

Lokalanesthetika

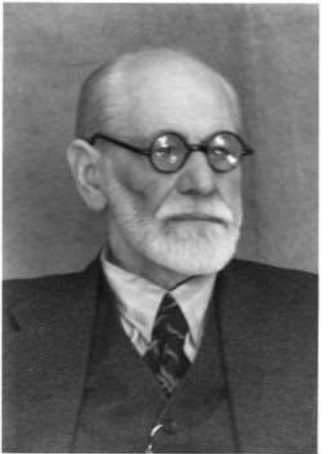
Kornél Király

16.10.2019

Historisches Hintergrund

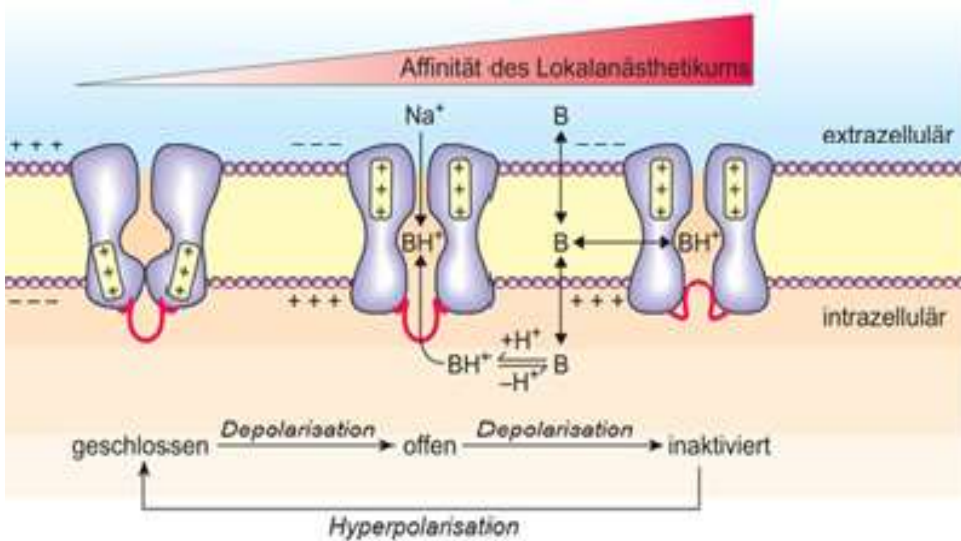


- 1860: Cocaine Synthese (Niemann)
- 1879: Cocaine als LA (Anrep)
- 1884: Carl Koller – Erste Verwendung von Cocain in Augen Chirurgie (Cornea), nach Hinweise von S. Freund
- 1905: Procaine (Einhorn)
- 1948: Lidocaine (Löfgren & Lundqvist)
- 1957 Mepivacaine
- 1963 Bupivacaine (Marcaine)
- 1972 Etidocaine

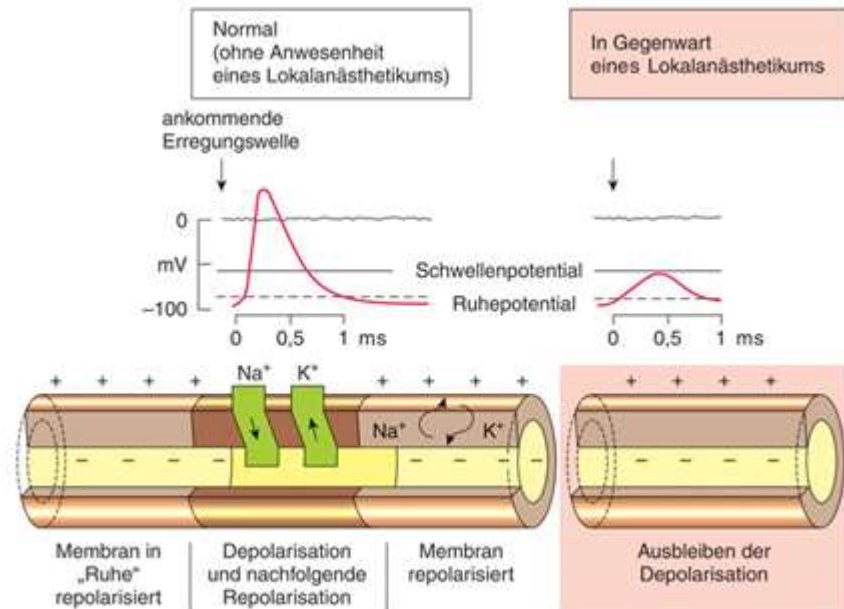


Wirkungsmechanismus

- Die Lokalanesthetika hemmen schnelle spannungsabhängige Natriumkanäle. Sie hemmen Ionenstrom durch geöffnete Kanäle und hemmen die Rückkehr von Inaktivierten Zustand.



Aktories; Förstermann; Hofmann; Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 12. A., © Elsevier GmbH 2017



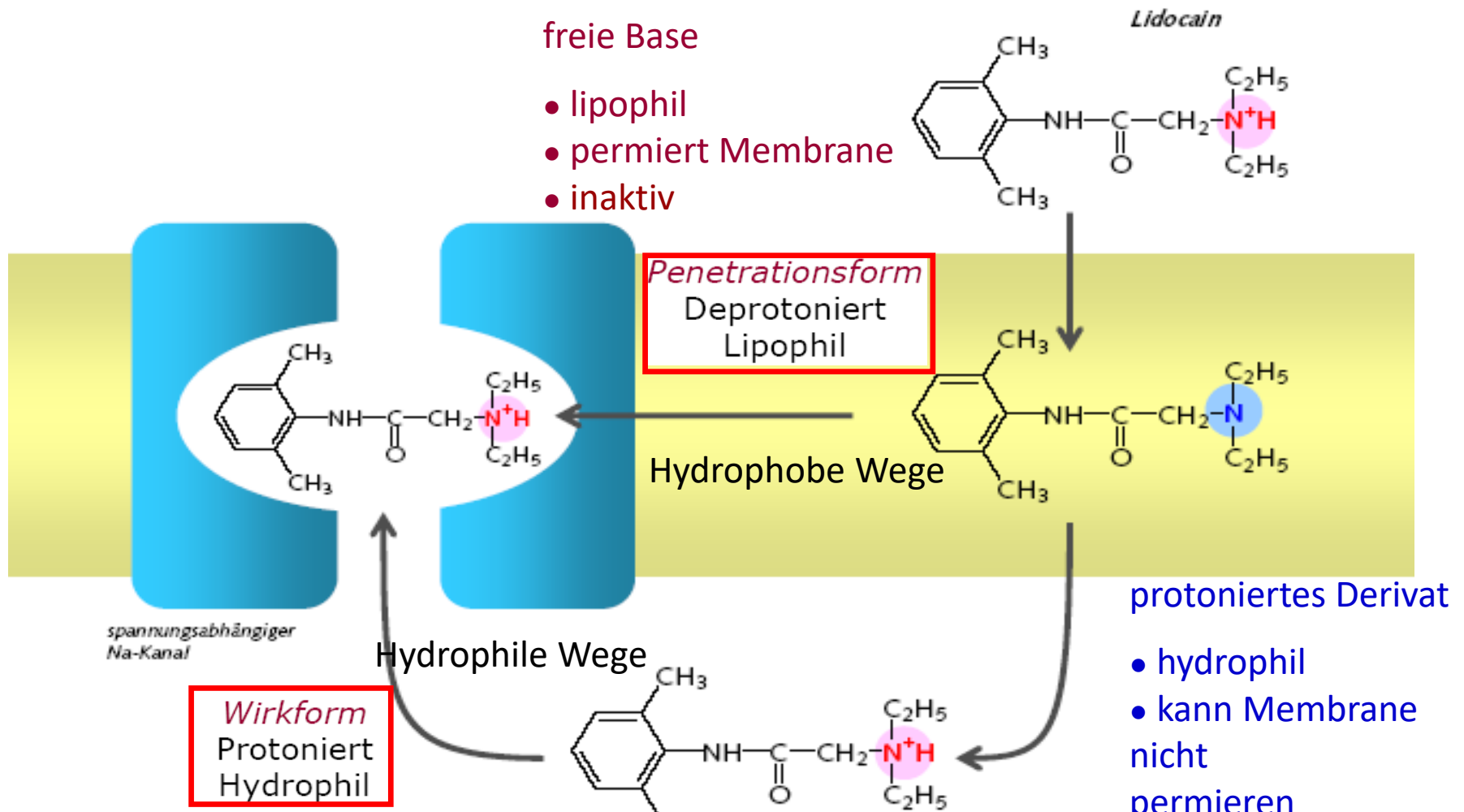
- Ergebniss: Hemmung der Aktionspotetialbildung und Erregungsleitung

Wirkungsmechanismus

- Frequenzabhängige Hemmung: je häufiger die Na^+ Kanäle öffnen, desto stärker wirken Lokalanästhetika, da Lokalanesthetika haben grössere Affinität zu aktivierte Kanäle
(Die hemmung der Rückkehr ist wichtig bei Antiarrhythmische Wirkung von Lidocain am Herz)
- Differenzialblockade: Je stärker die Myelinisierung des Nervens ist, desto weniger empfindlich ist es gegen Lokalanesthetika

Faser Typ	Funktion	Diameter (μm)	Myelinisi erung	Leitungsges chwind. (m/s)	Empfindli chkeit
Typ Aα	Motoneuron	12-20	Hoch	70-120	+
Typ Aβ	Proprioception, feine Röhre, Druck	5-12	Hoch	30-70	++
Typ Aγ	Muskelspindel	3-6	Hoch	15-30	++
Typ Aδ	Stärker Druck, Temperatur, Schmerz	2-5	Niedrig	12-30	+++
Typ B	Preganglionische Vegetative	< 3	Niedrig	3-15	++++
Typ C Dorsal root	Temperatur, Schmerz	0.4 -1.2	Kein	0.5-2.3	++++
Typ C Sympathisch	Postganglionische	0.3-1.3	Kein	0.7-2.3	++++

Wirkungsmechanismus



Der hydrophile Weg steht nur bei geöffneten (aktiven) Kanälen zur Verfügung, hydrophobe Wege ist viel weniger effektiv

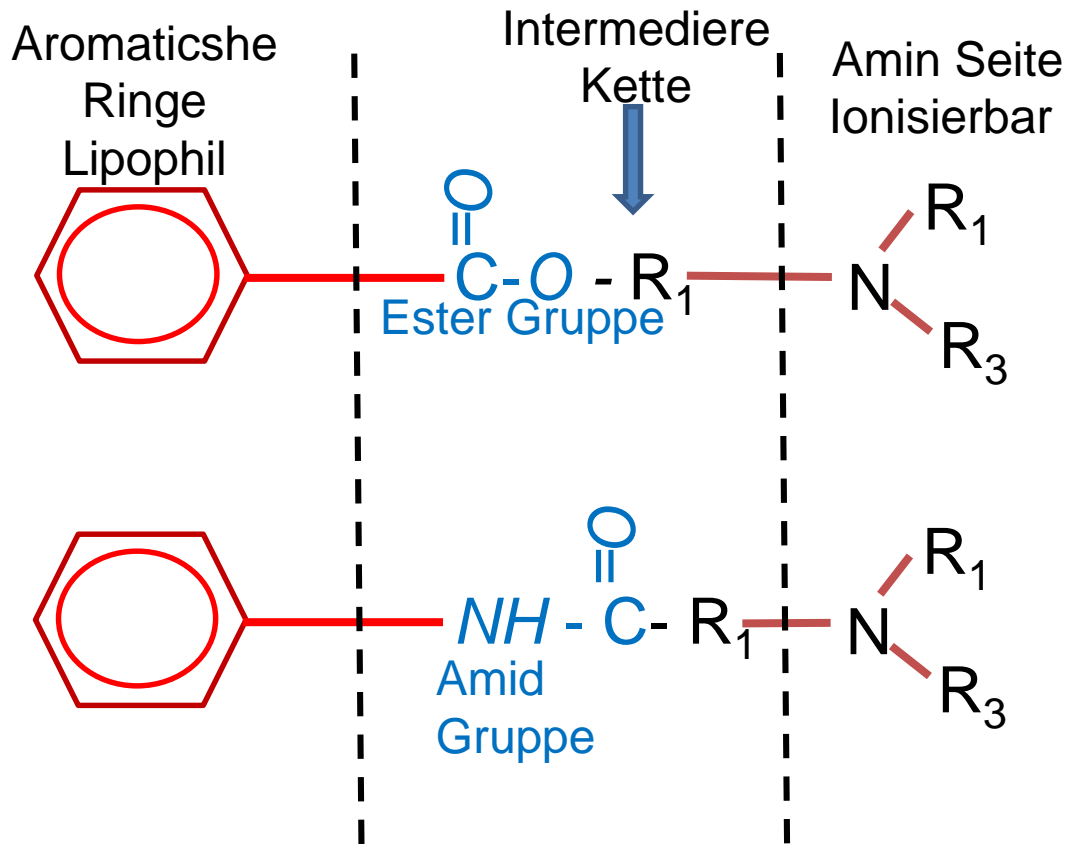
protoniertes Derivat


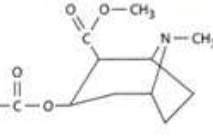

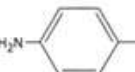
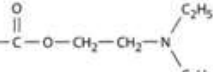

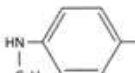
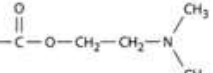

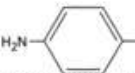
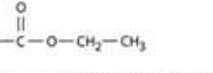
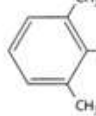
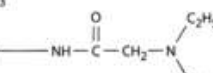

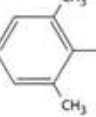
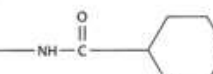

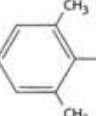
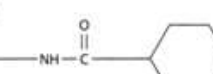

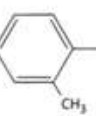
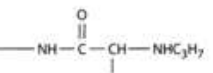

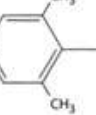
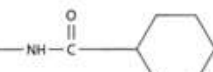

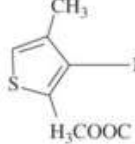
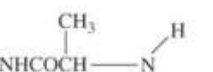

- hydrophil
- kann Membrane nicht permieren
- wirksam

Wirkungsmechanismus

- Lokalanästhetika (äuser Benzocain) sind schwache Basen, pK Wert 7,7-9,3
- In der Injektionslösung bei neutral pH die sind protoniert und als Salz gelöst
- Bei Gewebe pH (7,3) werden die (teilweise) deprotoniert und lipophil
- Es ist nötig für Intrazelluläre penetration
- pH Abfall (bei Entzündung bis 6) kann deren Penetration deutlich verlängern. Je höher ist pK Wert, desto stärker ist dieses Effekt.

Chemische Struktur

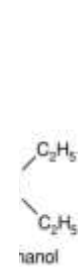
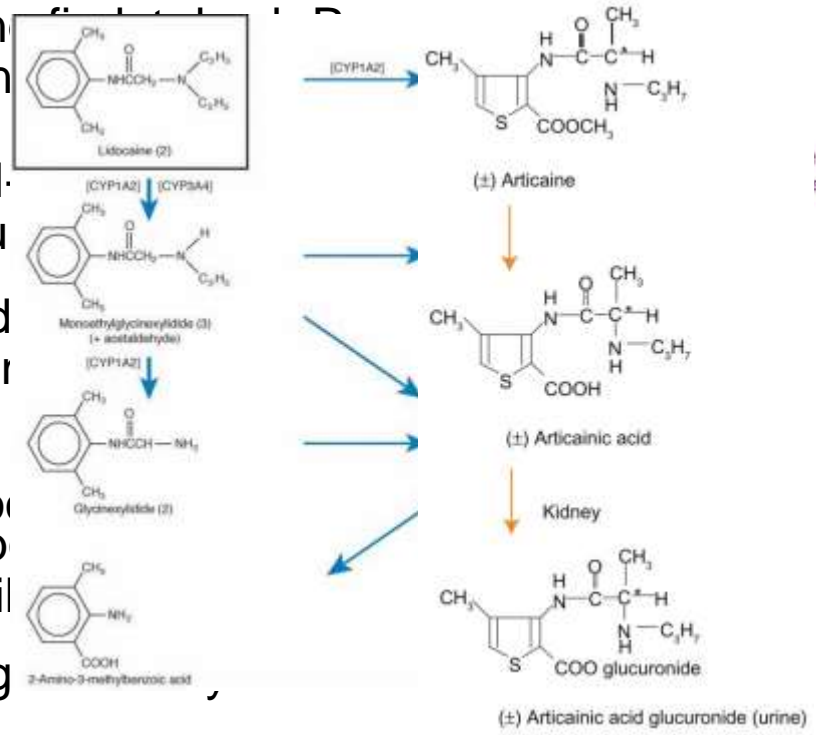


	Lipophilic Group	Intermediate Chain	Amine Substituents	Potency (Procaine = 1)	Duration of Action (onset)
Esters (pK)					
Cocaine (8,7)				2	Medium (slow)
Procaine (Novocain) (9)				1	Short (slow)
Tetracaine (Pontocaine) (8,6)				16	Long (slow)
Benzocaine (3,5)				Surface use only	
Amides					
Lidocaine (Xylocaine) (7,7)				4	Medium (fast)
Mepivacaine (Carbocaine, Isocaine) (7,9)				2	Medium (fast)
Bupivacaine (Marcaine), levobupivacaine (Chirocaine) (8,1)				16	Long (slow)
Prilocaine (Citanest) (7,9)				3	Medium (fast)
Ropivacaine (Naropin) (8,1)				16	Long (slow)
Articaine (Ultracain) (7,8)				5	Long (fast)

Kinetik

Lipophilie steigert die Wirkungsdauer und ermöglicht die Anwendung für Oberflächenanästhesie (zB. Etidocain und Tetracain werden schnell abgebaut, aber die sind wegen Lipophilie sehr „klebrig“ und bleiben in Geweben lange gebunden)

- Auflösung der therapeutischer Wirkung von dem Verabreichungsort statt (kein Linderung der Gewebsperfusion führt Vasokonstringenzen (Adrenalin, ADH. Wirkungsdauer, besonders die von ku
- Plasmaproteinbindung der Säureamid (systemische Nebenwirkungen werden
- Ester werden in dem Plasma und der Pseudocholinesterase, Ausnahme Co Amide werden nur in der Leber metabolisiert durch CYP-katalysierte N-Dealkil
- die Plasmahalbwertszeit ist nur bezüg Nebenwirkungen von Bedeutung



Vasokonstriktoren

- - Die Lokalanästhetika werden häufig mit vasokonstriktorisches 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)
- Bei Akren (Fingern, Nase, Kinn) Ischämiegefahr (länger dauernde Durchblutungs-minderung → Nekrose)
- Interaktionen mit andere Medikamenten (bes. Antidepressiva, Halothan)

Nebenwirkungen

- meistens systemisch: ihre Schwierigkeit hängt von der relativen Geschwindigkeit der Resorption und der Elimination ab
- die Resorption wird von Vasokonstringenzen vermindert, der Plasmaspiegel nimmt ab: mildere systemische Nebenwirkungen
- Zentralnervensystem: Unruhe, Zittern, Verwirrtheit, Aufregung, Krämpfe, Atmungs- und Vasomotordepression
- Cocain kann durch Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Monoaminen psychomotorische Stimulierung und Euphorie verursachen
- kardiovaskuläres System: negative chrono-, dromo- und inotrope Wirkung + Vasodilatation und folgende Hypotonie;
- Cocain führt zu sympathischer Reizung durch Hemmung von Uptake-1 (NET): positive Herzenwirkungen (Arrhythmien!!) + Vasokonstriktion: Hypertonie

Nebenwirkungen

- allergische Reaktionen: besonders bei Ester durch Freisetzung von p-Aminobenzoessäure (Hautreaktionen bis anaphylaktischer Schock)

bei Spinalanästhesie:

- sympathischer präganglionärer Block: Bradycardie, Hypotonie
- Phrenikusparese + Hemmung des Atmungszentrums: Atmungsdepression
- parasymphathischer Block: Urinretention
- direkte Neurotoxizität: Neuropathie, besonders nach spinaler
- Verabreichung hoher Konz. von Lidocain, unabhängig von der Grundwirkung
- • Vasokonstriktortoxizität: Durchblutungsstörung der akralen
- Teile (!!!), Hypertonie, Arrhythmien als systemische Wirkungen (nicht bei ADH Analoga)

Lokalanästhetika vom Ester-Typ

Cocain

- Alkaloid (Erythroxyton 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
- schlechte Aufnahme von Oberflächen
- 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

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
- Bupivacain hat relativ hohe Kardiotoxizität
- Indikationen: - Infiltrations-, Leitungs- und Epiduralanästhesie

Lokalanästhetika mit anderer Struktur

Articain

(Amid und Ester)

- $T_{1/2} \sim 20$ Min, Infiltrations- und Leitungsanästhesie
(vor allem in der Zahnmedizin)

Fomocain

(Phenylether)

- Oberflächenanästhesie (z.B. Verbrennungen), heute
nur geringe Bedeutung

Dyclonin

(Aminoalkylketon)

- Oberflächenanästhesie

Arten der Lokalanästhesie

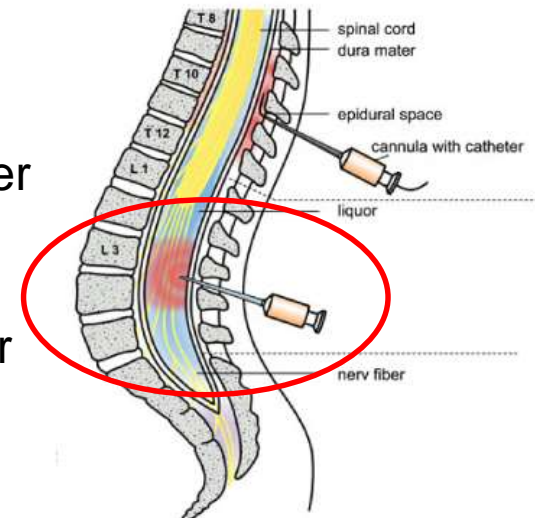
1. Spinalanästhesie

Wirkort : Subarachnoidealraum

Indikationen : - gynäkologische (zB. Kaiserschnitt), urologische Eingriffe
- chirurgische Eingriffe an unteren Extremitäten

Vorteile : - geringe Substanzmenge (2-4 mL)
- technisch (relativ) einfach
- schneller Wirkungseintritt (aber langsamer als ein Allgemeinanästhesie)

Nachteil : - Anästhesiehöhe nicht sicher vorhersagbar (Osmolarität der Lösung ist wichtig)
- Postoperativ Kopfschmerz (je dünner der Nadel desto weniger, bei junge Frauen häufiger)



Arten der Lokalanästhesie

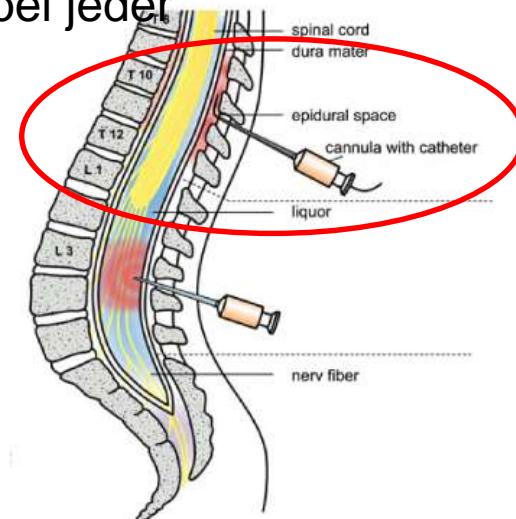
2. Epiduralanästhesie

Wirkort : Periduralraum

Indikationen : - wie bei Spinalanästhesie, vor allem für Analgesie
- intra- / postoperative Analgesie (z.B. mit Opioiden)

Vorteil : - Anästhesiehöhe gut steuerbar (theoretisch bei jeder Segment möglich)

Nachteile : - hohe Substanzmenge (bis 20 mL)
- technisch komplizierter (Hohlnadel, Periduralkatheter)
- langsamer Wirkungseintritt (30-40 min)
- schwächere Wirkung (hauptsächlich analgetisch)

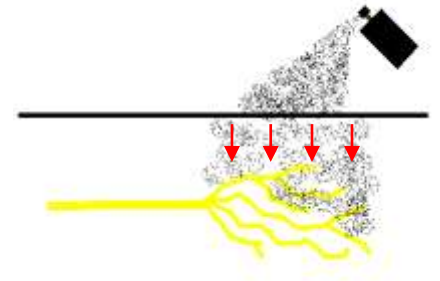


Arten der Lokalanästhesie

3. Oberflächenanästhesie

Applikationsort : Haut, Schleimhaut, Wundfläche

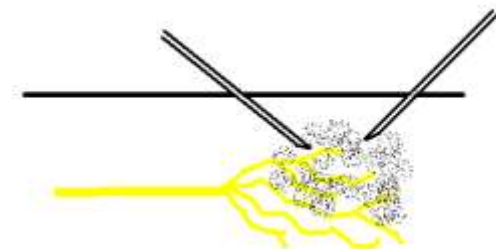
- Indikationen :
- diagnostische Maßnahmen (z.B. Bronchoskopie)
 - zahnmedizinische, ophthalmologische, HNO und urologische Eingriffe
 - Venepunktion (Kinder)



4. Infiltrationsanästhesie

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

- Indikationen :
- kleinere chirurgische Eingriffe
 - Zahnbehandlung

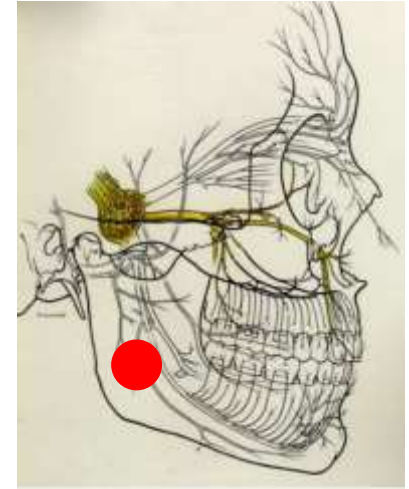


Arten der Lokalanästhesie

5. Leitungsanästhesie

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

- Indikationen :
- Zahnbehandlung (N. mandibularis)
 - Intercostalblockade
 - chirurgische Eingriffe an Extremitäten (z.B. N. femoralis, N. ischiadicus)
 - Spezialisten können praktisch alle Plexusen erreichen



6. Intravenöse Regionalanästhesie (Bier-Block)

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

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