

INFORMATION KOMPAKT

„Lokalanästhetika“



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 09.10.2019

AUTOREN

OÄ Dr. Birgit Luttinger-Steiner
birgit.luttinger-steiner@hera.co.at

INSTITUTION

Abteilung für Anästhesie, Sanatorium Hera
Löblichgasse 14, 1090 Wien

GUTACHTER:

Prof. Dr. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT: bis 09.10.2023

Historische Entwicklung:

- 19. Jahrhundert Erythroxyllum coca aus den Blättern des Cocastrauches (Anden) isoliert¹
- 1884 Wiener Augenarzt Carl Koller entdeckt lokalanästhesierende Wirkung von Cocain am Auge - Nominierung Nobelpreis
- 1884 Amerikan. Chirurgen Halstedt und Hall: 1. periphere Nervenblockaden mit Cocain²
- 1905 Einhorn: 1. synthetisches Esterderivat Procain³
- 1943 Löfgren: 1. synthetisches Amid Lidocain

Physikochemische Eigenschaften:

Lokalanästhetika (LA) blockieren spannungsabhängige Natriumkanäle (VGSC „voltage gated

sodium channels“). Im Aufbau allen Gruppen gemeinsam ist jeweils eine hydrophobe

aromatische Gruppe (Paraaminobenzoessäure), eine Amidgruppe und eine verbindende

Eselsbrücke für die Zuordnung der generischen Substanzen zur Amid- oder zur Estergruppe:

Wenn zwei „i“ im Namen vorkommen, handelt es sich um ein Amid: *Lidocain*,
Ropivacain

Wenn nur ein „i“ im Namen vorkommt, dann ist es ein Ester: *Procain* ☒

intermediäre Gruppe (Hydrocarbonkette), wodurch die hydrophil-hydrophobe Eigenschaft entsteht.⁴ Je nachdem, ob eine Ester (-CO-) oder eine Amidgruppe (-NHC-) die Hydrocarbonkette an den aromatischen Ring heftet, werden die entsprechenden Substanzen den **Lokalanästhetika vom Ester- oder vom Amid-Typ** zugeordnet.¹

Prinzipiell hängt die Diffusion eines Stoffes durch eine Lipidmembran von ihrem Ionisationsgrad ab, das heißt Ionen sind polar und nicht lipidlöslich, eine Diffusion passiert daher im nicht ionisierten lipophilen Zustand („nicht-ionische Diffusion“). Der Ionisationsgrad

wird durch die H^+ -Ionenkonzentration und durch die Dissoziationskonstante bestimmt.

Wenn der pH-Wert gleich dem pKa-Wert ist, liegt ein Pharmakon zur Hälfte gleich in ionisierter und in nicht-ionisierter Form vor. Bei einer Veränderung des pH-Wertes von einer

Einheit über (=saurer Pharmakon) beziehungsweise unter den pKa-(=basisches Pharmakon) verringert sich der ionisierte Anteil der Moleküle auf 10%.⁵ Der pKa-Wert der Lokalanästhetika liegt zwischen 7,8 und 9, sodass sich bei einem normalen Gewebe-pH von

7,4 die Dissoziation verändert und 3-40% in lipidlöslicher Form vorliegen. Wenn es nun im entzündeten Gewebe zu einem Absinken des pH -Wertes auf <6 kommt, liegt nun nur mehr

ein geringfügiger Anteil in der lipidlöslichen Form vor, sodass das LA unwirksam ist.

Der Wirkmechanismus eines LA erfolgt durch die Blockade der Natriumkanäle, nachdem das LA durch nicht-ionische Diffusion nicht-ionisiert zu seiner Bindungsstelle in den Na^+ Kanal gelangt ist. Es erfolgt eine Konformitätsänderung, wodurch eine positive Ladung im Lumen des Ionenkanals entsteht.⁴ Dadurch kann die einlangende Depolarisationswelle die Na^+ -Permeabilität nicht mehr erhöhen, sodass keine Depolarisation mehr zustande kommen kann und eine Leitungsblockade erreicht wird.⁴ Zusätzlich können bei der

Verabreichung sehr hoher LA-Konzentrationen auch weitere Ionenkanäle, z.B. Kalium-
oder
Calciumkanäle, blockiert werden.

Wirkmechanismus:

1. Über spannungsabhängige Natriumkanäle (VGSC)⁴

Es gibt für LA drei Möglichkeiten den Na⁺-Kanal zu blockieren:

1. Der „klassische hydrophile Weg“: die Bindungsstelle liegt in der inneren Oberfläche des Na⁺-Kanals. Das ungeladene LA durchquert die Zellmembran (nicht-ionische Diffusion), wird, konjugiert mit H⁺-Ionen und an die Bindungsstelle gebunden.
2. „Hydrophober Weg“: für ungeladene LA direkt durch die Lipidmembran
3. „Alternativer hydrophiler Weg“: für geladene Moleküle durch große Poren durch die Lipidmembran. Diese Poren entstehen durch die Aktivierung von Vanilloid-TRPV-1 Rezeptoren.

2. Über Kalium- und Calciumkanäle sowie G-Protein gekoppelte Rezeptoren⁴

Zur systemischen Applikation in therapeutischem Setting: bei Herzrhythmusstörungen

(Lidocain als Klasse 1b-Antiarrhythmikum); bei Tinnitus;⁶ bei Status epilepticus;⁷

antinozizeptiv;^{8, 9} anästhetikasparend;¹⁰ antientzündlich (Modulation der inflammatorischen

Kaskade);^{11,12,13,14,15} verhindern Hyperkoagulabilität ohne die Hämostase zu

beeinflussen;¹⁶ Modulation des G-Protein -gekoppelten Rezeptorsignals;¹⁷ LA vom Amidtyp

verstärken durch Blockade von Kalium-Kanälen die Intensität des Nervenblocks.¹⁸

Absorption und Distribution:

Faktoren, welche die Absorption des LA beeinflussen:

Injektionsort, Dosis, Zusatz von Epinephrine, Lipidlöslichkeit und Proteinbindung des LA, Alter des Patienten, kardiovaskulärer Status, Leberfunktion

Die ultimative Plasmakonzentration ist abhängig von:

- Gewebsumverteilung, Clearance des LA
- Beispiel: i.v. Lidocain über 1 Minute führt zu schnellem Abfall der Plasmakonzentration, da die Lunge primär Lidocain zu einem Teil aus dem Plasma extrahiert, der Rest wird sehr gut durchbluteten Organen wie Gehirn, Herz und Nieren zugeführt. Diese Rate der Redistribution ist abhängig von der Lipidlöslichkeit. Hierauf wird das LA in weniger gut durchblutete Gewebe umverteilt, wie Skelettmuskel und Fett. Hier spielt auch der Cardiac Output eine große Rolle sowie die Clearance aus den jeweiligen Kompartements. Schlussendlich Entfernung des LA aus Plasma durch Metabolisierung und Exkretion^{1, 19, 20}

- LA vom Amidtyp werden nach der systemischen Absorption im Vergleich zu den Estern

Die systemische Absorption ist abhängig vom Vaskularisierungsgrad des

Injektionsortes: intravenös/intraarteriell > tracheal > intercostal > paracervikal > epidural
> Plexus brachialis > Nervus ischiadicus > subcutan

weiter ins Gewebe verteilt

Metabolismus der Lokalanästhetika vom Amidtyp:¹

- werden durch mikrosomale Enzyme in der Leber metabolisiert
- schneller Metabolismus: Prilocain
- mittlerer Metabolismus: Lidocain, Mepivacain
- langsamer Metabolismus: Bupivacain, Ropivacain
- Abbau ist komplexer als bei Estern, daher ist auch die Akkumulationsgefahr höher

Lidocain:^{1, 21}

- Metabolisierung durch oxydative Dealkylierung in der Leber zu **Monoethylglycinoxylidid** und weitere Hydrolyse zu **Xylidid**. Ca. 75% von Xylidid wird im Urin als 4-Hydroxy-2,6-dimethylanilin ausgeschieden
- Monoethylglycinoxylidid besitzt ca. 80% der antiarrhythmogenen Aktivität von Lidocain, Xylidid nur mehr 10%
- Cave bei Leberfunktionsstörungen, hier ist die Eliminationshalbwertszeit verfünffacht!
- auch beim Einsatz von volatilen Anästhetika ist der hepatische Abbau reduziert
- bei Präeklampsie ist die mütterliche Clearance von Lidocain vermindert

Prilocain:¹

- Metabolisierung zu **Orthotoluidin**
- Orthotoluidin oxidiert Hämoglobin zur oxidierten Form, nämlich Methämoglobin
- Cave: lebensbedrohliche Methämoglobinämie ab Prilocain >600mg!
- weniger Vasodilatation als andere LA, daher wird es ohne Zusatz von Vasokonstriktoren verwendet

Mepivacain:¹

- pharmakologisch ähnlich dem Lidocain
- längere Wirksamkeit als Lidocain
- Clearance bei Neonaten vermindert
- weniger Vasodilatation als andere LA, daher wird es ohne Zusatz von Vasokonstriktoren verwendet

Ropivacain:^{1, 22, 23}

- aromatische Hydroxylierung zu **3-Hydroxyropivacain** durch Cytochrom P450-Enzyme in der Leber und N-Dealkylierung zu **2,6-Pipecoloxylidid** durch CYP3A4; geringe LA-Aktivität der Metabolite
- die Niere ist das Hauptausscheidungsorgan für Ropivacain, nach einer single intravenösen Dosis werden 86% im Harn eliminiert. Trotzdem wird nur 1% von Ropivacain bei normaler Leberfunktion unverändert über die Niere ausgeschieden, daher ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate vorzunehmen. CAVE: besteht jedoch eine Urämie, so kommt es zur Akkumulation von 2,6-Pipecoloxylidid mit toxischen Auswirkungen!
- hohe Plasmaeiweißbindung an α -1-saures Glycoprotein
- aufgrund des enantiomerispezifischen Moleküls , aber auch wegen der höheren Clearance und der kürzeren Eliminationshalbwertszeit weniger toxisch als Bupivacain
- die Lipidlöslichkeit liegt zwischen Lidocain und Bupivacain
- die terminale Halbwertszeit liegt bei 1.8+/-0.7 h nach intravenöser und 4.2+/-1.0 h nach epiduraler Administration

Bupivacain:^{1, 24}

- Metabolisierung durch aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung, Amid-Hydrolyse und Konjugation; Plasmaeiweißbindung an α -1-saures Glycoprotein
- Metabolit N-Desbutylbupivacain im Blut und im Urin messbar, entspricht >40% der Gesamtdosis
- als Racemat höchste Kardiotoxizität, oft ohne ZNS-Warnzeichen, schwer reanimierbar!

Metabolismus der Lokalanästhetika vom Estertyp:¹

- Hydrolyse durch Cholinesterase, hauptsächlich im Plasma, in geringerem Ausmaß in der Leber (Ausnahme Cocain: signifikante hepatale Metabolisierung)

- Metabolite, unter anderem **Paraaminobenzoessäure**, welches als Antigen mit hoher allergischer Potenz wirken kann
- Hydrolyse bei Chloroprocain schneller als bei Procain
- Liquor enthält fast keine Cholinesterase, daher erfolgt der Abbau nach subarachnoidaler Gabe erst nach der systemischen Absorption
- Plasmacholinesterase und die Hydrolyserate sind reduziert bei Lebererkrankungen und bei erhöhtem BUN
- Plasmacholinesterase kann bei Gebärenden, bei Neonaten, älteren Patienten, bei hepatischen Erkrankungen, nach der Therapie mit bestimmten Chemotherapeutika reduziert sein
- beim Vorhandensein von atypischer Plasmacholinesterase besteht große Gefahr der Intoxikation aufgrund von verringerter oder fehlender plasmatischer Hydrolyse

Procain:¹

- Hydrolyse zu **Paraaminobenzoessäure** und zu **Diethylaminoethanol**
- Paraaminobenzoessäure wird unverändert im Urin ausgeschieden, Diethylaminoethanol wird weiter metabolisiert und nur zu 30% unverändert im Urin ausgeschieden
- >50% von Procain wird unverändert im Urin ausgeschieden
- Paraaminobenzoessäure ist nicht toxisch

Chloroprocain:^{1, 25, 26}

- Chloroprocain entsteht durch ein zusätzliches Chloratom an Procain
- 3.5-fach beschleunigte Hydrolyse im Vergleich zu Procain
- inaktive Metabolite **2-Chloro-aminobenzoessäure** und **2-Diethylaminoethanol**
- mütterliche und kindliche Plasmacholinesterase kann am Geburtstermin bis zu 40% verringert sein, es besteht ein minimaler plazentarer Übergang

Cocain:¹

- Metabolisierung durch die Cholinesterase von Plasma und Leber, Ausscheidung wasserlöslicher Metabolite über die Niere
- Cocain kann im Urin 24-36 h nachgewiesen werden, je nach Aktivität der Cholinesterase und der Verabreichungsart

Zusätze zu Lokalanästhetika:

Alkalinisierung:

- Alkalinisierung mit Natriumbicarbonat erhöht den Prozentsatz an lipidlöslichem Lokalanästhetikum (siehe auch „Physikochemische Eigenschaften“)¹
- Alkalinisierung verkürzt die Anschlagszeit des LA bei peripheren Nervenblockaden und bei epiduraler Blockade, verstärkt die Tiefe der sensorischen und der motorischen Blockade und erhöht die Ausbreitung der lokalen Blockade^{27,28,29,30} (**Evidenzgrad A**)
- **Expertenmeinung:** In der Literatur sind die klinischen Daten bezüglich des Benefits einer routinemäßigen Alkalinisierung inkonklusiv; laut Fr. Dr. Gisela Maier und Herrn Dr. Johannes Büttner liegt die Ursache hierzu möglicherweise in einer zu starken Anhebung des pH-Wertes, daher Empfehlung zur Einhaltung eines genauen Mischverhältnisses^{31,32,33,34}

Empfohlenes Mischverhältnis nach Büttner und Meier:

- 10ml Mepivacain 1% oder 1.5% + 1ml NaHCO₃ 8.4%
- gilt auch für Prilocain
- bei der Verwendung von Bupivacain und Ropivacain kann es im Gemisch zu Präzipitationen kommen. Daher sind diese beiden Substanzen zur Alkalinisierung nicht empfohlen!

Adjuvantien:³⁵

Clonidin:

- α -2-Adrenozeptor-Agonist
- 0.5 -1.0 μ g/kgKG als Zusatz zum LA
- Bradykardie, Hypotension und Sedierung als Nebenwirkung, cave Dosis!
- Verlängerung der Blockade und der Analgesie bei Spinal-und Epiduralanästhesien und bei peripheren Nervenblockaden^{31,36,37,38} (**Evidenzgrad A**)

Dexamethason:

- intravenös oder als Zusatz zum LA perineural verabreicht; Verlängerung der Wirkdauer des sensorischen und des Motorblocks bei peripherer Nervenblockade³⁹ (**Evidenzgrad A**)

- bis zu 8mg perineural oder intravenös appliziert * Cave: Diabetiker deutlicher BZ-Anstieg!

Dexmedetomidin:

- α -2-Adrenozeptor-Agonist entweder als Zusatz zum LA oder intravenöse Gabe verlängert die Dauer und die Qualität der Analgesie^{40, 41} (**Evidenzgrad A**)
- Bradykardie, Hypotension und Sedierung als Nebenwirkung, cave Dosis!
- 100 μ g für periphere Nervenblockaden; 3 -10 μ g bei Spinalanästhesie⁴²

Ketamin:

- NMDA (=N-methyl-D-aspartate)-Rezeptor-Antagonist
- 1mg/kgKG als Zusatz zu LA bei Kaudalblock zur Verlängerung der Analgesie^{43,44} (**Evidenzgrad A**)

Fentanyl/Opioide:

- routinemäßige Zugabe von Fentanyl zu LA bei Spinalanästhesie und bei kontinuierlicher Gabe über Epiduralkatheter⁴⁵
- perineurales Buprenorphin als Adjuvans zu LA verlängert die Analgesie bei peripheren Nervenblockaden⁴⁶
- Cave: systemische Nebenwirkungen: Atemdepression, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen!

Vasokonstriktorische Zusätze:¹

- da synthetische LA im Gegensatz zu Cocain keine gefäßkontrahierende Wirkung besitzen, können Vasokonstriktoren extra zugesetzt werden
- Vorteile: a) Verlängerung der lokalanästhetischen Wirkung durch eine Verringerung der Durchblutung und b) Übertritt des Lokalanästhetikums in die Blutbahn 10-30% verzögert, daher verringerte systemische Toxizität
- Anwendung an den Akren/Endversorgungsgebieten ist kontraindiziert
- Voraussetzung für den stabilen Zusatz von Epinephrine ist das Vorhandensein eines sauren pH-Wertes in der Lösung (Cave: Alkalinisierung!)

- hat keine Auswirkung auf die Anschlagszeit
- bei gleichzeitiger Verabreichung von Inhalationsanästhetika erhöhte cardiale Irritabilität möglich (α 2-Adrenozeptor-Aktivierung)
- in der klinischen Praxis: Epinephrine 1:200 000 (5 μ g/ml)

Perioperative Analgesie mit intravenösem Lidocain:

- antihyperalgetischer und antiinflammatorischer Effekt von Lidocain⁴⁷
- die Effektivität von Lidocain i.v. bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen im Vergleich mit LA via thorakalem Epiduralkatheter wurde in prospektiven und retrospektiven Analysen untersucht: Lidocain i.v. war der epiduralen Analgesie hinsichtlich des Opioidverbrauches unterlegen, die Patienten erlangten aber nach gleicher Zeit ihre gastrointestinale Funktion und hatten weniger Episoden an Hypotension, Übelkeit und Erbrechen, Juckreiz und Harnverhalten.^{48,49,50}
- gemäß der Expertenmeinung 2013 von MW Hollmann (**Empfehlungsgrad 1**) sind die Wirksamkeit und Vorteile von intravenösem Lidocain gegeben, gemäß einer Metaanalyse von Weibel et al. 2018 jedoch im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie noch unklar, es fehlen weitere Daten von derzeit noch laufenden Studien, besonders bezüglich optimaler Dosierung und Dauer der Anwendung im Vergleich mit thorakalem Epiduralkatheter.^{51,52} (**Evidenzgrad B**)
- Bailey et al. zeigten in einer Metaanalyse die signifikant reduzierte Inzidenz von postoperativem chronischem Schmerz aufgrund von perioperativer intravenöser Lidocaingabe. Jedoch war auch hier die Qualität und Anzahl der vorliegenden Studien noch nicht ausreichend, um generelle Empfehlungen abzugeben.

Nebenwirkungen der Lokalanästhetika:

Methämoglobinämie:¹

- selten, aber lebensbedrohlich, da der O₂-Transport eingeschränkt/blockiert ist
- nach der Verabreichung von Medikamenten, durch welche die Oxidation von Hämoglobin deutlich schneller als die Reduktion von Methämoglobin zu Hämoglobin erfolgt; Met-Hb kann nicht an O₂ oder CO₂ binden, Met-Hb normalerweise <1% des Hb
- auslösend: Prilocain, Benzocain, Lidocain, Nitroglycerin, Phenytoin, Sulfonamide
- zentrale Zyanose bei 15% Met-Hb; qualitative Messung durch CO-Oxymetrie
- Therapie: Verabreichung von Methylenblau 1-2mg/kg KG i.v. über 5 Minuten (max. Dosis: 7-8 mg/kg KG) - Methylenblau wird reduziert zu Leucomethylenblau, welches dann als Elektronendonator agiert und Met-Hb zu Hb reduziert

- normale Hb-Spiegel sollten nach der Gabe von Methylenblau innerhalb von 20-60 Min. erzielt werden Cave: Nachüberwachung (Met-Hb kurze HWZ, wobei weiter LA aus Gewebe ins Blut umverteilt werden kann)

- **Allergien:**^{1,53}

- selten, weniger als 1% aller Allergien durch LA - DD: Überdosierung und versehentliche intravaskuläre Injektion
- Paraaminobenzoesäure als Metabolit der esterartigen LA wirkt allergen, Amide haben eher keine allergene Potenz, daher gibt es auch keine Kreuzallergien
- die meisten allergenen Reaktionen durch beigefügte Konservierungsmittel, z.B. Methylparabene, welches strukturverwandt mit Paraaminobenzoesäure ist
- daher Cave: Auswahl der Präparate möglichst „ohne Zusatz von Stabilisatoren“

- **Neurotoxizität:**¹

- **Cauda equina Syndrom:** diffuse Beteiligung des Plexus lumbosacralis mit unterschiedlicher Ausprägung von sensorischen Defiziten, Dysfunktion der Sphincteren von Blase und Anus bis zur Paraplegie; erhöhte Inzidenz bei Spinalkatheter
- **Arteria spinalis anterior Syndrom:** Parese der unteren Extremität mit unterschiedlichem sensorischem Defizit, erkennbar erst nach Lösen der neuronalen Blockade; Ätiologie unklar, möglich sind Thrombose oder Spasmus der A. spinalis anterior, ebenso Hypotension oder Verwendung von Vasokonstriktoren; Prädisposition bei erhöhtem Alter und peripherer Gefäßerkrankung

LAST: Local Anesthetic Systemic Toxicity

Lipidemulsionstherapie mit Intralipid:

- empfohlen in Reanimationssituationen⁵⁴ (**Empfehlungsgrad 1**)
 - Mechanismus unklar, auch Tiermodelle inkonklusiv
 - wirkt nicht als Antidot; Propofol ist kein Ersatz für Intralipid
 - Dosierung gemäß Beipacktext
 - Hypothesen der Wirkung: multimodaler Mechanismus:⁵⁵
1. ein „Lipid-Shuttle“ transportiert das LA aus dem Herzgewebe und dem Gehirn zur Muskulatur, wo es gespeichert wird und zur Leber, wo es metabolisiert und abgebaut wird

2. Verbesserung der myocardialen Kontraktilität, Cardiac output, Blutfluß und Blutdruck durch direkte Wirkung auf das Gefäßsystem und auf das Herz
3. Aktivierung von kardioprotektiven Pfaden

LITERATURVERZEICHNIS:

-
- ¹ „Stoelting’s Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice“, 5th Edition, by Pamela Flood, James P. Rahmen, Steven Shafer © 2015 Wolters Kluwer Health. Chapter 10 Local Anesthetics, Kamel Maheswari, Mohamed A. Naguib.
 - ² Halsted, William S. (1885). Practical comments on the use and abuse on cocaine. The New York Medical Journal 42: 294-95.
 - ³ „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, 12. Auflage, Klaus Aktories, Ulrich Förstmann, Franz Hofmann, Klaus Starke © 2017 Elsevier GmbH, Deutschland. Kapitel 8 Lokalanästhetika, M. Biehl.
 - ⁴ Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anesthetics: 10 essentials. Review. Eur J Anaesthesiology 2014; 31: 575-585.
 - ⁵ „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, 12. Auflage, Klaus Aktories, Ulrich Förstmann, Franz Hofmann, Klaus Starke © 2017 Elsevier GmbH, Deutschland. Kapitel 1.4 Wirkungen des Organismus auf Pharmaka: allgemeine Pharmakokinetik, M. Eichelbaum, M. Schwab.
 - ⁶ Darlington CL, Smith PF. Drug treatments for tinnitus. Prog Brain Res 2007; 166: 249-52.
 - ⁷ Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. Epilepsia 2011; 52 (Suppl 8): 53-56.
 - ⁸ Werdehausen R, Kremer D, Brandenburger T, et al. Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: a novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? Anesthesiology 2012; 674: 13-19.
 - ⁹ Gronwald C, Vegh V, Hollmann MW, et al. The inhibitory potency of local anesthetics on NMDA receptor signaling depends in their structural features. Eur J Pharmacol 2012; 674: 13-19.
 - ¹⁰ Hamp T, Kremmel M, Weber U, et al. The effect of a bolus dose of intravenous lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Anesth Analg 2013; 117: 323-28.
 - ¹¹ Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? Anesthesiology 2000; 93: 858-75.
 - ¹² Gallos G, Jones DR, Nasr SH, et al. Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis. Anesthesiology 2004; 101: 902-11.
 - ¹³ Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth 2011; 58: 22-37.
 - ¹⁴ Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. Anesthesiology 2001; 95: 113-22.
 - ¹⁵ Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 265-82.
 - ¹⁶ Hollmann MW, Wiczorek KS, Smart M, Durieux ME. Epidural anaesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. reg Anesth Pain Med 2001; 26: 215-22.
 - ¹⁷ Hollmann MW, Wiczorek KS, Berger A, Durieux ME. Local anesthetic inhibition of G-protein-coupled receptor signaling by interference with G-alpha (q) protein function. Mol Pharmacol 2001; 59: 294-301.
 - ¹⁸ Drachmann D, Strichartz G. Potassium channel blockers potentiate impulse inhibition by local anesthetics. Anesthesiology 1991; 75: 1051-61.
 - ¹⁹ Benowitz N, Forsyth FP, Melmon KL, et al. Lidocaine disposition kinetics in monkey and man. Prediction by a perfusion model. Clin Pharmacol Ther 1974; 16: 87-98.

-
- ²⁰ Kuipers JA, Boer F, de Roode A, et al. Modeling population. Pharmacokinetics of lidocaine: should cardiac output be included as a patient factor? *Anesthesiology* 2001; 94: 566-73.
- ²¹ Ramathan J, Bottorff M, Jeter JN, et al. The pharmacokinetics and maternal and neonatal effects of epidural lidocaine in preeclampsia. *Anesth Analg* 1986; 65: 120-26.
- ²² Pere P, Salonen M, Jokinen M, et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96: 563-69.
- ²³ Kuthiala G, Chaudry G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anesthesia* 2011; 55 (2): 104-10.
- ²⁴ Pihlajamaki K, Kanto J, Lindberg R, et al. Extradural administration of bupivacaine: pharmacokinetics and metabolism in pregnant and non-pregnant women. *Br J Anesth* 1990; 64: 556-62.
- ²⁵ Kuhnert BR, Kuhnert PM, Philipson EH, et al. The half-life of 2-chloroprocaine. *Anesth Analg* 1986; 65: 273-78.
- ²⁶ Kuhnert BR, Philipson EH, Pimental R, et al. Lidocaine disposition in mother, fetus and neonate after spinal anesthesia. *Anesth analg*, 1986; 65: 139-44.
- ²⁷ Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Adding sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesth Analg* 1998; 86: 341-47.
- ²⁸ Milner QJ, Guard BC, Allen JG. Alkalinization of amide local anaesthetics by addition of 1% sodium bicarbonate solution. *Eur J Anaesthesiol*. 2000 Jan; 17 (1): 38-42.
- ²⁹ Ririe DG, Walker FO, James RL, Butterworth J. Effect of alkalinization of lidocaine on median nerve block. *Br J Anaesth*. 2000 Feb; 84 (2); 163-8.
- ³⁰ Lam DT, Ngan Kee WD, Khaw KS. Extension of epidural blockade in labour for emergency Caesarean section using 2% lidocaine with epinephrine and fentanyl, with or without alkalinisation. *Anaesthesia*. 2001 Aug; 56(8): 790-4.
- ³¹ „Atlas der peripheren Regionalanästhesie. Anatomie - Sonografie - Anästhesie - Schmerztherapie.“ Herausgegeben von Gisela Meier und Johannes Büttner. Unter Mitarbeit von Georg Feigl und Ralf Hillmann. 3. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. ©2013 Georg Thieme Verlag Stuttgart-new York. Kapitel 21 Allgemeine Grundsätze zur Durchführung peripherer Blockaden 21.6.3 Maßnahmen zur Verkürzung der Latenzzeit.
- ³² Gormley WP, Hill DA, Murray JM, Fee JP. The effect of alkalinisation of lignocaine on axillary brachial plexus anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51 (2): 185-8.
- ³³ Chassard D, Berrada K, Bouletreau P. Alkalinization of local-anesthetics: theoretically justified but clinically useless. *Can J Anesth* 1996; 43 (4): 384-93.
- ³⁴ Aulestia-Viera PV, Braga MM, Borsatti MA. The effect of adjusting the pH of local anesthetics in dentistry: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2018 Aug; 51 (8): 862 -76.
- ³⁵ Swain A , Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and futur trends. *World J Clin Cases* 2017; 5 (8): 307-23.
- ³⁶ Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus block: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2009; 111 (2): 406-15.
- ³⁷ Kumari I, Sharma K, Bedi V, Mohan M, Tungaria H, Modi MK. Comparison of ropivacaine (0,2%) with or without clonidine 1µg/kg for epidural labour analgesia: A randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018 Jan-Mar; 34 (1): 18-22.
- ³⁸ Yang Y, Yu LY, Zhang WS. Clonidine versus other adjuncts added to local anesthetics for pediatric neuraxial blocks: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018 May 31; 11: 1027-36.
- ³⁹ Baeriswyl M, Kirkha KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017 Aug; 119 (2): 183-91.
- ⁴⁰ Abdallah FW, Brull R,. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110 (6): 915-25.

-
- ⁴¹ Vorobeichik L, Brull R, Abdallah FW. Evidence basis for using perineural dexmedetomidine to enhance the quality of brachial plexus nerve blocks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2017 Feb; 118 (2): 167-81.
- ⁴² Marhofer P, Brummett CM. Safety and efficiency of dexmedetomidine as adjuvant to local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29 (5): 632-7.
- ⁴³ Koinig H, Marhofer P, Krenn CG, Klimscha W, Wildling E, Erlacher W, Nikolic A, Turnheim K, Semsroth M. Analgesic effects of caudal and intramuscular S(+)-ketamine in children. *Anesthesiology* 2000.; 93 (4): 976-80.
- ⁴⁴ Hager H, Marhofer P, Sitzwohl C, Adler L, Kettner S, Semsroth M. Caudal clonidine prolongs analgesia from caudal S (+)-ketamine in children. *Anesth Analg* 2002; 94 (5): 1169-72.
- ⁴⁵ Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer MR. Opioids added to local anesthetics for single-shot intrathecal anesthesia in patients undergoing minor surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2012 April; 153 (4): 784-93.
- ⁴⁶ Efficacy and safety of buprenorphine in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Sep; 34 (9): 576-86.
- ⁴⁷ Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W, Gottschalk A, Eggert K, Gottschalk A, Eggert K, Gottschalk A. Intravenös verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie. Übersicht und praktische Handlungsempfehlungen. *Anaesthesist* 2011 Feb; 60 (2): 152-60.
- ⁴⁸ Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M, Sawyer RG, Friel CM, Foley E, Durieux ME. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration , hospital stay and pain after open colon resection: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Jul-Aug; 35 (4): 370-6.
- ⁴⁹ Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. *Reg Anesth Pain Med*. 2011 May-Jun; 36 (3): 241-8.
- ⁵⁰ Terwaki AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT, Regali LA, Columbano H, Kurtzeborn NY, Durieux ME. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2016 Jan-Feb; 41 (1): 28-36.
- ⁵¹ Hollmann MW. Lidocain intravenös zur postoperativen Schmerztherapie nach Abdominalchirurgie: Hat der thorakale Epiduralkatheter ausgedient? *Anästh Intensivmed* 2013; 54: 97.
- ⁵² Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018 Jun 4; 6: CD009642.
- ⁵³ Kvisselgaard AD, Mosbech HF, Fransson S, Garvey LH. Risk of immediate-type allergy to local anesthetics is overestimated - results of provocation testing in a Danish allergy clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017, Oct 4.
- ⁵⁴ El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*. 2018 Aug 8 (11): 35-44.
- ⁵⁵ Fettiplace MR, Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Reg Anesth pain med*. 2018 Feb; 43 (2): 138-49.