Lokalanästhetika

Dr. Éva Sághy

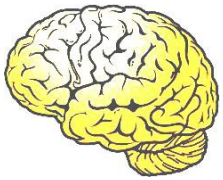
www.semmelweis.hu/pharmacology

2019

Lokalanästhesie

Schmerzempfindung ↓

Allgemeinanästhesie



Schmerzempfindung ↓

Bewusstseinsverlust

Muskelrelaxierung

Amnesie

Reflexe ↓

Geschichte der Lokalanästhesie

1859 - Isolierung von Cocain *(Albert Niemann)*

1884 - erste Anwendung von Cocain zur Lokalanästhesie
(Karl Koller)

1885 - erste Leitungsanästhesie
(William Halsted)

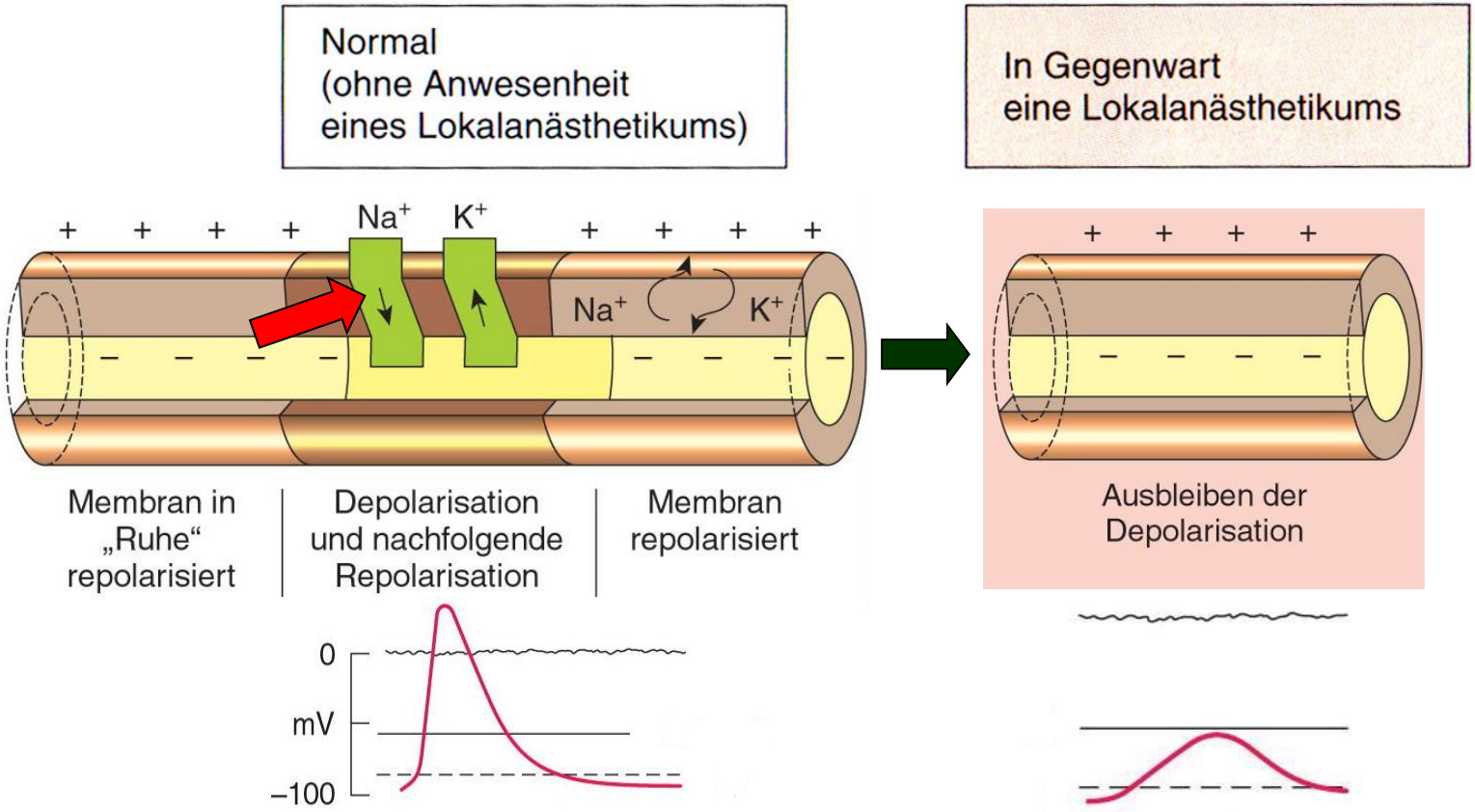
1890 - Synthese von Benzocain

1903 - durch Beigabe von Adrenalin verlängerung der Wirkdauer *(Heinrich Braun)*

Procain (1905), Tetracain (1930), Lidocain (1943), Mepivacain (1957), Prilocain (1960), Bupivacain (1963), Articain (1969), Ropivacain (1997), Levobupivacain (1999)

Wirkmechanismus

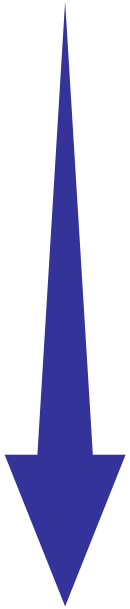
Blockade der spannungsabhängigen Na^+-Kanäle (Ausbildung des Aufstrichs von dem Aktionspotential)→ Ø Depolarisation und Aktionspotential (Hemmung der Erregungsleitung von den Nervenfasern)→ **Schmerzempfindung ↓**



Wirkmechanismus

Fasertyp	Funktion	Durchmesser (µm)	Geschwindigkeit (m/s)
Aα	Motoneurone	15	100
Aβ	Berührung, Druck	8	50
Aγ	Muskelspindel	5	20
Aδ	Temperatur, Schmerz	< 3	15
B	Präganglionär	3	7
C	Schmerz, symp. postgangl.	1	1

Empfindlichkeit



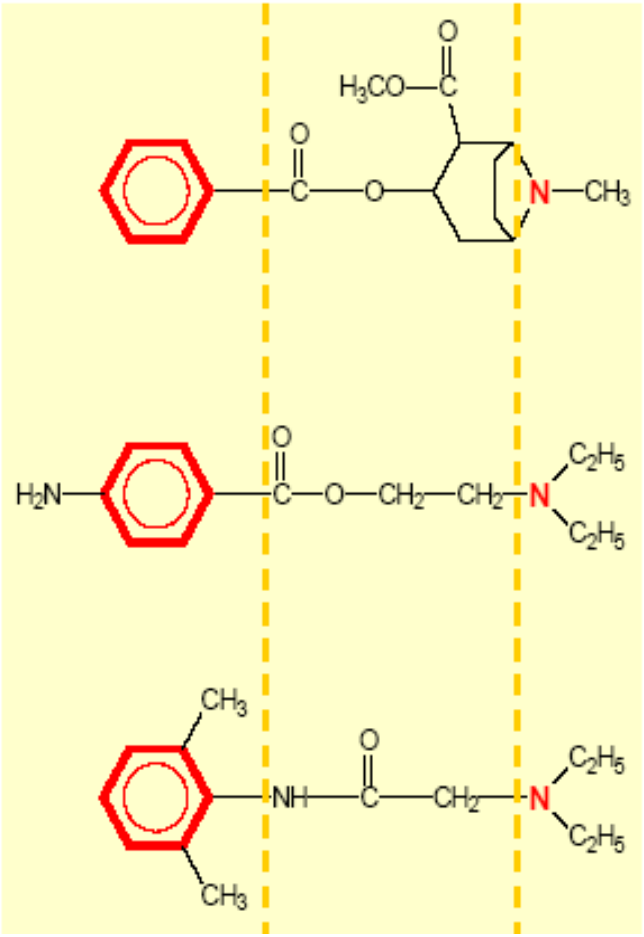
Reihenfolge des Ausfalls von Wahrnehmungsarten: Schmerz →Kälte → Wärme → Berührung → Druck → Bewegung (selektive Analgäsie ist praktisch unerreichbar)

Die "Empfindlichkeit" der verschiedenen Typen von Nervenfasern gegenüber der blockierenden Wirkung von Lokalanästhetika
ist unterschiedlich.

Wirkmechanismus

Ester oder Säureamid-Bindung

aromatischer (**lipophiler**) Rest | Zwischenkette | Aminogruppe (**hydrophiler** R.)

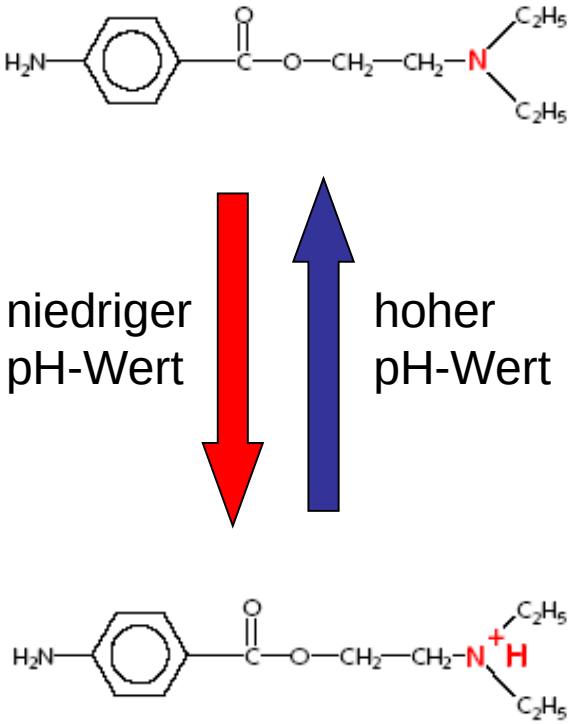


Cocain
(pK_a = 8,5)

Procain *(Novocain®)*
(pK_a = 8,9)

Lidocain *(Xylocain®)*
(pK_a = 7,8)

nicht-protonierte Form
(lipidlöslich)

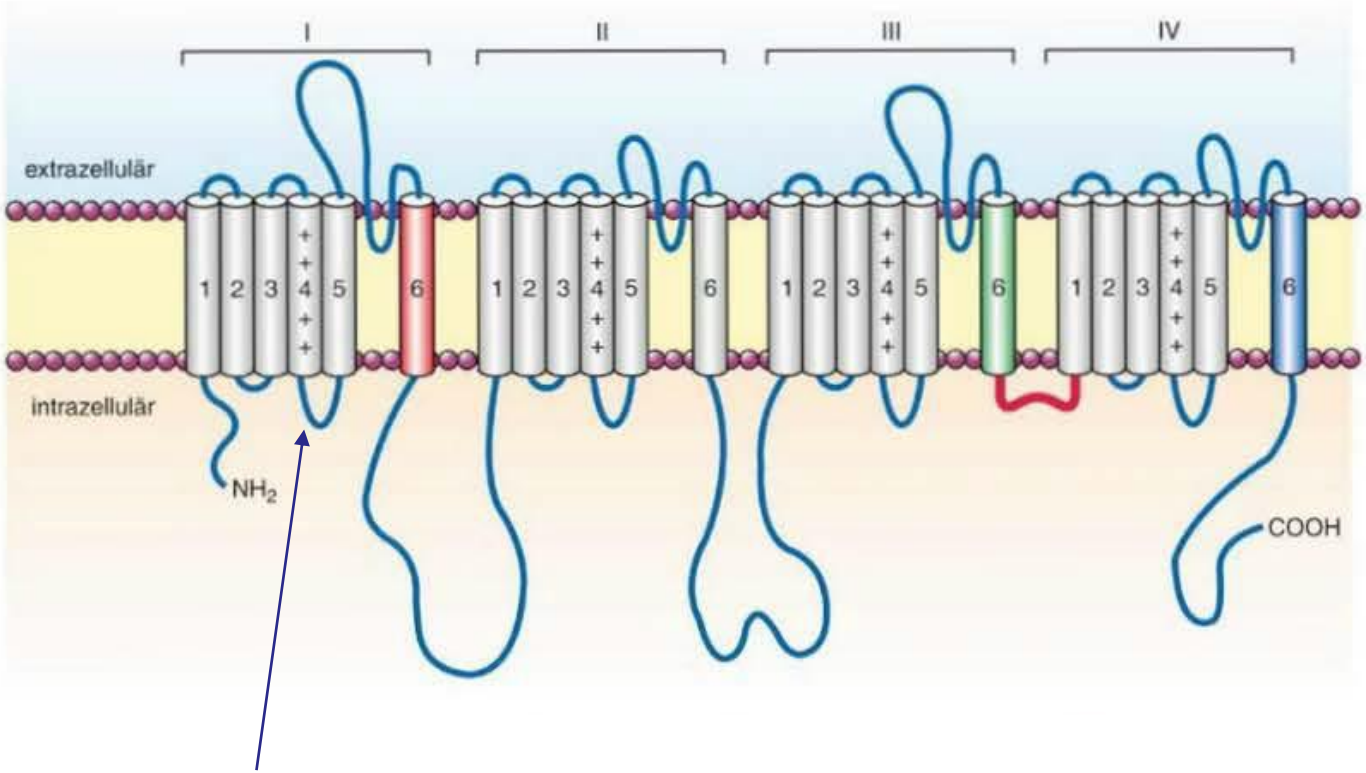


protonierte Form
(wasserlöslich)

Schwache Basen: Protonierung ist pH-abhängig
Benzocain hat keine hydrophile Aminogruppe, schlechte Wasserlöslichkeit

schwachere Wirkung in entzündeten Geweben wegen Azidose

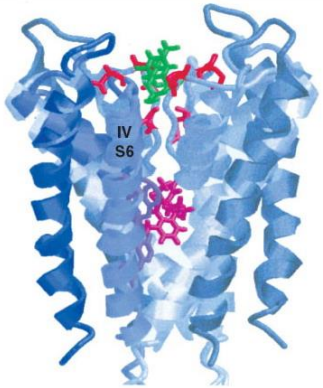
Struktur der spannungsgesteuerten Natriumkanäle



vierte Segment (S4) jeder Domäne-
positiv geladenen
Spannungssensoren

Bindungstelle von Lokalanästhetika: liegt in der Pore des Kanals und wird von Aminosäureresten der Helices IS6 (orange), 11156 (grün)
und IVS6 (blau) gebildet

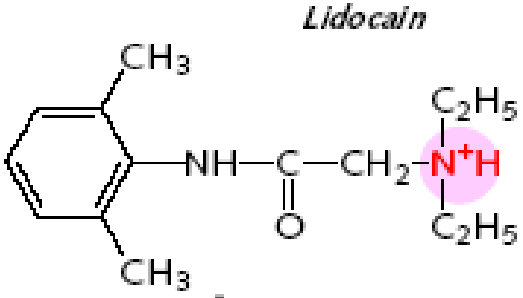
4 homologen Domänen (I-IV), die jeweils 6 alpha-helikale Transmembransegmente erhalten.

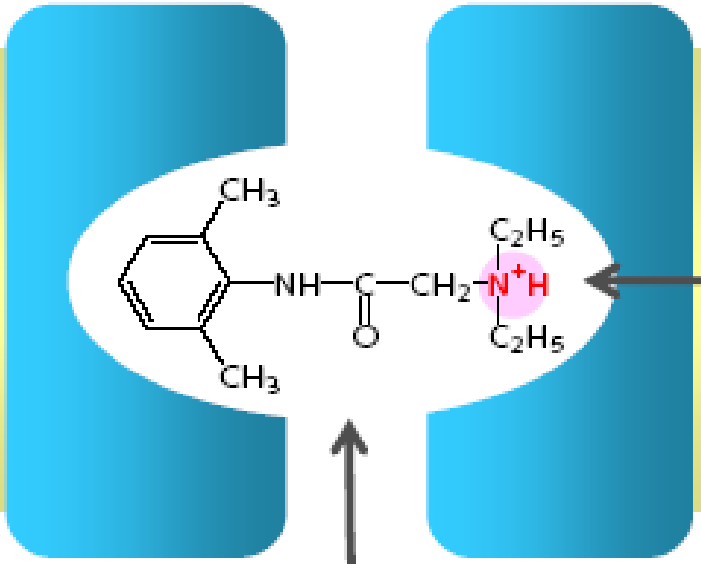


Transport der Lokalanästhetika zu ihrem Angriffsort

freie Base

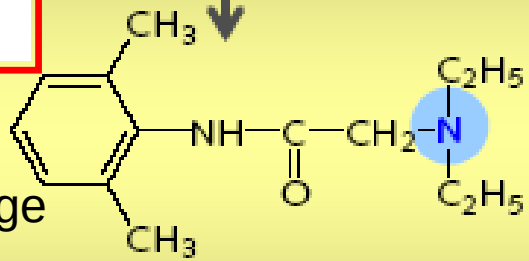
- lipophil
- permiert Membrane
- inaktiv





Penetrationsform
Deprotoniert
Lipophil

Hydrophobe Wege

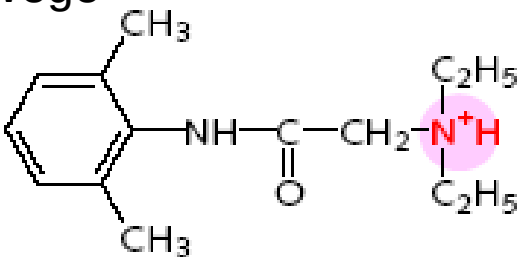


protoniertes Derivat

- hydrophil
- kann Membrane nicht permieren
- wirksam

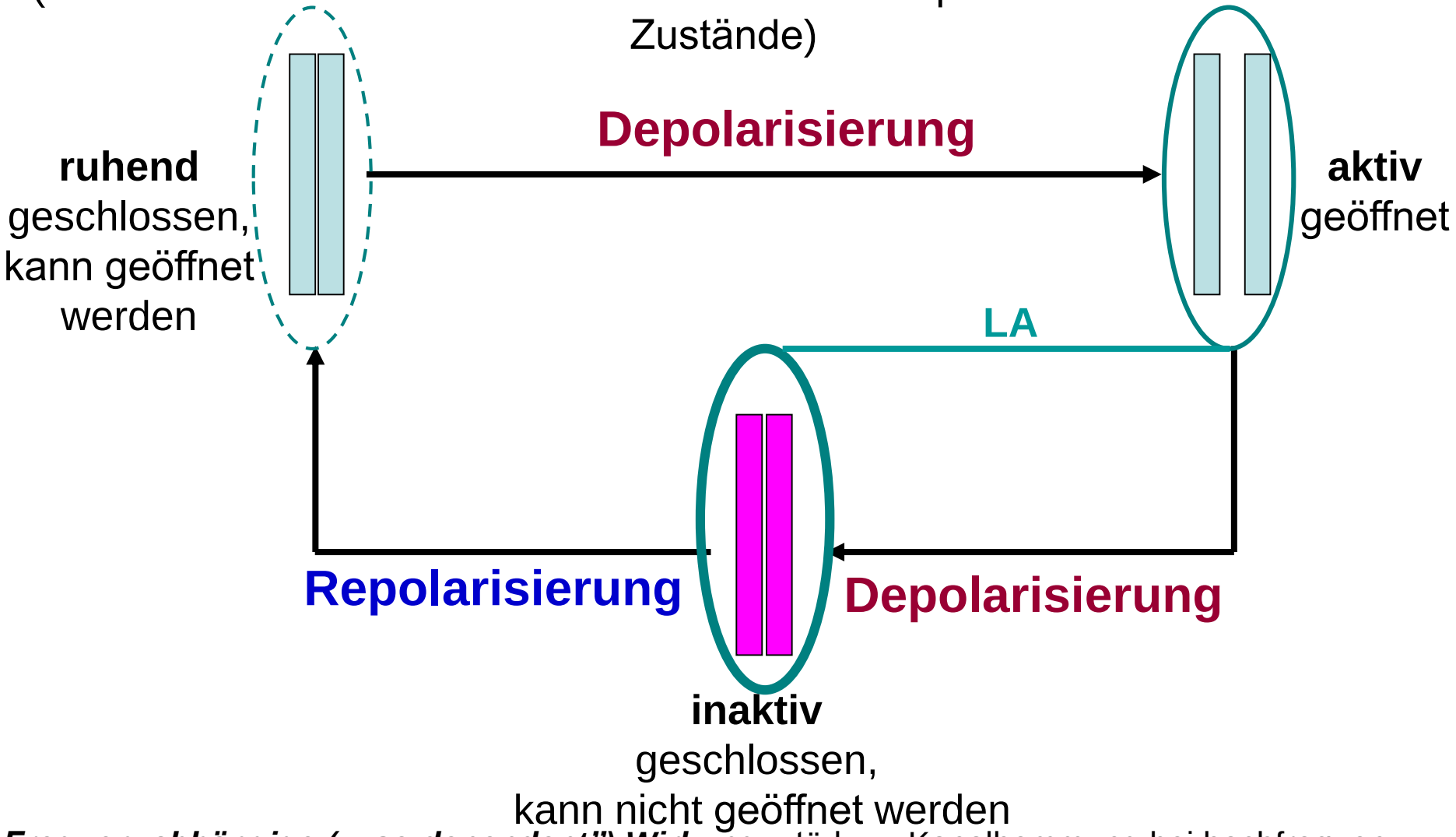
Hydrophile Wege

Wirkform
Protoniert
Hydrophil



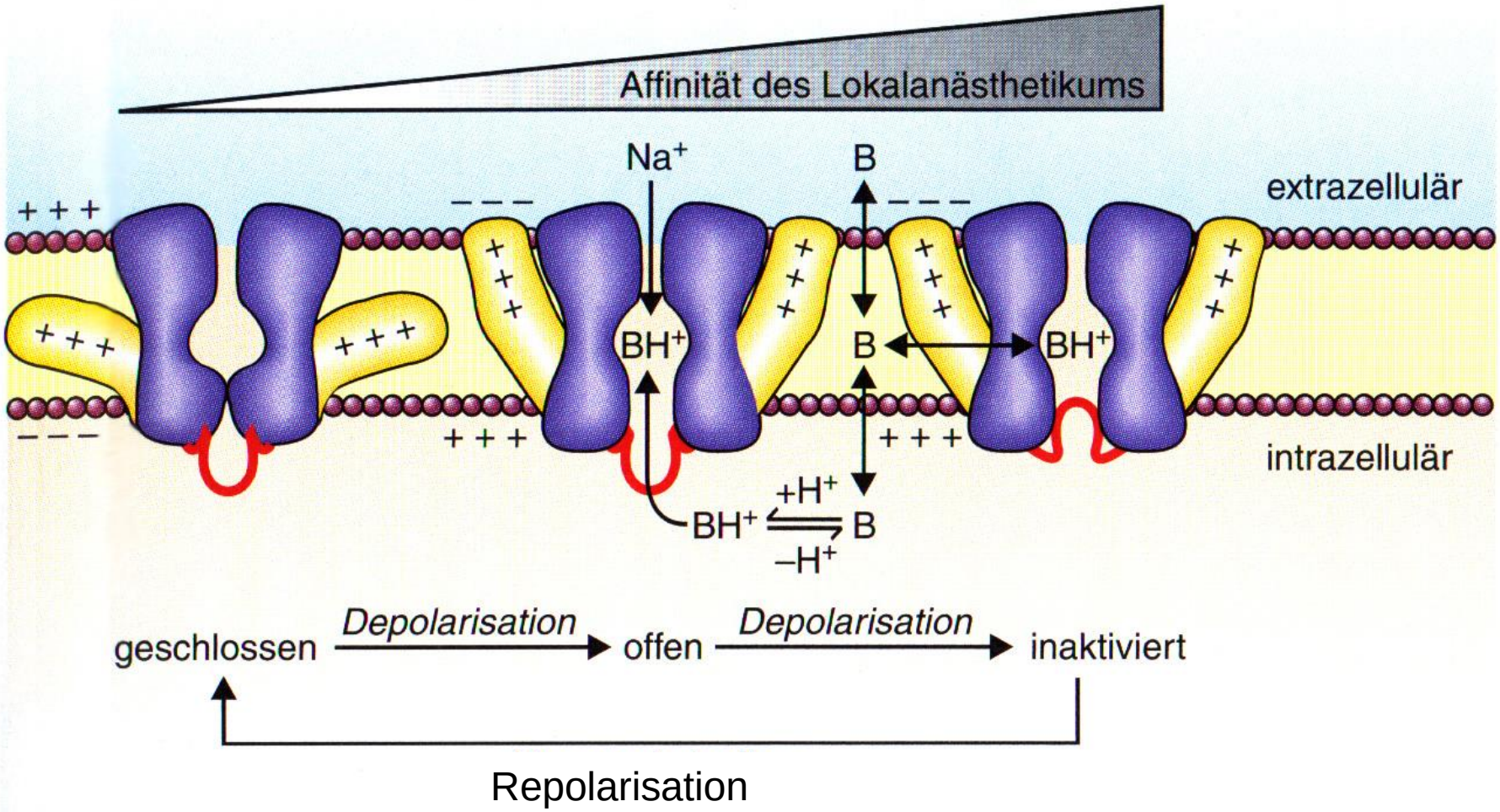
Drei Konformationen der spannungsgesteuerten Natriumkanäle und deren Affinität zu Lokalanästhetika

(Natriumkanäle durchlaufen während des Aktionspotentials drei funktionelle Zustände)



***Frequenzabhängige („use-dependent") Wirkung*:** stärkere Kanalhemmung bei hochfrequenz Feuerung, die Substanzen besonders wirksam sind, wenn der Natriumkanal inkativierten Zustand häufig durchläuft

Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika



Vasokonstriktorische Zusätze

- Die Lokalanästhetika werden häufig mit vasokonstriktorischen Substanzen kombiniert → Abtransport des Lokalanästhetikums ↓

- Wirkungsdauer ↑, Systemtoxizität ↓

Adrenalin (0,001 – 0,005 %)

Noradrenalin (0,004 %)

Felypressin (0,03 I.E./ml)

Ornipressin (max. 0,15 I.E./ml)

} Vasopressin Analoga

- Bei Akren (Fingern, Nase, Kinn) Ischämiegefahr (länger dauernde Durchblutungsminderung → Nekrose)

Arten der Lokalanästhesie

1. Spinalanästhesie

Wirkort : Subarachnoidealraum

Indikationen : - gynäkologische, urologische Eingriffe

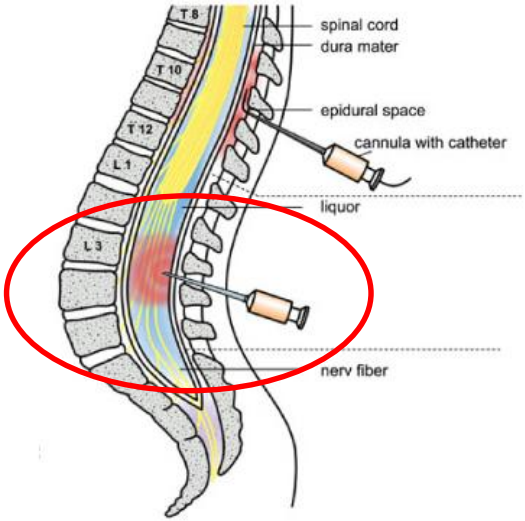
- chirurgische Eingriffe an unteren Extremitäten

Vorteile : - geringe Substanzmenge (2-4 mL)

- technisch (relativ) einfach

- schneller Wirkungseintritt

Nachteil : - Anästhesiehöhe nicht sicher vorhersagbar



Arten der Lokalanästhesie

2. Epiduralanästhesie

Wirkort : Periduralraum

Indikationen : - wie bei Spinalanästhesie, vor allem für Analgesie

- intra- / postoperative Analgesie (z.B. mit Opioiden)

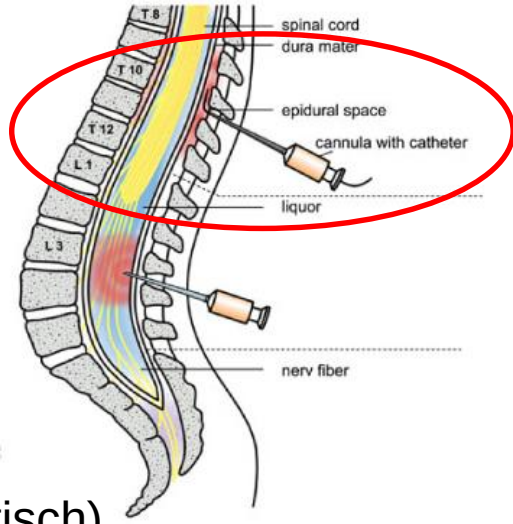
Vorteil : - Anästhesiehöhe gut steuerbar

Nachteile : - hohe Substanzmenge (bis 20 mL)

- technisch komplizierter (Hohlnadel, Periduralkatheter)

- langsamer Wirkungseintritt (30-40 min)

- schwächere Wirkung (hauptsächlich analgetisch)



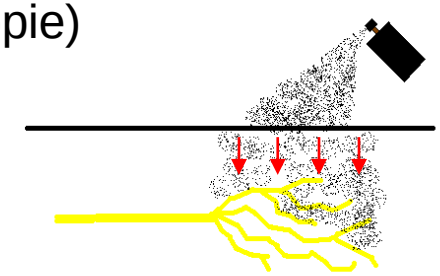
Arten der Lokalanästhesie

3. Oberflächenanästhesie

Applikationsort : Haut, Schleimhaut, Wundfläche

Indikationen : - diagnostische Maßnahmen (z.B. Bronchoskopie)

- zahnmedizinische, ophtalmologische, urologische Eingriffe

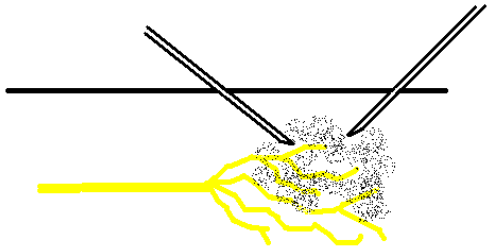


4. Infiltrationsanästhesie

Applikationsort : im Bereich der Nervenverästelungen (mehre Spritzen werden um den Verabreichungsort gegeben, das Ziel ist die Hemmung winziger Nervenfasern)

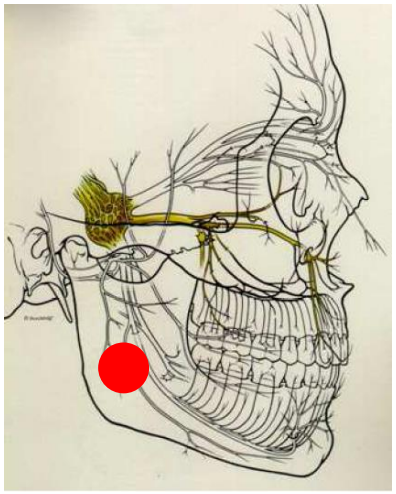
Indikationen : - kleinere chirurgische Eingriffe

- Zahnbehandlung



Arten der Lokalanästhesie

5. Leitungsanästhesie



Applikationsort : im Bereich des Nervenstamms (kleine Mengen der Lösung werden direkt neben größere, definierte Nervenfaserbündel verabreicht; große Oberflächen können anestäthisiert werden)

Indikationen : - Zahnbehandlung (N. mandibularis)

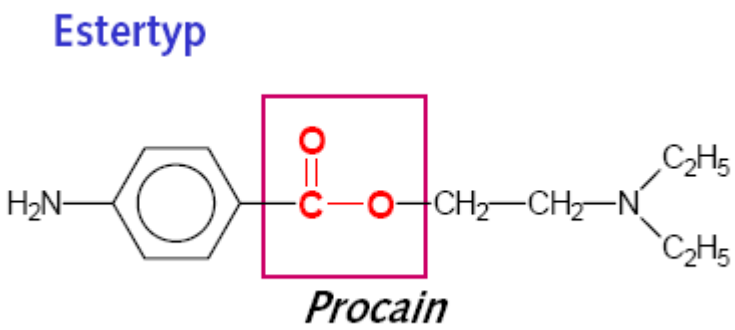
- chirurgische Eingriffe an Extremitäten (z.B. N. femoralis, N. ischiadicus)

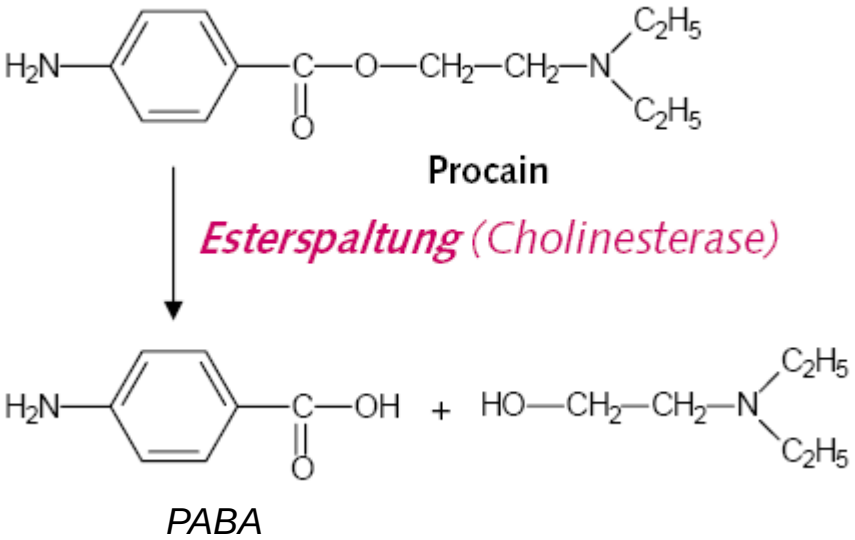
6. Intravenöse Regionalanästhesie (Bier-Block)

Applikationsort : die Vene einer Extremität (vor Injektion wird durch Anlegen einer Blutdruckmanschette der Blutzu- und -abfluss unterbunden)

Indikationen : - kurze (< 60 Min) chirurgische Eingriffe an Extremitäten (Unterarm, Hand)

Lokalanästhetika vom Ester-Typ

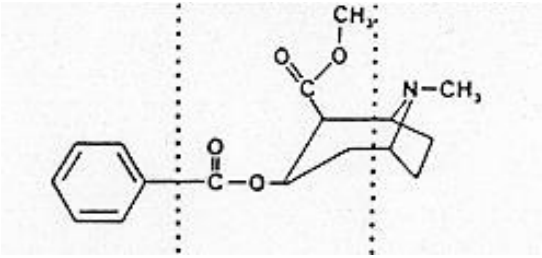




- werden durch die Pseudocholinesterase gespaltet

→ kurze Halbwertszeit (im Plasma < 1 Min)

Cocain



- Alkaloid (Erythroxylon coca)

- Wirkdauer: 1 - 2 Stunden

- Vorteile: gute Penetration + Vasokonstriktion

- Nachteile: suchterzeugende Wirkung + kardiotoxisch mit Adrenalin

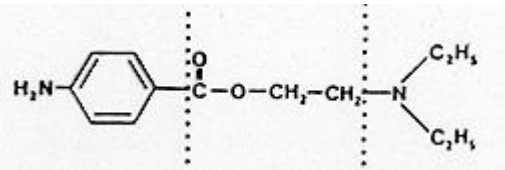
- geringere lokalanästhetische Bedeutung (Hals-Nasen-Ohren Heilkunde)

- indirekte sympatomimetische Wirkung (NA-Aufnahme ↓)

→ Tachycardie, Vasokonstriktion (Blutdruck ↑), Mydriasis

→ Psychostimulation, Euphorie, Leitungsfähigkeit und Aktivität ↑, Hunger ↓

Procain



- kurze Wirkung (15 - 30 Min ohne Vasokonstriktoren, 30 - 90 Min mit Adrenalin)

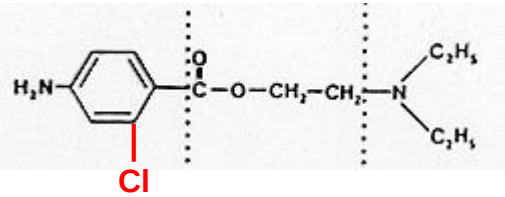
- schwach

- geringere Nebenwirkungen

Anwendung : - Infiltrationsanästhesie (0,2 – 0,5 %ige Lösungen)

- Leitungsanästhesie (1 – 4 %ige Lösungen)

Chloroprocain



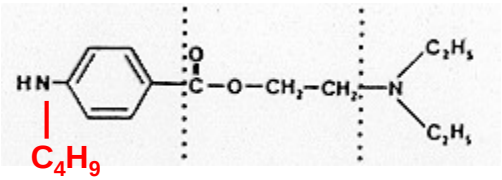
- 2mal stärker als Procain

Anwendung : - gleiche wie bei Procain

Oxybuprocain

Anwendung: - Oberflächenanästhesie (Ophthalmologie)

Tetracain



- 10mal stärker als Procain, aber auch 10mal toxischer
(langsamere Metabolisation, größere Lipidlöslichkeit, ZNS Tox.)

Anwendung : - Oberflächenanästhesie (1 – 2 %ige Lösungen)

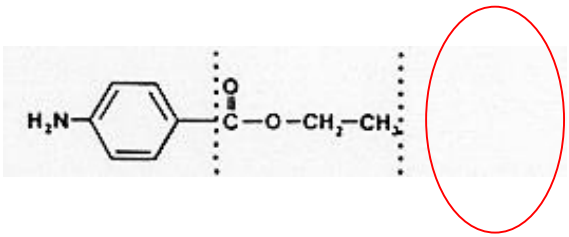
- Spinalanästhesie

Wirkdauer : lang (3 – 4 Stunden)

Benzocain

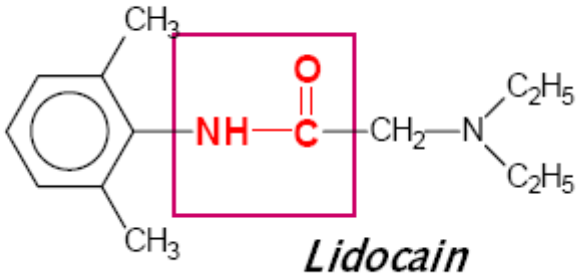
- keine hydrophile Aminogruppe, schlechte Wasserlöslichkeit

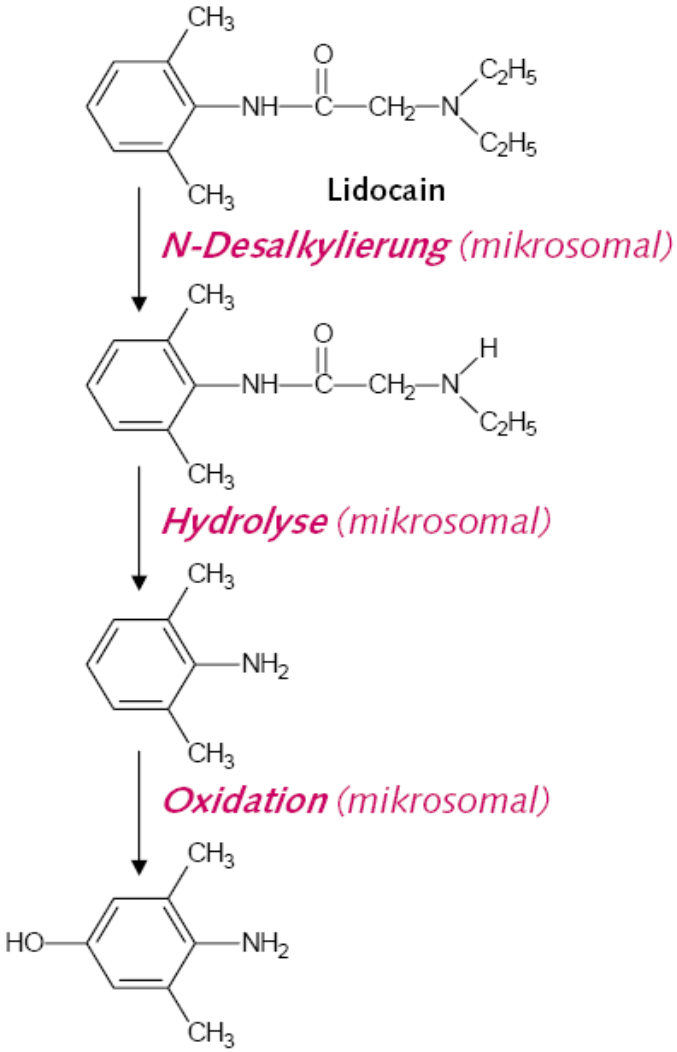
Anwendung : - Oberflächenanästhesie (Pulver, Salbe, Suspension)



Lokalanästhetika vom Amid-Typ

Säureamidtyp

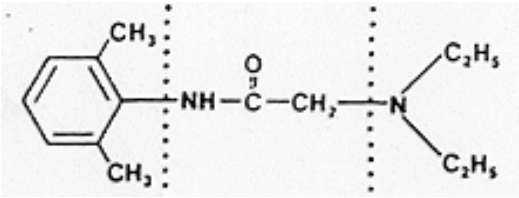




- Metabolisation in der Leber (CYP450)

→ längere Halbwertszeit
(Prilocain 1,5 h → Ropivacain 4 h)

→ erhöhte Toxizität bei Leberschäden



Mittellangwirkende Säureamide

Lidocain

- Wirkdauer (60 – 90 Min, mit Vasokonstriktoren 3 – 4 St)

- etwa 4fach stärker als Procain

Anwendung : - alle Formen der Lokalanästhesie (0,5 – 2 %ige Lösungen)

- Kammerarrhythmien

Mepivacain - alle Formen der Lokalanästhesie, 1 – 2 %

Prilocain - Infiltrations- und Leitungsanästhesie, 1 – 3 %

- kann Methämoglobinaemie hervorrufen

Langwirkende Säureamide

Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain, Etidocain

- etwa 12-16fach stärker als Procain

- Wirkdauer: 2 – 8 St

- Indikationen: - Infiltrations-, Leitungs- und Epiduralanästhesie

Lokalanästhetika mit anderer Struktur

Articain (Amid und Ester)	- $T_{1/2}$ ~ 20 Min, Infiltrations- und Leitungsanästhesie (vor allem in der Zahnmedizin)
Fomocain (Phenylether)	- Oberflächenanästhesie (z.B. Verbrennungen), heute nur geringe Bedeutung
Dyclonin (Aminoalkylketon)	- Oberflächenanästhesie

Unerwünschte Wirkungen

Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung am spannungsabhängigen Natriumkanal können Lokalanästhetika bei entsprechend hohen Konzentrationen die Weiterleitung von Aktionspotenialen überall im Körper hemmen; dies kann besonders im ZNS und am Herzen tödliche Konsequenzen haben.

- ZNS :
  - zuerst Hemmung inhibitorischer Neurone → Erregungssymptome
    Schwindel, Angst, Unruhe, Muskelzuckungen, klonische <u>Krämpfe</u>
  - bei höheren Dosen Koma und Atemlähmung
    (Th.: Diazepam, Suxamethonium, O_2-Beatmung)
  - in der Peripherie: direkte Neurotoxizität (höhere Dosen)

- Herz und Kreislauf :
  - Erregungsleitung ↓ → negativ ino/chrono/dromotrope Wirkung
    (Bradykardie, AV-Block, Herzstillstand)
  - sympatische postganglionäre Fasern ↓ → Vasodilatation, Blutdruckabfall

- Allergische Reaktionen :
  - vor allem bei Lokalanästhetika vom Estertyp (p-Aminobenzoaten)
    (Exanthemen, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock)
    Th.: Antihistaminika, Glucocorticoide, Adrenalin

Tetrodotoxin und Saxitoxin

● hydrophile positiv geladene Toxine aus Seefische, bzw. Muscheln

● sehr potente und hochselektive Natriumkanalhemmer, die nur für Experimenten angewendet werden

● sie prägen ihre Wirkung ausschließlich an der extrazellulärseite der Membran aus, sie zeigen kein "use-dependence"

● ihr Bindungsort befindet sich an der extrazellulären Teil des Natriumkanals

● nicht alle Natriumkanäle werden von Tetrodotoxin blockiert; es gibt sog. Tetrodotoxin-resistente Natriumkanäle in dem Herzen und in den Membranen nociceptiver Afferenzen