehrere plausible Mechanismen für kardiale Symptome einer LA-Intoxikation identifiziert wurden, ist über die Entstehung der zentralnervösen Toxizität durch LA vergleichsweise wenig bekannt. Zentralnervöse Symptome treten in der Regel früher auf als die kardialen Symptome, und der Schweregrad dieser Symptome unterliegt einer Konzentrationsabhängigkeit [96]. Auf ein Prodromalstadium mit perioraler Taubheit und Geschmacksstörungen folgen exzitatorische Effekte im präkonvulsiven Stadium (u. a. Tremor, Tinnitus) und konvulsiven Stadium (generalisierte epileptische Anfälle), die dann in eine komplette Depression des Zentralnervensystems (ZNS) übergehen. Vor allem für die exzitatorischen Effekte konnten lange kei-

ne plausiblen Mechanismen identifiziert werden. Die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle erschien als Mechanismus für exzitatorische Effekte zumindest als sehr unwahrscheinlich. Es wurde daher postuliert, dass LA inhibitorische Neuronenverbände im ZNS stärker bzw. schneller beeinträchtigen als exzitatorische [85, 87, 88]. Obwohl die hierfür zugrunde liegenden Studien vor mittlerweile über 40 Jahren durchgeführt wurden, gilt diese Hypothese in der Literatur noch als aktuell. In Anbetracht der heutigen technisch verfügbaren Möglichkeiten, wie z. B. hoch auflösender funktioneller ZNS-Bildgebung sogar von kleinen Nagetieren, ist es überraschend, dass keine aktuelleren Arbeiten zu diesem Thema erschienen sind. Auch heute sind die genauen Mechanismen der LA-induzierten ZNS-Symptome nicht entschlüsselt worden, aber anhand genetischer Studien an Nagetieren und an Menschen konnten zumindest einige plausible Mechanismen identifiziert werden. Zum einen konnte festgestellt werden, dass die fehlende oder reduzierte Funktion der neuronalen Natriumkanäle Nav1.1 und Nav1.2 kausale Ursachen für verschiedene Formen von Epilepsien darstellt [13]. Die konzentrationsabhängige Funktionsbeeinträchtigung dieser Natriumkanäle durch LA kann daher sehr wohl mit exzitatorischen Effekten einhergehen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass transgene Mäuse ohne die Hintergrundkaliumkanäle TASK-1 und TASK-3 eine deutlich verminderte Neigung zur Entwicklung LA-induzierter zerebraler Anfälle zeigen [24]. Wie im Fall der LA-induzierten Kardiotoxizität entsteht somit allmählich ein detaillierteres Bild, welche molekulare Mechanismen zur zentralnervösen Toxizität von LA beitragen könnten. Allerdings sind Erkenntnisse, die zu klinisch relevanten Schlussfolgerungen oder sogar Handlungsempfehlungen führen könnten, aus Sicht der Autoren nicht zeitnah zu erwarten.

### Gewebstoxizität

Eine häufig zitierte, aber klinisch selten imponierende Nebenwirkung aller LA ist deren relativ ausgeprägte Zytotoxizität und die damit verbundene Gewebstoxi-

tät. Diese Eigenschaft äußert sich klinisch am ehesten in neurologischen Ausfällen aufgrund einer axonalen Schädigung. Die klinischen Folgen dieser chemischen Neurotoxizität sind allerdings schwer von den Folgen mechanischer Traumata zu unterscheiden, die zweifelsohne auch für neurologische Defizite nach regionalanästhesiologischen Verfahren verantwortlich sein können. Neben der Neurotoxizität von LA wird in der Literatur auch relativ intensiv über die Myotoxizität berichtet. Zink et al. [96] haben 2007 die Myotoxizität von LA sehr ausführlich behandelt. In jüngster Zeit wird vermehrt über chondrotoxische Effekte von LA berichtet. Ein Themenfeld, das im Hinblick auf die häufig durchgeführte intraartikuläre LA-Applikation bei Gelenkschmerzen oder zur postoperativen Schmerztherapie zukünftig besondere Beachtung verdient.

Die Diskussion über die Bedeutung und mögliche Folgen der Gewebstoxizität von LA ist durch die Einführung des Ultraschalls bei regionalanästhetischen Verfahren intensiviert worden. Die Möglichkeit, die Applikationskanüle unter Sicht zu positionieren und dadurch das LA örtlich sehr präzise applizieren zu können, erweckte früh die Hoffnung, dass durch Ultraschall die Inzidenz neurologischer Schädigungen verringert werden könnte. Die Inzidenz von klinisch manifesten neurologischen Defiziten nach Regionalanästhesie mit Nervenstimulator wurde bislang in der Literatur mit bis zu 5% angegeben [96]. Diese erschreckend ho-

he Zahl wurde jedoch vorwiegend bei der Verwendung von LA in sehr hohen Konzentration (z. B. 5%iges Lidocain) festgestellt. Die Symptome umfassen sowohl transiente neurologische Defizite als auch bleibende Schäden. Angaben wie 0,02% nach regionalanästhetischen Verfahren scheinen viel eher eine repräsentative Inzidenz für bleibende neurologische Schäden widerzuspiegeln [2]. In aktuellen Arbeiten wurde jetzt die Inzidenz von neurologischen Defiziten nach Verwendung von Ultraschall ermittelt. Sites et al. [82] fanden in ihrer prospektiven klinischen Studie eine Inzidenz von immerhin 0,18% für neurologische Symptome nach 12.688 durchgeführten Regionalanästhesien. Für bleibende (>6 Monate) neurologische Defizite betrug die Inzidenz 0,009%. Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus vielen vergleichbaren Studien berichtet [62]. Daher können zum jetzigen Zeitpunkt keine nachweisbaren Vorteile hinsichtlich eines reduzierten Auftretens neurologischer Schäden bei der Verwendung von Ultraschall festgestellt werden.

### Neurotoxizität

Obwohl bleibende neurologische Defizite nach der Applikation von LA insgesamt selten sind, wurden das neurotoxische Potenzial von LA und die dafür verantwortlichen molekularen Mechanismen in der Vergangenheit relativ intensiv erforscht. Konzentrationsabhängige neurotoxische Effekte konnten sowohl in vi-

vo als auch in vitro für alle klinisch verwendeten LA nachgewiesen werden. Auf die Frage, welches LA das höchste neurotoxische Potenzial besitzt, liefern die Studien relativ uneinheitliche Antworten. Die Arbeitsgruppe um Werdehausen in Düsseldorf konnte anhand zellulärer Versuche zeigen, dass eine deutliche Korrelation zwischen der Zytotoxizität bzw. Neurotoxizität eines LA und dessen Lipophilie besteht [90, 91]. Somit besitzt Bupivacain ein deutlich höheres neurotoxisches Potenzial als Lidocain; eine Beobachtung, die durch andere In-vitro-Studien bestätigt wurde [70]. Diese Ergebnisse passen auf den ersten Blick relativ schlecht zu den klinischen Erfahrungen; hier geht die Verwendung von Lidocain deutlich häufiger mit neurologischen Symptomen einher als die Verwendung von Bupivacain oder anderen LA [71]. Diese Diskrepanz kann natürlich auf Limitationen der zellulären In-vitro-Modelle beruhen. Wahrscheinlicher scheint jedoch die Tatsache, dass die Neurotoxizität von LA stark konzentrationsabhängig ist und dass klinische Präparate mit Lidocain (1- bis 5%ig) erheblich höher konzentriert sind als Präparate mit Bupivacain (bis 0,5%).

Hinsichtlich der molekularen Mechanismen einer LA-induzierten Neurotoxizität können derzeit keine abschließenden Aussagen getroffen werden. Lokalanästhetika können durch mehrere Mechanismen sowohl eine Nekrose als auch eine Apoptose induzieren [70, 91]. Die Relevanz jedes einzelnen Mechanismus ist

Hier steht eine Anzeige.

bislang ungeklärt. Lokalanästhetika können in vielen Zellarten eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration induzieren, die wiederum sowohl Nekrose als auch Apoptose auslösen kann. Für diesen LA-induzierten „Kalzium-Influx“ wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen, u. a. die unspezifische Eigenschaft von LA als Detergenzien an der Zellmembran [42], die Eigenschaft von LA als Agonisten der kalziumpermeablen Membranrezeptoren TRPV1 und TRPA1 [46, 48] sowie eine intrazelluläre Freisetzung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum durch eine Interaktion mit Rhyandodinrezeptoren [52]. Weiterhin scheint die LA-induzierte Neurotoxizität entscheidend durch eine mitochondriale Dysfunktion [40], eine intrazelluläre Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen [53] und eine damit verbundene Apoptose vermittelt zu werden. Für den klinischen Gebrauch sind diese Fakten sicherlich noch nicht relevant. Zur Weiterentwicklung von sicheren LA und von Strategien der Vermeidung von LA-induzierten Nebenwirkungen erscheint eine weitere Aufschlüsselung dieser Mechanismen jedoch unerlässlich [63].

### Chondrotoxizität

Eine bislang wenig erforschte, aber potenziell relevante Nebenwirkung von LA betrifft die chondrotoxische Wirkung nach intraartikulärer Injektion von LA. In den letzten Jahren wurden mehrere Berichte publiziert, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer postoperativ auftretenden Chondrolyse und der intraartikulären Applikation von v. a. Bupivacain schließen lassen [64, 78]. Dementsprechend konnte in In-vitro-Studien festgestellt werden, dass hohe Konzentrationen von Bupivacain und anderen LA eine ausgeprägte Chondrotoxizität induzieren können [16, 17]. Hinsichtlich der molekularen Mechanismen dieser Toxizität wurden bislang allerdings keine Studien veröffentlicht.

### Alternative Effekte

Neben den klassischen Einsatzgebieten haben sich in Untersuchungen der letzten Jahre weitere Wirkungen von LA he-

rauskrystallisiert, die nicht über eine Blockade von Ionenkanälen oder gar spannungsabhängigen Natriumkanälen erklärt werden können. Effekte in verschiedenen inflammatorischen Prozessen, in der Neuroprotektion, bei postoperativer Darmträgheit und malignen Erkrankungen könnten den Einsatzbereich von LA in der Zukunft deutlich erweitern. Eine detaillierte Zusammenfassung dieser alternativen Einsatzgebiete von LA bietet der Übersichtsbeitrag von Pecher et al. [69] aus 2004. Da gerade in den letzten Jahren viele neue Studien zu diesen Themen veröffentlicht worden sind, wird im Folgenden insbesondere auf die Entwicklung in den letzten Jahren eingegangen.

### Postoperative Darmträgheit

Postoperative Darmträgheit bis zum postoperativen Ileus ist ein weit verbreitetes Problem nach abdominalen Eingriffen und einer der wesentlichen Gründe für eine längere Krankenhausverweildauer. Die i.v.-Gabe von Lidocain hat in mehreren Studien positive Effekte auf die Dauer der Darmträgheit und den Zeitpunkt der Entlassung gezeigt [31, 34, 37]. Diese Studien untersuchten Patienten nach verschiedenen abdominalen Eingriffen wie radikale Prostatektomie, kolorektale chirurgische Eingriffe und laparoskopische Kolektomie. Harvey et al. [34] konnten in einer randomisierten, klinischen Studie (RCT) zeigen, dass die systemische Applikation von Lidocain (1 mg/min über 24 h) die Dauer der postoperativen Darmträgheit, das Schmerz-niveau und die Krankenhausverweildauer um einen Tag verringern konnte. In die größte randomisierte kontrollierte Studie („randomized controlled trial“, RCT) wurden 60 Patienten aufgenommen; diese erhielten postoperativ über 4 h Lidocain (2 mg/min). Auch in dieser Studie konnten die Patienten, die Lidocain erhalten hatten, einen Tag früher aus dem Krankenhaus entlassen werden als die Patienten in der Kontrollgruppe. Die günstigen Effekte von i.v.-appliziertem Lidocain hat auch eine Metaanalyse nachgewiesen, die insgesamt 16 RCT umfasste. Alle Studien hatten den Effekt von Lidocain auf die Dauer der postoperativen Darmträgheit und der Krankenhausver-

weildauer bei abdominalchirurgischen Patienten untersucht. Der Zeitpunkt der ersten Darmbewegungen ergab sich 28 h früher, und die Entlassung aus dem Krankenhaus konnte 1,1 Tage früher erfolgen als im Vergleich zur Kontrollgruppe [55]. Als Mechanismus dieser Effekte werden sowohl eine Reduktion des postoperativen Stresses als auch eine Reduktion der inflammatorischen Antwort diskutiert. Bisher lassen sich die positiven Ergebnisse bei abdominalchirurgischen Patienten mangels entsprechender Studien noch nicht auf andere Patientenkollektive übertragen [55].

Die akute Phase einer Rückenmarkverletzung ist eine weitere Ursache für einen paralytischen Ileus. In einer Pilotstudie konnte bei 5 von 7 Patienten mit paralytischem Ileus nach Versagen einer Therapie mit Neostigmin die Darmfunktion durch i.v.-Gabe von Lidocain (2–3 mg/min) innerhalb von maximal 20 h wiederhergestellt werden [5].

### Neuroprotektion

Die Folgeschwere zerebraler Schädigungen und v. a. die mangelnden therapeutischen Optionen haben zu verstärkten Anstrengungen in der Erforschung potenzieller, neuroprotektiver Therapieansätze geführt. Es existieren viele Untersuchungen, die Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften von LA geben [49, 54, 72]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von LA vor oder nach Eintreten einer zerebralen Ischämie sowohl das neurologische Outcome als auch die Größe des Infarktareals positiv beeinflusst [49]. In einer kürzlich erschienenen Arbeit bewirkte Lidocain im Rattenmodell der zerebralen Ischämie ein besseres Überleben hippokampaler Neurone und eine bessere kognitive Funktion nach dem schädigenden Ereignis im Vergleich zur Kontrollgruppe [72].

Direkt nach kardialen Eingriffen treten kognitive Defizite bei bis zu 50% der Patienten auf. Nach 6 Monaten sind bei immerhin noch bei 30% der Patienten Defizite nachweisbar [54]. Mathew et al. [54] untersuchten in einer RCT insgesamt 241 Patienten auf kognitive Defizite nach operativen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine. Es wurde ein Bolus

**Tab. 2** Retrospektive Studien der letzten 5 Jahre zum Vergleich des Effekts von Regional- und Allgemeinanästhesie auf Überlebenszeit und rezidivfreies Intervall nach primär chirurgisch behandelten bösartigen Erkrankungen

Studie	Studienqualität	Chirurgischer Eingriff	Anzahl (n) der Patienten	Gruppen	Endpunkt	Resultat
Binczak et al. [7]	8	Verschiedene abdominale Karzinome	132	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Cummings et al. [21]	8	Kolorektales Karzinom	42.151	PDK vs. Opiode	Rezidivfreies Intervall Überlebenszeit	Längere Überlebenszeit bei PDK Kein Unterschied beim rezidivfreien Intervall
Gottschalk et al. [29]	7	Lymphknotenresektion bei malignem Melanom	273	AA vs. SPA	Überlebenszeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Day et al. [22]	6	Kolorektales Karzinom	424	PDK vs. SPA vs. Opiode	Rezidivfreies Intervall Überlebenszeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Lai et al. [44]	7	Hepatozelluläres Karzinom	179	PDK vs. AA	Rezidivfreies Intervall Überlebenszeit	Kein Unterschied bei Überleben Längeres rezidivfreies Intervall bei AA
De Oliveira et al. [23]	7	Ovarialkarzinom	182	PDK vs. AA	Rezidivfreies Intervall	Längeres rezidivfreies Intervall bei PDK
Lin et al. [50]	6	Ovarialkarzinom	143	PDK vs. AA	Überlebenszeit	Längere Überlebenszeit bei PDK
Gupta et al. [32]	6	Kolorektales Karzinom	655	AA/PDK vs. AA/Opiode	Überlebenszeit	Kein Unterschied bei Kolonkarzinom Längere Überlebenszeit bei Rektumkarzinom mit PDK
Forget et al. [27]	6	Prostatakarzinom	1111	AA/PDK vs. AA/Opioid	Rezidivfreies Intervall	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Ismail et al. [39]	6	Zervixkarzinom	132	AA vs. SPA	Rezidivfreies Intervall Überlebenszeit	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gottschalk et al. [30]	7	Kolorektales Karzinom	509	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Wuethrich et al. [93]	7	Prostatakarzinom	261	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall Überlebenszeit	Kein Unterschied bei Überleben Längeres rezidivfreies Intervall bei AA/PDK
Tsui et al. [86]	7	Prostatakarzinom	99	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Biki et al. [6]	6	Prostatakarzinom	225	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall	Längeres rezidivfreies Intervall bei AA/PDK
Christopherson et al. [15]	7	Kolorektales Karzinom	180	AA/PDK vs. AA/Opiode	Rezidivfreies Intervall	Längeres rezidivfreies Intervall bei AA/PDK

Die Qualität der Studien wurde nach der Newcastle-Ottawa Scale für nichtrandomisierte Studien ermittelt. **AA** Allgemeinanästhesie, **PDK** Periduralkatheter, **SPA** Spinalanästhesie.

von 1 mg/kgKG Lidocain appliziert, gefolgt von einer Gabe von 1 mg/min über 48 h. Insgesamt konnte gegenüber der Placebogruppe keine Reduktion der kognitiven Defizite festgestellt werden. Lediglich in einer Subgruppenanalyse zeigten sich protektive Effekte von Lidocain bei Patienten, die nicht an Diabetes mellitus erkrankt waren. Eine andere Studie an kardiochirurgischen Patienten fand hingegen neuroprotektive Effekte nach kontinuierlichen Gaben oder Bolusgaben von Lidocain [57]. Die Beurteilung, ob LA im klinischen Einsatz günstige, neuroprotektive Effekte bewirken können, muss sicher weiteren Studien vorbehalten bleiben.

## Inflammation

Ein großes Gebiet, das in den letzten Jahren immer mehr Beachtung gefunden hat, sind die antiinflammatorischen Effekte von LA. Es konnte mittlerweile in zahlreichen In-vitro-Studien deutlich gemacht werden, dass LA nahezu alle Bereiche der inflammatorischen Kaskade beeinflussen [69]. Lokalanästhetika interagieren hierbei mit Abläufen der zellulären Adhäsion, der transendothelialen Migration, der Phagozytose und der Freisetzung inflammatorischer Zytokine. Die perioperative i.v.-Gabe von Lidocain führte in mehreren Studien zu niedrigeren Plasmaspiegeln proinflammatorischer Zy-

tokine wie Interleukin(IL)-1RA, IL-6 und IL-8 [37, 43]. Niedrige Plasmaspiegel dieser Zytokine waren hierbei mit einer besseren Darmfunktion verknüpft [37, 43].

Adhäsionen treten nach vielen abdominalchirurgischen Eingriffen auf und können im Verlauf zu Komplikationen wie Ileus führen. Eine aktuelle Studie an Ratten bringt Hinweise, dass nach Gabe von Prilocain oder Bupivacain abdominale Adhäsionen nur vermindert auftreten [68]. Dieser Effekt könnte sowohl durch die antiinflammatorische Wirkung als auch durch die Beeinflussung des fibrinolytischen Systems erklärt werden. Zusätzlich hat sich in mehreren Studien herausgestellt, dass LA antibakterielle, anti-

rale und antimykotische Effekte besitzen [41]. Diese Wirkungen lassen sich nicht nur in hohen Konzentrationen nachweisen, sondern treten bereits in klinisch relevanten oder noch geringeren Dosierungen auf. Sie beinhalten eine Hemmung des Wachstums von Pilzsporen sowie Hyphen und wirken synergistisch mit Antimykotika [73]. Hierbei scheint die antimikrobielle Wirkung nicht bei allen LA gleich ausgeprägt zu sein. Ropivacain besitzt z. B. nur geringe antimikrobielle Effekte, ist dafür aber in der Lage, in experimentellen Modellen die endotoxininduzierte Lungenschädigung abzumildern [11]. Coghlan et al. [18] untersuchten in vitro die antibakteriellen Wirkungen von Bupivacain, Ropivacain und Levobupivacain. Bupivacain war hierbei wirksam gegen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Enterococcus faecalis* in Konzentrationen von 0,125 und 0,25%. Ropivacain und Levobupivacain zeigten keine antibakteriellen Effekte. In einer weiteren Studie wurde die bakterizide und bakteriostatische Wirkung von EMLA-Creme (EMLA: „eutectic mixture of local anaesthetics“, Mischung aus 2,5%igem Lidocain und 2,5%igem Prilocain) mit der von alkoholischem Hautdesinfektionsmittel verglichen. Es konnte belegt werden, dass EMLA-Creme die gleiche bakterizide und eine z. T. längere bakteriostatische Wirkung entfaltet wie alkoholisches Hautdesinfektionsmittel [4]. Ob die bisher zu großen Teilen in vitro nachgewiesenen antimikrobiellen Wirkungen auch erfolgreich in der klinischen Praxis eingesetzt werden können, muss erst noch in weiteren Studien ermittelt werden.

## Maligne Erkrankungen

Bei einem großen Teil maligner Erkrankungen ist die chirurgische Resektion ein entscheidender Bestandteil der Behandlung. Sowohl Allgemeinanästhesie als auch LA beeinflussen auf verschiedensten Ebenen das Immunsystem. Hierbei rückte immer wieder in den Fokus des Interesses, ob die Art der Anästhesietechnik oder die Wahl der Narkosemittel Einfluss auf die Rezidivrate oder das Outcome von Patienten mit malignen Erkrankungen haben könnte. Zahlreiche In-vitro-Unter-

suchungen oder Studien an Tiermodellen konnten positive Effekte von LA oder Regionalanästhesien belegen. So stimulieren LA u. a. die Aktivität der natürlichen Killerzellen in der perioperativen Phase [26]. Die natürlichen Killerzellen sind ein wesentlicher Bestandteil der unspezifischen, körpereigenen Abwehr gegenüber Tumorzellen. In den letzten Jahren haben verschiedene Studien antiproliferative Effekte in Zungenkarzinomzellen, zytotoxische Effekte in Lymphomzellen und eine Reaktivierung von Tumorsuppressorgenen durch LA in vitro nachweisen können [51, 53, 77].

Der klinische Effekt einer Anwendung von Regionalanästhesie auf die Rezidivrate oder die Überlebenszeit bei Karzinompatienten stellt sich in den vorliegenden Studien allerdings sehr uneinheitlich dar. Eine retrospektive Analyse von 129 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass neuraxiale Anästhesietechniken bei Brustkrebsoperationen ein reduziertes Risiko für das Auftreten von Metastasen in den ersten Jahren nach der Operation bewirken [25]. In einer ähnlichen, ebenfalls retrospektiven Analyse von 225 Patienten mit Prostatakarzinom wurde verglichen, ob es Unterschiede in Bezug auf die Rezidivrate zwischen den Gruppen Allgemeinanästhesie mit Epiduralanalgesie oder Allgemeinanästhesie mit Opioiden als Analgetika gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die Rezidivrate in der erst genannten Gruppe signifikant geringer war [6]. Hingegen konnte eine andere Studie, in der retrospektiv die Daten von 99 radikalen Prostatektomien ausgewertet wurden, keinen signifikanten Vorteil der Epiduralanästhesie gegenüber anderen Analgetika in Bezug auf die Rezidivrate nachweisen [26, 86]. Auch eine retrospektive Analyse von 669 Patienten mit Kolonkarzinomoperationen konnte keine verringerte Rezidivrate in der mit einer Regionalanästhesie behandelten Gruppe nachweisen [30]. Eine Zusammenstellung der zahlreichen bisher veröffentlichten retrospektiven Studien aus den letzten 5 Jahren ist in [Tab. 2](#) zu finden. Die Studien wurden zusätzlich hinsichtlich ihrer Qualität mithilfe der Newcastle-Ottawa Scale für nichtrandomisierte Studien bewertet. Hierbei werden maximal 9 Punkte in den Bereichen Auswahl der teilnehmenden

Patienten, Vergleichbarkeit der Gruppen und Resultate der Studie vergeben [89].

Die uneinheitlichen Daten aus retrospektiven Studien bezüglich des Effekts von Regionalanästhesie auf die Rezidivrate bei bestimmten Karzinomen verdeutlichen die Notwendigkeit von prospektiven Studien. In der ersten bisher veröffentlichten prospektiven Multizenterstudie wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs nach Resektion von Karzinomen des Abdomens zwischen den Gruppen Epidural- und Opioidanalgesie verglichen. Es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das rezidivfreie Intervall [59]. Daher dürfen die Ergebnisse von 3 in Cleveland initialisierten prospektiven, randomisierten Multizenterstudien mit dem primären Endpunkt Rezidivrate bei Brust-, Lungen- bzw. Kolonkarzinom mit Spannung erwartet werden. In die Studien sollen bei einer Laufzeit von bis zu 10 Jahren 1100, 1500 bzw. 2500 Patienten aufgenommen werden [80]. Mit der Veröffentlichung dürfte allerdings nicht in der nahen Zukunft gerechnet werden, da die Datenerhebung vermutlich erst zwischen 2015 und 2022 abgeschlossen sein wird.

## Fazit

- Ob sich die bereits sehr hohe Sicherheit bei regionalanästhesiologischen Verfahren durch die Etablierung des Ultraschalls in der Anästhesiologie weiter erhöhen ließ, bleibt nachzuweisen.
- Klinisch verwendete LA sind unselektive Inhibitoren von  $\alpha$ -Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle, die in ZNS, Herz, Skelettmuskel oder in peripheren Nerven exprimiert werden.
- Die Entwicklung neuer und sicherer LA ist nicht abgeschlossen. Neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung geben jedoch Grund zur Hoffnung, dass „selektive LA“ realisierbar sind.
- Lokalanästhetika scheinen mehrere systemische Effekte zu induzieren, deren Mechanismen nur teilweise verstanden sind, die aber einen vermehrten Einsatz in der perioperativen Phase implizieren.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. A. Leffler

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
leffler.andreas@mh-hannover.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Ahrens und A. Leffler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL (2009) Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 102:408–417
2. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L et al (2002) Major complications of regional anesthesia in France: the SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 97:1274–1280
3. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR et al (2009) Preliminary results of the Australasian Regional Anesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med* 34:534–541
4. Batai I, Bogar L, Juhasz V et al (2009) A comparison of the antimicrobial property of lidocaine/prilocaine cream (EMLA) and an alcohol-based disinfectant on intact human skin flora. *Anesth Analg* 108:666–668
5. Baumann A, Audibert G, Klein O et al (2009) Continuous intravenous lidocaine in the treatment of paralytic ileus due to severe spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:128–130
6. Biki B, Mascha E, Moriarty DC et al (2008) Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 109:180–187
7. Binczak M, Tournay E, Billard V et al (2013) Major abdominal surgery for cancer: does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim* 32:e81–e88
8. Binshok AM, Bean BP, Woolf CJ (2007) Inhibition of nociceptors by TRPV1-mediated entry of impermeant sodium channel blockers. *Nature* 449:607–610
9. Binshok AM, Gerner P, Oh SB et al (2009) Coapplication of lidocaine and the permanently charged sodium channel blocker QX-314 produces a long-lasting nociceptive blockade in rodents. *Anesthesiology* 111:127–137
10. Black JA, Westenbroek R, Minturn JE et al (1995) Isoform-specific expression of sodium channels in astrocytes in vitro: immunocytochemical observations. *Glia* 14:133–144
11. Blumenthal S, Borgeat A, Pasch T et al (2006) Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology* 104:961–969
12. Butterworth JF 4th (2010) Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med* 35:167–176
13. Catterall WA (2014) Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:317–338
14. Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG (2005) International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57:397–409
15. Christopherson R, James KE, Tableman M et al (2008) Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 107:325–332
16. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH et al (2008) The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 90:814–820
17. Chu CR, Izzo NJ, Papas NE et al (2006) In vitro exposure to 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular chondrocytes. *Arthroscopy* 22:693–699
18. Coghlan MW, Davies MJ, Hoyt C et al (2009) Antibacterial activity of epidural infusions. *Anaesth Intensive Care* 37:66–69
19. Cox B, Durieux ME, Marcus MA (2003) Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17:111–136
20. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK et al (2006) An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444:894–898
21. Cummings KC 3rd, Xu F, Cummings LC et al (2012) A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. *Anesthesiology* 116:797–806
22. Day A, Smith R, Jourdan I et al (2012) Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br J Anaesth* 109:185–190
23. De Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC et al (2011) Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 36:271–277
24. Du G, Chen X, Todorovic MS et al (2011) TASK channel deletion reduces sensitivity to local anesthetic-induced seizures. *Anesthesiology* 115:1003–1011
25. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC et al (2006) Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 105:660–664
26. Forget P, De Kock M (2009) Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural killer cells activity. *Ann Fr Anesth Reanim* 28:751–768
27. Forget P, Tombal B, Scholtes JL et al (2011) Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol* 28:830–835
28. Gerner P, Binshok AM, Wang CF et al (2008) Capsaicin combined with local anesthetics preferentially prolongs sensory/nociceptive block in rat sciatic nerve. *Anesthesiology* 109:872–878
29. Gottschalk A, Brodner G, Van Aken HK et al (2012) Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in malignant melanoma? *Br J Anaesth* 109:253–259
30. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC et al (2010) Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 113:27–34
31. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr et al (1998) Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 86:235–239
32. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M et al (2011) Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 107:164–170
33. Hackel D, Krug SM, Sauer RS et al (2012) Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E2018–E2027
34. Harvey KP, Adair JD, Isho M et al (2009) Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review. *Am J Surg* 198:231–236
35. Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W et al (2011) Intravenous administration of lidocaine for perioperative analgesia. Review and recommendations for practical usage. *Anaesthesist* 60:152–160
36. Herold KF, Hemmings HC Jr (2012) Sodium channels as targets for volatile anesthetics. *Front Pharmacol* 3:50
37. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME et al (2007) Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 246:192–200
38. Hodgkin AL, Huxley AF (1952) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116:473–496
39. Ismail MS, Amer AS, Wahba O et al (2010) Effect of antioxidants on markers of apoptosis in postoperative radiotherapy of cancer cervix. *Gulf J Oncol* 7:8–13
40. Johnson ME, Uhl CB, Spittler KH et al (2004) Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine. *Anesthesiology* 101:1184–1194
41. Johnson SM, Saint John BE, Dine AP (2008) Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. *Surg Infect (Larchmt)* 9:205–213
42. Kitagawa N, Oda M, Totoki T (2004) Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology* 100:962–967
43. Kuo CP, Jao SW, Chen KM et al (2006) Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 97:640–646
44. Lai R, Peng Z, Chen D et al (2012) The effects of anesthetic technique on cancer recurrence in percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma. *Anesth Analg* 114:290–296
45. Lampert A, O'Reilly AO, Reeh P et al (2010) Sodium channelopathies and pain. *Pflügers Arch* 460:249–263
46. Leffler A, Fischer MJ, Rehner D et al (2008) The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons. *J Clin Invest* 118:763–776

47. Leffler A, Frank G, Kistner K et al (2012) Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels by the partial mu-opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology* 116:1335–1346
48. Leffler A, Lattrell A, Kronewald S et al (2011) Activation of TRPA1 by membrane permeable local anesthetics. *Mol Pain* 7:62
49. Lei B, Popp S, Capuano-Waters C et al (2004) Lidocaine attenuates apoptosis in the ischemic penumbra and reduces infarct size after transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience* 125:691–701
50. Lin L, Liu C, Tan H et al (2011) Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 106:814–822
51. Lirk P, Berger R, Hollmann MW et al (2012) Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Br J Anaesth* 109:200–207
52. Lokuta AJ, Komai H, McDowell TS et al (2002) Functional properties of ryanodine receptors from rat dorsal root ganglia. *FEBS Lett* 511:90–96
53. Lucchinetti E, Awad AE, Rahman M et al (2012) Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology* 116:841–856
54. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B et al (2009) Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke* 40:880–887
55. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS (2010) Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 70:1149–1163
56. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK et al (2010) The Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27:592–597
57. Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C et al (2009) Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. *Ann Thorac Surg* 87:820–825
58. Mulroy MF (2002) Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 27:556–561
59. Myles PS, Peyton P, Silbert B et al (2011) Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ* 342:d1491
60. Nau C, Seaver M, Wang SY et al (2000) Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. *J Pharmacol Exp Ther* 292:1015–1023
61. Nau C, Wang GK (2004) Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. *J Membr Biol* 201:1–8
62. Neal JM, Brull R, Chan VW et al (2010) The ASRA evidence-based medicine assessment of ultrasound-guided regional anesthesia and pain medicine: executive summary. *Reg Anesth Pain Med* 35: S1–S9
63. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Rossignol R (2012) Local anesthetic, in-situ toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol* 25:589–595
64. Noyes FR, Fleckenstein CM, Barber-Westin SD (2012) The development of postoperative knee chondrolysis after intra-articular pain pump infusion of an anesthetic medication: a series of twenty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 94:1448–1457
65. Orebaugh SL, Williams BA, Vallejo M et al (2009) Adverse outcomes associated with stimulator-based peripheral nerve blocks with versus without ultrasound visualization. *Reg Anesth Pain Med* 34:251–255
66. O'Reilly AO, Eberhardt E, Weidner C et al (2012) Bisphenol A binds to the local anesthetic receptor site to block the human cardiac sodium channel. *PLoS ONE* 7(7):e41667
67. Ott K (2010) Lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. (*LipidRescue*). *Anaesthesist* 59:575–583
68. Ozturk E, Yilmazlar A, Berhuni S et al (2010) The effectiveness of local anesthetics in preventing postoperative adhesions in rat models. *Tech Coloproctol* 14:337–340
69. Pecher S, Bottiger BW, Graf B et al (2004) „Alternative“ effects of local anesthetic agents. *Anaesthesist* 53:316–325
70. Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV et al (2009) Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 108:997–1007
71. Pollock JE (2003) Neurotoxicity of intrathecal local anesthetics and transient neurological symptoms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17:471–484
72. Popp SS, Lei B, Kelemen E et al (2011) Intravenous antiarrhythmic doses of lidocaine increase the survival rate of CA1 neurons and improve cognitive outcome after transient global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience* 192:537–549
73. Rodrigues AG, Araujo R, Pina-Vaz C (2006) Interaction of local anaesthetics with other antifungal agents against pathogenic *Aspergillus*. *Int J Antimicrob Agents* 27:339–343
74. Rogawski MA, Loscher W (2004) The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 10:685–692
75. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A (2001) From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 1:175–182
76. Rush AM, Cummins TR, Waxman SG (2007) Multiple sodium channels and their roles in electrogenesis within dorsal root ganglion neurons. *J Physiol* 579:1–14
77. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M (2006) The anti-proliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 102:1103–1107
78. Scheffel PT, Clinton J, Lynch JR et al (2010) Glenohumeral chondrolysis: a systematic review of 100 cases from the English language literature. *J Shoulder Elbow Surg* 19:944–949
79. Schmalhofer WA, Calhoun J, Burrows R et al (2008) ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1.7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. *Mol Pharmacol* 74:1476–1484
80. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ et al (2008) Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* 29:517–526
81. Siebrands CC, Schmitt N, Friederich P (2005) Local anesthetic interaction with human ether-a-go-go-related gene (HERG) channels: role of aromatic amino acids Y652 and F656. *Anesthesiology* 103:102–112
82. Sites BD, Taenzer AH, Herrick MD et al (2012) Incidence of local anesthetic systemic toxicity and postoperative neurologic symptoms associated with 12,668 ultrasound-guided nerve blocks: an analysis from a prospective clinical registry. *Reg Anesth Pain Med* 37:478–482
83. Sztark F, Malgat M, Dabadie P et al (1998) Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 88:1340–1349
84. Sztark F, Tueux O, Erny P et al (1994) Effects of bupivacaine on cellular oxygen consumption and adenine nucleotide metabolism. *Anesth Analg* 78:335–339
85. Tanaka K, Yamasaki M (1966) Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature* 209:207–208
86. Tsui BC, Rashedi S, Schopflocher D et al (2010) Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 57:107–112
87. Wagman IH, De Jong RH, Prince DA (1967) Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28:155–172
88. Warnick JE, Kee RD, Yim GK (1971) The effects of lidocaine on inhibition in the cerebral cortex. *Anesthesiology* 34:327–332
89. Wells A, Osborne JP (2012) Impact of acetaldehyde- and pyruvic acid-bound sulphur dioxide on wine lactic acid bacteria. *Lett Appl Microbiol* 54:187–194
90. Werdehausen R, Braun S, Fazeli S et al (2012) Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells. *Eur J Anaesthesiol* 29:35–41
91. Werdehausen R, Fazeli S, Braun S et al (2009) Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br J Anaesth* 103:711–718
92. Wolfe JW, Butterworth JF (2011) Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol* 24:561–566
93. Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM et al (2010) Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 113:570–576
94. Zink W, Graf BM (2004) Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29:333–340
95. Zink W, Graf BM (2008) The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:645–650
96. Zink W, Graf BM (2003) Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms. *Anaesthesist* 52:1102–1123
97. Zink W, Sinner B, Zausig Y et al (2007) Myotoxicity of local anaesthetics: experimental myth or clinical truth? *Anaesthesist* 56:118–127