

Klinik für Anästhesiologie
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

SICHERHEIT DER TUMESZENZ-LOKALANÄSTHESIE BEI LIPOSUCTION

PHILIP EDELMANN

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. St. Hargasser
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 7.3.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.11.2006 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	4
FRAGESTELLUNG	4
METHODIK.....	5
Literatursuche	5
Einschluß von Studien und systematische Auswertung.....	6
ERGEBNISSE	8
Untersuchte Veröffentlichungen.....	8
Grundlagen der Tumescenz-Lokalanästhesie	8
Anwendung	8
Technik des Verfahrens.....	10
Pharmakologie.....	11
TLA-Zusammensetzung / TLA-Volumina.....	34
Systemische Komplikationen bei der TLA.....	39
Berichte über systemische Komplikationen und Todesfälle.....	39
Komplikationsraten, Risikofaktoren, Todesursachen und Mortalitätsraten	43
Dosis, Konzentrationen und Sicherheit der TLA	48
Applizierte Lokalanästhetika-Dosen und Plasmakonzentrationen	48
Berichte über Intoxikationen mit Lidocain	59
Applizierte Epinephrin-Dosen und systemische Auswirkungen	60
Berichte über Intoxikationen mit Epinephrin	61
Untersuchungen zur Verdünnung des Lidocains in der TLA	61
Untersuchungen zur Auswirkung der Liposuction im Anschluß an die TLA- Infiltration auf die Toxizität der TLA-Lösung	62
Blut- und Flüssigkeits-Management.....	64
Berichte über Blutverlust & Transfusionen	64
Berichte über systemische Volumenbelastungen durch große TLA-Volumen	66
Lokale Komplikationen bei der TLA	67
Berichte über lokale Komplikationen	67
Supportive Anästhesie.....	72
Prämedikation	72

Kombination der TLA mit sonstigen Formen der Anästhesie.....	74
Berichte über anästhesiologische Komplikationen bei Liposuction	79
DISKUSSION	80
Systemische Komplikationen bei der TLA.....	80
Antithrombotischer Effekt der TLA.....	80
Pulmonale Fettembolie.....	81
Perforation des Abdomens / der Viscera	82
Dosis, Konzentrationen und Sicherheit der TLA	82
Allgemeines.....	82
Dosierung des Lokalanästhetikums und Plasmakonzentrationen	83
Epinephrin in der TLA und seine systemische Auswirkungen	87
Wirkungseintritt der TLA.....	88
Wirkungsdauer der TLA.....	88
Einfluß der Verdünnung des Lidocains in der TLA	89
Einfluß der Geschwindigkeit der TLA-Infiltration.....	90
Einfluß der Liposuction nach TLA-Infiltration auf die Toxizität	93
Einfluß der Temperatur der TLA-Lösung.....	93
Wirkung der TLA auf die postoperative Analgesie.....	94
Blut- und Flüssigkeits-Management.....	94
Blutverlust & Transfusionen.....	94
Systemische Volumenbelastung durch große TLA-Volumen–Infusionen (fluid replacement)	95
Lokale Komplikationen bei der TLA	96
Antibakterieller Effekt der TLA-Lösung.....	96
Infektionen.....	97
Supportive Anästhesie.....	97
Allgemeines.....	97
Kombination der TLA mit sonstigen Formen der Anästhesie.....	98
Anästhesiologische Komplikationen bei der Liposuction	99
SCHLUßFOLGERUNG.....	100
ZUSAMMENFASSUNG	102
ANHANG	104
Literaturverzeichnis.....	104
Abbildungsverzeichnis	116

Tabellenverzeichnis	119
Danksagung.....	120
Lebenslauf	121

EINLEITUNG

Im Jahre 1987 berichtete der Dermatologe und Pharmakologe Jeffrey Alan Klein erstmals über eine Methode, die er "tumescent technique" nannte [79]. Dabei werden durch direkte Infiltration große Flüssigkeitsvolumina eines stark verdünnten Lokalanästhetikums in das subkutane Fettgewebe gespritzt. Die Tumeszenzlokalanästhesie (TLA) genannte Technik ermöglicht die Entfernung selbst großer Mengen an Fettzellen in den verschiedensten Körperarealen in ausschließlicher Lokalanästhesie. Die TLA ersetzt bei der Liposuction die Allgemeinanästhesie in vielen Fällen, auch Kombinationen beider Anästhesieverfahren finden Anwendung. Streng genommen spricht man dann nicht mehr von "Tumeszenz" sondern von der "semitumescent technique", da die Menge des Lokalanästhetikums drastisch verringert wird. Bei der TLA werden physiologische Kochsalzlösung (bis zu 8 Liter) in Verbindung mit ca. 1:1.000.000 verdünntem Epinephrin (1 µg/ml), sehr niedrigen Konzentrationen eines Lokalanästhetikums (meist Lidocain) und Natriumbicarbonat verwendet. Die Verdünnung des Lokalanästhetikums sowie seine Lipophilie verlangsamen die Resorption und reduzieren damit systemische Nebenwirkungen. Dies führt zu einem starken Anschwellen (tumeszere = anschwellen) des Gewebes, zur Vasokonstriktion und Analgesierung. Durch die TLA läßt sich nahezu ohne chirurgische Blutung operieren. Des weiteren werden postoperative Probleme wie Schmerzen, Hämatome und sogar eventuell auftretende Infektionen minimiert.

FRAGESTELLUNG

Die Tumeszenz-Lokalanästhesie wird immer häufiger angewandt. Vor allem für Mega-Liposuctions werden sehr große Volumina an TLA-Lösung mit insgesamt hohen Mengen an Lokalanästhetikum infundiert, in vielen Fällen unter Überschreitung der in den Anwendungshinweisen vorgegebenen Höchstdosen. Obwohl über das Verfahren und die Sicherheit der TLA bei Liposuction eine große Zahl an Publikationen veröffentlicht wurde, stellt sich dennoch die Frage nach der

Sicherheit der Tumeszenz-Technik bei Liposuction. Ziel dieser Arbeit ist es, eine quantitative systematische Übersicht, also eine systematische Zusammenfassung mit umfassender Datengewinnung und deren statistischen Synthese (Metaanalyse) zu erstellen. Sollte die Datenlage eine Metaanalyse per definitionem nicht zulassen, so werden die vorhandenen Daten untersucht, deskriptiv aufgearbeitet und im Zusammenhang dargestellt.

METHODIK

Literatursuche

Die systematische Literaturrecherche zum Thema "Tumeszenz" wurde in den Online-Ausgaben der medizinischen Datenbanken PUBMED[®] (MEDLINE[®]), SCIENCE DIRECT[®] (incl. EMBASE[®]), ISI WEB OF SCIENCE[®] und COCHRANE-LIBRARY[®] durchgeführt. Dabei wurde nach Studien zur Durchführung und Sicherheit der TLA gesucht, welche ausreichend genau die angewandte Vorgehensweise beschreiben und somit einen Vergleich zulassen. Es wurden Studien mit aufgenommen, welche entweder in Englisch oder in Deutsch verfaßt sind oder zumindest ein englisches Abstract besitzen. Mehrere Suchstrategien, wobei die Freitextsuche im Vordergrund stand (siehe Tab. 1), sollten eine vollständige Literaturerfassung gewährleisten. Außerdem wurden die Literaturverzeichnisse der gefundenen Arbeiten auf weitere relevante Artikel durchsucht.

Tab. 1: Schlüsselwörter zur Literatursuche in PUBMED® (MEDLINE®), SCIENCE DIRECT® (incl. EMBASE®), ISI WEB OF SCIENCE® und COCHRANE-LIBRARY®:

Hauptschlüsselwort	Kombination (AND / OR)
tumescent (tumesc*)	complications, risk, toxicity, fatalities, death
liposuction / lipoplasty / lipectomy / liposculpture / abdominoplasty	complications, risk, toxicity, fatalities, death
lidocaine / lignocaine	subcutaneous, subdermal, intravenous, complications, risk, toxicity, fatalities, death
Prilocaine	subcutaneous, subdermal, intravenous, complications, risk, toxicity, fatalities, death

Die Literatursuche wurde im Juni 2002 begonnen und bis zum Sommer 2005 aktualisiert.

Einschluß von Studien und systematische Auswertung

Nach dem QUORUM-Statement für systematische Übersichten [106] wird gefordert, Studien für Metaanalysen auszuschließen, wenn sie keiner oder einer nicht adäquat beschriebenen Randomisierung unterlagen, nicht mit einem Kontrollgruppenverfahren durchgeführt wurden (gegen Placebo oder eine etablierte Methode) oder als retrospektive Analyse bzw. Doppelpublikation zu werten sind. Metaanalysen sollten sich also auf prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien beschränken, welche nur so viele Parameter variabel lassen, daß eine statistische Ausarbeitung zulässig ist.

Dies ist im Falle der Tumeszenz-Lokalanästhesie nicht möglich. Es wurde keine einzige Studie gefunden, welche obige Kriterien erfüllt. Keine der Studien wurde verblindet, alle Autoren wußten während der Behandlung und der Ausarbeitung der Ergebnisse stets über die Zusammensetzung, Dosierung und Konzentration der TLA-Lösung Bescheid. Fast alle Studien wurden retrospektiv durchgeführt, bei

großen Patientenkollektiven bestand die Datenerhebung lediglich über Fax, Telefon oder Briefverkehr. Kontrollierte Studien, welche das TLA-Verfahren mit oder ohne Allgemeinanästhesie in einem vergleichbaren Patientengut gegenüberstellten, bzw. unterschiedliche TLA-Lösungen verglichen, wurden nicht durchgeführt. Des weiteren wird zur Erstellung von Metaanalysen eine Bewertung der aufgenommenen Studien nach dem Oxford-Score gefordert [72]. Hierbei werden Studien in den Kategorien Randomisierung, Verblindung und Ausschluß von Patienten nach einem Punktesystem bewertet. Neben diesen Bewertungsfaktor sollten für die Studien schließlich Gewichtungsfaktoren errechnet werden, welche z. B. Anzahl der Patienten und Abweichung der Resultate von den übrigen Studien berücksichtigen. Damit tragen die einzelnen Studien unterschiedlich stark zum Gesamtergebnis bei. Auch dies ist bei der TLA nicht geschehen. Werte wie absolute und relative Risikominimierung (AR bzw. RR) mit exakten Konfidenzintervallen (CI), number needed to treat (NNT) oder number needed to harm (NNH), wie sie bei der Einführung neuer Medikamente bzw. neuer medikamentöser Therapieschemata üblich sind, wurden für die Tumeszenz nie veröffentlicht. Die nötigen Daten zur Erstellung metaanalytischer L'Abbé- bzw. Forest-Plots fehlen also.

Eine quantitative systematische Synthese von Tumeszenz-Daten im Sinne einer Metaanalyse ist damit zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Somit versteht sich folgende Arbeit als Zusammenfassung bisheriger Erfahrungen in der Tumeszenz-Lokalanästhesie, jedoch ohne die Ergebnisse quantitativ statistisch auszuwerten.

ERGEBNISSE

Untersuchte Veröffentlichungen

Folgende Veröffentlichungen, geordnet nach Schlüsselwörtern, wurden in die Studie aufgenommen:

Tab. 2: Anzahl der in der Studie untersuchten Veröffentlichungen:

Schlüsselwort	Anzahl der Artikel
"tumescent"	60
"liposuction"	68
"lipoplasty", "lipectomy", "liposculpture", "lipolyse", "lipocontouring", "fat reduction" oder "Fettabsaugung"	32

Grundlagen der Tumescenz-Lokalanästhesie

Anwendung

Die Entwicklung der TLA ist unmittelbar mit der Geschichte der chirurgischen Fettabsaugung ("Liposuction") verbunden, welche heutzutage eine der am häufigsten durchgeführten plastische Operationen weltweit darstellt. Die Geschichte der Liposuction begann 1974 in Italien mit Arpad Fischer und seinem Sohn Georgio Fischer [43]. Anfänglich wurde sie ausschließlich in Intubationsnarkose durchgeführt [158][14] und es war nicht möglich, mehr als 2 Liter Fett abzusaugen, da sonst der unvermeidbare Blutverlust zu größeren Komplikationen, bis hin zum Kreislaufversagen führte. Man nannte diese Technik "dry technique". Das Gesamtaspirat bestand dabei aus 20 - 50 % Blut [24][34][23][61]. Da es sich um einen elektiven Eingriff handelte, waren Eigenblutspenden die Regel. Neben dem

Verlust an Erythrozyten und damit dem Abfall von Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten spielte auch der Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Plasmaproteinverlust eine bedeutende Rolle. Die Hauptursache hierin lag wohl in dem begleitenden entzündlichen Geschehen durch die mechanische Irritation, was eine Vasodilatation und eine Steigerung der Permeabilität der Blutgefäße zur Folge hatte. Die "dry technique" gilt heute als obsolet [36]. Wichtige Weiterentwicklung der Operationstechnik und der Instrumente erfolgten durch Illouz 1977 [68][71][69][70]. Er berichtete über die "wet technique", bei der eine Kochsalzlösung, geringe Mengen an Epinephrin und Hyaluronidase in situ (subkutan) eingespritzt wurden. Der Blutgehalt im Aspirat verringerte sich dadurch auf 15 - 30 % [35][47][52][62]. Wurden besonders große Volumina injiziert, so sprach man von der "superwet technique". Die Operationen wurden jedoch nach wie vor in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Dies änderte sich erst mit Einführung der eigentlichen TLA-Technik, bei der auf eine Allgemeinanästhesie oder einer i. v. - Sedierung verzichtet werden kann.

Des weiteren beschrieb Pierre Fournier die Technik der "syringe liposuction" [45], der manuellen Fettabsaugung mit Spritzen, welche einige Vorteile gegenüber der Verwendung von Pumpen hat (z. B. weniger Ekchymosen, geringeres Risiko einer Überresektion bzw. einer Deformierung, atraumatischerer Eingriff [67][92][88][152]).

Wurden 1990 in den USA noch 71.632 Liposuctions durchgeführt, so waren es 1999 schon 599.430 Operationen [122]. Nach wie vor gilt jedoch die Regel, daß die Chirurgie keine Lösung für Adipositas ist, sondern vielmehr Patienten helfen soll, ihr Ziel zur Gewichtsreduktion zu erreichen [82][48][94][100][151]. Die Umstellung auf eine gesunde Ernährung und das Betreiben von Sport sollte trotzdem im Vordergrund stehen.

Wenn auch ursprünglich für die Liposuction entwickelt, fand die Tumeszenz-Technik bald neue Anwendungen in der plastischen Chirurgie und der Dermatologie, so z. B. bei Dermabrasionen, Spalthautentnahmen zu Hauttransplantation, Verschiebelappenplastiken oder Exzisionen bei ausgedehnt erkrankten Arealen wie z. B. bei Acne inversa. Aber auch andere Disziplinen eroberten diese bequeme Methode, wie z. B. die Phlebologie zu Crossektomien und Stripping der V. saphena magna und parva, bei Seitenastexhairen oder endoskopischen Perforationsvenendissektionen, die Allgemeinchirurgie für Tumor-Exzisionen, bei multiplen Lipomen oder zur Sentinel-Lymphknoten-Biopsie und die HNO bei Rhinophymen etc. Die hierbei verwendeten Lokalanästhetika-Mengen sind jedoch

deutlich geringer, als bei der Liposuction, so daß hier von Seiten der Tumeszenz-Applikation keine besonderen Risiken zu erwarten sind. Deshalb beschäftigt sich diese Arbeit hauptsächlich mit der Tumeszenz-Technik bei Liposuction.

Technik des Verfahrens

Die Infiltration der Tumeszenz-Lösung erfolgt entweder mittels konventioneller Einmalspritzen (10 oder 20 ml; Kanüle 20-gauge, Durchmesser 0,90 mm), speziell für TLA konstruierter Einspritzinstrumente mit Griff, spezieller manueller Saug-/Pumpvorrichtung (z. B. mit 60 ml Luer-Lock) und je nach Eingriff unterschiedlicher Kanülen, oder einem kontinuierlichem Rollpumpensystem mit variabler Fördermenge v. a. für größere Liposuctions [83][140]. Ein Kunststoffbeutel, welcher die TLA-Lösung enthält, wird über herkömmliche i. v. - Verbindungsschläuche an das System angeschlossen. Eingebaute Ventile verhindern ein Zurückfließen der Lösung in den TLA-Beutel.

Vor Infiltration wird das System komplett mit der TLA-Lösung geflutet. Das zu anästhesierende Areal wird in Form eines Gitters auf die Haut gezeichnet. Am Beginn der Operation werden die Einstichstellen mit dünnen Kanülen (30-gauge, 6 ml Spritze) voranästhesiert, wobei meist normale 1%ige Lidocain-Lösung verwendet wird. Die eigentliche TLA-Infiltration wird anfänglich erst mit dünneren Kanülen vorgespritzt (z. B 20-gauge), und schließlich, wenn die Analgesie zu wirken beginnt, mit größeren Lumen der Hauptteil infiltriert. Gespritzt wird entweder zirkulär vom Zentrum aus oder aber fächerförmig, ausgehend von den Rändern des zu anästhesierenden subkutanen Areals. Wird die Tumeszenz-Technik mit einer Allgemeinanästhesie oder einer intravenösen Sedierung kombiniert, so wird ausschließlich eine 30 cm lange (Außendurchmesser 4 mm) TLA-Nadel verwendet. Kommt außer der TLA keine Anästhesie zum Einsatz, so wird diese große Nadel erst im Endstadium der TLA-Infiltration zur Liposuction benutzt. Mittlerweile besitzen die Nadeln ausschließlich stumpfe Enden, um das Risiko einer versehentlichen Punktion tiefer gelegener Strukturen wie Gefäßen, Peritoneum bzw. Zwerchfell zu minimieren. Die Spitze des Instruments muß stets genauestens lokalisierbar sein. Besonders sensible Arealen, wie z. B. distal-lateraler und posteriorer Oberschenkel,

Epigastrium, Hüfte nahe dem Rippenbogen, periumbilikale Bauchdecke sowie mediales Knie, müssen besonders vorsichtig und langsam behandelt werden. Bereits gut tumeszierte Areale können durch den "Blanching Effekt", dem Erbleichen der Haut durch die Vasokonstriktion des Epinephrins, leicht identifiziert werden.

Das Operationsergebnis hängt wie immer maßgeblich von der Erfahrung des Chirurgen ab. Vor allem bei "Tumeszenz-Neulingen" sind die Revisionsraten hoch [67] (Abb.1).

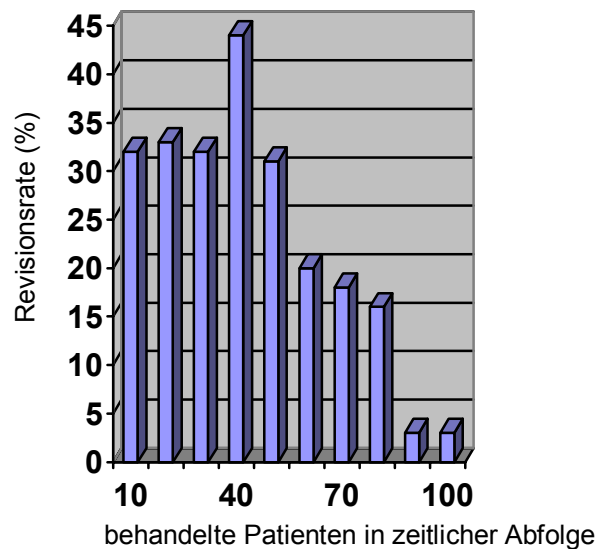


Abb. 1: Revisionsraten bei der TLA-Liposuction nach Hunstad [67].

Pharmakologie

Es sollen hier zuerst die allgemeinen Grundlagen der Pharmakologie der einzelnen TLA-Bestandteile besprochen werden. Da sowohl die Kombination als auch die Konzentrationen TLA-spezifisch sind, wird im Anschluß auf die besonderen Verhältnisse bei der Tumeszenz-Technik eingegangen.

Trägerlösungen

Klein benützte seit 1987 0,9%ige isotone Natriumchloridlösungen als Trägersubstanz der TLA [79]. Um das als häufig sehr unangenehm empfundene Brennen beim Einbringen der physiologischen Kochsalzlösung zu vermeiden, gibt man der TLA-Lösung eine Puffersubstanz hinzu (s. u.).

Verwendet man statt der NaCl-Lösung eine Ringer-Lösung, so erübrigt sich der Natriumbicarbonatzusatz, da der pH-Wert wesentlich höher liegt (6,5 statt 5,0) und somit kein Brennen verursacht.

Lokalanästhetika

Geschichte

Die Geschichte der Lokalanästhetika beginnt 1855 mit der erstmaligen Extraktion eines anästhetisch wirksamen Alkaloids durch Gaedecke – das *Erythroxyton*. Nachdem es 1860 in Reinsubstanz durch Niemann dargestellt und 1884 durch Koller als Lokalanästhetikum eingeführt wurde, veränderte es als *Kokain* die Medizin grundlegend [28]. Nach anfänglicher Beschränkung auf subkutaner Applikation, erfolgten rasch Versuche zur Leitungsanästhesie, v. a. des Plexus brachialis. Die rasante Entwicklung und großartige Euphorie wurde bald durch zahlreiche Todesfälle durch Intoxikation mit den damals hochkonzentrierten Kokaindosen überschattet. Um eine sichere und anhaltende Wirkung zu erzielen, wurden die Konzentrationen auf 0,1 - 0,2 % herabgesetzt, wodurch auch die Volumina erhöht werden konnten [137][126].

1904 gelang Einhorn schließlich der entscheidende Durchbruch [39]: Das synthetisch veränderte *Novocain (Procain)* hatte deutlich weniger systemische Nebenwirkungen, seine kurze Wirkdauer wurde durch Adrenalin-Zusatz, eine Entwicklung Brauns zur Verzögerung der Resorption von Lokalanästhetika [13], verlängert.

Das 1928 von Eisleb synthetisierte *Tetracain (Pantocain)* zeichnete sich durch eine erhebliche Verlängerung der Wirkdauer und Steigerung der anästhetischen Potenz aus [41]. Trotz seiner erhöhten Toxizität findet es sogar heute noch, z. B. zur Spinalanästhesie, Verwendung.

Hatten bisher alle Substanzen eine Esterbindung als Zwischenkette (Aminoalkylester, s. u.), so begann 1943 durch Loefgren mit *Lidocain (= Lignocaine)* das Zeitalter der Aminoalkylamid-Lokalanästhetika, welche eine Amidbindung in der Mitte besitzen [95]. Obwohl seitdem viele Derivate synthetisiert wurden, ist das Lidocain nach wie vor das wichtigste und best untersuchte Lokalanästhetikum. Auch in der Tumescenz-Lokalanästhesie ist es weltweit daher das mit Abstand meist verwendete Medikament.

In Deutschland wird zur TLA statt Lidocain Prilocain verwendet [123][140], mit der Begründung, daß es die geringste Toxizität aufweist [86][153] und sich niedrigere Plasmaspiegel entwickeln [138][135]. Ein limitierender Nachteil des Prilocains liegt in seiner Methämoglobinbildung, welche durch seinen Metaboliten o-Toluidin gefördert wird.

Weiterentwicklungen wie Bupivacain oder das enantio-selektive Ropivacain werden in der Tumescenz-Lokalanästhesie nicht angewandt und werden daher hier nicht genauer behandelt.

Die folgende Übersicht über Lidocain und Prilocain, die beiden Lokalanästhetika, welche in der TLA Verwendung finden, soll eine Grundlage zur anschließenden Diskussion der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der TLA schaffen.

Molekularstruktur:

Grundsätzlich haben Lokalanästhetika ein einheitliches Bauprinzip. Sie bestehen aus einer aromatischen Gruppe (lipophiles Ende), einer Amid-Gruppe (hydrophiles Ende) und einer Zwischenkette [96] (Abb. 2). Je nachdem, ob es sich um ein Lokalanästhetikum vom Ester- oder Amid-Typ handelt, besitzt diese Zwischenkette eine Ester- oder Amidbindung. Sämtliche "neue" Lokalanästhetika, auch Lidocain und Prilocain, sind Aminoalkylamide.

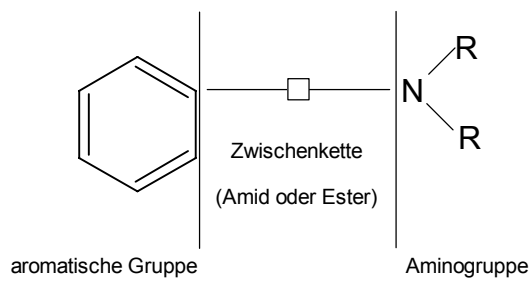


Abb. 2: Einheitliches Bauprinzip der Lokalanästhetika (modifiziert nach Loeffgren [96]).

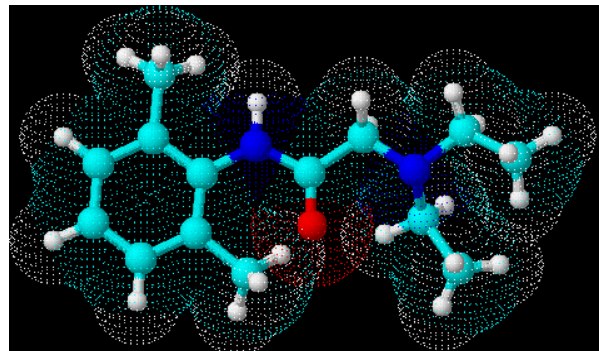
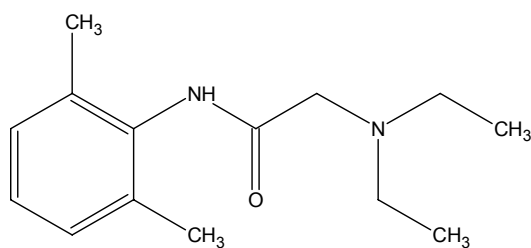


Abb. 3: Lidocain
(2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)-acetamid)

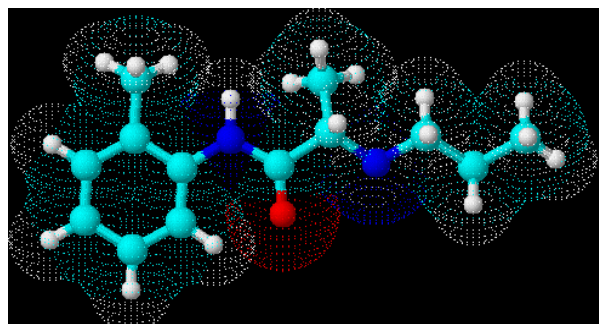
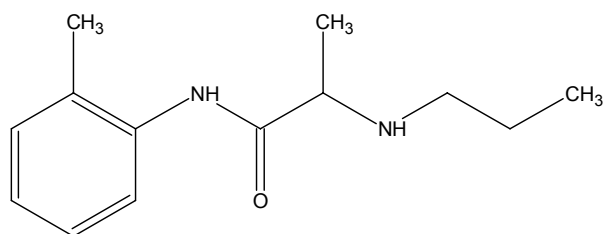


Abb. 4: Prilocain
(N-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)-propanamid)

Tab. 3: Chemie, Pharmakokinetik, Absorption, Proteinbindung und Permeabilitätseigenschaften von Lidocain und Prilocain:

	Lidocain	Prilocain
Molekulargewicht (Dalton)	234	220
pK _a [26]	7,7	7,7
Verteilungsvolumen – steady state (Liter) [144]	91	261
Verhältnis Blut- / Plasmakonzentration [93]	0,8	1,1
Lipidlöslichkeit [28]	2,9	1,0
Proteinbindung (%) [26]	65	55

Das Ausmaß der vaskulären Absorption ist abhängig vom Applikationsort (Ausmaß der Vaskularisierung), von der Dosis und Konzentration des Lokalanästhetikums, der Infiltrationsgeschwindigkeit, dem pH-Wert und der Temperatur der Lösung sowie dem Zusatz eines Vasokonstriktors [26]. Benowitz berechnete mit Hilfe der Daten von Scott [138] einen zu erwartenden Höchstwert der Plasma-Lidocain-Konzentration von 0,5 µg/ml pro 100 mg abdominal subkutan appliziertem Lidocain [7]. Covino bestätigt diese Zahl [26]. Im Gegensatz zu Lidocain, welche von den Lokalanästhetika moderater Potenz und Wirkungsdauer am schnellsten absorbiert wird, hat Prilocain die langsamste Absorption [26], und erreicht die niedrigsten maximalen Plasma-Konzentrationen [138].

Lokalanästhetika verteilen sich nach dem 2-Kompartiment-Modell [7][138][26] (Abb. 5): Nach der Absorption des Lokalanästhetikums vom Applikationsort (z. B. subkutanem Fettgewebe) verteilt es sich im zentralen vaskulären Kompartiment. Je nach physiko-chemischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums verschwindet es von dort wieder mehr oder weniger schnell und wird in einer initialen Phase (α -distributive phase) in die sich schnell equilibrierenden Gewebe, also gut durchblutete

Gewebe wie Milz (Gewebe/Plasma-Partitionskoeffizient = 3,5), Lunge (3,1) und Niere (2,8), umverteilt. In einer langsameren, zweiten Phase (β -elimination phase) gelangt das Lokalanästhetikum nun auch in die sich langsamer equilibrierenden Gewebe, also z. B. zurück ins Fettgewebe (2,0), aber auch ins Gehirn (1,2), ins Herz (0,96) und am wenigsten in die Skelettmuskulatur (0,6). Lediglich die große Masse der Skelettmuskulatur macht sie zu einem großen Reservoir für Lokalanästhetika. Die Halbwertszeit ($T_{1/2\alpha}$) wird maßgeblich durch die Plasmaproteinbindung und die Lipidlöslichkeit bestimmt. Dadurch verteilt sich Prilocain am schnellsten aus dem Blut zurück ins Gewebe. (Halbwertszeiten: siehe Elimination)

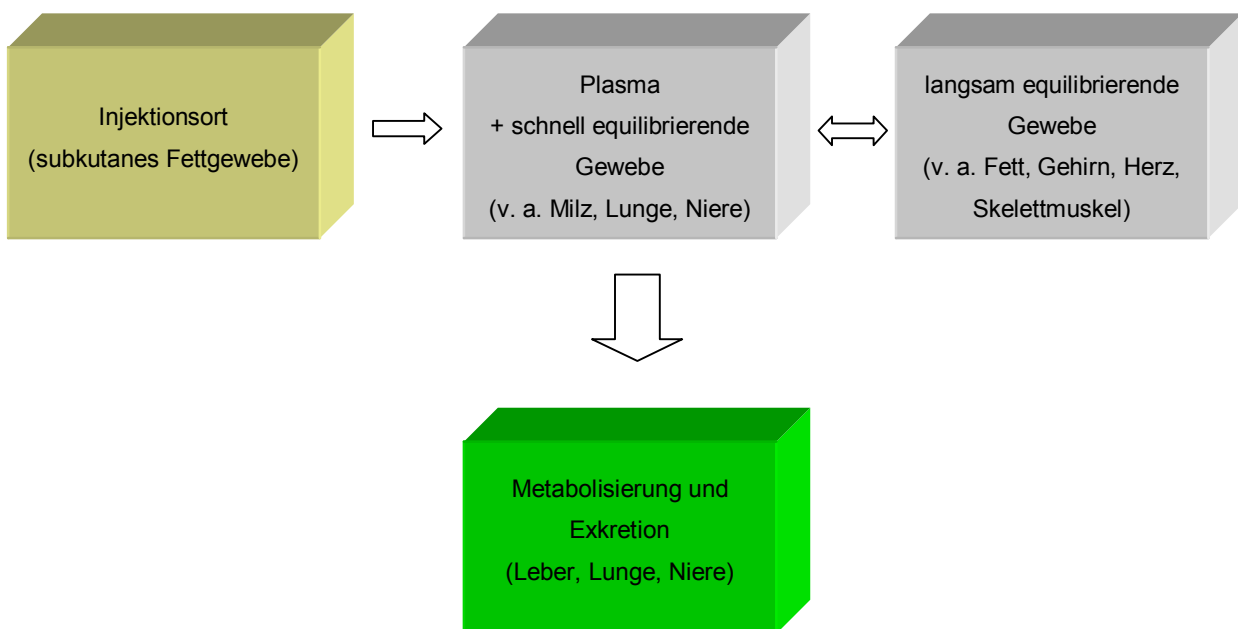


Abb. 5: Verteilung und Ausscheidung von Lokalanästhetika im 2-Kompartiment Modell (modifiziert nach Scott et al. [138]).

Nur 5 % an unverändertem Lidocain wird im Urin gefunden, der Hauptabbau findet in der Leber statt (s. u.) [138]. Entscheidend ist der Anteil, welcher der Metabolisierung entzogen wird. Die Lipophilie ist ein entscheidender Faktor, warum Lokalanästhetika im Gewebe (v. a im subkutanem Fettgewebe) akkumulieren, wo eine in situ-Metabolisierung nicht stattfinden kann. Bei adipösen Patienten kommt dieser Effekt besonders stark zu tragen. Lokalanästhetika werden langsam in den systemischen

Kreislauf abgegeben. Dies bewahrt den Organismus vor einer zu starken Übersättigung mit dem Lokalanästhetikum.

Der pKa-Wert eines Lokalanästhetikums beschreibt seine Basizität, also die Relation der lokalen Konzentration der protonierten Form zur freien (ungeladenen) Base. Als schwache Basen haben Lokalanästhetika eine geringe Wasserlöslichkeit, sie sind daher lipophil. Wie stark ihre Lipophilie ist, bestimmt der aromatische Rest. Unterschiedliche Reste ergeben unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten. Die ungeladene Form des Lokalanästhetikums stellt die Transportform durch die Membran da, hingegen die geladene Form vermittelt die Wirkung am Effektorprotein, also am Natriumkanal an der Membran-Innenseite [65][129] (s. u.). Lidocain und Prilocain haben beide einen pKa-Wert von 7,7. Dies bedeutet, daß bei einem pH-Wert von 7,4, wie er im Blut vorherrscht, 33 % des Lokalanästhetikums in ungeladener und 67 % in geladener Form vorliegen. Der pH-Wert im Gewebe ist hingegen deutlich niedriger. Dadurch sinkt der Anteil an ungeladenen Basen (bei pH = 6,7 nur noch 9 %), das Lokalanästhetikum kann schlechter durch Membranen diffundieren und akkumuliert im Gewebe. Hierdurch wird zwar die Diffusion durch die Nervenmembran und so die Wirkung eingeschränkt [93], allerdings auch der Abtransport in den systemischen Kreislauf und damit die Toxizität vermindert. Epinephrin verstärkt diesen Effekt zum einen aufgrund seiner Azidität, zum anderen durch seine lokal vasokonstriktorische Wirkung.

Lidocain und Prilocain haben kürzere Halbwertszeiten als die anderen Lokalanästhetika. Ihre Konzentration im Blut sinkt also, im Gegensatz z. B. zu Bupivacain und Etidocain ($T_{1/2} = 2,7$ h) schneller ab. Die Toxizität der letzteren beiden ist damit größer. Dies erklärt, warum sie zur TLA kontraindiziert sind [78].

Im Plasma werden Lokalanästhetika an Albumin und α_1 -Glykoprotein gebunden. Die Proteinbindung für Lidocain beträgt in kardial therapeutischen Konzentrationen 70 %. Steigt die Plasma-Lidocain-Konzentration auf 6-10 $\mu\text{g/ml}$ an, sinkt sie auf 60 % ab. Dies würde auf einen zu vernachlässigenden Effekt auf das Verteilungsvolumen und die Clearance schließen lassen. Allerdings sind Proteinbindungen keine festen Größen. Sie können durch verschiedene Einflüsse stark variieren, wodurch der freie, nicht proteingebundene aber pharmakologisch aktive Anteil zunimmt. Dies geschieht z. B. bei einer akzidentellen intravenösen Applikation, wodurch die Bindungskapazitäten durch die große Menge an Lokalanästhetika-Molekülen schnell erschöpft werden. Lidocain wird an Erythrozyten weniger gut gebunden, als an

Plasmaproteine. Das Verhältnis Blut- zu Plasmakonzentration liegt somit über 1, das von Prilocain hingegen deutlich unter 1 [7]. Prilocain hat, im Gegensatz zu den anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp, den Vorteil, daß es über weite Plasmakonzentrationsbereiche keine Änderung der Proteinbindung besitzt [5]. Die Permeabilität durch die Blut-Liquor-Schranke bleibt gering, die Toxizität ist dadurch vermindert [98][114].

Sämtliche Erkrankungen, welche die Leberdurchblutung herabsetzen (z. B. chronische Herzinsuffizienz [110]) oder die Leberfunktion beeinträchtigen (z. B. Leberzirrhose), steigern Halbwertszeit und Verteilungsvolumen und senken die Clearance der Lokalanästhetika. Die Auswirkungen bei Niereninsuffizienz sind umstritten [144](S.172-182). Die Toxizität der Lokalanästhetika kann also bei verschiedenen Erkrankungen zunehmen.

Metabolisierung von Lidocain:

Der Abbau von Lidocain ist der von allen Lokalanästhetika am besten untersuchte (Abb. 6). Im Gegensatz zum Abbau der Lokalanästhetika vom Ester-Typ, welcher im Plasma durch die Pseudocholinesterase erfolgt, werden die vom Amid-Typ in der Leber metabolisiert. Entscheidendes Koenzym ist das Cytochrom P450 (v. a. Isoenzym CYP3A4) [160]. Über die Zwischenprodukte MEGX und GX wird Lidocain zum Hauptmetaboliten 4-Hydroxy-2,6-dimethyl-anilin abgebaut [144][12]. Die Abbauprodukte werden über die Galle ausgeschieden, dann zum Teil reabsorbiert und mit dem Urin eliminiert. Im Urin sind nur noch sehr geringe Mengen an Lidocain meßbar. Die Zwischenprodukte MEGX und GX unterscheiden sich in ihrer Molekularstruktur nur unwesentlich von Lidocain und rufen daher die gleichen toxischen Symptome hervor, wenn auch in geringerem Ausmaß [110]. Wird das CYP3A4-System durch zu viel Substrat gesättigt, also durch zu großer Lidocain-Applikation oder Interaktion mit anderen Arzneimitteln (s. u.), so übersteigt die Absorption die Elimination und die Lidocain-Plasmaspiegel steigen an [116].

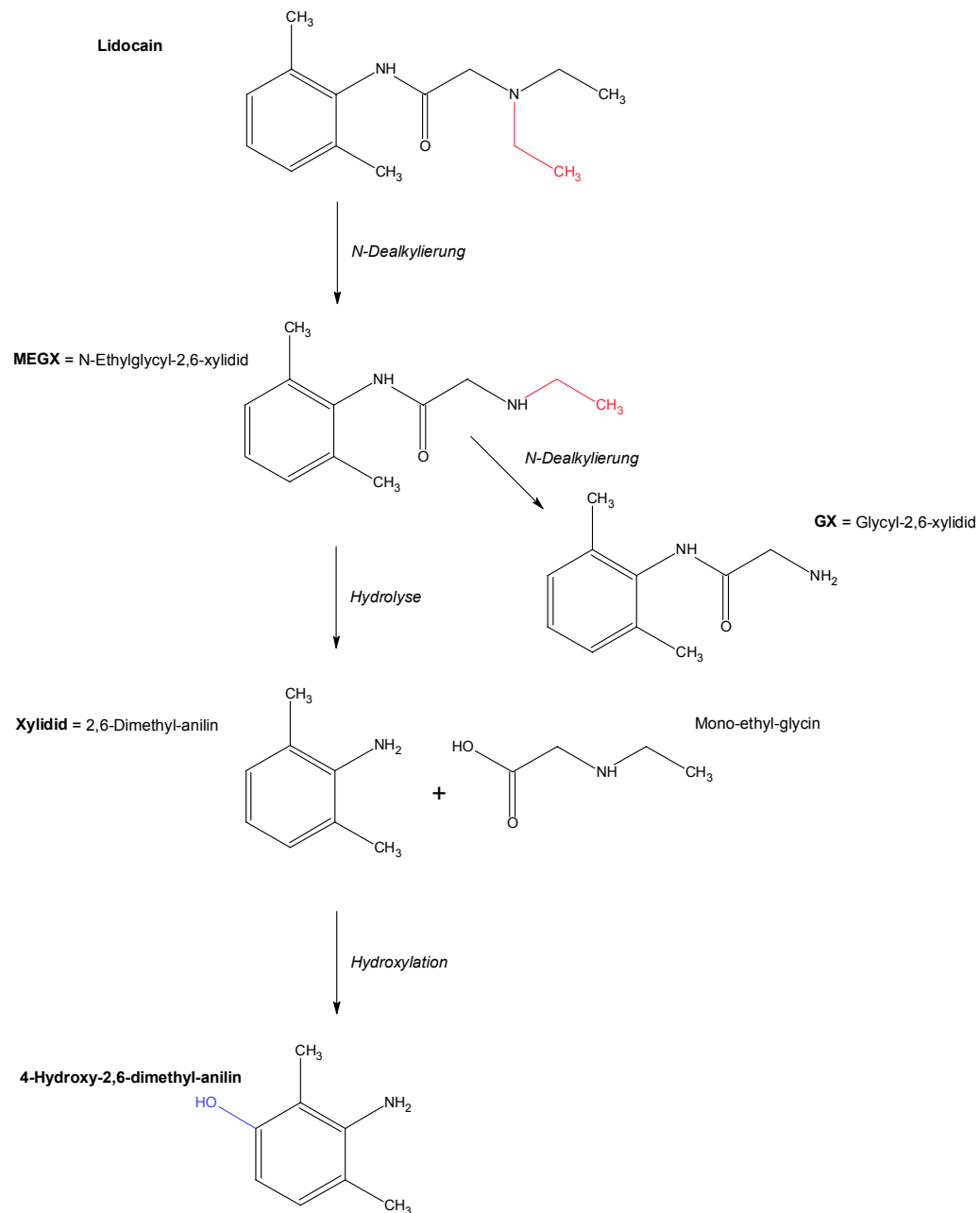


Abb. 6: Metabolisierung von Lidocain (modifiziert nach Arthur [144](S.170)).

Metabolisierung von Prilocain:

Prilocain besitzt von allen Lokalanästhetika des Amid-Typs den schnellsten Abbau [26] (Abb. 7). Wie auch Lidocain wird es in den Lebermikrosomen metabolisiert. Die Metaboliten von Prilocain, v. a. o-Toluidin, führen zur Methämoglobinbildung [144]. Diese wichtige Problematik wird im Kapitel "Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Toxikologie" näher beschrieben. Da der Wert der Clearance von Prilocain dem der Leberdurchblutung übersteigt, wird für Prilocain eine nicht unerhebliche extrahepatische Metabolisierung in der Lunge und zu einem geringen Anteil auch in der Niere postuliert [1]. Dies konnte in vivo bisher jedoch noch nicht bestätigt werden.

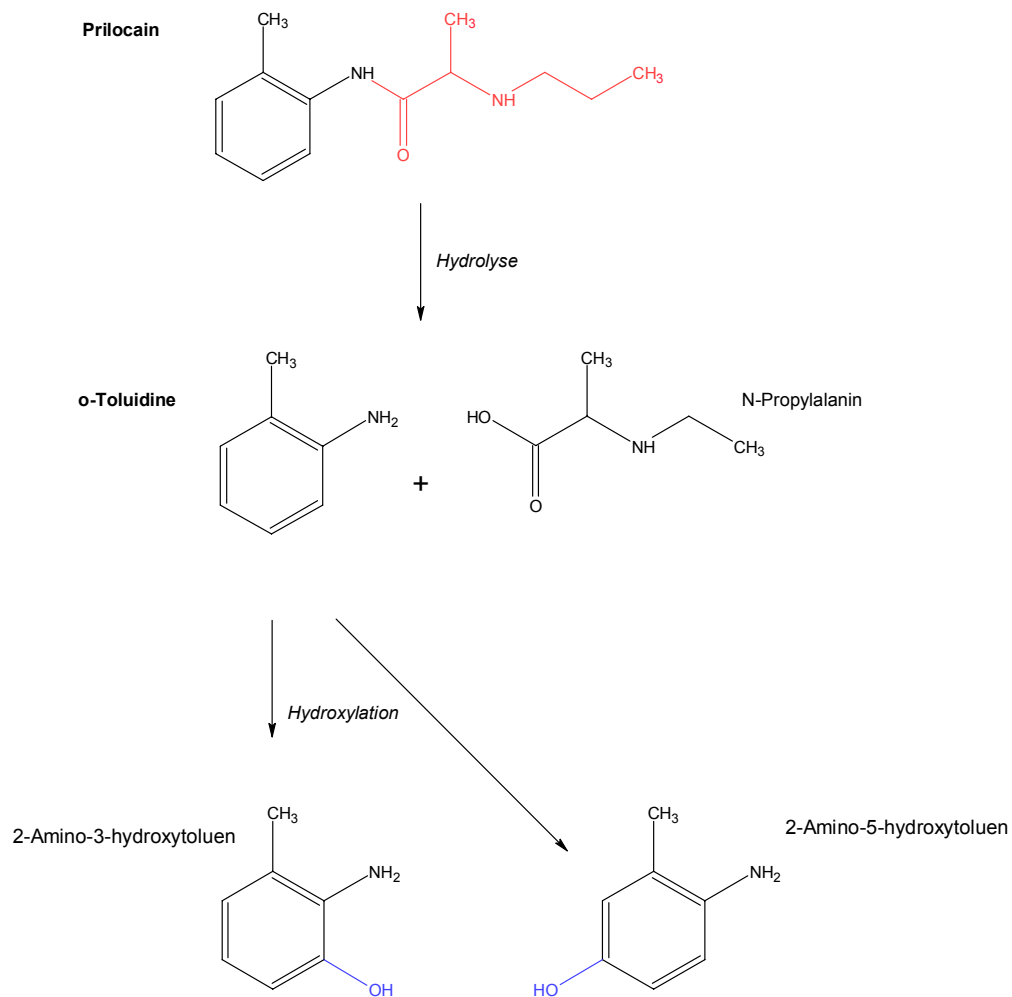


Abb. 7: Metabolisierung von Prilocain (modifiziert nach Arthur [144](S.171)).

Elimination:

Nachdem das Lokalanästhetikum v. a. in der Leber metabolisiert wurde (70 % wird bereits bei der ersten Leberpassage abgebaut), gelangen die Metaboliten mit der Galle in den Dünndarm, werden dort zum Teil reabsorbiert und schließlich durch die Niere mit dem Harn ausgeschieden [138].

Tab. 4: Eliminationskonstanten von Lidocain und Prilocain

[26]	Lidocain	Prilocain
Clearance (l/min)	0,95	2,84
Eliminationshalbwertszeit α (sec)	57	29
Eliminationshalbwertszeit β (min)	96	93
hepatische Extraktion (%)	63	189

Prilocain besitzt eine sehr hohe Eliminationsrate. Dies ist zum einen durch die geringe Plasmaproteinbindung und damit der schnellen α -Umverteilung, zum anderen durch die extrahepatisch stattfindende Elimination in der Lunge und der Niere zu erklären.

Lokale / systemische Wirkung und Pharmakodynamik:

Lokalanästhetika sind aufgrund ihres breiten Wirkspektrums vielseitig einsetzbar, z. B. zur Infiltrationsanästhesie, Nervenblockade, Epidural-/Spinalanästhesie, Oberflächenanästhesie, i. v. als systemisches Analgetikum (ZNS), manche (z. B. Lidocain) aber auch als Antiarrhythmikum. Ihre eigentliche Wirkung besteht in der Hemmung von elektrischen Aktivitäten und damit einer Reduktion oder kompletten Blockade des Aktionspotentials an der Zellmembran [64]. Ihr Angriffspunkt ist der transmembranöse Natriumkanal, welcher den Einstrom von Natrium in die Zelle

reguliert [144](S.21-52). An den peripheren Nerven wirken sie durch ihre stabilisierende Membranwirkung somit anästhetisch. Am Herzmuskel wirken sie ähnlich: Sie hemmen die Phase 0 im Reizbildungs- und Leitungssystem und werden daher auch als Antiarrhythmika (Klasse 1b) eingesetzt. Auch die kardialen Nebenwirkungen sind dadurch verständlich. Die lokale Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur ist biphasisch: Bei Ratten wurde in Konzentrationen von 10 - 1000 µg/ml eine Vasokonstriktion, darüber jedoch eine Vasodilatation von Arteriolen im M. cremaster festgestellt [9][73]. (Konzentrationen der TLA würden also eher eine Vasokonstriktion bewirken.) Die Wirkungsdauer traditioneller Konzentrationen beträgt 1 - 3 h, sie kann jedoch durch Zusatz von Epinephrin verlängert werden.

Lokalanästhetika unterscheiden sich in ihrer intrinsischen Aktivität (Wirkungsbeginn, Wirkungsdauer und spezifische Affinität) abhängig von ihrer chemischen Struktur. Die Lipophilie ist v. a. für die anästhetische Potenz entscheidend. Je stärker lipophil ein Lokalanästhetikum ist, desto leichter kann es durch die Nervenmembran hindurch diffundieren und desto geringere Dosen sind damit notwendig, um den gewünschten anästhetischen Effekt zu erzielen. Das Ausmaß der Proteinbindung hingegen bestimmt die Wirkungsdauer: Je stärker die Bindung, desto länger anhaltend die Wirkung [26]. Lidocain und Prilocain besitzen im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika beide einen raschen Wirkungsbeginn und eine mittellange Wirkungsdauer. Bei den bisherigen Konzentrationen und Applikationsarten lag die empfohlene Höchstdosis bei 4 mg/kg ohne und bei 7 mg/kg mit Epinephrin [82][118][3].

Gewünschte Wirkung und unerwünschte Nebenwirkung liegen eng beisammen. Daraus leitet sich die Forderung ab, zum einen das richtige Medikament, zum anderen die richtige Dosis, Konzentration und Applikationsart für die gewünschte Wirkung zu wählen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Toxikologie:

Die therapeutische Breite der Lokalanästhetika ist relativ gering. Ihre Toxikologie läßt sich in 4 Gruppen unterteilen:

- zentralnervöse Reaktionen
- kardiovaskuläre Reaktionen
- allergische Reaktionen
- und im Falle von Prilocain: Methämoglobinbildung

Dabei sind die häufigsten Nebenwirkungen zentralnervös. Wesentlich seltener, aber oft schwerwiegender, sind die kardialen Reaktionen [7]. Allergien sind extrem selten [147]. Die Beziehung zwischen Lokalanästhetika-Plasmakonzentrationen und dem Auftreten von Nebenwirkungen ist hoch signifikant [138]. Die toxische Schwelle liegt dabei bei einer Plasmakonzentration von 3 - 6 µg/ml für Lidocain [110]. Haben Lokalanästhetika in unterschwelligen Dosen noch einen positiv inotropen Effekt, so besitzen sie oberhalb der angegebenen Grenzen eine kardiodepressive Wirkung und die Fähigkeit zur Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes mit eventuell folgender Hypotension [156]. Bei anästhesierten Patienten treten die ersten Anzeichen einer Toxizität, meist Kreislaufkomplikationen, erst ab 10 µg/ml auf [138]. Da ZNS-depressiv wirkende Medikamente, also auch Allgemeinanästhetika, die positiv inotrope Wirkung der Lokalanästhetika abschwächen, senken sie die Schwelle für kardiodepressive Nebenwirkungen, und lassen sie so vor dem Auftreten von zentralnervösen Symptomen erscheinen [124][156]. Die ZNS-Toxizität wird ohnedies durch eine Allgemeinanästhesie verschleiert, sie können damit nicht mehr als "Warnsymptome" fungieren. Wie schon oben erwähnt, können die Metaboliten von Lidocain (MEGX und GX) ebenfalls toxische Reaktionen auslösen. So kann v. a. MEGX akkumulieren und zu Komplikationen führen, ohne daß auffällige Lidocain-Plasma-Konzentrationen entstehen [145][146].

Tab. 5: Plasmakonzentrationen von Lidocain und ihre Toxizität
(Zusammenfassung basierend auf verschiedenen Artikeln [7][8][101]):

Lidocain-Plasmakonzentration:	Symptome:
3 - 6 µg/ml	<u>Subjektive Toxizität:</u> Verwirrheitszustände, Euphorie, Unruhe, digitale und periorale Parästhesien, Schläfrigkeit
5 - 9 µg/ml	<u>Objektive Toxizität:</u> Nausea, Erbrechen, Tremor, Tinnitus, Sehstörungen, Muskelzuckungen, Verwirrung, Erregungszustände, Schwindel, psychotische Symptome
8 - 12 µg/ml	<u>Krämpfe und kardiale Symptomatik:</u> negativ inotrope Wirkung, Bradykardie, Blutdruckabfall, Arrhythmien, AV-Block
12 µg/ml	Koma
20 µg/ml	Atemstillstand
ab 26 µg/ml	Herzstillstand

Methämoglobinbildung durch Prilocain:

Die Dosierung von Prilocain ist nicht durch die Plasmakonzentration, sondern durch die begleitende Methämoglobinämie limitiert. Die Metaboliten von Prilocain, v. a. o-Toluidin, fördern die Methämoglobinbildung. Beim Methämoglobin (Met-Hb) besitzt das Häm statt des normalerweise zweiwertigen Eisens ein dreiwertiges Eisen und kann somit keinen Sauerstoff mehr binden [153][4]. Durch ein Redox-Gleichgewicht stellt sich physiologisch ein Met-Hb-Wert von 1 % ein.

Über Grenzen der Prilocain-Applikation bei der TLA sind bisher nur wenige Studien veröffentlicht. Lediglich Mang et al. berichten über die damit verbundene Met-Hb-Bildung und geben einen maximalen Grenzwert von 24,8 % an (Mittelwert 13,1 %

nach 12 h), welcher jedoch keine klinische Symptomatik auslöste und sich spontan normalisierte (nach 24 h noch 6,2 %) [97][87]. Prilocain-Plasmaspiegel oberhalb von 5 µg/ml sind mit zentralnervösen Symptomen, oberhalb von 10 µg/ml ist mit Krampfanfällen zu rechnen [97]. Die vertretbare Obergrenze der Prilocain-Gesamtmenge sei 2400 mg [87]. Diese Daten beruhen auf Untersuchungen an nur 12 Patienten. Wenn nötig, können zur Antidot-Therapie 5 mg/kg Methylenblau i. v. appliziert werden [156].

In den Vereinigten Staaten wird nach wie vor lediglich Lidocain zur TLA angewandt. Dies ist der Grund, warum zu Prilocain bei TLA äußerst wenig valide Daten vorliegen.

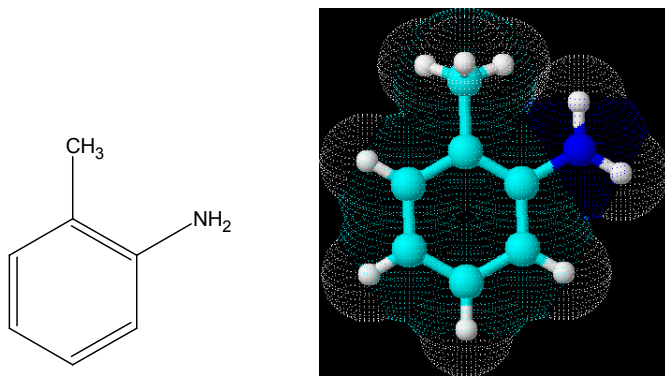


Abb. 8: o-Toluidin

Arzneimittelinteraktionen mit Lokalanästhetika / CYP3A4-System

Auch die Interaktionen mit anderen Medikamenten spielt eine Rolle. Bupivacain hat die geringste hepatische Extraktion aller Lokalanästhetika und ist somit am anfälligsten auf Arzneimittelinteraktionen. Aber auch bei Lidocain und Prilocain ist dies von Bedeutung.

Wie schon oben erwähnt, werden Lokalanästhetika durch das Cytochrom P450 (Isoenzym CYP3A4 und von untergeordneter Bedeutung auch von CYP2D6), einem Enzym der hepatischen Mikrosomfraktion, abgebaut [160]. Cytochrom P450, ein Derivat des Häm, fungiert als Koenzym der mischfunktionellen Monooxygenasen.

Das System hat sich in der Evolution über Millionen von Jahren zum Hauptmetabolisierungsenzym zur Überführung potentiell toxischer lipophiler Substanzen in hydrophile, auszuscheidende Stoffe entwickelt. Unter den vielen Isoenzymen sind bisher 7 bekannt (3A4, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1), welche zur Metabolisierung von Medikamenten von Bedeutung sind. CYP3A4 kommt dabei die größte Bedeutung zu. Seit Mitte der 90er Jahre werden immer mehr Medikamente diesem System zugeordnet und deren Subfamilien identifiziert. Die Medikamente konkurrieren um das Enzym, sie sind somit im Bezug zum Lokalanästhetikum Inhibitoren der Metabolisierung und steigern damit die Plasmaspiegel des Lokalanästhetikums. Je nach Affinität des konkurrierenden Medikaments schlägt sich dies mehr oder weniger auf den Abbau des Lokalanästhetikums nieder. V. a. wenn solche Medikamente kombiniert werden, z. B. ein Antidepressivum (v. a. vom SSRI-Typ) mit einem Benzodiazepin in Verbindung mit einem Lokalanästhetikum, kann dies zu erheblichen Komplikationen führen [84]. Das Ausmaß der Inhibition der Metabolisierung ist zum einen vom K_i -Wert (Konstante im Michaelis-Menten-Model zur Beschreibung der Affinität eines Substrates zu einem Enzymsystem) des konkurrierenden Medikaments abhängig, als auch von anderen Parametern wie Konzentration, Halbwertszeit, First-Pass-Effekt, etc. Dies macht eine Vorhersage von Ausmaß und Art der Arzneimittelinteraktion nach heutigem Wissensstand unmöglich [131]. Manche Medikamente, z. B. Rifampicin, steigern jedoch auch die Expression von CYP3A4 und damit den Abbau von Lokalanästhetika [91]. Des weiteren sind noch pharmakogenetische Aspekte zu erwähnen. So können z. B. Mutationen bzw. SNIPS (= single nucleotide polymorphisms = einzelne Veränderungen in der DNA-Basenfolge ohne pathologischer, hier jedoch enzymkinetischer Konsequenz) im Gen für CYP3A4 und 2D6 zu einer veränderten Enzymaktivität führen, welche dann bei manchen Patienten nicht nur zur Lidocain-Unverträglichkeit führen können, sondern auch Arzneimittelinteraktionen unberechenbar machen. Die folgende Tabelle soll lediglich einen Eindruck vermitteln, von wie vielen Medikamenten die Metabolisierung von Lidocain beeinflusst werden kann [44]. Im Vordergrund stehen v. a. die zur Prämedikation der TLA häufig verwendeten Benzodiazepine und Antidepressiva (v. a. vom SSRI-Typ).

Tab. 6: Übersicht über die heute bekannten Substrate, Inhibitoren und Induktoren der Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 (modifiziert nach Flockhart [44]):

CYP3A4,5,7 - SUBSTRATE	CYP2D6 - SUBSTRATE	CYP3A4,5,7 - INHIBITOREN (K _i)	CYP2D6 - INHIBITOREN (K _i)
Clarithromycin Erythromycin (nicht 3A5) nicht: Azithromycin	Carvedilol S-Metoprolol Propafenon Timolol	Delaviridin Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Amiodaron Celecoxib Chlorpromazin Chlorpheniramin Cimetidin Clomipramin Cocain Doxorubicin Fluoxetin Halofantrin Haloperidol Levomepromazin Metoclopramid Methadon Mibefradil Moclobemid Paroxetin Quinidin Ranitidin Ritonavir Sertralin Terbinafin
Quinidine → 3-OH (nicht 3A5)	Amitriptylin Clomipramin Desipramin Imipramin Paroxetin	Amiodaron nicht: Azithromycin Cimetidin Ciprofloxacin Clarithromycin Diethyldithiocarbamat Diltiazem Erythromycin Fluconazol Fluvoxamin Gestoden Grapefruit-Saft Itraconazol Ketoconazol Mifepriston Nefazodon Norfloxacin Norfluoxetine Mibefradil Troleandomycin	
Alprazolam Diazepam → 3OH Midazolam Triazolam	Haloperidol Perphenazin Risperidon → 9OH Thioridazin		
Cyclosporine Tacrolimus (FK506)			
Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Alprenolol Amphetamin Bufuralol Chlorpheniramin Chlorpromazin Codein → O-desMe Debrisoquin Dexfenfluramin Dextromethorphan Encainid Flecainid Fluoxetin Fluvoxamin Lidocain (teilweise)		

Amlodipin	Metoclopramid		
Diltiazem	Methoxyamphetamin		
Felodipin	Mexiletin		
Lercanidipin	Nortriptylin		
Nifedipin	Minaprin		
Nisoldipin	Ondansetron		
Nitrendipin	Perhexilin		
Verapamil	Phenacetin		
	Phenformin		
	Propranolol → 4OH		
	Quanoxan		
	Sparteïn		
Atorvastatin	Tamoxifen		
Cerivastatin	Tramadol		
Lovastatin	Venlafaxine		
nicht: Pravastatin			
Simvastatin			
Estradiol			
Hydrocortisone			
Progesterone			
Testosterone			
Alfentanyl			
Buspirone			
Coffein → TMU			
Cocain			
Dapson → N-OH			
Codein → N-			
Demethylation			
Dextromethorphan			
Fentanyl			
Finasterid			
Haloperidol			
Irinotecan			
Lidocain			
Methadon			
Odanestron			

Pimozide			
Propranolol			
Quinine			
Salmeterol			
Sildenafil			
Tamoxifen			
Taxol			
Terfenadin			
Trazodon			
Vincristin			
Zaleplon			
Zolpidem			

CYP3A,4,5,7 - INDUKTOREN	CYP2D6 - INDUKTOREN
Rifabutin	Dexamethason
Efavirenz	Rifampicin (?)
Nevirapine	
<hr/>	
Barbiturate	
Carbamazepine	
Glucocorticoide	
Modafinil	
Phenobarbital	
Phenytoin	
Pioglitazon	
Rifampicin	
Troglitazon	

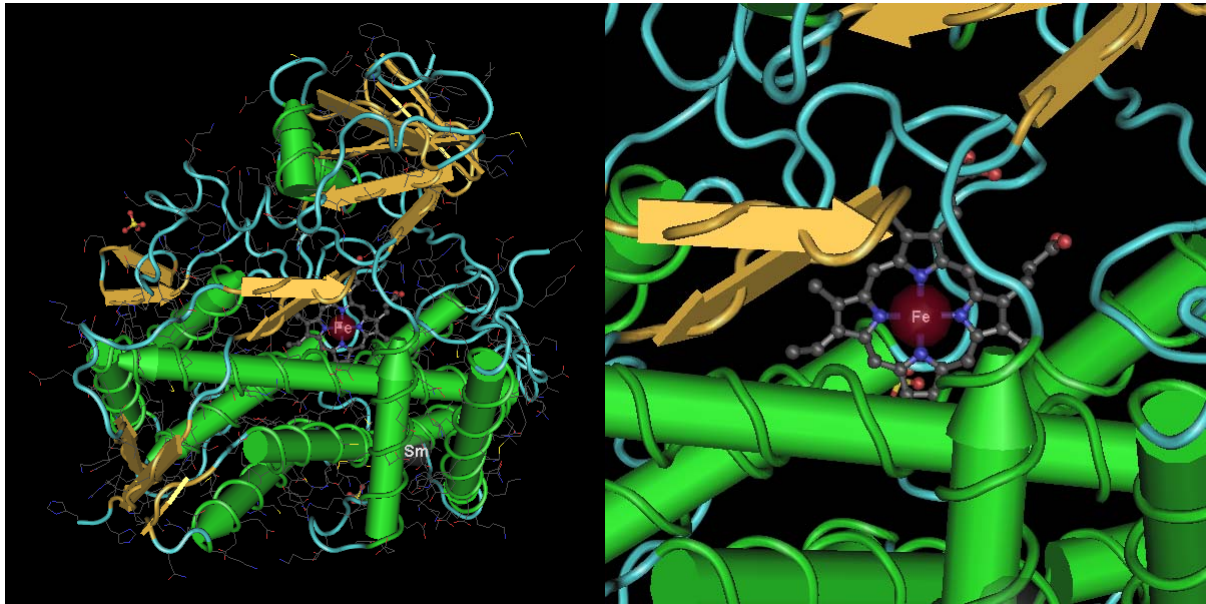


Abb. 9: 3D-Modell des Cytochrom P450 mit zentralem Eisen-(II)-Porphyrin-Komplex (erstellt aus Daten der *Molecular Modeling Data Base [MMDB]* des National Center of Biotechnology Information [NCBI] mit der Software *Cn3D 4.0*):

Es gibt noch weitere Möglichkeiten, welche den Abbau von Lokalanästhetika beeinflussen können. Wie oben beschrieben, werden 70 % des Lokalanästhetikums bereits bei der ersten Leberpassage geklärt. Die Metabolisierung der Lokalanästhetika hängt also maßgeblich von der Leberdurchblutung ab. Phenobarbitorate und Katecholamine steigern die Leberdurchblutung (teilweise direkt, teilweise durch Steigerung des Herzminutenvolumens). Propranolol, Metoprolol [113][53][22] und Cimetidin [42] senken das Herzminutenvolumen und damit die Leberdurchblutung. Auch die Konkurrierung um die Plasmaprotein-Bindungsstellen (v. a. Benzodiazepine und SSRI) verändert die Pharmakokinetik und steigert damit die Halbwertszeit [84][116]. Nicht nur der Abbau von Lidocain kann beeinträchtigt sein, sondern umgekehrt können auch hohe Lokalanästhetikadosen den Abbau der Medikamente zur Prämedikation hemmen.

Die wechselseitigen Arzneimittelwirkungen sind also von entscheidender Bedeutung. All diese komplexen Zusammenhänge und die ständig wachsende Liste an möglichen CYP3A4-Substraten und Inhibitoren, machen die Vorhersage sicherer Plasmaspiegel für Lokalanästhetika so schwierig.

Kontraindikationen:

Allgemein zu beachtende Kontraindikationen für Lokalanästhetika sind eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Amid-Lokalanästhetika, schwere Überleitungsstörungen am Herzen, dekompensierte Herzinsuffizienz, sowie kardiogener oder hypovolämischer Schock.

Epinephrin

Epinephrin in der Lokalanästhesie

Die Idee, Epinephrin in Kombination mit einem Lokalanästhetikum in situ zu spritzen, ist alt, sie wurde erstmals 1905 von Braun veröffentlicht [13]. Epinephrin wirkt sowohl als α -, wie auch als β -Agonist. Am Herzen wirkt es positiv inotrop, chronotrop und dromotrop. Blutdruck und Herzfrequenz steigen also an. Lokal bewirkt es eine Vasokonstriktion, welche intraoperativ Blutungen und auch postoperativ das Risiko der Hämatombildung deutlich herabsetzt. Außerdem hebt die Vasokonstriktion des Epinephrins den vasodilatierenden Effekt, welchen alle Lokalanästhetika (außer Kokain) besitzen, auf [26]. Des weiteren wird die systemische Resorption des Lokalanästhetikums und die daraus folgenden Nebenwirkungen drastisch vermindert. Epinephrin erniedrigt die Plasma-Absorption von Lidocain etwas mehr als die von Prilocain [138]. Erst dadurch können solch hohe Dosen an Lokalanästhetika gegeben werden, wie es in der TLA der Fall ist. Epinephrin verzögert also den Anstieg der Plasmaspiegel, es verringert jedoch nicht den maximalen Plasmaspiegel [132]. Epinephrin wird lokal degradiert und bereits nach einer Leberpassage fast vollständig metabolisiert. Nach 3 h sind üblicherweise die Plasmahöchstwerte erreicht; physiologische Werte haben sich nach ca. 12 h wieder eingestellt [17].

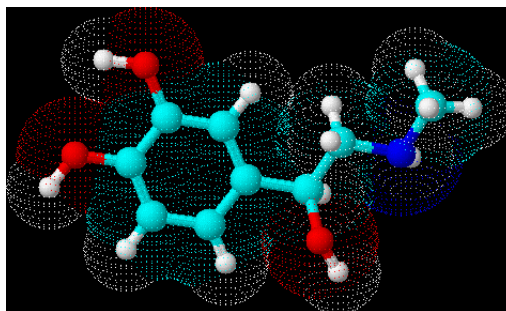
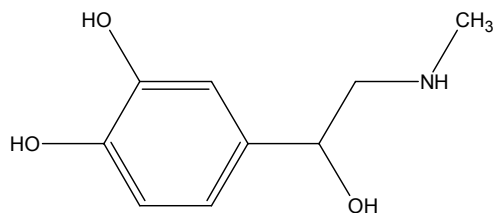


Abb. 10: Epinephrin
(4-[1-Hydroxy-2-(methylamino)-ethyl]-benzen-1,2-diol)

Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen mit Epinephrin

Epinephrin kann, v. a. wenn in zu hohen Dosen oder akzidentell im Rahmen einer Lokalanästhesie intravenös appliziert, schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen. Dazu sind Tachyarrhythmien, Kammerflimmern, schwere Hypertension und weniger schwere Reaktionen wie Nausea, Tremor, Kopfschmerz oder Palpationen zu zählen. Schwere Nebenwirkungen auf Grund des Epinephrins sind bei der TLA extrem selten zu beobachten, da die TLA v. a. im besonders avaskulären Fettgewebe verwendet wird, wo die systemische Absorption an sich schon gering ist. Vorsicht ist hingegen bei Risikopatienten geboten: Bei Unverträglichkeit von Epinephrin, primär kardiale Arrhythmien, Klappenvitien, Hyperthyreoidismus, einem Karzinoid-Syndrom oder Phäochromozytom sollte nicht ohne ein internistisches Konsil operiert werden. Häufig wird routinemäßige präoperativ 0,1 mg zur Vermeidung einer intra- bzw. postoperativen Tachykardie gegeben [76]. Lokale Komplikationen wie Fettgewebs- bzw. Hautnekrosen treten nur bei deutlich höheren Epinephrin-Konzentrationen auf, als sie bei der TLA verwendet werden (ab 1:20.000) [132].

Zu den Medikamenten, welche die Nebenwirkungen von Epinephrin verstärken, gehören MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Phenothiazine, β -Blocker und Halothan [37][10][109]. Auch Schilddrüsenhormone und Kokain, deren Mißbrauch bei adipösen Patienten gelegentlich zu beobachten ist, können in Verbindung mit Epinephrin supraventrikuläre Tachyarrhythmien auslösen [75].

Natriumbicarbonat

Bicarbonat wird als Puffersystem der TLA-Lösung zugesetzt. Es erhöht den pH der Lösung und damit den Anteil an undissoziierten Molekülen des Lokalanästhetikums. Das Lokalanästhetikum diffundiert somit besser ins Gewebe bzw. in die Nervenzelle. Die systemische Aufnahme wird dadurch vermindert [33][130]. Außerdem puffert Natriumbicarbonat die bei der großvolumigen NaCl-Instillation entstandene Azidose ab und verhindert so den brennenden Schmerz [102][143][142][19]. Wird Ringer-Lösung als Trägersubstanz verwendet, kann der NaHCO_3 -Zusatz wegfallen.

Antiinflammatorische Zusätze

Speziell bei der Verwendung der TLA für Liposuctions wird der Tumescenz-Lösung häufig ein Steroid, z. B. 10 mg/l Triamcinolon, zugesetzt. Man verspricht sich davon sowohl antiphlogistische Vorteile als auch eine psychische Euphorisierung des Patienten und eine Stabilisierung des Kreislaufes.

Pharmakologie der Tumescenz-Lösungen

Bei der TLA wird eine deutlich längere Wirkungsdauer angestrebt, als bei einer normalen Lokalanästhesie. Zentralnervöse Wirkungen und Wirkungen am Herzen sind unerwünscht. Pharmakologische Untersuchungen, welche sich speziell mit den Verhältnissen der TLA beschäftigen, gibt es viele. Allen ist eines gemeinsam: Sie alle beruhen auf empirischen Beobachtungen eines jeweils kleinen Patientenkollektivs. "Bisherige Theorien" werden durch "Neue Fakten" ersetzt.

Tab. 7: Pharmakologie der Tumeszenz-Lösungen im Überblick nach Bergfeld und Sommer [141](S.15):

"Bisherige Theorien" (1 - 2%ige Lokalanästhesie):	"Neue Fakten" (0,1 - 0,05%ige TLA):
Minimale effektive Konzentration für Anästhesie ist 0,4 % Lidocain	Vollständige Anästhesie von Haut und Subkutis mit nur 0,05 % Lidocain oder Prilocain möglich
Lidocain ist kurzwirksam	Wirkung 18 - 36 h
Höhere Konzentration bedeutet längere Wirkungsdauer	Stärkere Verdünnung bedeutet langsamere Absorption und damit längere Wirkungsdauer
Maximale Plasmaspiegel: 60 - 90 min nach s.c.-Infiltration	Maximale Plasmaspiegel: Lidocain 12 - 14 h und Prilocain 6 - 7 h
Höchstdosis laut Hersteller: 7 mg/kg mit Adrenalin	sichere TLA bis 35 mg/kg möglich
Absorptionsrate der Lokalanästhetika ist von der Konzentration unabhängig	Absorptionsrate der Lokalanästhetika ist von der Konzentration abhängig

Was die sichere Dosis der Lokalanästhetika anbelangt, so sind in der Literatur Angaben von Ostad [115] von 55 mg/kg und von Lillis [92] sogar bis zu 89 mg/kg zu finden. Wie gesagt, beruhen diese Angaben auf Erfahrungen mit nur geringen Patientenzahlen. Dies soll im Kapitel "Dosis, Konzentrationen und Sicherheit der TLA" diskutiert werden.

TLA-Zusammensetzung / TLA-Volumina

TLA-Lösungen

Mit der Zeit haben sich verschiedene TLA-Rezepturen ergeben. Eine Standardtumeszenzlösung zu fordern, wäre nicht sinnvoll, vielmehr ist es wichtig, das

Verhältnis von Lokalanästhetikum-Konzentration zu Lokalanästhetikum-Gesamtmenge richtig zu wählen. Je höher die Konzentration, desto geringer muß die Gesamtmenge des applizierten Lokalanästhetikums ausfallen [141]. Die Wahl der richtigen Zusammensetzung ist abhängig vom zu anästhesierenden Gewebe: Je mehr Bindegewebe enthalten ist, desto höher sollte die Konzentration sein. Eine Dokumentation der genauen Dosen und Gesamtmengen an Lokalanästhetikum wird üblicherweise nicht durchgeführt. Da allerdings bei der TLA relativ hohe Dosen des Lokalanästhetikums verabreicht werden, ist die Dokumentation einer Tumescenz-Lokalanästhesie unbedingt notwendig [76].

Tab. 8: TLA-Lösung nach Klein [83][81] und Hanke [58]:

Wirkstoff:	Wirkstoffmenge:	Volumen/Konzentration:
Lidocain	500 - 1000 mg	50 - 100 ml einer 1%igen Lösung → 0,05 - 0,1 %
Epinephrin	0,5 - 1 mg	0,5-1ml einer 1:1000 Lösung → 1:2.000.000 - 1:1.000.000
NaHCO ₃	10 - 12,5 meq (= 830 - 1050 mg)	10 - 12,5 ml einer 8,4%igen Lösung
Triamcinolonacetonid	10 mg	1 ml
NaCl	9000 mg	1000 ml

Die beschriebene Höchstmenge für Erwachsene liegt bei ca. 6000 ml.

Tab. 9: TLA-Lösung nach Hunstad ("modifizierte Klein-Lösung") [67]:

Wirkstoff:	Wirkstoffmenge:	Volumen/Konzentration:
Lidocain	500 mg	50 ml einer 1%igen Lösung → 0,05 %
Epinephrin (1:1000)	1 mg	1 ml einer 1:1000 Lösung → 1:1.000.000
Triamcinolonacetonid	10 mg	1 ml
Ringer-Lactat	9000 mg	1000 ml

Ringer-Laktat-Lösung ist neutraler (pH = 6,5) als normale NaCl-Lösung (pH = 5,0). Somit benötigt die Hunstad-Lösung keinen NaHCO₃-Zusatz. Im Vergleich zur Klein-Lösung hatte die modifizierte Lösung den gleichen Patienten-Komfort, die Anästhesie und Vasokonstriktion waren gleich effektiv [67].

Tab. 10: TLA-Lösung nach Sattler [140][135]:

Wirkstoff:	Wirkstoffmenge:	Volumen/Konzentration:
Prilocain	500 - 700 mg	50 - 70 ml einer 1%igen Lösung → 0,05 - 0,07 %
Epinephrin (1:1000)	1 mg	1 ml einer 1:1000 Lösung → 1:1.000.000
NaHCO ₃ (Natriumhydrogencarbonat Fresenius)	6 - 10 meq (= 500 - 840 mg)	6 - 10 ml einer 8,4%igen Lösung
Triamcinolonacetonid	10 mg	1 ml
NaCl (isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun)	9000 mg	1000 ml

Tab. 11: TLA-Lösung nach Mang [97]:

Wirkstoff:	Wirkstoffmenge:	Volumen/Konzentration:
Prilocain	400 mg	40 ml einer 1%igen Lösung → 0,04 %
Epinephrin (1:1000)	1 mg	1 ml einer 1:1000 Lösung → 1:1.000.000
NaHCO ₃ (Natriumhydrogencarbonat Fresenius)	10 meq (= 500 - 840 mg)	10 ml einer 8,4%igen Lösung
Triamcinolonacetonid	10 mg	1 ml
NaCl (isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun)	9000 mg	1000 ml

Bei genauer Berechnung beträgt die Prilocain-Dosis sogar nur 0,038 %. Dies ist die geringste Konzentration eines Lokalanästhetikums zur TLA in der Literatur. Mang verwendete in dieser Studie für alle Patienten ein sehr großes TLA-Gesamtvolumen von 6300 ml.

Tab. 12: Empfohlene Konzentrationen für eine effiziente TLA bei Liposuctions für verschiedene Areale (jeweils beide Seiten) nach Klein [76]:

Areal	Lidocain (mg/l)	Epinephrin (mg/l)	NaHCO ₃ (meq)
Hüfte	700 - 750	0,65	10
lat. Oberschenkel	"	"	"
med. Oberschenkel	"	"	"
ant. Oberschenkel	"	"	"
Knie	"	"	"
Rücken	1000	0,65 - 1,0	10
Flanke (männl.)	"	"	"
Arm	"	"	"
Abdomen (weibl.)	1000 - 1250	1,0	10
Abdomen (männl.)	1250	1,0	10

Brust (männl.)	"	"	"
Brust (weibl.)	1500	1,5	10
Kinn/Wange	"	"	"
CO ₂ Laser Resurfacing (Gesicht)	600 mg/250 ml	1 mg/250 ml	5 meq/250 ml

Dies sind empirische Werte, welche sich nach jahrelanger Praxis bewährt haben. Areale, welche besonders fibrös aufgebaut sind (z. B. oberes Abdomen, Brust, Rücken), neigen zu verstärkter Blutung. Die Konzentration von Epinephrin muß daher etwas höher gewählt werden [76]. Medialer und lateraler Oberschenkel, mediales Knie, periumbilikales Gebiet und Epigastrium sind besonders schmerzsensibel. Wird die Liposuction in diesen Arealen durchgeführt, so sollte die Lidocainmenge erhöht werden, um eine schmerzfreie Liposuction durchführen zu können [76][60].

TLA-Gesamtvolumina

Tab. 13: Typische TLA-Gesamtvolumina zur Infiltration in verschiedene Areale nach Klein [83]:

Bauch	800 - 2000 ml
Hüfte / Flanke (pro Seite)	400 - 1000 ml
lateraler Oberschenkel (pro Seite)	500 - 1200 ml
anteriorer Oberschenkel (pro Seite)	600 - 1200 ml
proximaler medialer Oberschenkel (pro Seite)	250 - 600 ml
Knie	200 - 500 ml
männliche Brust (pro Seite)	400 - 800 ml
Kinn submental	10 - 200 ml

Systemische Komplikationen bei der TLA

Berichte über systemische Komplikationen und Todesfälle

1988 wurde allen 2695 Mitgliedern der American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons Fragebögen zu Komplikationen bei Liposuction zugeschickt [148]. 935 der Befragten (34,7 %) antworteten. Die Umfrage ergab, daß im Zeitraum von Januar 1984 bis Januar 1988, also bevor in Tumescenz operiert wurde, 75.591 Liposuctions durchgeführt wurden. Es wurde eine Komplikationsrate von 0,1 % für systemische Komplikationen nach großen Liposuctions ermittelt, wobei die tiefe Venenthrombose die häufigste Komplikation darstellte. 2 Todesfälle, eine Thrombembolie und eine Fettembolie führen zu einer Mortalitätsrate von 2,6/100.000 (Inzidenz 1:37796). Insgesamt wurde Liposuction als sicher eingestuft.

1990 berichtete Boezaart [11] von einer 39 jährigen Liposuction-Patientin, welche innerhalb von 24 h ein Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) höchst wahrscheinlich infolge einer Fettembolie entwickelte. Bei der Operation, welche in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde (Halothan + N₂O, Narkoseinduktion mit Thiopental und Alcuronium), wurden nur 1300 ml Aspirat abgesaugt. Es kam keine Tumescenz zum Einsatz.

1993 berichtet Klein [82] erstmals von 112 ausschließlich in TLA durchgeführten Liposuctions. Es trat keine einzige Komplikation auf, weder lokal, noch systemisch.

Auch die von Replogle [127] 1993 veröffentlichte Arbeit über 100 Liposuctions mit Klein'scher TLA-Lösung (nur 3 Patienten erhielten eine Sedierung; 1 Patient wurde in Allgemeinanästhesie operiert) berichtet von keinen Komplikationen.

1995 wurden von der American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) Ergebnisse einer Umfrage zu Komplikationen bei Tumescenz-Liposuctions veröffentlicht [57]. 1778 Mitglieder wurden befragt. Nur 80 Operateure antworteten, 66 wurden in die Studie mit aufgenommen (nur 3,7 %). Die restlichen 14 verwendeten TLA-Lösungen mit einer höheren Lidocain-Konzentration als 0,1 %, ihr Verfahren wurden damit als "no true tumescent technique" eingestuft. Bei den 15.336 Patienten ergaben sich keine schweren Komplikationen, wie Tod, Thromb- oder Fettembolie, hypovolämischer Schock, Thorax- oder Peritonealperforation. Bluttransfusionen waren in keinem Fall notwendig. Liposuction in ausschließlicher TLA wurde als

äußerst sicher eingestuft. Vor einer Kombination mit einer Allgemeinanästhesie aufgrund höherer Komplikationen wurde ausdrücklich abgeraten. Ein solch außerordentlich gutes Ergebnis lässt jedoch die Frage offen, warum die restlichen 1698 Befragten keine Antwort gaben. In Verbindung mit anderen Veröffentlichungen von Todesfällen nach Liposuction könnte dies höhere Komplikationsraten vermuten lassen, als von der ASDS dargestellt.

1997 veröffentlichte die American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons (ASPRS) Ergebnisse einer weiteren Umfrage (Task Force on Lipoplasty), bei welcher von insgesamt 5 Todesfällen bei Liposuctions berichtet wurde [15]. Die Mortalitätsrate betrug 20,5/100.000, die Inzidenz 1:4859.

Ebenfalls 1997 veröffentlichte die ASDS (American Society for Dermatologic Surgery) Richtlinien zur Liposuction [149]. Zur maximalen Sicherheit wurde vor Liposuctions von über 5 Litern Aspirat in einer Operation abgeraten.

Trotzdem berichtete 1999 Ali Eed von Megaliposuctions, bei welchen Aspiratvolumina von bis zu 23 Litern in einer Operation erzielt wurden [2]. Bei keinem der 9 Patienten ergaben sich Komplikationen. Alle Operationen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

1999 veröffentlicht Rao im New England Journal of Medicine einen Bericht über Todesfälle in Verbindung mit Liposuction [124]. Darin wurden von 48.527 Todesfällen, welche im Office of Chief Medical Examiner of New York City im Zeitraum von 1993 - 1998 registriert wurden, 5 Todesfälle Komplikationen zugeschrieben, welche sich infolge einer Liposuction entwickelten. Alle 5 Patienten wurden in TLA operiert, vier von plastischen Chirurgen und einer von einem Allgemeinchirurgen. Die 5 Patienten hatten Lidocain-Dosen von 10 - 40 mg/kg erhalten. Postmortem Lidocain-Plasma-Konzentrationen wurden bei zwei Patienten mit 5,2 bzw. 2 µg/ml gemessen. Patient 1 (33 Jahre, männl.) und 2 (40 Jahre, weibl.) verstarben intraoperativ in Asystolie nach Bradykardie und Hypotension (2,5 bzw. 2,3 h nach TLA-Infiltration in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie bzw. Awake Sedation), vermutlich an einer Lidocain-Intoxikation. Patient 3 (33 Jahre, weibl.) erhielt mit supportiver parenteraler Analgesierung eine TLA-Liposuction in Kombination mit einer bilateralen Augmentations-Mammoplastik. Nach einem Hämoglobinabfall auf 5,8 g/dl erhielt sie 2 Blutkonserven, größere Mengen Ringer-Laktat-Lösung und Morphin zur Analgesierung. Anfolgend erfolgte eine Behandlung mit Furosemid gegen eine sich entwickelnde Hypoxie, Dyspnoe und periphere

Ödeme. Nach zu früher Entlassung entwickelte sie zuhause Kammerflimmern. Eine Reanimation konnte zwar wieder einen Kreislauf herstellen, die komatöse Patientin verstarb jedoch 3 Tage später. Als Todesursache gilt ein schweres pulmonales Ödem nach Hyperhydratation. Patient 4 (54 Jahre, weibl.) entwickelte nach TLA-Liposuction in Allgemeinanästhesie eine tiefe Beinvenenthrombose im rechten Bein und verstarb an einer distalen pulmonalen Thrombembolie. Über Patient 5 wird nicht genauer berichtet. Der Autor kommt zum Schluß, daß Tumescence-Liposuction Risiken fataler Komplikationen birgt, dies zum Teil aufgrund einer Lidocain-Intoxikation oder mit Lidocain in Verbindung stehende Arzneimittelinteraktionen.

In einem Antwortschreiben auf den Artikel im NEJM 1999 berichtet Ginsberg über 6 weitere Zwischenfälle, welche alle mit Dyspnoe und 5 mit Herz-Kreislaufstillstand einher gingen [51]. 4 der Frauen starben. 2 überlebten schwere Hypoxie, Blutverlust und schwere Volumenüberlastung. Die Liposuctions wurden in Mexiko durchgeführt. Ebenfalls zu diesem Artikel antworten Klein, Rigel, Wheeland und Schnur et al. Sie erinnern daran, daß bisher alle berichteten Todesfälle, incl. der 5 Fälle von Rao, nach Liposuction in systemischer Anästhesie, also entweder in Allgemeinanästhesie oder in Sedierung, durchgeführt wurden. Systemische Anästhesie wird nach wie vor in 60 % aller Liposuctions durchgeführt und nur 40 % in reiner TLA [20]. Es müsse also klar differenziert werden, welche Form der Anästhesie zugrunde lag. Hierzu gibt Rao nur unzulänglich klare Informationen. Des weiteren werden die 5 beschriebenen Fälle nicht in Zusammenhang zur Anzahl der insgesamt durchgeführten Liposuctions gebracht. Klein betont nochmals, daß Liposuctions in reiner TLA wesentlich sicherer als in Verbindung mit einer Allgemeinanästhesie oder Sedierung sind [51].

Hanke und Coleman fassen im selben Jahr nochmals die bisher beschriebenen Komplikationen nach Liposuction zusammen [59]: Nach einer Umfrage an 1200 Fachärzten für plastische Chirurgie, bei welcher 867 (76 %) antworteten, wurden insgesamt seit 1993 130 Todesfälle nach Liposuction registriert. Die Gesamtanzahl der Operationen sowie die Technik wird nicht genannt. Eine weitere Umfrage der American Academy of Cosmetic Surgery (AACS) von 1998, bei welcher 28,2 % der Befragten antworteten, untersuchte Komplikationsraten von 200.000 Patienten, welche sich einer Liposuction von AACS-Fachärzten unterzogen hatten. Für 1995 wurden Komplikationsraten von 1,2 %, 1996 von 0,83 % und 1997 von 1,02 % ermittelt. Es trat nur ein Todesfall auf (Mortalitätsrate 2,4/100.000 Operationen).

Auch Hanke und Coleman betonen, daß eindeutig zwischen Liposuction in Allgemeinanästhesie bzw. Sedierung (= "semitumescent technique") und reiner TLA-Liposuction unterschieden werden muß. Das Risiko sei im ersteren Falle unverhältnismäßig größer. In reiner TLA wurde noch kein einziger Todesfall beschrieben.

Grazer veröffentlicht 2000 die größte Untersuchung zu Todesfällen nach Liposuction [54]. Von 1200 ASAPS-Mitgliedern antworteten 917 (76,4 %). Danach ist die pulmonale Thrombembolie die Haupttodesursache (23,4 % +/-2,6), gefolgt von Perforation des Peritoneums, anästhesiologischen Komplikationen und der Fettembolie (siehe Tabelle). Insgesamt sind in 496.245 Liposuctions 95 Todesfälle aufgetreten. Die Mortalitätsrate lag damit bei 19,1/100.000 Operationen (Inzidenz 1:5224). Die meisten Todesfälle traten in der ersten Nacht nach Entlassung auf. Die Rolle der Kardiotoxizität aufgrund hoher Lidocain-Dosen konnte wegen fehlender toxikologischer Daten nicht gesichert werden.

2002 wurde von der ASDS erneut eine retrospektive Studie veröffentlicht, bei der 66.570 Liposuctions über einen Zeitraum von 7 Jahren (1994 - 2000) untersucht wurden. Die 261 Operateure gaben keinen tödlichen Zwischenfall an. Die Gesamtrate schwerer Komplikationen betrug 0.68/1000 Operationen und war in Kliniken und ambulanten Tageschirurgien höher als in privaten Praxen. Auch waren mehr Komplikationen bei TLA in Verbindung mit intravenöser bzw. intramuskulärer Sedierung zu verzeichnen, als bei Liposuction in alleiniger TLA, bzw. in Kombination mit einer oralen Sedierung [66].

Komplikationsraten, Risikofaktoren, Todesursachen und Mortalitätsraten

Tab. 14: Übersicht der beschriebenen systemischen Komplikationen ohne Todesfolge bei Liposuction:

<i>Tumeszenz Ära:</i>		
	ASDS 1995 (n=15336); [57]; alle in TLA	
Komplikation	N	Prävalenz pro 100.000 Operationen
Nausea (nicht durch Narkotikum)	11	(71,7)
vasovagale Reaktion/Synkope	11	(71,7)
Fieber (>100°F)	8	(52,2)
exzessive postoperative Müdigkeit	5	(32,6)
kardiale Arrhythmien (behandlungsbedürftig)	2	(13,0)
Tachykardie	2	(13,0)
pulmonale Thrombembolie	0	(0)
Fettembolie	0	(0)
tiefe Venen-Thrombose	0	(0)
schwere Hypotension/Schock	0	(0)
größere Blutung	0	(0)
Herzinfarkt	0	(0)

<i>Prätumeszenz Ära:</i>				
	Dillerud 1985 - 1990 (n=3511); [34]; alle in "wet technique"		Teimourian 1984 - 1988 (n=75591); [148]; Census	
Komplikation	n	Prävalenz pro 100.000 Operationen	n	Prävalenz pro 100.000 Operationen
pulmonale Thrombembolie	0	(0)	9	11,9
Fettembolie	0	(0)	1	1,3
tiefe Venen- Thrombose	0	(0)	25	33,1
schwere Hypotension/Schock	0	(0)	--	--
größere Blutung	8	(228)	--	--
Herzinfarkt	--	--	--	--
anästhesiologische Komplikation	9	(256)	23	30,4
Komplikation bei Bluttransfusion	--	--	10	13,2
großflächiger Hautverlust	--	--	5	6,6
zerebrovaskuläre Komplikation/TIA	--	--	1	1,3

Tab. 15: Raten systemischer Komplikationen bei Liposuction:

Autor/Jahr	berichtete Fälle (n)	Komplikationsrate (pro 100.000 Operationen)	Inzidenz
<i>Prätumeszenz Ära:</i>			
Teimourian 1984-1988 (n=75591); [148]; Census	76	(100,5)	(1:995)

Risikofaktoren für Komplikationen mit Todesfolge bei Liposuction nach Hanke und Coleman [59]:

- Kombination mit einer Allgemeinanästhesie
(alle beschriebene Todesfälle traten in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie auf)
- Multiple Eingriffe in Verbindung mit Liposuction in einer Operation
- Megaliposuction
(Fettabsaugung von mehr als 5000 ml Gesamtaspirat)
- Toxische Mengen des Tumeszenz-Lokalanästhetikums
- Exzessive Volumina
(zu große TLA-Volumen mit eventuell großer intravenöser Flüssigkeitsmengen)

Tab. 16: Todesursachen nach Liposuction:

Todesursache	Grazer 2000 (n=496.245); [54]	Mortalität pro 100.000 Operationen	Teimourian 1989 (n=75591); [148]; Census	Mortalität pro 100.000 Operationen
Thrombembolie	30 (23,1 %)	(6,0)	--	--
Perforation Abdomen/Viscera	19 (14,6 %)	(3,8)	--	--
Anästhesie/Sedierung/ Medikation	13 (10,0 %)	(2,6)	--	--
Fettembolie	11 (8,5 %)	(2,2)	2 (100 %)	(2,6)
HerzKreislauf-/Atemstillstand	7 (5,4 %)	(1,4)	--	--
schwere Infektion	7 (5,4 %)	(1,4)	--	--
Blutung	6 (4,6 %)	(1,2)	--	--
unbekannt	37 (28,5 %)	(7,5)	--	--
TOTAL	130 (100 %)	(26,1)	2 (100 %)	(2,6)

Tab. 17: Mortalitätsraten für Liposuction:

Autor/Jahr	berichtete Todesfälle (n)	Mortalitätsrate (pro 100.000 Operationen)	Inzidenz
<i>Tumeszenz Ära:</i>			
Grazer 1994 - 1998 (496.245 Lipoplastiken) [54]	95	19,1	1:5224
ASPRS Task Force 1997 [15]	5	20,5	1:4859
AACS Survey 1995 - 1997 (ca. 200.000 Liposuction) [59]	1	2,4	1:200000
ASDS 1995 (15336 Liposuctions in reiner TLA) [57]	0	0	0
<i>Prätumeszenz Ära:</i>			
Teimourian 1984 - 1987 (75591 Liposuctions) [148]; Census	2	2,6	(1:37796)
Grazer 1975 [55]	--	162	--
<i>Vergleich:</i>			
Milamed 1988 Hernioplastik [103]	--	3,0	--

Berichte über Komplikationen und Mortalitätsraten sind mit Vorsicht zu verwenden. Abgesehen davon, daß stets nur ein Bruchteil der Befragten auf Umfragen antwortet, deutet einiges darauf, daß Mißerfolge v. a. bei elektiven Eingriffen wie der

Liposuction häufig unveröffentlicht bleiben. Schätzungen gehen davon aus, daß die Mortalität nicht wie beschrieben 0,003 bis 0,02 %, sondern bis zu 0,1 % beträgt. Nochmals sei darauf hingewiesen, daß diese Zahlen nicht zwischen TLA und anderen Anästhesieformen unterscheiden.

Dosis, Konzentrationen und Sicherheit der TLA

Applizierte Lokalanästhetika-Dosen und Plasmakonzentrationen

Im Folgenden werden Studien zusammengefaßt, welche Lokalanästhetikum-Plasmakonzentrationen bei TLA-Liposuctions untersuchten. Aufgrund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen (unterschiedliche TLA- Lösungen, Lokalanästhetikum-Gesamtmenen, Prämedikation und supportive Anästhesie, Patientenalter und Gewicht, Ausmaß und Lokalisation der Liposuction, etc.) kann, wie schon oben erklärt, eine quantitative systematische Synthese von Tumeszenz-Daten im Sinne einer Metaanalyse nicht durchgeführt werden.

Ostad [115] maß Lidocain Serum-Peaks von 1,1 µg/ml (bei 47,2 mg/kg) bis 3,6 µg/ml (bei 76,7 mg/kg). Es bestand keine lineare Beziehung (Korrelationsfaktor $r = 0,54$). Die Lidocain Gesamtmenge betrug 3350 mg (2250 - 4500 mg). Alle Peak-Serum Level waren unter 5 µg/ml und traten in einem Zeitraum von 4 - 8 h auf. Es traten bei keinem der 10 Patienten Komplikationen auf, auch nicht bei jenem mit 76,7 mg/kg. Die Beziehung zwischen der Lidocain - Dosis und dem Serum - Peak (berechnet mit "least-square regression method", $r = 0,74$; $P < 0,001$) läßt sich mit folgender Formel darstellen:

$$\text{Peak Serum Lidocain Konzentration } (\mu\text{g/ml}) = \frac{\text{Lidocain Dosis (mg)}}{1000} - 1,25$$

Die Standard-Abweichung betrug $\pm 0,80 \mu\text{g/ml}$. 4000 mg Lidocain ergeben in 99 % der Patienten eine Serum-Lidocain-Konzentration $< 5 \mu\text{g/ml}$ (gilt nur für Patienten zw. 43,6 und 81,8 kg und nur für Liposuction an Bauch, Flanke und Oberschenkel).

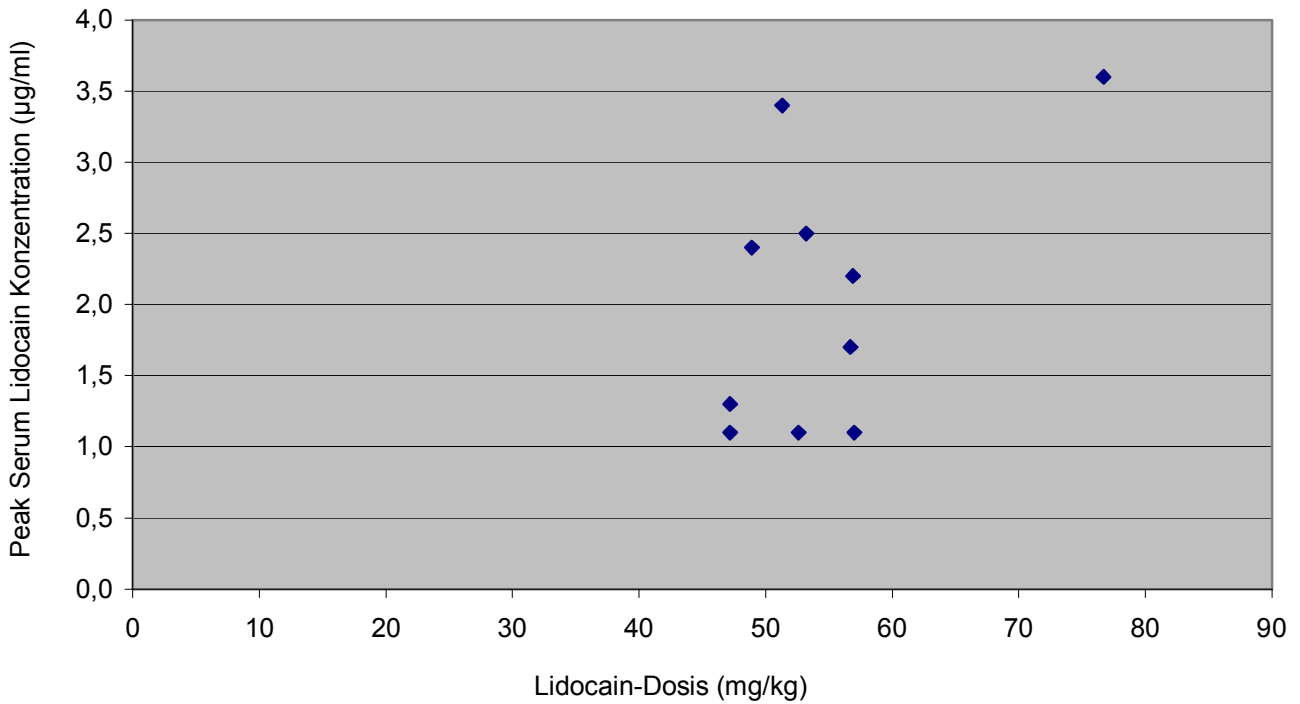


Abb. 11: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Ostad [115]. Es besteht keine signifikante Korrelation ($r = 0,54$).

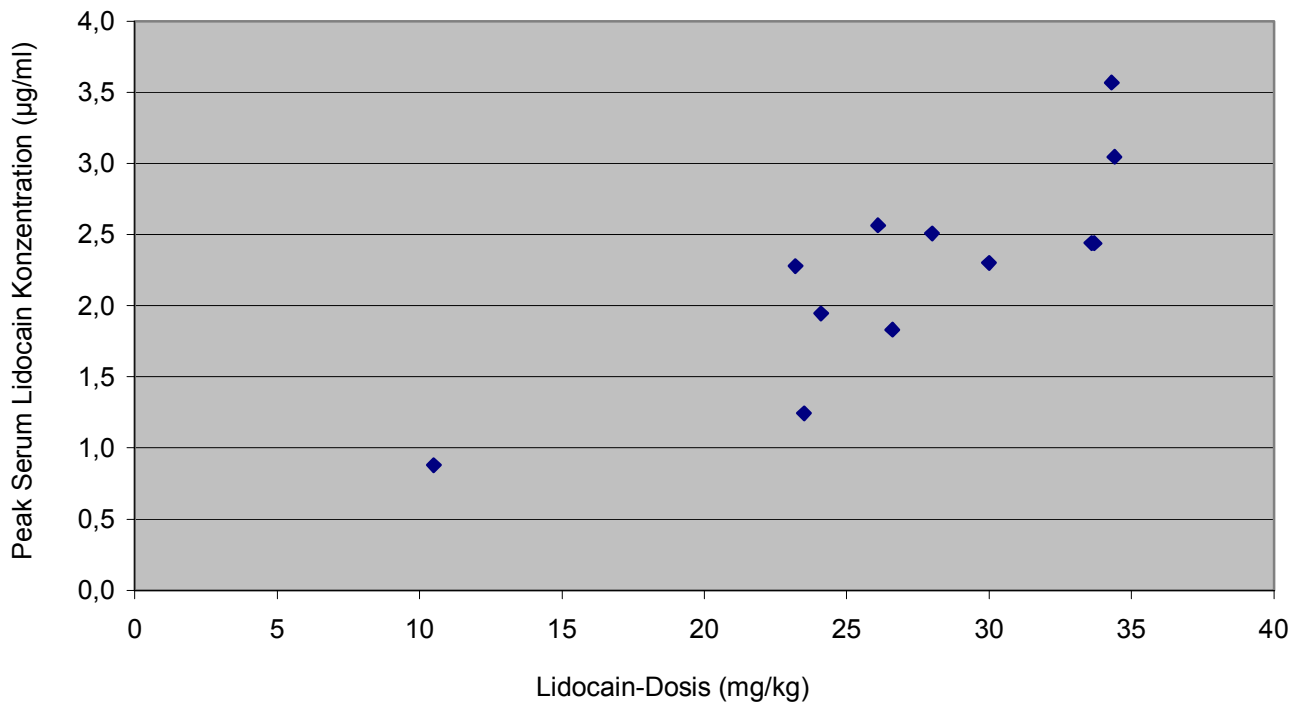


Abb. 12: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Samdal [134]. Es besteht keine signifikante Korrelation.

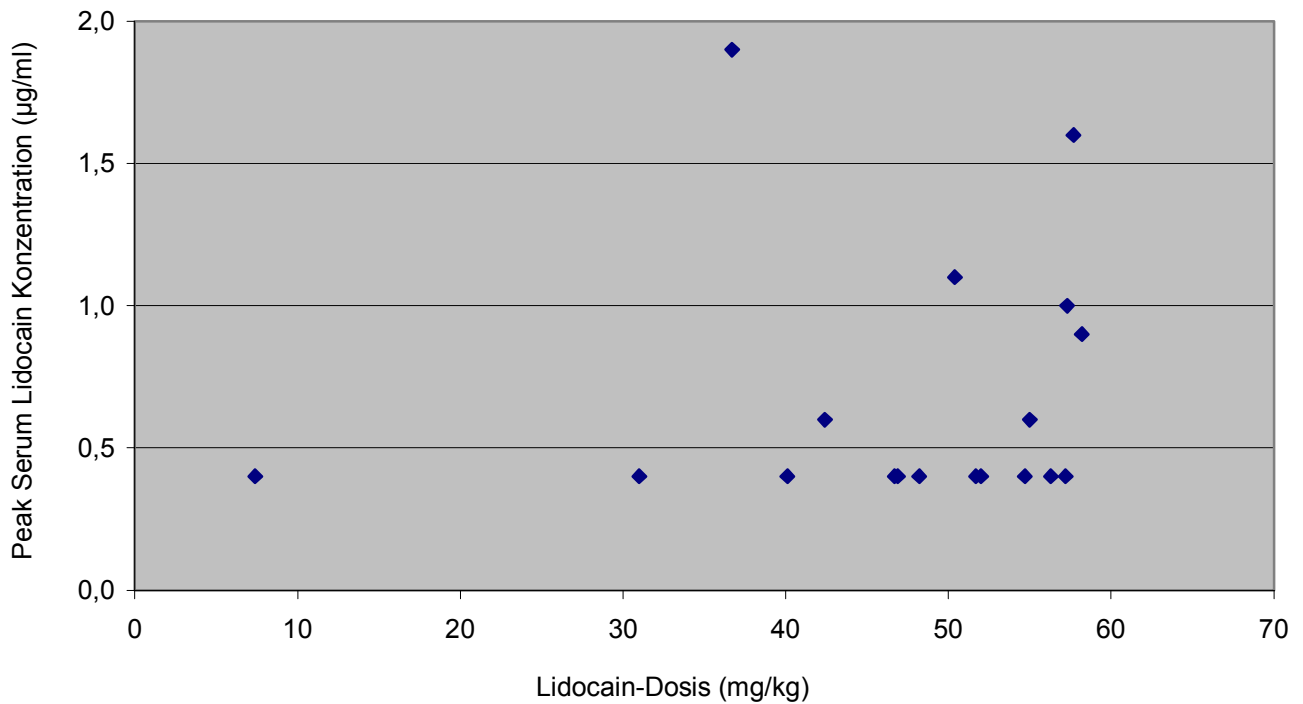


Abb. 13: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Butterwick [18]. Die TLA-Lösung enthielt 0,05 bzw. 0,1 % Lidocain und 0,75 bzw. 0,65 mg/L Epinephrin (entspricht 1:1.333.333 bzw. 1:1.538.462). Es besteht keine signifikante Korrelation.

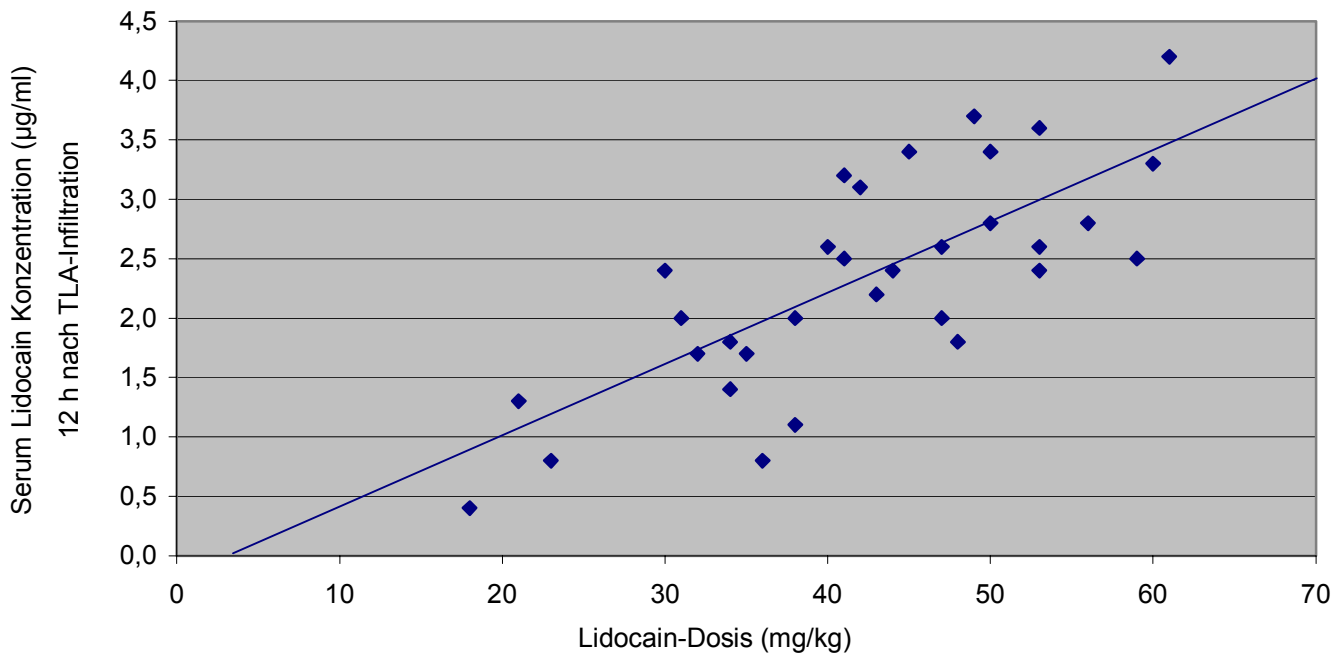


Abb. 14: Beziehung zwischen der Lidocain-Dosis (mg/kg) und der Serum Lidocain Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) 12 Stunden nach TLA-Infiltration (0,05 % Lidocain mit Epinephrin 1:1.000.000) in subkutanes Fettgewebe in 32 Patienten nach Pitman [119]. Mit Liposuction wurde bei allen Patienten 10 - 20 Minuten nach der Injektion begonnen. Mit der linear regression Methode (diagonale Linie) kann bei einer Lidocain-Dosis von 50 mg/kg eine 12-Stunden Serum Lidocain Konzentration von 2,8 $\mu\text{g/ml}$ erwartet werden (95 % - Konfidenzintervall; 0,91 $\mu\text{g/ml}$ Standard-Abweichung).

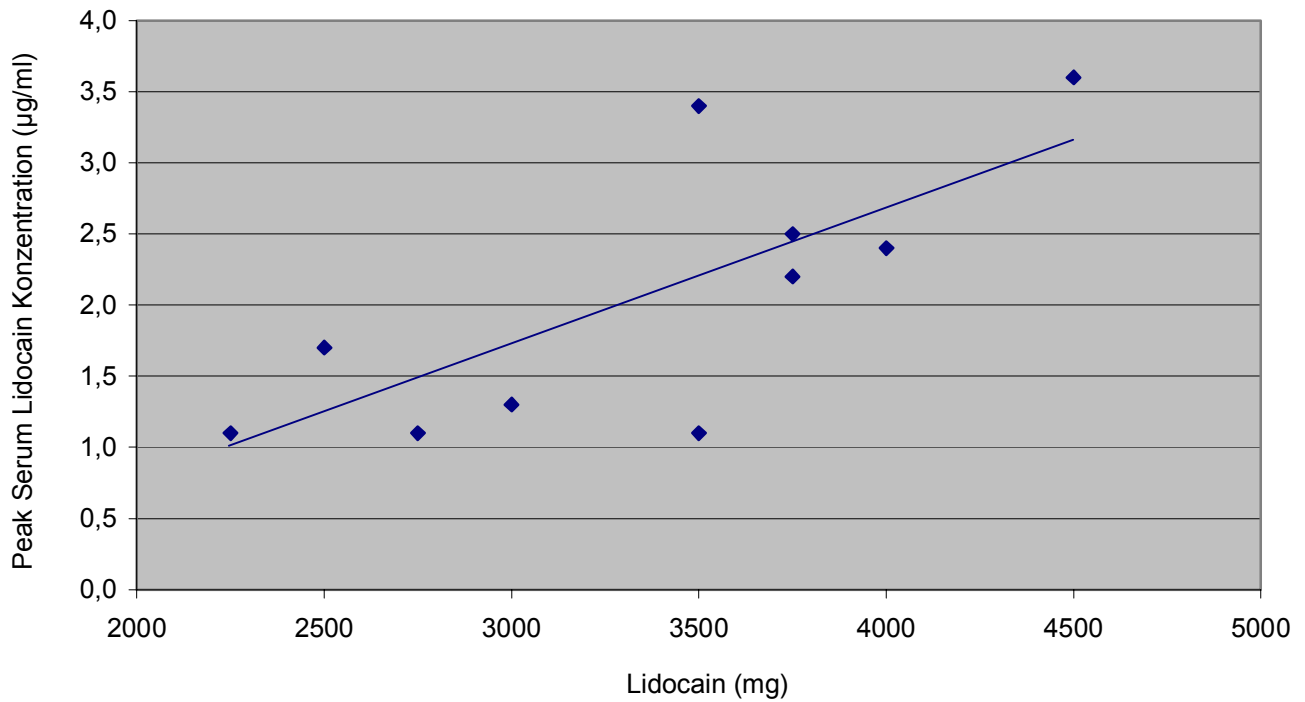


Abb. 15: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Gesamtmenge und der Peak Serum-Konzentrationen nach Ostad [115]. Mit der least-squares regression Methode wurde eine lineare Beziehung dargestellt ($r = 0,74$; $P < 0,001$).

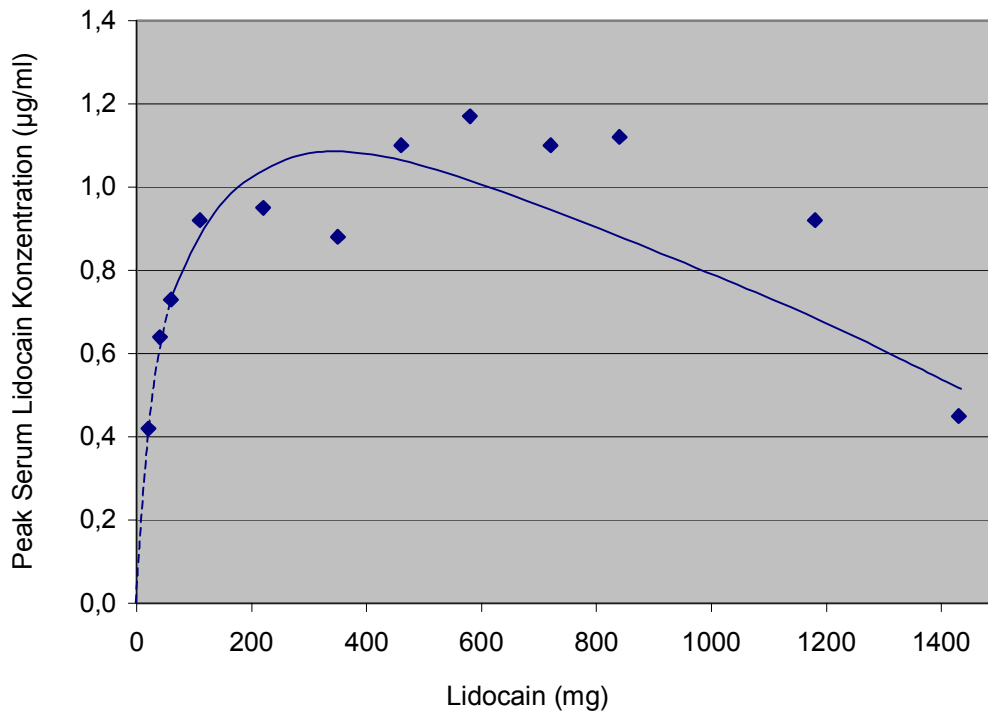


Abb. 16: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Gesamtmenge und der Peak Serum-Konzentrationen nach Zhao [161]. Alle Patienten erhielten eine Liposuction. Die Lidocain-Konzentration wurde auf 0,06 % festgelegt, die Peak Serum Konzentration betrug 1,16 µg/ml (0,67 - 2,84 µg/ml).

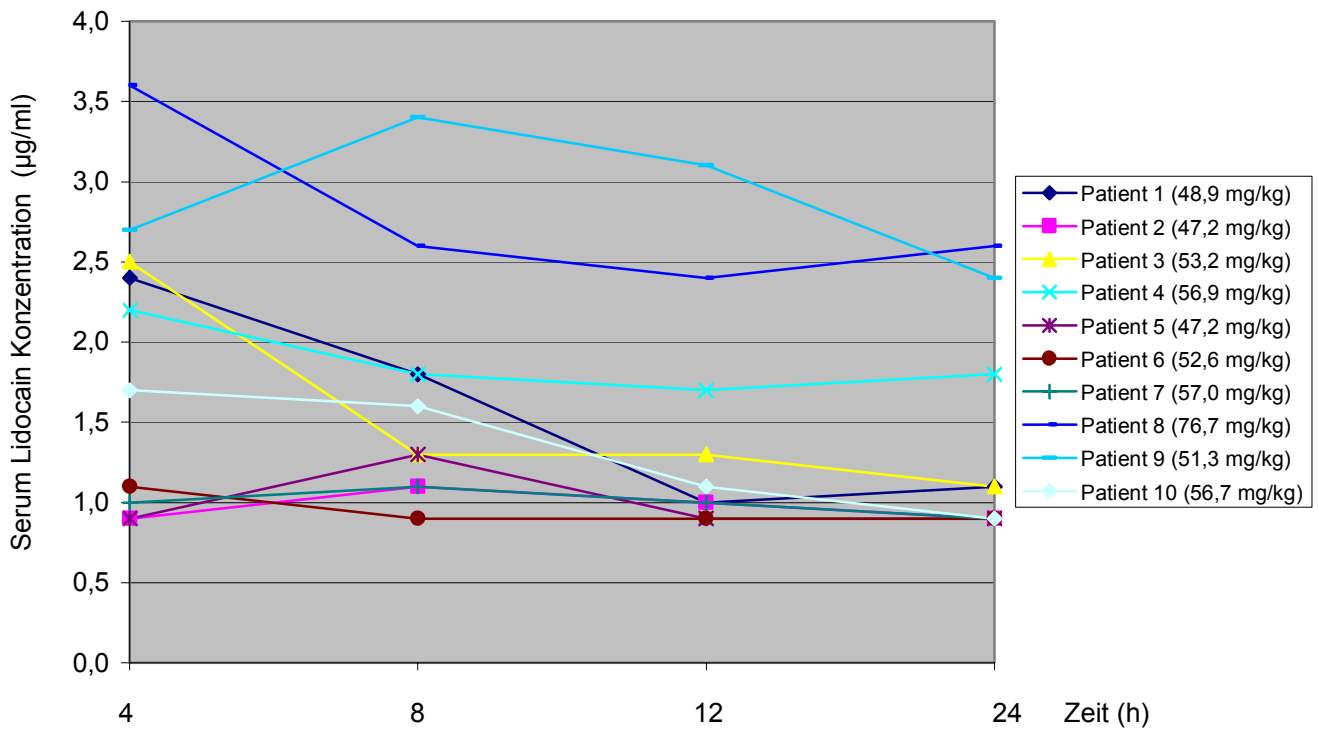


Abb. 17: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Ostad [115].

Burk [17] untersuchte ebenfalls anhand von 10 Patienten Serum Lidocain-Level bei TLA-Liposuction. Maximale Werte waren mit 1,26 µg/ml (0,7 - 1,7 µg/ml) immer in sicheren Grenzen und traten nach ca. 12 h auf. Die Lidocain-Dosis war mit durchschnittlich 21,6 mg/kg (9,8 - 30,3 mg/kg) deutlich niedriger als bei Ostad [115], die Lidocain-Gesamtmenge betrug 1199 mg (500 - 2500 mg).

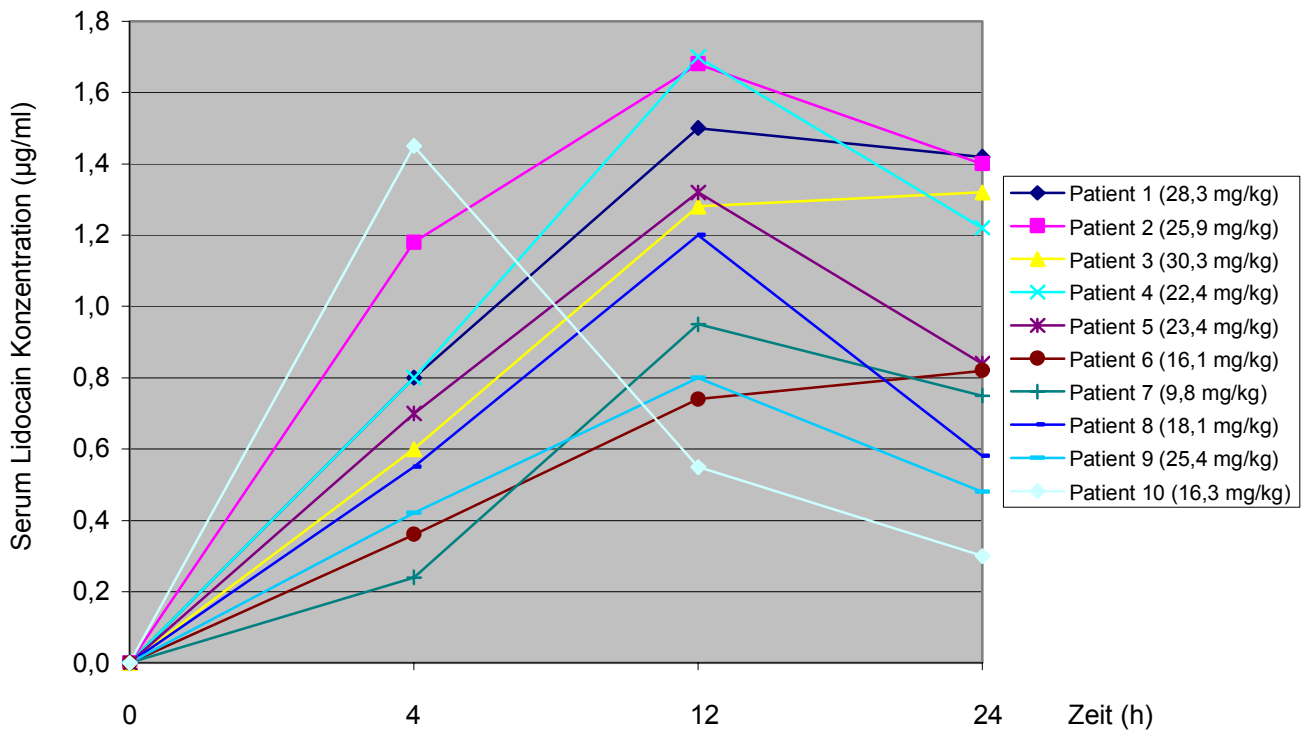


Abb. 18: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Burk [17]. Patient 10 erhielt 50 mg Lidocain i. v. und hatte daher bereits nach 3 Stunden die Peak-Konzentration erreicht.

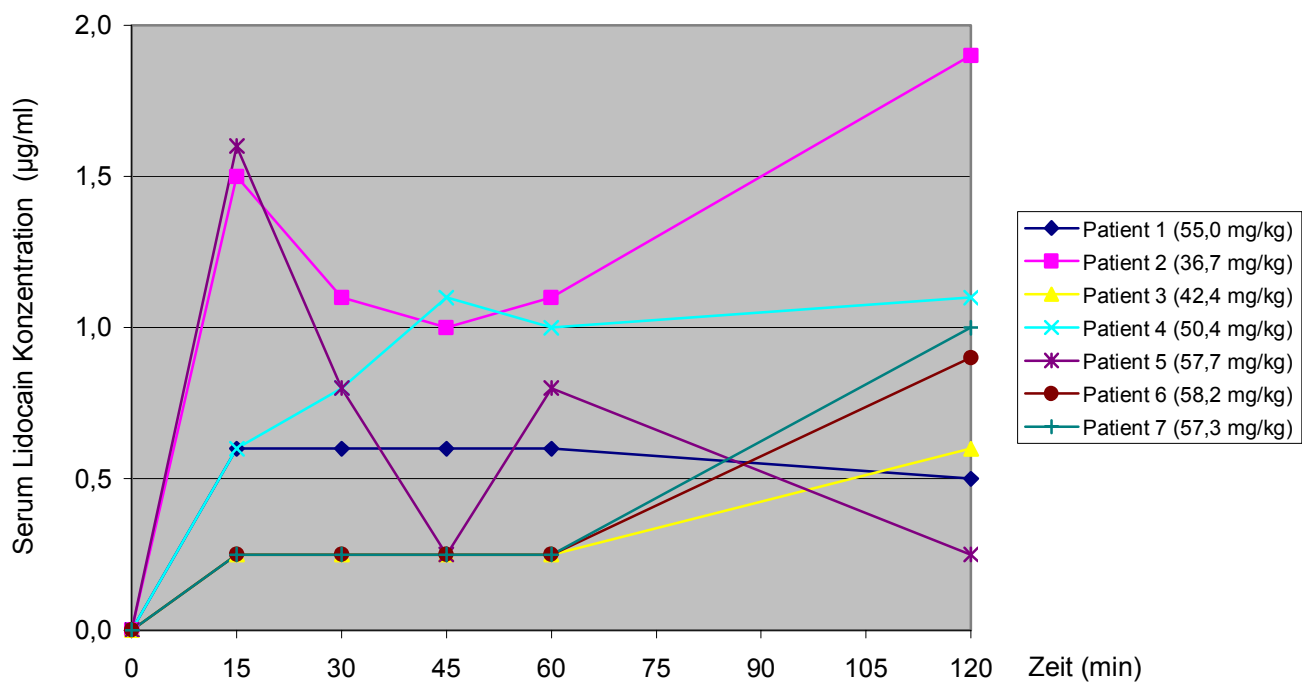


Abb. 19: Entwicklung der Serumkonzentrationen von Lidocain innerhalb der ersten 2 Stunden nach TLA-Infiltration mit unterschiedlichen Dosen nach Butterwick [18].

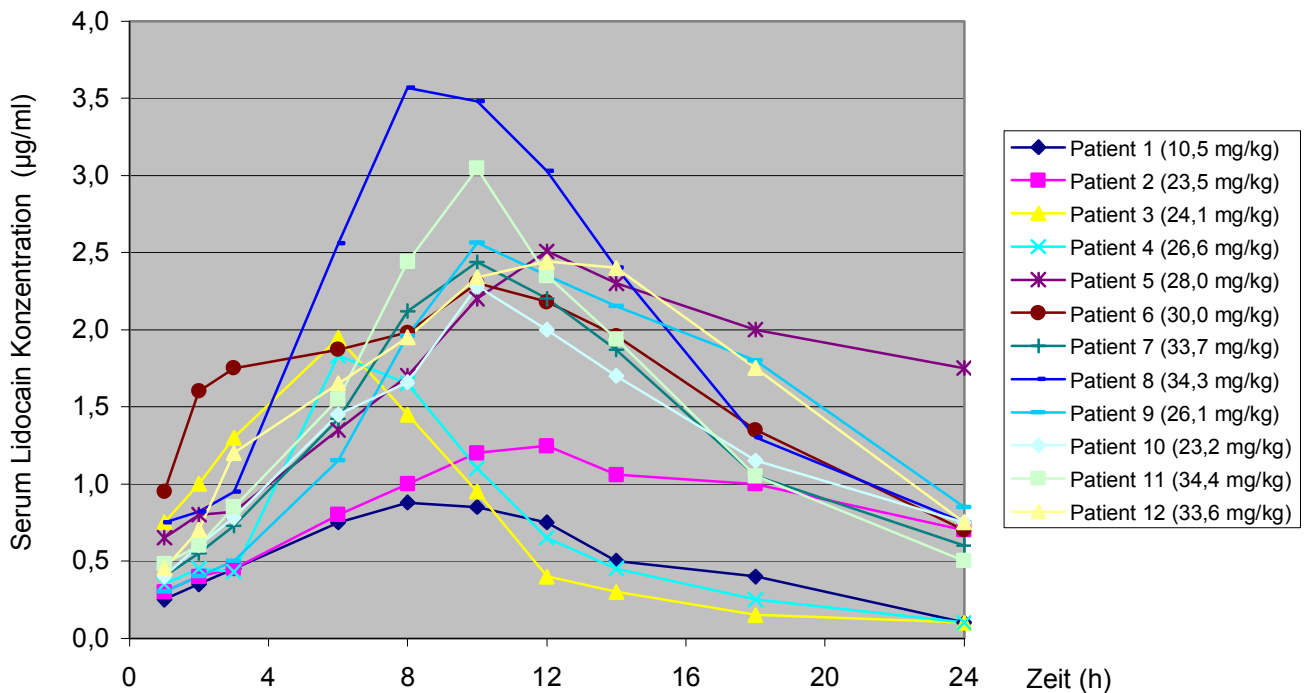


Abb. 20: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Samdal [134]. Alle 12 Patienten erhielten eine Liposuction nach TLA-Infiltration (0,1 % Lidocain mit Epinephrin 1:1.000.000). Die Gesamtmenge an Lidocain betrug zwischen 1260 und 2880 mg.

Nach Samdal [134] sind toxische Effekte des Lidocains streng von der erreichten maximalen Serum-Konzentration abhängig. Dafür sind die Dosierung, die Gesamtdosis, Ort der Injektion, Injektionsgeschwindigkeit und die Tatsache, ob zusätzlich ein Vasokonstriktor appliziert wird, entscheidend. In obiger Studie wurden 1260 - 2880 mg Lidocain (10,5 - 34,4 mg/kg) mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 60 - 70 ml/min verabreicht. Peak-Konzentrationen betrug 0,9 - 3,6 µg/ml und traten 6 - 12 Stunden postoperativ auf. Als Faustformel konnte bei einer Dosissteigerung von 1 mg/kg ein Anstieg der Peak-Konzentration um ca. 0,1 µg/ml errechnet werden (lineare Korrelation; $r = 0,83$).

Klein berichtet 1997 [84] von einer "unveröffentlichten" empfohlenen maximalen Sicherheitsdosis für Lidocain von 60mg/kg, welche sich allgemein durchgesetzt hätte.

Er habe mehr als 400 Patienten mit einer Dosis von 50 - 60 mg/kg behandelt, ohne jegliche "Anzeichen einer Lidocain-Intoxikation". Plasmaspiegel werden nicht aufgeführt. Klein empfiehlt unterschiedliche maximale Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht, bzw. dem Gesamt-Fettgehalt: Für besonders dünne Frauen 45, für durchschnittliche Frauen 55 und für übergewichtige Frauen 60 mg/kg. Da Männer 10 - 20% weniger Fett, und damit ein kleineres Verteilungsvolumen besitzen, schlägt er eine Dosis-Reduktion von 10 - 20% vor. Nimmt der Patient zusätzlich ein Medikament ein, welches zu den CYP3A4-Inhibitoren gerechnet werden muß, z. B. neuere Antidepressiva (v. a. vom SSRI-Typ), so schlägt er eine Reduktion um 30 - 40% vor. Als allgemein gültige Sicherheitsdosis hält er nach wie vor an der 35 mg/kg Grenze fest.

Berichte über Intoxikationen mit Lidocain

1997 berichtete Klein als erster von einer eindeutigen Lidocain-Intoxikation im Rahmen einer Tumescenz-Lokalanästhesie [84]. Die 39 jährige Patientin (80 kg) unterzog sich 2 Liposuctions in TLA. Aufgrund des seit 5 Jahren bestehenden Mammakarzinoms, welches sowohl mit einer Chemo-, als auch einer Radiotherapie behandelt wurde, und aufgrund einer vorangegangenen Knochenmarks-Transplantation, erhielt die Patientin wegen rezidivierenden Angstzuständen, Panikattacken und milden Depressionen seit mehreren Jahren ein Antidepressivum vom SSRI-Typ (täglich 200 mg p. o. Sertralin). Des weiteren erhielt sie zur Prämedikation der ersten Liposuction 10 mg p. o. Zolpidem bzw. zur 2. Liposuction 30 mg p. o. Flurazepam. Sie erhielt weder eine Allgemeinanästhesie, noch eine Sedierung. Die TLA-Lösung enthielt in beiden Operationen 0,65 mg/l Epinephrin (=1:1.540.000) und 10 meq NaHCO₃, sowie für beide Operation in etwa die gleiche Menge Lidocain (zur ersten Liposuction 4720 mg Lidocain (= 59 mg/kg) bzw. zur zweiten Liposuction 4640 mg Lidocain (= 58 mg/kg)).

Die erste Liposuction, bei der 2700 ml Fett abgesaugt wurden, verlief komplikationslos. Nach einem Monat unterzog sich die Patientin der zweiten

Liposuction der inneren Oberschenkel, Knie, sowie des Gesäßes, bei der insgesamt nur 650 ml Fett aspiriert wurden. 10 h nach Beendigung der Tumescenz-Infiltration erwachte die Patientin mit Nausea, Erbrechen, milder Verwirrung und einer Dysarthrie. Die Untersuchung zeigte des weiteren Ataxie, Ängstlichkeit und eine Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses. Weitere neurologische und kardiovaskuläre Untersuchungen, sowie EKG und Labor waren normal. Im Immunoassay (IA) wurde eine Lidocain-Konzentration im Plasma von 6,3 µg/ml gemessen. Die gaschromatographische Untersuchung (GC) bestätigte dies mit einem Wert von 6,1 µg/ml. Die Patientin war am nächsten Morgen symptomfrei und wurde mit einem Lidocain-Plasma-Wert von 2,9 (IA), bzw. 3,0 (GC) entlassen.

Die Reduktion der Plasmakonzentration von Lidocain von 6,1 auf 3,0 erforderte mehr als die vierfache Zeit (7 h = 417 min) der normalen Halbwertszeit (ca. 100 min). Dies entspricht einer Reduktion der hepatischen Clearance von normalerweise 0,95 auf 0,24 l/min. Die Vermutung liegt nahe, daß dies an der langjährigen Tumoranamnese und der Chemo- bzw. Radiotherapie, sowie der Immunsuppression zur Knochenmarkstransplantation lag [32].

Dies ist bisher der erste und einzige eindeutig beschriebene Fall einer Lidocain-Intoxikation bei einer TLA-Liposuction mit einer Standard-Dosis an Lidocain. Klein macht eine Arzneimittelinteraktion zwischen dem Benzodiazepin Flurazepam zur Prämedikation und dem Lidocain verantwortlich. Kernpunkt seiner Diskussion zu diesem Fall ist die Inhibition von CYP3A4 und damit Anstieg der Plasma-Lidocain-Konzentration über die toxische Schwelle.

Applizierte Epinephrin-Dosen und systemische Auswirkungen

Über Messungen der Serum Epinephrin-Konzentrationen im Rahmen einer Tumescenz-Lokalanästhesie wurde nur sehr wenig berichtet. Einzig die Arbeit von Burk [17] liefert hierzu genauere Daten. Die Konzentrationen waren mit 0,30 µg/ml (0,10 - 0,57 µg/ml) stets im sicheren Bereich und normalisierten sich nach spätestens 12 Stunden. Dabei waren die applizierten Epinephrin-Mengen mit bis zu 10 mg deutlich höher, als sonst in der TLA üblich (normalerweise ca. 5 mg).

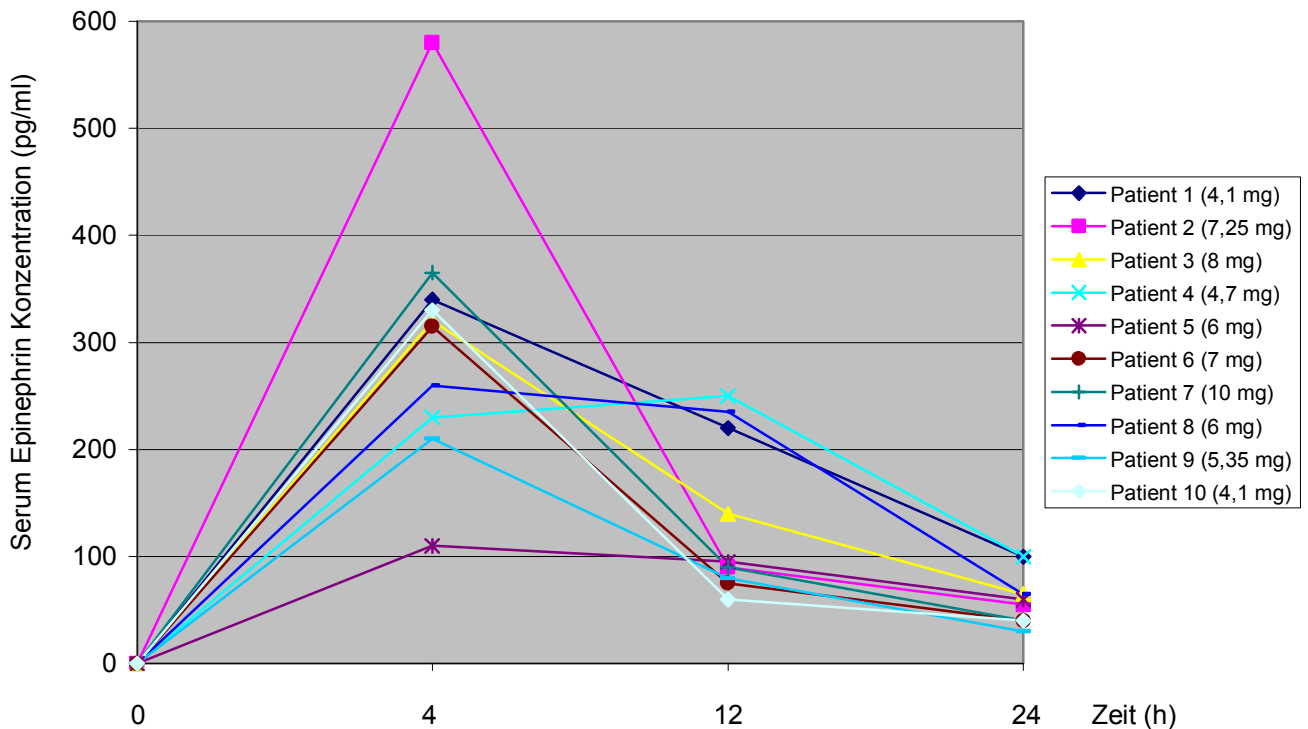


Abb. 21: Serumkonzentrationen von Epinephrin nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Burk [17].

Berichte über Intoxikationen mit Epinephrin

Berichte zu eindeutigen Intoxikationen mit Epinephrin in Rahmen einer Tumescenz-Anästhesie konnten nicht gefunden werden.

Untersuchungen zur Verdünnung des Lidocains in der TLA

Klein berichtet unter anderem von einer Reihe von 8 Patientinnen, bei welchen die Lidocain-Spiegel im Serum postoperativ bis zu 48 h gemessen wurden [83]. Bei Lidocain-Dosen von 20,9 mg/kg (11,9-34,1) und Lidocain Gesamtmengen von 750 - 2340 mg traten nach 12,8h (11 - 14 h) Serum-Peak-Level um 1,7 (0,8 - 2,7) µg/ml auf. Diese Zahlen beziehen sich auf Lidocain-Konzentrationen von 0,1 bzw. 0,05%,

wobei kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Werten gemessen wurde. Wurde die Konzentration auf 1% erhöht, so trat der Peak schon nach 10 h (1,5 µg/ml) auf. Im Vergleich stellt er fest, daß sowohl der Peak durch die Verdünnung zeitlich herausgezögert und in seiner Größe verringert wird.

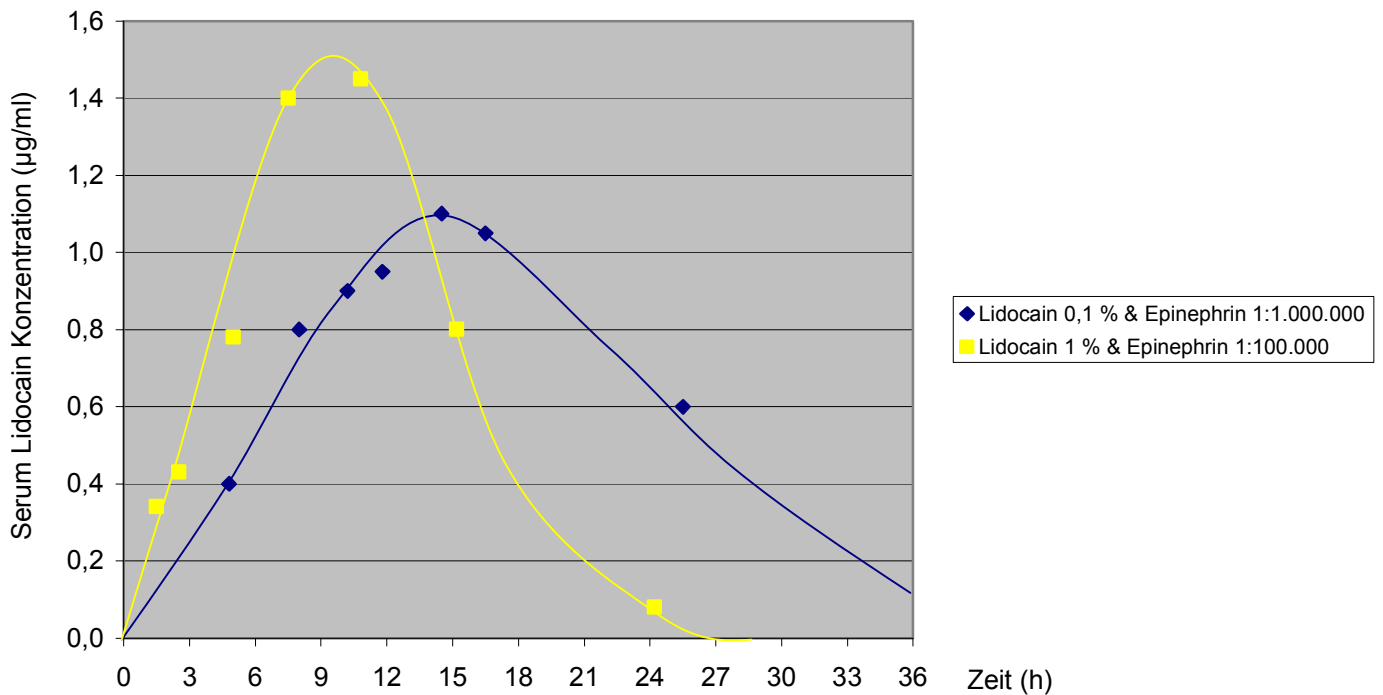


Abb. 22: Verzögerung der Absorption durch Verdünnung der Lidocain-Lösung nach Klein [83]. Die unterschiedlichen TLA-Lösungen wurden dem gleichen Probanden im Abstand von zwei Wochen injiziert, wobei die Lidocain-Menge in beiden Fällen 1 mg (entsprechend 14,3 mg/kg) betrug.

Untersuchungen zur Auswirkung der Liposuction im Anschluß an die TLA-Infiltration auf die Toxizität der TLA-Lösung

In einer Studie von Klein [83] erhielten 4 weibliche Patienten zunächst eine TLA ohne darauffolgende Liposuction und, mit mindestens einer Woche Abstand, noch einmal

eine TLA mit anschließender Liposuction. Es wurden unterschiedliche Lidocain-Gesamtmenge verabreicht, sowohl unter den Patienten, als auch unterschiedlich bei der ersten und zweiten TLA. Zur Korrektur wurde eine "expected AUC" errechnet. Angaben zu Dosierungen (mg/kg) wurden in dieser Gruppe nicht gemacht. Durch die Liposuction wurde die Gesamtmenge an systemisch absorbierten Lidocain (AUC) um 29,8% und der Plasma-Peak um 25,8% herabgesetzt. Der Zeitpunkt des Peaks blieb unverändert.

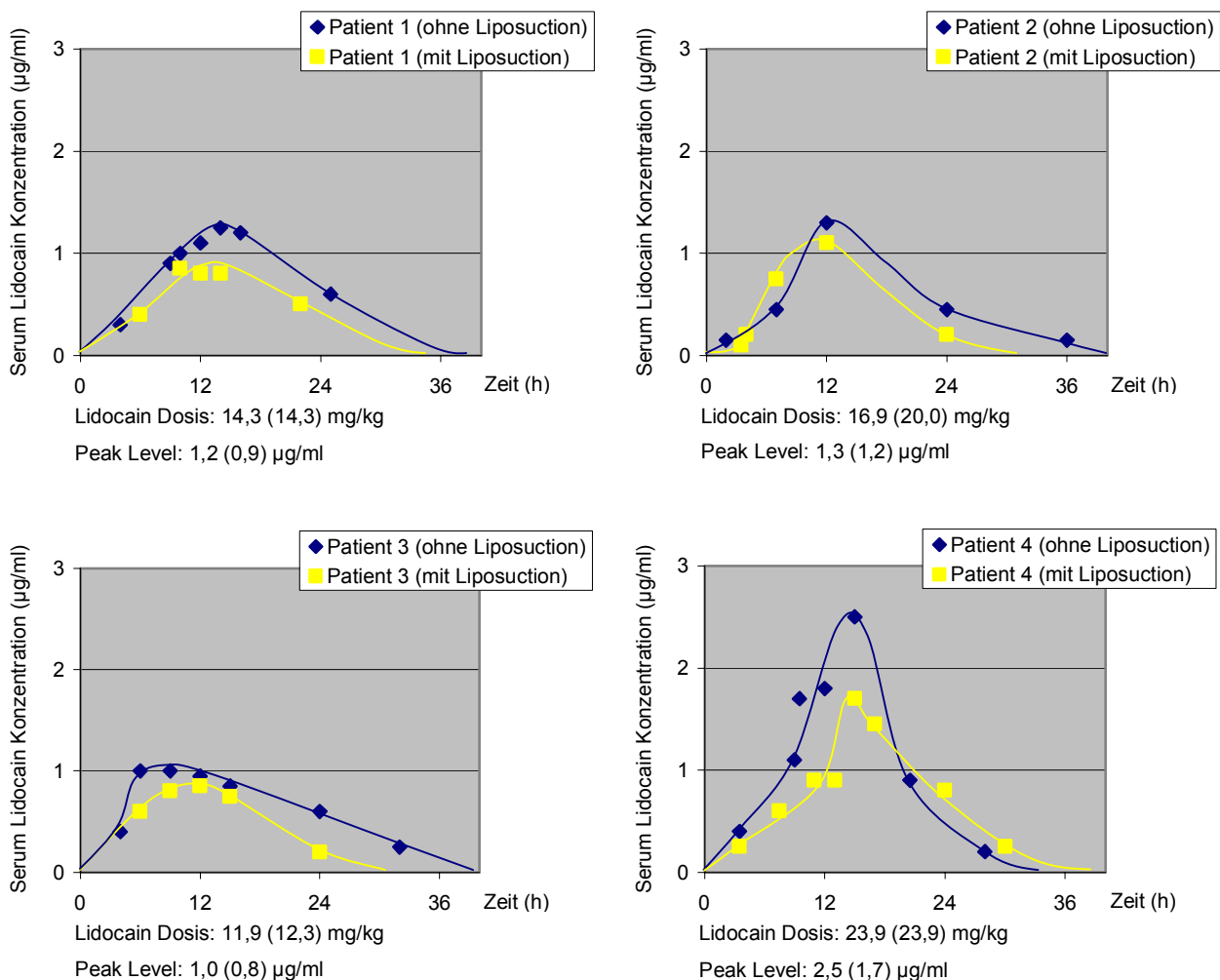


Abb. 23: Einfluß der Liposuction auf die Lidocain-Absorption nach Klein [83]. Die "area under the curve" (AUC) repräsentiert die Gesamtmenge an Lidocain, welche systemisch absorbiert wurde. In allen Fällen steht die Kurve mit der größeren AUC für die Pharmakokinetik ohne Liposuction, die mit der kleineren AUC mit Liposuction im Anschluß an die TLA-

Infiltration. Sowohl absorbierte Lidocain-Gesamtmenge als auch die Peak-Konzentration wird durch die Liposuction vermindert. (Die Werte für Messungen mit Liposuction stehen in Klammern.)

Messungen mit Lidocain-Konzentrationen in der aspirierten Flüssigkeit stützen oben beschriebene Zusammenhänge: Ostad maß eine Infranatant-Konzentration für Lidocain von 85,9 µg/ml (49,8 - 166,0 µg/ml) bei unterschiedlichen Lidocaindosen, wobei das Volumen an aspiriertem Fett zwischen 400 und 3050 ml lag [115]. Die gesamte abgesaugte Lidocainmenge (hochgerechnet auf gesamtes Aspirat) betrug 121,9 mg (29,9 - 298,8 mg), der Anteil an infundierter TLA-Lidocain-Menge 3,63 % (1,1 - 10,0 %).

Hunstad [67] maß eine Infranatant-Konzentration von 80 µg/ml, Burk [17] von 35 - 103 µg/ml. Klein [82] und Samdal [133] kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Ein signifikanter Anteil des Lidocains wird also durch die Liposuction der systemischen Absorption entzogen.

Blut- und Flüssigkeits-Management

Berichte über Blutverlust & Transfusionen

1991 veröffentlichte Dillerud [34] eine Studie über 3511 Liposuctions, welche ausschließlich in "wet technique" durchgeführt wurden. Es fanden sich bis zu 50 % Blut im Aspirat. Exzessive Blutungen, welche dazu führten, daß eine Woche nach der Operation immer noch ein Hb-Abfall von mindestens 25 % zu verzeichnen war, fanden sich bei 8 Patienten (Prävalenz 228/100.000 Operationen). Autologe Bluttransfusionen wurden ab 2500 ml aspiriertem Fett regelmäßig durchgeführt.

Klein berichtete 1990 als erster über den Blutverlust bei Liposuction in reiner TLA [83][80]. Die Blut-tingierte Flüssigkeit (Infranatant) enthielt ca. 1 % Erythrozyten (ca. 2-3 % Vollblut), was bedeutet, daß z. B. bei 300 ml Infranatant mit einem Blutverlust

von weniger als 10 ml Vollblut zu rechnen ist. Pro Liter aspiriertem Fett sind dies nur ca. 12 ml Vollblut.

1993 erschien eine Arbeit von Klein [82], in welcher er bei 120 Liposuction-Patienten in reiner TLA (Klein'sche Lösung, keine Allgemeinanästhesie, Sedierung nur bei den ersten 24 Patienten) bei einem durchschnittlichen Aspiratvolumen von 2657 (1840 - 4575) ml lediglich 18,5 (4,0 - 37,3) ml Blutverlust im Aspirat beschrieb. Dies entsprach 9,7 ml Blut pro 1000 ml aspiriertem Fett bzw. 7,0 ml Blut pro 1000 ml Gesamtaspirat. Der postoperative Abfall des Hämatokrits betrug durchschnittlich nur -1,9 %, bzw. -1 % pro 1000 ml aspiriertem Fett. Bluttransfusionen waren daher nie notwendig. Er stellte weiterhin eine allgemeine Formel zur Berechnung des aspirierten Vollblutvolumens bei TLA-Liposuction auf:

$$\text{Vol}_{\text{aspiriertes Vollblut}} = \frac{(\text{Vol}_{\text{Infratant}} + 0,16 * \text{Vol}_{\text{Supratant}}) * \text{Hkt}_{\text{Infratant}}}{\text{Hkt}_{\text{venöses Blut}}}$$

Eine Woche nach Liposuction eines Liters Fett hatte sich der Hkt im venösen Blut wieder normalisiert [79].

Bei Mega-Liposuctions an 1520 Patienten ("tumescent-technique" ohne Lidocain, jedoch mit Epinephrin, streng genommen also in "wet-technique" in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie) entfernte Eed bis zu 22500 ml Fett [2]. Er berichtete 1999 über keine einzige Komplikation, Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte fielen nur selten, und wenn nur geringfügig ab (Hb: -2,16 bis -3,8; Hkt: -5,62 bis -11,57). Blut-Transfusionen waren in 2 % der Fälle notwendig, hämodynamische Komplikationen traten jedoch nie auf. Für das Ausmaß des Blutverlustes schien die Gesamtoberfläche, unter welcher operiert wurde, wichtiger als das Volumen an aspiriertem Fett zu sein. Die Zusammenhänge waren ähnlich der Verhältnisse bei Verbrennungen, bei welchen nicht die Tiefe, sondern der prozentuale Anteil der Körperoberfläche ausschlaggebend ist. Eed forderte daher eine Begrenzung des Operationsgebietes auf unter 20 %, wodurch bei ausreichend großen TLA-Volumina ("wet-technique": 5000 - 10000 ml), Fettabsaugungen von über 25000 ml problemlos möglich seien.

Perén berichtete 1999 über 120 Patienten mit Mega-Liposuction ohne eine einzige Transfusion [117]. Der Hämatokritabfall betrug weniger als 1 % pro 1000 ml aspiriertem Fett. Die Liposuctions wurden in Spinalanästhesie bzw. Sedierung und Klein'scher bzw. Hunstad'scher Lösung (jedoch ohne Lidocain) durchgeführt, das aspirierte Gesamtvolumen betrug durchschnittlich 14000 (8000 - 20000) ml.

Berichte über systemische Volumenbelastungen durch große TLA-Volumen

Gilliland berichtete 1997 von einem 55-jährigen Mann welcher 20 min nach einer TLA-Liposuction in Allgemeinanästhesie ein Lungenödem entwickelte, welches einen Abfall der Sauerstoffsättigung auf 85 % zur Folge hatte. Insgesamt wurden 7900 ml Flüssigkeit subkutan und 2200 ml intravenös infundiert. Die Aspiratvolumina lagen bei 1150 ml Supranatant und 2750 ml Infranatant. Die Ausschwemmung des Lungenödems war mit initialen 10 mg Furosemid und einer darauffolgender zweiten Gabe von 40 mg Furosemid innerhalb von 4 h erfolgreich, worauf die Sauerstoffsättigung wieder auf 98 % unter Raumluft stieg. Dies war Gillilands erster Fall eines Lungenödems nach über 900 TLA-Liposuctions.

Platt berichtet 2002 u. a. von einem Todesfall nach Liposuction, in dem eine Tumeszenz-Infiltration von 8000 ml zu kardialen Arrhythmien und anschließendem Herzinfarkt führten [122]. Die 48 jährige Patientin verstarb 2 Tage nach der Operation. Es wurden ein großer Peritonealerguß, sowie multiple Ödeme festgestellt. Eine koronare Herzkrankheit konnte in der Autopsie ausgeschlossen werden. Die Tumeszenz-Lösung enthielt Epinephrin, jedoch kein Lidocain. Untersuchungen zu toxikologischen Plasma-Epinephrin-Werten wurden nicht durchgeführt, da die Patientin während der Reanimation mehrere Injektionen an Epinephrin erhalten hatte, und damit keine Rückschlüsse auf eine eventuell Tumeszenz-Intoxikation zu ziehen waren. Eine eindeutige Volumenüberlastung konnte nicht gesichert werden.

Hunstad berichtet über keine Effekte einer Hypovolämie seiner Patienten (n = 100, TLA-Volumen 4000 - 5000 ml), Blutdruck, Herzfrequenz und Bewußtsein waren stets unauffällig [67].

Lokale Komplikationen bei der TLA

Berichte über lokale Komplikationen

Es sind nur unzureichend Berichte über lokale Komplikationen bei der Tumescenz-Lokalanästhesie in der Literatur zu finden. Eine Unterscheidung zwischen TLA-verursachten Komplikationen und Komplikationen aufgrund des chirurgischen Eingriffes wird nicht durchgeführt. Des weiteren werden selten Angaben zu Komplikationsraten gegeben.

Tab. 18: Übersicht der beschriebenen lokalen Komplikationen bei Liposuction:

<i>Tumescenz Ära:</i>		
	ASDS 1995 (n=15336); [57]; alle in TLA	
Komplikation	n	Prävalenz pro 100.000 Operationen
Ödem/Ekchymose am Skrotum/ Labien	59	(384,7)
Infektion	52	(339,1)
Hautunebenheiten	40	(260,8)

postoperative fokale subkutane Pannikulitis-ähnliche Reaktion	30	(195,6)
Hämatom/Serom	26	(169,5)
allergische Reaktion auf Medikation/Verband	18	(117,4)
lokales persistierendes Ödem	15	(97,8)
anhaltender Schmerz	9	(58,7)
Hypo-/Hyperpigmentation	6	(39,1)
exzessive Ekchymosen	5	(32,6)
permanente Schädigung sensibler Nerven	5	(32,6)
überschießende Narbenbildung	3	(19,6)
Hautulzeration/Nekrose	2	(13,0)

<i>Prätumeszenz Ära:</i>				
	Pitman bis 1983 (n=1573); [120]; Census		Dillerud 1985-1990 (n=3511); [34]; alle in "wet technique"	
Komplikation	%	Prävalenz pro 100.000 Operationen	n	Prävalenz pro 100.000 Operationen
persistierende Hyperästhesie	2,6	(2600)	--	--
Serom	1,6	(1600)	1	(28,5)
Hämatom	0,8	(800)	--	--
lokales persistierendes Ödem	1,4	(1400)	--	--
Ulzeration	--	--	1	(28,5)
Hypo-/ Hyperpigmentation	1,0	(1000)	--	--
anhaltender Schmerz	1,0	(1000)	--	--
überschießende Narben- /Schorfbildung	0,2	(200)	11	(313,3)
Infektion	0,6	(600)	4	(113,9)
TOTAL	9,3	(9300)	(17)	(484,2)

1983 wurden 2524 Mitgliedern der American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons Fragebögen zu Komplikationen bei Liposuction zugeschickt [120]. 612 der Befragten (24,2 %) antworteten. Die Gesamtkomplikationsrate bei 1573 Liposuctions betrug 9,3 %. Zu den häufigsten lokalen Komplikationen gehörten persistierende Hyperästhesien, Serome, sowie Ödeme.

In einer 1991 veröffentlichten Studie von Dillerud [34] über 3511 Liposuctions in "wet technique" wurden 2 Fälle gefunden, bei welchen sich eine superfizielle Phlebitis der V. saphena, bzw. eine Infektion des Knies eine Woche nach der Operation entwickelte. Des weiteren wurden 11 hypertrophe Narbenentwicklungen, drei Dermatitisen, eine Ulzeration und ein Serom registriert.

Die 1993 erstmals von Klein [82] berichteten 112 ausschließlich in TLA durchgeführten Liposuctions hatten keine einzige Komplikation zur Folge, weder lokal, noch systemisch. Auch Replogles 100 TLA-Liposuctions wiesen keine Komplikationen auf [127].

1995 wurden von Hanke in der Umfrage der American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) [57] unter anderem Angaben über lokale Komplikationen gemacht (siehe Tab. 18). Die Liposuctions an 15336 Patienten wurden im Tumeszenz-Verfahren durchgeführt. Eine Gesamt-Komplikationsrate wurde nicht angegeben.

1998 berichtete Gibbons et al. vom ersten Fall einer nekrotisierenden Faszitis nach TLA-Liposuction [49]. Die 31 jährige Frau, bei der insgesamt 2551 ml Fett abgesaugt wurden und sich daraufhin, ausgehend von den Einstichstellen, konfluierende Entzündungen entwickelten, benötigte großflächiges Débridement mit mesh-graft-Transplantationen. Trotz Entwicklung von z. T. sepsisähnlichen Zuständen überlebte die Patientin nach mehrwöchiger intensivmedizinischer Behandlung.

Auch Barillo berichtete von 2 schweren Fällen von nekrotisierender Faszitis nach Liposuction [6]. Genauere Angaben zur Technik und Ausmaß der Liposuctions wurden nicht gemacht. Zumindest im zweiten Fall wurde die Liposuction in TLA und Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der erste Patient verstarb 25 Tage nach dem Eingriff, der zweite Patient überlebte nach 41 Tagen Intensivbehandlung in einem Verbrennungszentrum mit mehrfacher mesh-graft-Transplantation.

Im NEJM 1999 berichtet Vermeulen über 4 Patientinnen mit schwerer infektiöser Cellulitis nach Liposuction [51]. Drei Patienten erlitten Hautnekrosen, ein Patient einen septischen Schock. Die Behandlung umfaßte eine intravenöse Antibiose, chirurgische Exzision und anfolgende Hauttransplantation.

1999 berichtete Perén unter 120 Mega-Liposuctions mit Klein'scher bzw. Hunstad'scher Lösung von 12 Patienten mit aspirationspflichtigen Serombildungen [117]. In Fällen mit aspirierten Volumen an Fett von mehr als 6000 ml stieg die Wahrscheinlichkeit ein Serom zu entwickeln proportional mit der entfernten Menge an Fett. Es ist jedoch zu bedenken, daß hierbei für die großen Gesamtaspirations-

Volumen von bis zu 20000 ml entsprechend große TLA-Volumina zum Einsatz kamen. Des weiteren entwickelten zwei Patienten Hypopigmentierungen an den betroffenen Hautarealen, sowie ein Patienten eine Hautnekrose.

Supportive Anästhesie

Prämedikation

Folgende Tabellen geben eine Übersicht der angewandten Prämedikations-Schemata einiger Autoren für Liposuctions in reiner Tumescenz-Lokalanästhesie. Keine der Operationen wurde in einer Allgemeinanästhesie durchgeführt. Bei keinem der insgesamt 834 Patienten in diesen Tabellen kam es zu schwerwiegenden Komplikationen. Lediglich Mang [97] berichtet von 3 Patienten und Samdal [134] von einem Patienten mit Schwindelsymptomatik, welche sich stets spontan zurückbildeten.

Tab. 19: Prämedikations-Schemata einiger Autoren für Liposuctions in reiner TLA:

Prämedikation	Hanke (n = 100) [60]	Coleman (n = 100) [60]	Narins (n = 100) [60]	Lillis (n = 100) [60]
Midazolam			5 mg i. m.	5 mg i. m.
Triazolam	0,25 mg p. o.			
Diazepam	5 - 10 mg p. o.	10 mg p. o.	10 mg p. o.	15 mg p. o.
Meperidine		50 mg i. m.	50 mg i. m.	50 mg i. m.
Promethazine			25 mg i. m.	25 mg i. m.
Hydroxyzine		50 mg i. m.		

Prämedikation	Burk (n = 10) [17]	Hunstad (n = 100) [67]	Klein (n = 112) [82]	Ostad (n = 70) [115]
Midazolam	i. v.	5 - 7 mg i. m.		keine Prämedikation
Diazepam	i. v. (alternativ zu Midazolam)			
Flurazepam			30 mg	
Fentanyl		0,5 ml		
Ketamin		einmalig 1 mg/kg		
Methylprednisolon		250 mg		

Prämedikation	Mang (n = 12) [97]	Samdal (n = 12) [134]	Replogle (n = 100) [127]	Butterwick (n = 18) [18]
Midazolam				1,0 - 3,0 mg i. v. (selten)
Lorazepam			2 - 3 mg	1 - 2 mg p. o.
Diazepam		10 mg p. o.		
Flurazepam				30 mg p. o. (selten)
Paracetamol	1000 mg p. o.			
Percocet			1 Tablette	
Dikaliumchlorazepat	25 mg p. o.			

Promethazine				25 - 50 mg i. m.
Clonidin				0,1 mg p. o. (selten)

Kombination der TLA mit sonstigen Formen der Anästhesie

Tumeszenz- bzw. Semitumeszenz-Techniken (TLA mit vermindertem Lidocainanteil in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie) werden in den verschiedenen Zentren und Praxen unterschiedlich angewandt. Dabei steht die alleinige TLA ("echte Tumeszenz") im Vordergrund. Andere Autoren bevorzugen die Kombination mit einer Allgemeinanästhesie, einer intravenösen Sedierung oder einer Spinalanästhesie. Gegenüberstellende Studien wurden nicht durchgeführt. Folgende Tabelle soll einige Beispiele zusammenfassen.

Tab. 20: Anästhesie-Schemata einiger Autoren für Liposuctions:

Autor	Patienten (n)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Prämedikation / sonstige Medikation	Allgemein-anästhesie / Analgesierung / Sedierung	TLA
Ostad A [115]	70	47,1 (27-62)	61,7 (43,6-81,8)	keine	keine	alle mit 1000 ml NaCl, 500-1000 mg (= 0,05-0,1 %) Lidocain, 0,5 mg Epinephrin (= 1:2.000.000), 10 meq NaHCO ₃ , 10 mg Triamcinolon (alles 40°C)
Lillis PJ [92]	20		60,23 (48,18-72,73)	10 mg Diazepam, 5 mg Oxycodone, 325 mg p. o. Acetaminophen, Cefalosporin, 15 min präop 5 mg i. m. Midazolam	keine	alle mit Klein-Lösung (Epinephrin 1:1.000.000)
Samdal F [133]	25	31 (18-63)			keine	alle mit Klein-Lösung
Zhao Y [161]			61,31 (+/- 10,26)		keine	0,06 % Lidocain, Epinephrin 1:1.000.000
Rubin JP [132]	20	18-64	68,5		keine	0,1 % Lidocain, mit oder ohne Epinephrin 1:1.000.000, 12,5 meq/l NaHCO ₃ ; durchschnittliches TLA-Volumen: 500 ml

Butterwick KJ [18]	18	41,7 (19-65)		1,0-2,0 mg p. o. Lorazepam, 25-50 mg i. m. Phenergan, manche: 0,1 mg p. o. Clonidin und/oder 30 mg p. o. Flurazepam und/oder 1,0-3,0 mg i. v. Midazolam	keine	0,05 oder 0,1 % Lidocain, Epinephrin 0,75 mg/l (N=16) bzw. 0,65 mg/l (N=2), NaHCO ₃ 10 meq/l, manche: 10 mg/l Triamcinolon; 37-40°C
Sattler G [135]	4	34,5 (23-42)	72,4 (61-85)	2,5-10 mg i. v. Diazepam (5-10 min präop);	bei Bedarf zusätzlich 2,5-5 mg i. v. intraop; (max. insg. 10 mg)	pro 1000ml H ₂ O: 700 mg Prilocain (=0,07 %), 1,35 mg Epinephrin, 840 mg NaHCO ₃
Klein JA [83]	8		58,6-95		keine Allgemein- anästhesie; wenn nur eine OP-Region: meist keine Medikation, wenn mehrere Regionen bzw. Pat. lange in einer Position: alle 2-3 h 2,5-5 mg Midazolam i. m.; keine postoperative Analgesierung	alle mit Klein-Lösung; 0,1 oder 0,05 % Lidocain
Klein JA [79]	36		69		" "	alle mit Klein-Lösung

Klein JA [82]	112		Frauen: 68,6 (55,6-100,9) Männer: 93,1 (87,7-98,6)	nur wenige: Flurazepam 30 mg; alle: 500 mg Cefadroxil oder 100 mg Doxycyclin	keine Allgemein- anästhesie; Patient 25-112: keine Sedierung	pro 1000 ml NaCl: 400-1000 mg Lidocain, 0,5-1,0 mg Epinephrin, 10 meq NaHCO ₃ , manche: 10 mg Triamcinolon; durchschnittliches TLA- Volumen: 4609 (2050- 7275) ml
Hunstad JP [67]	100		42 Frauen: (16-63) Männer: 22-63)	Solumedrol 250 mg, Cefazolin 1000 mg, Fentanyl 0,5 ml, Midazolam 5-7 mg, (für Patienten mit Penicillin-Allergie: Clindamycin 600 mg)	keine Allgemein- anästhesie; Ketamin einmalig 1mg/kg (low dose), einige auch ohne Sedierung	alle mit: 1000 ml Ringer, 50 ml 1 % Lidocain (→ 0,05 %), 1ml Epinephrin (= 1:1.000.000), 38-40 °C; entry sites: 1 % Lidocain, Epinephrin (1:100.000); durchschnittliches TLA- Volumen: 4000-5000 ml
Mang WL [97]	12	18-58	55-83	Prämedikation: 25 mg p. o. Dikaliumchlorazepa; 1000 mg Paracetamol	keine Allgemein- anästhesie; bei Bedarf Piritramid i. v.	alle mit Mang-Lösung: 2400 mg Prilocain (28,8-42,6 mg/kg)
Samdal F [134]	12	38,0 (27-49)	80,9 (54-120)	10 mg p. o. Diazepam (1 h präop)	keine Allgemein- anästhesie; 2,5 mg i. v. Diazepam (wiederholend)	0,1 % Lidocain, Epinephrin 1:1.000.000, 1,5 mmol NaHCO ₃ pro 100 mg Lidocain

Replogle SL [127]	100	39 (18-66)		2-3 mg Ativan + 1 Tablette Percocet (Acetaminophen + Oxycodon) 30 min präop (N=94); Cephalosporin	keine Allgemein- anästhesie; manche mit oraler Sedierung; i. v. - Sedierung bei n = 3, Allgemein- anästhesie bei n = 1	alle mit Klein-Lösung; durchschnittliches TLA- Volumen: 1681 (250-4000) ml
Perén PA [117]	120	28 (min 15)			91 % Spinal- anästhesie, 7 % Sedierung, 2 % allg. i. v. - Anästhesie	Patient 1-79: Klein-Lösung Patient 80-120: Hunstad-Lösung (ohne Lidocain)
Gumucio CA [56]	10		58,2 (45,5-74)		alle in Allgemein- anästhesie (Enfluran 1,0-1,5 % + N2O 4:2L); Induktion mit Thiopental (3-4 mg/kg), Atricurium (0,5 mg/kg)	0,5 % Lidocain, Epinephrin a) 1:100.000 [N=1] b) 1:200.000 [N=9]
Ali Eed MD [2]	1520	16-65			alle in Allgemein- anästhesie	mit Epinephrin (keine Dosisangaben); kein Lidocain; durchschnittliches TLA- Volumen: 5000-10000 ml
Courtiss EH [24]	26	36 (22-62)			alle in Allgemein- anästhesie	nur NaCl + Epinephrin (1:250.000; 1:500.000, 1:1.000.000) oder nur NaCl (keine Lokalanästhesie!); durchschnittliches TLA- Volumen: 100-200 ml

Pitman GH [119]	147	Frauen: 41 (17-69) Männer: 46 (31-59)	Frauen: 62,9 (47,3-96,4) Männer: 81,7 (65,4-102,3)		Allgemein- anästhesie oder Sedierung	0,05 % Lidocain, 1:1.000.000 Epinephrin, 2,5ml NaHCO ₃ (8,4 %) in 1028,5 ml; durchschnittliches TLA- Volumen: 5418 (2000-11000) ml
--------------------	-----	--	---	--	--	---

Berichte über anästhesiologische Komplikationen bei Liposuction

Nicht selten werden Fettabsaugungen in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Komplikationen dazu sind nur in zwei Arbeiten beschrieben. 1989 berichtete Teimourian [148] von 23 anästhesiologischen Komplikationen bei 75.591 Liposuctions (Prävalenz 30,4/100.000), welche im Zeitraum von 1984 bis 1988 durchgeführt wurden. Nähere Angaben wurden nicht gemacht. Bei keiner der Operationen wurde eine TLA durchgeführt.

In der 1991 veröffentlichten Studie von Dillerud [34] über 3511 Liposuctions in "wet technique" wurden 9 anästhesiologische Komplikationen registriert. Dies entspricht einer Prävalenz von 256/100.000 Operationen. Auch hier ließen sich keine näheren Angaben finden. Keiner der Patienten erhielt eine TLA.

Zu anästhesiologischen Komplikationen bei Liposuction in TLA konnten keine Berichte gefunden werden.

DISKUSSION

Systemische Komplikationen bei der TLA

Bei der Liposuction in Tumeszenz-Lokalanästhesie gibt es mehrere Ursachen systemischer Komplikationen. Man kann unterscheiden zwischen Komplikationen, welche primär aus der TLA selbst resultieren,

- systemische Volumenbelastung durch große TLA-Volumina,
- Intoxikation mit dem Lokalanästhetikum,
- Intoxikation mit Epinephrin,

und Komplikationen, welche mit oder ohne TLA v. a. durch den chirurgischen Eingriff selbst entstehen;

- pulmonale Thrombembolie,
- pulmonale Fettembolie,
- Perforation des Abdomens/der Viscera,
- Blutung und
- anästhesiologische Komplikation (bei Allgemeinanästhesie).

Antithrombotischer Effekt der TLA

Lokalanästhetika vom Amidtyp besitzen antithrombotische Eigenschaften [30]. Es ist jedoch ungewiß, ob die niedrige Inzidenz an Thrombosen bei Eingriffen in TLA durch die frühe Mobilisierung oder durch diese zusätzliche Eigenschaft der Lokalanästhetika zu erklären ist.

Pulmonale Fettembolie

Pulmonale Fettembolien können auf zwei verschiedene Wege entstehen. Bei der mechanischen Genese gelangen Fragmente von Knochenmark oder Fettgewebe in das venöse Gefäßsystem und von dort in die Lunge. Diese 7 - 10 µm großen Fettpartikel dringen bis in die pulmonalen Kapillaren vor, zerstören dort v. a. Typ I Pneumozyten, induzieren eine Immunantwort der neutrophilen Granulozyten, fördern die Bildung von Sauerstoff-Radikalen und die enzymatische Schädigung der Kapillaren. Flüssigkeits- und Fibrinexudation, Hämorrhagie, sowie Proliferation an Typ II Pneumozyten in Verbindung mit umschriebenen Entzündungsgeschehen sind die Folge. Solch schwerwiegende Organveränderungen können bereits in einem frühen Stadium zu Tod führen. Überlebt der Patient, entwickelt sich aufgrund lokal proliferierender Makrophagen sekundär eine interstitielle Fibrose und damit eine chronische Lungeninsuffizienz.

Alternativ dazu gibt es eine biochemische Pathogenese. Hier verursachen Akut-Phase-Proteine (z. B. C-reaktives Protein) eine Agglutination der Chylomikronen und der VLDL, wodurch systemisch Fettembolien entstehen, v. a. in Lunge und Gehirn. Der Verschuß des pulmonalen Kapillarnetzes führt zu dissiminierten Entzündungsreaktionen mit pathologischen Permeabilitätserhöhungen, Plättchenaktivierung und Freisetzung von vasoaktiven Zytokinen. Der weitere Verlauf entspricht dem der mechanischen Pathogenese.

Obwohl bei der Entstehung einer Fettembolie im Rahmen einer Liposuction eher der mechanische Entstehungsweg nahe liegt, so konnte jedoch durch den Nachweis von petechialen Hirnblutungen mit dissiminierten zerebralen Fettembolisationen bei Autopsien verstorbener Liposuction-Patienten (n = 2) von Platt et al. auch eine biochemische Genese festgestellt werden [122].

Da die Fettembolie eine der häufigeren Todesursachen nach einer Liposuction darstellt, ist es wichtig, die klinische Symptomatik einer Fettembolie zu kennen und somit eine frühest mögliche Diagnose und Therapie zu sichern. Erste Anzeichen sind der Nachweis von stark fetthaltigen Makrophagen in der Bronchiallavage, Hämorrhagien in der Retina und Hinweise auf pulmonale Shunt-Bildungen. Innerhalb der ersten 24 h treten Hypoxämie und Tachypnoe auf, gefolgt von Petechien in den

Axillen und Konjunktiven (40 % der Fälle) sowie häufig mentale Alterierungen (70 %) [11][124].

Perforation des Abdomens / der Viscera

Stellt die Perforation des Abdomens oder gar des Thorax zwar eine lokale Komplikation, entwickeln sich doch daraus systemische Komplikationen wie schwere Peritonitis mit Sepsis oder innere Blutung mit anschließendem Volumenmangel-Schock. Nach Grazer [54] steht die Perforation nach der Thrombembolie an zweiter Stelle der Liste der häufigsten Todesursachen bei Liposuction (14,6 % aller Todesursachen; s. o.). Sie stellt jedoch keine Komplikation der Tumescenz-Lokalanästhesie dar.

Dosis, Konzentrationen und Sicherheit der TLA

Allgemeines

Die maximale Dosierung von Lidocain bei Einzeldosis beträgt 7 mg/kg bzw. höchstens 500 mg [82][118][3]. Diese Maximaldosis galt ursprünglich für Procain und wurde im allgemeinen Konsens für Lidocain übernommen. Diese Empfehlung basiert hauptsächlich auf Untersuchungen mit Lokalanästhetika bei Periduralanästhesie, interkostaler Infiltrationsanästhesie, sowie peripherer Plexusblockade. Faktoren wie Injektionsort, Injektionsgeschwindigkeit oder Konzentration wurden nicht berücksichtigt [28]. Für eine befriedigende Anästhesie wird eine Mindestkonzentration von 1 - 2 % verwendet [31](S.45) [112](S.148) [128](S.302-321). Sämtliche in der Literatur zu findende Tumescenz-Konzentrationen sind mit 0,1 - 0,038 % deutlich geringer. Jedoch wird eine effektive Lidocain-Gesamtdosis von bis zu 89 mg/kg und damit Gesamtmengen von bis zu 5600 mg erreicht. Dies entspricht dem über Zehnfachen der herkömmlich als sicher angesehenen Maximaldosis. Es bedarf lediglich einer längeren Einwirkzeit, bis eine suffiziente Analgesierung eintritt.

Nach Samdal et al. ist die Lidocain-Toxizität der einzig wichtige Faktor, welcher die Applikation der TLA limitiert [134]. Die Diskussion um sichere Lidocain-Dosen steht in der TLA-Literatur sicherlich im Vordergrund. Jedoch sind des weiteren noch die systemische Volumenbelastung durch die TLA-Lösung und, wenn auch nur von untergeordneter Relevanz, Nebenwirkungen durch das Epinephrin von Bedeutung.

Dosierung des Lokalanästhetikums und Plasmakonzentrationen

Anfangs wurde die Lidocainkonzentration in Tumeszenz-Lösungen von Klein auf 0,1 - 0,2 % gesetzt. Dies limitierte die Tumeszenzinfiltration auf ca. 2 Liter, um nicht toxische Serumkonzentrationen zu riskieren. Nach und nach wurde die Konzentration auf bis zu 0,05 % verringert und die Lidocain-Gesamtmenge auf über 1000 mg erhöht. An sich ist die subkutane Applikation jene, bei welcher sich im Vergleich mit allen anderen Applikationsformen die niedrigsten Serumspiegel einstellen [28]. Da Lokalanästhetika sehr lipophil sind, ist ihre Diffusion aus dem Fettgewebe in die Gefäße stark beeinträchtigt [154].

Im Falle der TLA ist die systemische Aufnahme des Lokalanästhetikums aus dem subkutanem Fett wesentlich verzögert [17][83][92][134]. Dies wird durch folgende 5 Faktoren erklärt: Die hohe Verdünnung (0,05 - 0,1 %), die physiologisch geringe Blutversorgung der Subkutis, die Vasokonstriktion durch Epinephrin, die hohe Lipophilie des Lidocains und die Gefäß-Kompression durch die TLA-Lösung [83][155][30][25].

Nach der "Liposuction Task Force" und dem "Guidelines/Outcome Committee" der American Academy of Dermatology (AAD) sind 2001 folgende Richtlinien zur Anästhesie und zum Monitoring bei Liposuction veröffentlicht worden [21]:

- Lidocain ist das Lokalanästhetikum der Wahl.
- Wenn ein Patient Medikamente einnimmt, welche die Metabolisierung von Lidocain hemmen, sollte entweder dieses Medikament vor der Liposuction abgesetzt oder die Lidocain-Gesamtmenge reduziert werden.
- Für die meisten Patienten ist die empfohlene Höchstdosis für Lidocain 55 mg/kg. Empfohlene Lidocain-Dosen sind von einer angemessenen Epinephrin-Konzentration in der Tumeszenz-Lösung abhängig.
- Die empfohlene Konzentration für Epinephrin in Tumeszenz-Lösungen ist 0,25 - 1,5 mg/l. Die Epinephrin-Gesamtmenge sollte auf ein Minimum reduziert werden und 50 µg/kg nicht überschreiten.
- Wenn der Operateur ein Überschreiten der maximalen Dosis erwartet, sollten Überlegungen angestellt werden, die Liposuction auf mehrere Operationen aufzuteilen.
- Oral applizierte Anxiolytika, Sedativa, Analgetika oder Narkotika können in Dosen, welche nicht mit einer Atemdepression einhergehen, mit einer Tumeszenz-Liposuction kombiniert werden.
- Intramuskulär applizierte Anxiolytika, Sedativa, Analgetika oder Narkotika dürfen nur mit Vorsicht bei Tumeszenz-Liposuctions angewendet werden, da ihre Pharmakodynamik stark variieren und mit einer Atemdepression einhergehen kann.
- Intravenös applizierte Anxiolytika, Sedativa, Analgetika oder Narkotika können mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko einhergehen, wenn sie nicht in einer entsprechend ausgerüsteten chirurgischen Einrichtung oder Abteilung durch ein ausreichend ausgebildetes Fachpersonal korrekt verabreicht und überwacht werden.
- Von der Verwendung einer Allgemeinanästhesie für Tumeszenz Liposuctions wird abgeraten.
- Sowohl prä-, als auch postoperativ sollten Vitalfunktionen wie Blutdruck und Herzfrequenz festgehalten werden.

- Für Eingriffe mit mehr als 100 ml Gesamtaspirat muß die Möglichkeit einer automatischen Blutdruckmessung mit Pulsoximetrie und zusätzlicher Sauerstoff verfügbar sein.
- Sedierte Patienten müssen postoperativ so lange überwacht werden, bis sie wach und bereit zur Entlassung sind.
- Die Behandlung medizinischer Notfälle muß stets vorbereitet sein.

Die von der AAD empfohlene Höchstdosis für Lidocain ist also für die meisten Patienten 55 mg/kg. Dies kann lediglich nur ein Anhaltspunkt sein und ist nicht strickt auf alle Patienten unter allen Umständen zu übertragen.

Unter Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse zur Untersuchung der Beziehung zwischen der applizierten Lidocain-Menge bzw. der Dosis und der Peak-Serum-Konzentration kann ein linearer Zusammenhang nicht angenommen werden. Berechnungen zur maximal sicheren Lidocain-Dosis sind zwangsläufig jedoch auf der Annahme einer linearen Beziehung gestützt.

Klein unternahm bereits 1990 erste Versuche, eine sichere Grenzdosis für Lidocain zu berechnen [83]. Als Grundlage fordert er eine Dosis, bei welcher 99 % der Patienten die Serumkonzentration unter der 5 µg/ml-Schwelle bleibt. Mit der Annahme, daß es sich zwischen der Lidocain Dosis und des maximalen Plasmaspiegels um einen linearen Zusammenhang handelt, ergibt sich für eine Dosis von 50 mg/kg bei 50 % der Patienten eine Plasmakonzentration über dieser Schwelle, für 35 mg/kg bei nur 1 % der Patienten. Klein löste diese Berechnung graphisch, indem er eine Gerade im Dosis/Plasma-Peak-Diagramm konstruierte, welche im 0-Punkt begann und oberhalb aller Meßpunkte lag.

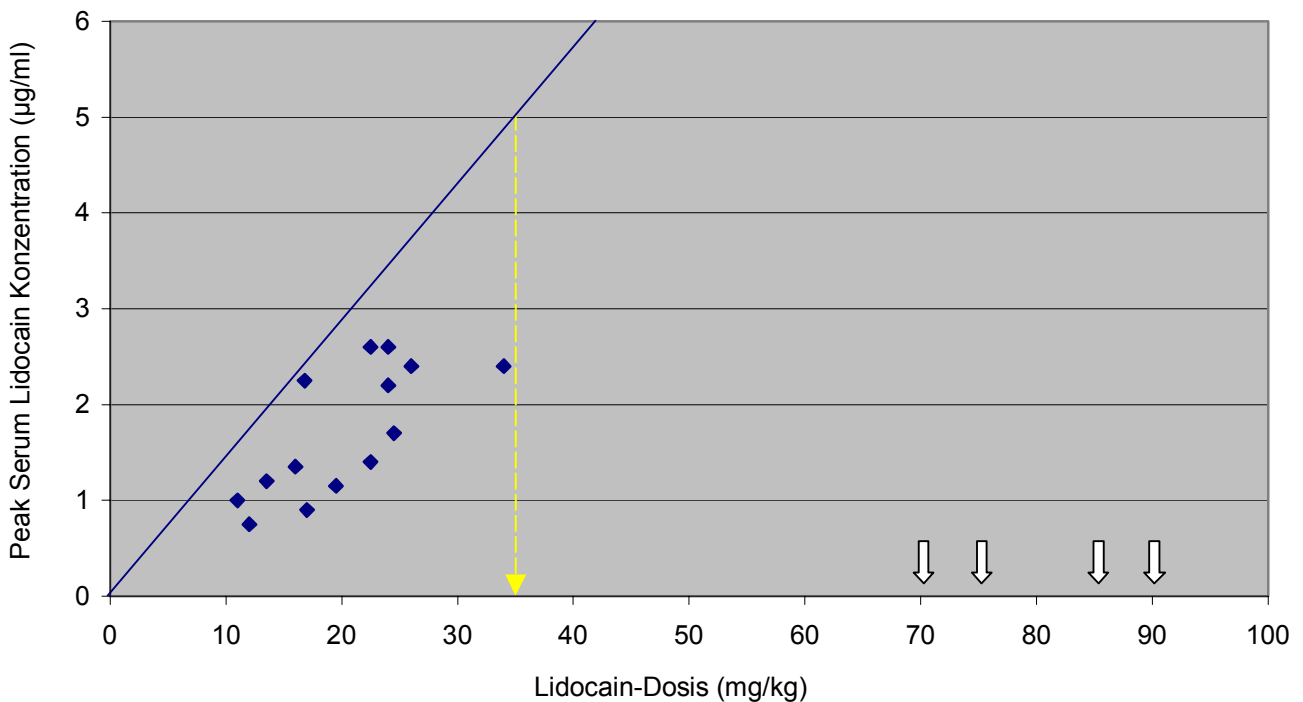


Abb. 24: Graphische Berechnung der maximalen Sicherheitsdosis für Lidocain in der TLA nach Klein [83]. Alle Meßpunkte befinden sich unterhalb der blauen Linie, wodurch sich eine Sicherheitsgrenze von 35 mg/kg ergibt, um ein Überschreiten der 5 µg/ml-Schwelle zu vermeiden. (Die wesentlich höher gelegenen Dosen von Lillis [92], welche ebenfalls keine Anzeichen einer Intoxikation zur Folge hatten, sind mit Pfeilen markiert.)

Aus dieser Gerade ergibt sich eine "sichere" Lidocain-Dosis von 35 mg/kg um nicht die 5 µg/ml - Serumgrenze zu überschreiten.

Die meisten Autoren halten noch heute an dieser "errechneten" Grenzdosis fest, auch wenn zahlreiche empirische Erfahrungen eine weit großzügigere Lidocain-Anwendung unter TLA-Bedingungen erlauben. Seit Kleins Berechnungen sind hierzu keine exakteren Methoden beschrieben worden, diesen Grenzwert zu verifizieren oder zu korrigieren.

Epinephrin in der TLA und seine systemische Auswirkungen

Epinephrin vermindert als Vasokonstriktor lokal appliziert die Durchblutung im Gewebe. Dies hat weitreichende Folgen: Je geringer ein Gewebe durchblutet wird, desto weniger Lokalanästhetikum wird in den Blutstrom aufgenommen. Somit steht lokal mehr zur Analgesierung bereit und die unerwünschten systemischen Wirkungen werden verringert [40][99][107]. Des Weiteren senkt Epinephrin den pH-Wert auf bis zu 3,5, es bleibt nur in azidotischer Umgebung stabil.

Zu beachten ist die Tatsache, daß bei einer Kombination von Lidocain und Epinephrin zwar die Lokalanästhetikum-Absorption herabgesetzt ist, umgekehrt jedoch die Epinephrin-Absorption durch den vasodilatierenden Effekt verstärkt wird [157].

Physiologisch finden sich im Serum in Ruhe 0 - 0,133 µg/ml Epinephrin [17]. Bei der TLA werden bis zu 1 mg Epinephrin pro Liter TLA-Lösung infundiert. Mit einer Erhöhung der Plasmaspiegel um das 4 - 5fache im Rahmen einer TLA muß gerechnet werden. (Vergleich: Patienten mit Phäochromozytomen: 0,2 - 12,7). Große Mengen an TLA-Lösung können somit das Risiko einer Katecholamin-Intoxikation mit schwerer kardialer Symptomatik verursachen. Nach Reanimation von Patienten mit solcher Symptomatik sind Messungen von Epinephrin-Plasmaspiegel nicht aussagekräftig, da bei der Reanimation ebenfalls Katecholamine appliziert werden. Der Nachweis einer Epinephrin-Intoxikation ist somit im Nachhinein nicht mehr möglich.

Nach Rubin et al. sollten höhere Epinephrin-Dosen als 0,07 mg/kg nicht überschritten werden [132], obwohl Burk von "sicheren" Epinephrin-Anwendungen von bis zu 10 mg (1:1000) berichtete [17]. Werden z. B. einem 70 kg Patienten 5 Liter TLA-Lösung der Klein-Lösung infundiert, so hat man mit 5 mg Epinephrin (0,07 mg/kg) obige Sicherheitsgrenze erreicht..

Verringert man die Dosis auf 1:1.000.000 so verspätet sich der Wirkungsbeginn um das 2 - 3fache auf 20 min (normalerweise ca. 8 min), der Plasma-Peak stellt sich erst nach ca. 3 h ein (normalerweise 30 - 60 min) [16]. Der Chirurg muß dementsprechend länger warten.

Wirkungseintritt der TLA

Der Wirkungseintritt wird von mehreren Faktoren bestimmt. Wesentliche Rolle spielt die Konzentration des Lokalanästhetikums. Je geringer sie ist, desto länger muß man auf eine ausreichende Anästhesie warten. Der Applikationsort, also die Diffusionsstrecke und der Lipidgehalt des Gewebes sind außerdem ausschlaggebend. Die bei der TLA verwendeten großen Volumen verkürzen die Diffusionsstrecke. Die Auswirkungen des positiven Drucks, welcher besonders durch eine schnelle TLA-Pumpen-Instillation aufgebaut wird, wird widersprüchlich beschrieben (siehe dazu im Abschnitt "Einfluß der Geschwindigkeit der TLA-Infiltration"). Meistens wird die Tumescenz-Lösung in Fettgewebe eingespritzt. Da Lidocain und Prilocain besonders lipophil sind, gewährleistet dies eine besonders rasche Diffusion zum eigentlichen Angriffspunkt – der Nervenfasern [27][28]. Des Weiteren sind der Einfluß von Vasokonstriktoren, sprich des Epinephrins, der pH-Wert und die Temperatur der TLA-Lösung wichtige Faktoren, welche den Wirkungseintritt verändern. Sie werden in den jeweiligen Kapiteln besprochen.

Wirkungsdauer der TLA

Bevor man Erfahrungen mit der TLA gesammelt hatte, ging man davon aus, daß die Wirkungsdauer von Lokalanästhetika auf max. 3 h limitiert ist. Für Lidocain und Prilocain wurden sogar Angaben von nur 60 - 90 min gemacht. Entscheidend für die Wirkungsdauer ist die Bindung an perineuralen Proteinen und an Fett. Je mehr gebunden wird, desto verzögerter ist die Ausschwemmung in den systemischen Kreislauf und damit der anschließende Abbau in der Leber. So hält die lokale Analgesierung länger an. Lidocain und Prilocain haben an sich eine mittelhohe Proteinbindung.

Wie kann also die extrem lange Wirkungsdauer bei der TLA erklärt werden? Raymond et al. bewiesen, daß bei konstanter Konzentration des Lokalanästhetikums die Inzidenz der Blockade an Einzelnervenfasern mit der Länge des exponierten Nervensegments zunimmt [125]. Durch die großen Volumen kommt das

Lokalanästhetikum bei der TLA mit einem großen Gewebsvolumen in Kontakt. In Tumescenz-Gewebe werden Nervenfasern also sozusagen gestreckt, die Angriffsfläche für Lokalanästhetika vergrößert sich. Dies führt zum sog. "differential steady state block", also einer Differentialblockade, die die bereits bestehende Lokalanästhesie verstärkt.

Besonders problematisch ist die Tatsache, daß sich nach Applikation der TLA die höchsten Serumkonzentrationen häufig erst nach über 12 Stunden postoperativ entwickeln. In dieser kritischen Phase ist der Patient einer erhöhten Intoxikationsgefahr ausgesetzt. Es wäre deshalb dringend anzuraten, die Patienten postoperativ von geschultem medizinischen Personal überwachen zu lassen, um eventuelle Komplikationen rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Da Fettabsaugungen in vielen Fällen allerdings ambulant durchgeführt werden, besteht bei vielen Patienten das Risiko, zuhause unerkannt bedrohlich hohen systemischen Lidocain-Konzentrationen ausgesetzt zu sein.

Einfluß der Verdünnung des Lidocains in der TLA

Die Diffusion eines lipophilen Stoffes wie Lidocain unterliegt dem allgemein gültigen Diffusionsgesetz:

$$J = P \cdot \Delta c$$

J Diffusion (Flux)

P Permeabilitätskoeffizient

Δc Konzentrationsdifferenz

Das Ausmaß der Diffusion von Lidocain vom Fettgewebe durch die Gefäßwand ins Blut, und damit die systemische Aufnahme ist also proportional zur Konzentration (bzw. Verdünnung) des Lokalanästhetikums.

In der pharmakologischen Literatur werden Untersuchungen zur Rolle der Verdünnung von Lokalanästhetika beschrieben. So entwickeln sich z. B. nach Applikation von 10 ml einer 4%igen Lokalanästhetikum-Lösung höhere Blutspiegel als nach Applikation von 40 ml einer 1%igen Lösung. Eine Verdünnung hemmt also

die Absorption und zögert sie zeitlich heraus [155][12]. Dies wird mit der unterschiedlichen Sättigung der lokalen Bindungsstellen und dem unterschiedlich starken Effekt der Vasodilatation durch das Lokalanästhetikum erklärt [156].

Nach Klein wird durch die Verdünnung der maximale Serum-Lidocain-Wert zeitlich hinaus verzögert und in seiner Größe vermindert [83][80]. Die Patientengruppen enthielten nur 8 Patienten, der Vergleich mit 1%iger Lidocain-Applikation ist mit nur einem Patienten sicher nicht sehr aussagekräftig.

Unter Anbetracht der unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Korrelationsmessungen zwischen der applizierten Lidocain-Dosis und der maximalen Plasmakonzentration sowie dem Fehlen von kontrollierten und randomisierten Studien mit ausreichend großem Patienten-Kollektiv konnte dies für die TLA bei Liposuction noch nicht bewiesen werden. Damit sind Berechnungen sicherer Lidocain-Maximaldosen nicht möglich. Graphische Berechnungen, wie von Klein durchgeführt, sind bei solch kleinen Patienten-Kollektiven unbefriedigend.

Einfluß der Geschwindigkeit der TLA-Infiltration

Lidocain und Prilocain haben an sich kurze Halbwertszeiten. Wie im Kapitel "Pharmakologie" beschrieben, besitzen Lokalanästhetika, v. a. Prilocain außerdem eine extrahepatische Metabolisierung. Wenn z. B. 0.5 mg/kg Lidocain i. v. gespritzt werden, liegt die Aufnahme durch die Lunge bei 60 %. Steigert man die Dosis, fällt dieser Anteil jedoch ab (dose-dependent first pass lung uptake). Bei unbeabsichtigter intravenöser Applikation, bzw. bei besonders schneller Applikation großer Volumen von Lokalanästhetika, wie dies bei der TLA vorkommt, und damit einem raschen Anstieg der Plasmakonzentration, sinkt also die Aufnahme durch die Lunge, und damit ihre Metabolisierung. Je geringer die Infiltrationsgeschwindigkeit, desto geringer ist die systemische Aufnahme und damit die Toxizität [112](S.148) [136](S.177-186).

Im Gegensatz zur Verdünnung (Konzentration) eines Lokalanästhetikums, welche den maximalen Plasmaspiegel zeitlich hinauszögert und damit Messungen viele Stunden nach der TLA-Infiltration erfordert, schlägt sich der Effekt der Infusionsrate schon am Anfang, also innerhalb der ersten Minuten bis 2 Stunden nieder. Die meisten Messungen der Lidocain-Plasma-Konzentration lassen die Zeit während

bzw. unmittelbar nach der TLA-Infiltration aus. Bis jetzt sind hierzu 7 Arbeiten zu finden, welche den unmittelbaren Beginn der Absorption untersuchten und damit Aufschluß auf die Rolle der Infiltrationsgeschwindigkeit geben.

Piverals Untersuchungen mit Lidocainkonzentrationen von 0,5 - 1,0 % (n = 2) ergaben bereits potentiell toxische Spiegel innerhalb der ersten 15 Minuten nach TLA-Infiltration [121]. Innerhalb dieses Zeitraumes, während dessen Lidocain ungehindert systemisch durch die noch dilatierten Gefäße absorbiert werden kann, ist die bereits infundierte Lidocain-Menge limitierend. Durch den "dose-dependent first pass lung uptake" sind somit systemische Komplikationen nicht auszuschließen.

Lewis untersuchte alle 5 Minuten während der ersten 3 Stunden (n = 6) die Lokalanästhetikum-Plasma-Konzentrationen [90]. Obwohl die Lokalanästhetikum-Konzentration auf 0,25 % herabgesetzt war, traten Plasma-Peaks wieder bereits nach 15 - 30 Minuten auf. Die Lidocain-Dosis war mit 9,1 - 13,8 mg/kg relativ gering, und es entwickelten sich so auch entsprechend niedrige Plasmakonzentrationen (0,5 - 0,8 µg/ml).

Klein maß bei 20 mg/min einer TLA-Lösung mit 35mg/kg Lidocain lediglich Plasmaspiegel von 0,1 µg/ml innerhalb der ersten 15 Minuten [83].

Samdal untersuchte 4 Patienten mit Tumescenz-Lösungen von 0,1 % Lidocain (10,5 - 34,4 mg/kg) und Injektionsraten von 60 - 78 ml/min [134]. Auch hier wurden initial nur sehr geringe Plasma-Peaks (0,04 - 0,6 µg/ml) erreicht.

Die entscheidende Arbeit hat Butterwick veröffentlicht. Er senkte ebenfalls die Lidocain-Konzentration auf 0,1 oder gar auf 0,05 % ab, also typische TLA-Lidocain-Konzentrationen, setzte die Infusionsraten jedoch bis auf 200 mg/min. Es wurden lediglich Plasmawerte von unter 2,0 µg/ml (n = 18) gemessen [18]. Es lies sich keine signifikante Korrelation zwischen der Lidocain-Dosis oder Infusionsrate und dem Plasmaspiegel innerhalb der ersten 2 Stunden nachweisen. Dies ist wohl mit der Tatsache zu erklären, daß weder die Lidocain-Dosis (7,4 - 57,7 mg/kg), die Lidocain-Konzentration (0,05 bzw. 0,1 %) noch die Epinephrin-Menge (0,65 bzw. 0,75 mg/l TLA-Lösung) bei allen Patienten konstant gehalten wurde und sich zudem noch die Areale unterschieden, bei welchen die Liposuction durchgeführt wurde. Dabei ist die hier untersuchte Infiltrationsrate von 200 mg/min eine außerordentlich große, wenn man dies mit den sonst bei der TLA-Liposuction beschriebenen ca. 10 mg/min (Klein [79][75]) bzw. 25 - 35 mg/min (Ostad [115]) vergleicht. Butterwicks Bedenken, daß durch die schnelle Tumescenz-Infiltration zur suffizienten Analgesierung mehr

Sedativa bzw. eine stärkere Prämedikation appliziert werden müssen und dadurch der Patient schlechter über mögliche erste Anzeichen einer Lokalanästhetikum-Intoxikation berichten kann, wird durch die Arbeit von Hanke, Coleman, Lillis und Narins an 400 Patienten gestützt. Demnach bedarf eine schnellere TLA-Infusionsrate eine stärkere Prämedikation [60].

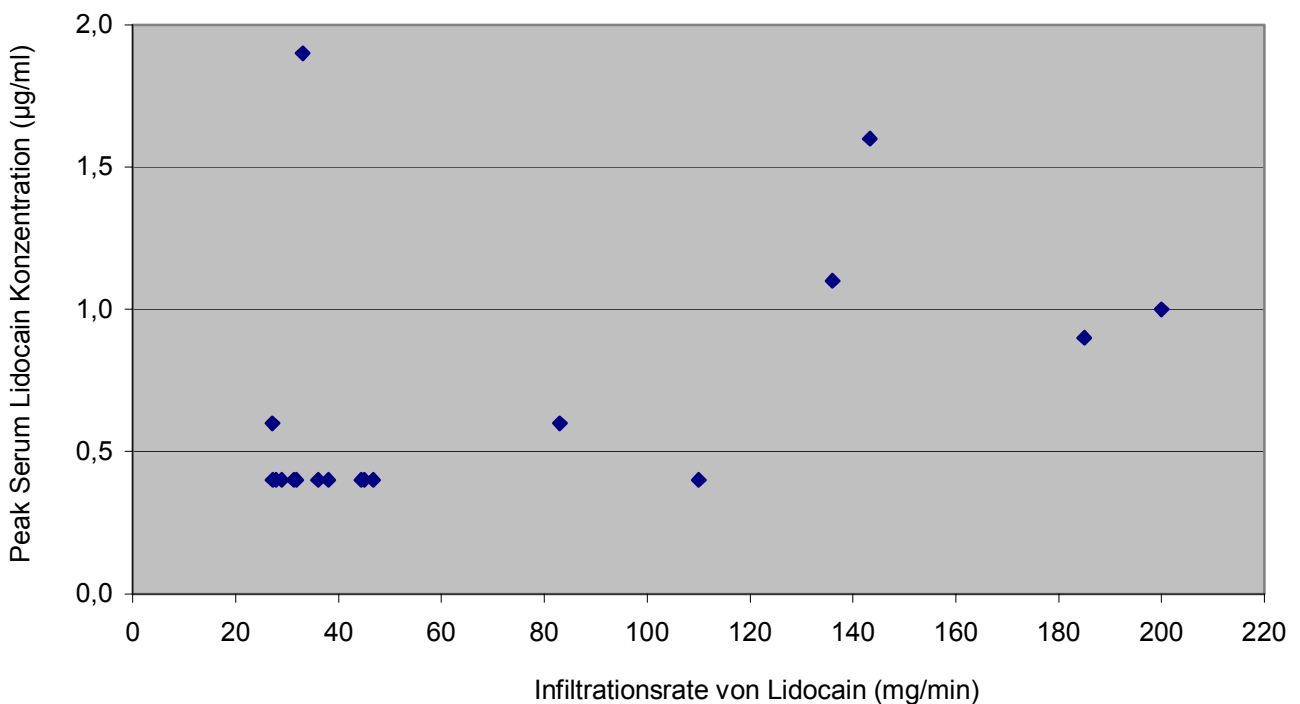


Abb. 25: Beziehung zwischen der Infiltrationsrate von Lidocain und der resultierenden Peak Serum Lidocain Konzentration nach Butterwick [18]. Es besteht keine signifikante Korrelation.

An 100 Patienten untersuchte Hunstad die "high-pressure/rapid infusion-technique" mit einem Infiltrationsdruck von 300 mmHg, bei der in weniger als 15 Minuten 4000 - 5000 ml TLA-Lösung (bei 0,05 % entspr. 2000 - 2500 mg Lidocain) appliziert wurden [67]. Dies entspricht einer Infiltrationsrate von ca. 130-160 mg/min. Die Lidocain-Dosen lagen bei 3,4 bis 35 mg/kg. Lidocain-Serum-Peaks lagen stets unter 1 µg/ml, genaue Angaben werden jedoch nicht gemacht. Der normalerweise leicht negative interstitielle Druck (-2 cmH₂O) stieg während der TLA-Instillation mit 300 mmHg auf 30 cmH₂O an. Wenn das subkutane Gewebe durch die TLA-Lösung an Volumen

zunimmt, werden sowohl Blutgefäße, als auch Nerven gedehnt. Dadurch kann Lidocain an den gestreckten Nerven und Epinephrin an den gedehnten exsanguinierten Gefäßen effektiver wirken.

Hunstad folgert daraus, daß die "rapid infusion technique" keine größeren Gefahren birgt. Es könnten in kürzester Zeit große Mengen an Lidocain appliziert werden (< 35 mg/kg), ohne daß sich größere Serum-Peaks als 1 µg/ml entwickeln [67].

Da zum einen weder die Lidocain-Gesamt mengen noch die Konzentrationen gleich waren (1 %, 0,5 %, 0,1 % und 0,05%), und sich auch die Epinephrin-Konzentration unterschieden (z. T. um den Faktor 10), kann man zusammenfassend keine definitive Aussage über die Rolle der Geschwindigkeiten der TLA-Infiltration ableiten. Bemerkenswert ist jedoch, daß selbst ungewöhnlich hohe Raten von 200 mg/min bei einer Lidocain-Dosis von 57,7 mg/kg im Einzelfall keine Intoxikation zur Folge hatten. Untersuchungen zu Prilocain liegen diesbezüglich nicht vor.

Einfluß der Liposuction nach TLA-Infiltration auf die Toxizität

Da in der Praxis wahrscheinlich nie eine TLA ohne anschließender Liposuction durchgeführt wird, ist diese Fragestellung eher zum Verständnis der Pharmakokinetik der TLA hilfreich. Es finden sich deutlich meßbare Lidocain-Konzentrationen im Aspirat, wodurch die Plasma-Konzentrationen signifikant sinken. Auch wenn die verschiedenen Autoren in diesem Punkt zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen kommen, so deuten die Daten doch eher darauf hin, daß die Sicherheit der TLA durch das Absaugen von Lidocain zwar erhöht wird, dies aber nur von einem untergeordneten Ausmaß.

Einfluß der Temperatur der TLA-Lösung

Aus praktischen Gründen wenden viele Autoren TLA-Lösungen mit Raumtemperatur an. Vor allem bei größeren Volumen wird die Lösung jedoch auf 35 - 40 °C angewärmt, um ein Auskühlen des Patienten zu verhindern. Außerdem würde bei zu niedrigen Temperaturen der TLA-Lösung durch Muskelzittern der

Sauerstoffverbrauch im Gewebe erhöht werden [67], was sich ungünstig auf den postoperativen Heilungsverlauf auswirken könnte. Des Weiteren konnte mit angewärmten Lösungen bei Tumescenz-Lokalanästhesien, Plexusblockaden und Periduralanästhesien eine beschleunigte Wirkung, und damit eine effektivere Analgesie nachgewiesen werden [74][139].

Wirkung der TLA auf die postoperative Analgesie

Ob und wann eine TLA-Liposuction durch eine supportive postoperative Analgesierung vervollständigt werden sollte, bleibt letztendlich eine individuell zu treffende Entscheidung. Da die Rückkehr der normalen Hautsensibilität nach TLA mit Lidocain-Mengen einer Klein-Lösung um 18 h [83], nach TLA mit Prilocain einer Mang-Lösung um 10,3 h (+/-2,1 h) [97] verzögert ist, sind Schmerzen nach der Operation selten ein Problem. Die Analgesierung ist meist suffizient.

Blut- und Flüssigkeits-Management

Blutverlust & Transfusionen

Bedeutete die Verwendung der "dry technique" bei Liposuction noch 20 - 40 % Blut im Aspirat [34][23], wodurch Bluttransfusionen die Regel waren, so verringerte die "wet technique" dies auf 15 - 30 % [35][52]. Erst nachdem sich die "echte" Tumescenz-Lokalanästhesie mit Klein'scher, Hunstad'scher bzw. deren unmittelbar modifizierten Lösungen durchgesetzt hatte, konnte auf Bluttransfusionen vollständig verzichtet werden. Der Blutgehalt im Aspirat liegt bei unter 1 % (Klein [82]: 7,0 ml Blut pro 1000 ml Gesamtaspirat). Obwohl Courtiss als einziger keinen verminderten Effekt von Epinephrin auf den Blutverlust bei Liposuction nachweisen konnte [24], halten doch die meisten Autoren an dieser Auffassung fest [79][80][23][133][46][63][89][105].

Systemische Volumenbelastung durch große TLA-Volumen-Infusionen (fluid replacement)

Es sind in der Literatur keine pharmakologischen Untersuchungen zur subkutanen Applikation von solch großen Mengen an Flüssigkeit (> 6 Liter) zu finden, wie dies in der TLA vorkommt. Die physiologische Kochsalzlösung enthält 154 meq/l sowohl an Natrium, als auch an Chlorid. Durch einen NaHCO_3 -Zusatz von 10 meq/l erhöht sich der Natriumgehalt auf 164 meq/l. Plasma enthält 142 meq/l Natrium [76]. Klinische Untersuchungen ergaben, daß mit und ohne anschließender Liposuction (> 1500 ml Supranatant), sich die spezifische Harndichte vermindert und der Harnfluß mindestens 70 ml/h beträgt [82]. Die großen Mengen an TLA-Flüssigkeit reichen also vollkommen aus, eventuelle Verluste durch die Liposuction, selbst bei Operationszeiten von bis zu 3 h, auszugleichen [83][135]. Die Patienten sind wohl hydriert, die intravenöse Flüssigkeitsgabe ist daher kontraindiziert [76]. Im Gegenteil: Bei besonders großen TLA-Volumina muß auf eine minimale intravenöse Flüssigkeitsgabe geachtet werden [108]. Werden dennoch größere Mengen intravenös in Verbindung mit einer TLA verabreicht, besteht ein erhöhtes Risiko eines pulmonalen Ödems [108][62][50]. Es sollte lediglich so viel Flüssigkeit gegeben werden, um den i. v. - Zugang für Notfälle durchgängig zu halten. Pitman verfährt beim Flüssigkeits-Management nach der 2:1-Regel: Die Summe aus subkutanem TLA-Volumen und intravenöser Infusion sollte doppelt so groß sein, wie das Volumen des Gesamtaspirates [119].

Durch schnelle Infiltration von physiologischer Kochsalzlösung, welche an sich kein HCO_3^- enthält, führt aufgrund des Chlorid-Überschusses zu einem kompensatorischen HCO_3^- - Einstrom in die Zellen und damit zu einer Azidose (sog. anion gap acidosis). Dies kann jedoch im gesunden Organismus schnell respiratorisch und renal kompensiert werden [76].

Als Alternative kommt Ringer-Laktat-Lösung zum Einsatz. Sie enthält 130 meq/l Natrium, 109 meq/l Chlorid, 29 meq/l Laktat, 4 meq/l Kalium und 2,7 meq/l Kalzium. Ein durchschnittlicher Erwachsener produziert 1200 - 1500 mmol Laktat am Tag, also ca. 50 - 60 mmol/h [159]. In der Leber werden ca. 60 % metabolisiert, die restlichen 40 % werden in den Nieren metabolisiert bzw. ausgeschieden. Da die Metabolisierung von Laktat in der Leber schneller vor sich geht, als über die Nieren

Natrium ausgeschieden werden kann, kann daraus ein Anionen-Defizit und so ein kompensatorischer Anstieg der HCO_3^- -Konzentration folgen. Obwohl dieses System große Reserven besitzt, können also große Mengen an Ringer-Lösung zu einer metabolischen Alkalose führen. Dies steigert das Risiko kardialer Arrhythmien [76]. Zusammenfassend kann allerdings festgestellt werden, daß der Unterschied zwischen physiologischer Kochsalzlösung und Ringer-Laktat für den chirurgischen Eingriff weniger entscheidend ist. Wichtig ist jedoch, zu große TLA-Volumina während einer Operation zu vermeiden. Sind dennoch große Mengen notwendig (z. B. bei Mega-Liposuctions), sollte genauestens abgewogen werden, ob die Operation nicht auf zwei Termine aufgeteilt werden sollte. Untersuchungen zu genauen Grenz-Volumina liegen nicht vor.

Lokale Komplikationen bei der TLA

Im Gegensatz zu den systemischen Komplikationen sind lokale Komplikationen bei TLA-Liposuction häufiger. Hierzu zählen v. a. persistierende Hyperästhesien, Serome, lokale Ödeme, Hypo-/Hyperpigmentationen, anhaltende Schmerzen, Hämatome und überschießende Narbenbildungen. Wundinfektionen bis hin zu nekrotisierenden Faszitiden kommen bei Operationen in TLA signifikant seltener vor.

Antibakterieller Effekt der TLA-Lösung

Fettabsaugungen unter TLA haben ein besonders niedriges Infektionsrisiko. Der bakteriozide Effekt von Lidocain ist wahrscheinlich der Grund für die niedrige Rate an Infektionen [153][104][150]. Andere Meinungen machen die Abwesenheit eines onkotischen Drucks in der TLA-Lösung, und damit ein Flüssigkeitseinstrom mit anschließender Lyse der Bakterien, für die niedrige Infektionsrate verantwortlich [77]. Dies wird durch den Zusatz von Natriumbicarbonat noch verstärkt [153]. Diese Behauptungen werden lediglich durch klinische Beobachtungen gestützt [29]. In vitro konnte kein Nachweis erbracht werden.

Infektionen

Schwere Infektionen, wie z. B. die von Gibbons [49] oder Barillo [6] (s. o.) beschriebene nekrotisierende Faszitis, sind extrem selten. Trotzdem muß auf diese Komplikation hingewiesen und frühest möglich mit einer Antibiose begonnen werden, da die beschriebenen Mortalitätsraten um die 34 % liegen.

Supportive Anästhesie

Allgemeines

Obwohl eine Tumescenz-Lokalanästhesie auch ohne jegliche Prämedikation durchgeführt werden kann, verabreichen fast alle Operateure meist anxiolytisch wirksame Medikamente (meist Benzodiazepine), um eine optimale Schmerzfreiheit und Beruhigung des Patienten zu erreichen. Je höher die TLA-Infiltrationsrate ist, desto stärker muß auch die Prämedikation gewählt werden [60]. Des Weiteren ist die Lokalisation des Operationsareals ausschlaggebend: Medialer und lateraler Oberschenkel, mediales Knie, periumbilikale Bauchdecke und Epigastrium sind besonders empfindlich. Auch hier sollte die Prämedikation entsprechend erhöht werden.

Erinnert man sich jedoch an die CYP3A4-Problematik (siehe unter Arzneimittelinteraktionen der Lokalanästhetika), so wird verständlich, daß eine stärkere Prämedikation, wie auch eine stärkere intraoperative Sedierung, den Abbau der einzelnen Medikamente (v. a. des Lokalanästhetikums) negativ beeinflussen kann. Bei allen beschriebenen systemischen Komplikationen waren umfangreiche Medikationen in teilweise hohen Dosen beteiligt.

Kombination der TLA mit sonstigen Formen der Anästhesie

Wie schon erwähnt, ermöglicht die TLA Eingriffe ohne Einsatz einer Sedierung oder gar einer Allgemeinanästhesie [60]. Die TLA wird jedoch, wie von einzelnen Zentren bevorzugt und v. a. bei ausgedehnten Eingriffen indiziert, mit einer supportiven Anästhesie kombiniert. Im Falle der Allgemeinanästhesie wird dann von "semitumescent technique" gesprochen [59]. Die beschriebenen Komplikationsraten sind hierbei wesentlich höher, viele Autoren behaupten sogar, Komplikationen bei Liposuction mit Todesfolge wären ausschließlich bei "semitumescent technique" aufgetreten [57][82][75][59]. Diese Annahmen sind nicht durch Daten belegt.

Auch die Kombination mit einer intravenösen Sedierung oder einer Spinalanästhesie wird angewendet [117][85]. Knize beschrieb z. B. den Einsatz von Chlorprocain zur Epiduralanästhesie bei TLA-Liposuction. Da es sich hierbei um ein Lokalanästhetikum vom Estertyp handelt, besteht zwischen Chlorprocain und Lidocain keine Gefahr einer Arzneimittelinteraktion. Die intravenöse Flüssigkeitsgabe von durchschnittlich 2430 ml (1300 - 5000 ml) Ringer-Laktat wurde zur Kompensation des vasodilatierenden Effekt der Sympatikusblockade durch die Epiduralanästhesie verabreicht und war damit, im Vergleich zu den sonst üblichen Verfahren, außerordentlich hoch. Dabei muß unbedingt darauf geachtet werden, das infundierte TLA-Gesamtvolumen zu verringern (Knize: vom normalerweise 3-fachen Volumen der zu entfernenden Fettmenge auf lediglich das 1,5-fache), um eine Hyperhydratation mit eventuell pulmonalen Ödemen zu vermeiden. Außerdem muß wie immer bei einer Epiduralanästhesie mit einer Testdosis begonnen werden, um Komplikationen einer versehentlichen intravasalen Applikation oder einer allergischen Reaktionen zu vermeiden.

Die Anzahl der damit behandelten Patienten (n = 85), bei welchen keine Komplikationen jeglicher Art auftraten, reicht für eine sichere Beurteilung dieser Variante nicht aus. Auch hierzu fehlen große kontrollierte Studien.

Die Gründe, warum manche Chirurgen bei Liposuctions in Allgemeinanästhesie überhaupt noch Lidocain der TLA-Lösung zusetzten, wenn auch in verminderter Menge, liegen auf der Hand: Die Allgemeinanästhesie kann durch den analgetischen Effekt der TLA niedriger dosiert werden, postoperativ ist auch nach der

Allgemeinanästhesie noch eine Analgesierung vorhanden und auch auf den antibakteriellen Effekt der TLA muß nicht verzichtet werden. Dabei wird die Lidocain-Dosis bei der "semitumescent technique" im Vergleich zur "tumescent-technique" häufig halbiert. Kontrollierte Studien, welche diese beiden Techniken gegenüberstellen, liegen nicht vor.

Obwohl von diesem Verfahren von den meisten Autoren abgeraten wird, werden nach wie vor viele TLA-Liposuctions mit einer Allgemeinanästhesie kombiniert: Von den allein in den USA 1996 durchgeführten 292.942 Liposuction (ein Zuwachs von 300% im Vergleich zu 1990!) waren 92 % in TLA und 50 % in Allgemeinanästhesie [111]. 1999 wurden bereits 599.430 Tumeszenz-Liposuction durchgeführt [122]. 1999 berichtet Coleman, daß 60 % aller Liposuctions nach wie vor in systemische Anästhesie und nur 40 % in reiner TLA durchgeführt werden [20].

Die meisten Autoren vertreten die Meinung, daß die Methode, hinsichtlich Risiko der Lidocain-Absorption und Toxizität, sich als sicher erweist und die Kombination mit einer Allgemeinanästhesie oder einer intravenösen Sedierung unnötig macht [57][83][82][92][75][80]. Bezüglich des analgetischen Effekts der Methode werden allerdings keine Aussagen vorgenommen. Nochmals sei hier die dringende Forderung nach vergleichenden (gegenüberstellenden) Studien gestellt, um diese Aussage zu untermauern.

Anästhesiologische Komplikationen bei der Liposuction

Noch vor Einführung der TLA wurde bei Liposuctions von zahlreichen Komplikationen berichtet, die auf Probleme im Rahmen der Allgemeinanästhesie zurückzuführen waren. Dies waren vorwiegend Komplikationen wie Herz-/Kreislauf-Stillstand, anaphylaktische Reaktionen, Hypotension sowie Atemstillstand. Die Inzidenz schwerer Komplikationsraten ist mit der reinen TLA drastisch reduziert worden. Die Recherchen von Klein [84] konnten nicht einen Todesfall in reiner TLA identifizieren, was auch die Literatursuche dieser Arbeit bis zum Sommer 2005 bestätigen kann.

SCHLUßFOLGERUNG

Diese Arbeit hat 60 Veröffentlichungen zum Thema Tumeszenz, 68 zu Liposuction und 32 zu Lipoplasty, Lipectomy, Liposculpture, Lipolyse, Lipocontouring, Fat Reduction, bzw. Fettabsaugung gefunden und in die Auswertung aufgenommen. Basierend auf den publizierten Studien, war es nicht möglich, die Sicherheit der TLA zu beurteilen. Vergleichende Studien mit standardisierten Verfahren oder Tiermodelle zur TLA gibt es nicht. TLA- Lösungen, Lokalanästhetikum-Gesamtmengen, Prämedikation und supportive Anästhesie, Patientenalter und Gewicht, sowie Ausmaß und Lokalisation der Liposuction waren in den einzelnen Studien uneinheitlich. Vereinzelt berichtete Komplikationen, welche eine systemische Lidocain-Intoxikation vermuten lassen könnten, werden durch Interaktionen mit anderen Pharmaka, v. a. Prämedikationen, erklärt. Auch hierzu gibt es keine Studien. Nahezu alle Studien wurden retrospektiv und an kleinen Patienten-Kollektiven durchgeführt. In Studien mit größeren Patientenkollektiven wurden die Daten lediglich über Fax, Telefon oder Briefverkehr gewonnen. Nur ein kleiner Bruchteil der Befragten gab Auskunft über Komplikationen.

Die Tumeszenz-Lokalanästhesie (TLA) wird bei verschiedenen operativen Eingriffen angewandt. Es wird der Eindruck vermittelt, die TLA gehöre heute zu den Routineverfahren. Bei der TLA-Liposuction werden die bisher üblichen Maximaldosen für Lidocain um ein Vielfaches überschritten. Die Richtlinien der American Society of Anesthesiologists (1989), der American Academy of Dermatology (1991), und der American Society of Dermatologic Surgery (1997) empfehlen die TLA-Liposuction lediglich bei gesunden Patienten [124][149][36][38], vor Komplikationen wird ausdrücklich gewarnt. Von einer Kombination mit einer Allgemeinanästhesie wird abgeraten, die Operationszeit sollte so kurz wie möglich, sowie das Operationsareal so klein wie möglich gehalten werden.

Die Diskussion um die Sicherheit der TLA wird in zahlreichen Publikationen geführt. Die Autoren kommen zu unterschiedlichen Interpretationen und ziehen ihre Schlüsse meist aus persönlichen Erfahrungen. Die Wirkung der TLA dauert möglicherweise länger als 24 Stunden an, die höchsten Plasmaspiegel der Lokalanästhetika werden nach 8 - 10 Stunden erreicht. Für das in Deutschland weit verbreitete Prilocain gibt es nahezu keine Daten. Die gefundenen zeitlichen Verläufe der Lokalanästhetikum-

Konzentrationen scheinen eine längere Überwachung der Patienten notwendig zu machen. Die ambulante Durchführung der TLA-Liposuction beeinträchtigt die Sicherheit dieses Verfahrens, da drohende Komplikationen nicht rechtzeitig erkannt werden.

Um die Sicherheit der TLA korrekt evaluieren zu können, müßten zuerst kontrollierte und randomisierte Studien, am besten auf Multi-Center-Basis, durchgeführt werden. Erst dann könnten verlässliche Richtlinien erstellt werden um das Tumescenz-Verfahren in der Liposuction mit hohen Lokalanästhetikumdosen mit der nötigen Sicherheit anzuwenden.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung: Weltweit ist Liposuction unter Tumescenz-Lokalanästhesie (TLA) eine der am häufigsten durchgeführten Operationen. Es werden zum Teil sehr große Volumina an TLA-Lösung mit insgesamt hohen Mengen an Lokalanästhetikum infundiert, in vielen Fällen unter Überschreitung der in den Anwendungshinweisen vorgegebenen Höchstdosen. Obwohl über das Verfahren und die Sicherheit der TLA bei Liposuction eine große Zahl an Publikationen vorliegt, stellt sich dennoch die Frage nach der Sicherheit der Tumescenz-Technik bei Liposuction. Ziel dieser Arbeit ist es, eine umfassende Literatursuche durchzuführen und auf Grund der vorliegenden Datenlage die Sicherheit der TLA zu evaluieren.

Methodik: Die systematische Literaturrecherche zum Thema "Tumescenz" wurde über PUBMED® (MEDLINE®), SCIENCE DIRECT® (incl. EMBASE®), ISI WEB OF SCIENCE® und COCHRANE-LIBRARY® durchgeführt. Dabei wurde nach Studien zur Durchführung und Sicherheit der TLA gesucht, welche ausreichend genau die angewandte Vorgehensweise beschreiben und somit einen Vergleich zulassen. Die Literatursuche wurde im Juni 2002 begonnen und bis zum Sommer 2005 aktualisiert.

Ergebnisse: Diese Arbeit hat 60 Veröffentlichungen zum Thema Tumescenz, 68 zu Liposuction und 32 zu Lipoplasty, Lipectomy, Liposculpture, Lipolyse, Lipocontouring, Fat Reduction, bzw. Fettabsaugung gefunden und in die Auswertung aufgenommen. Basierend auf den publizierten Studien, war es nicht möglich, die Sicherheit der TLA zu beurteilen, bzw. eine Metaanalyse zu erstellen. Vergleichende Studien mit standardisierten Verfahren oder Tiermodelle zur TLA gibt es nicht. TLA-Lösungen, Lokalanästhetikum-Gesamtmengen, Prämedikation und supportive Anästhesie, Patientenalter und Gewicht, sowie Ausmaß und Lokalisation der Liposuction waren in den einzelnen Studien uneinheitlich. Die Wirkung der TLA hält möglicherweise länger als 24 Stunden an, maximale Plasmaspiegel werden erst nach 8 bis 10 Stunden erreicht. Vereinzelt berichtete Komplikationen, welche eine systemische Lidocain-Intoxikation vermuten lassen könnten, werden durch Interaktionen mit anderen Pharmaka, v. a. Benzodiazepine und Antidepressiva, erklärt. Auch hierzu gibt es keine kontrollierten Studien. Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven verwerteten lediglich retrospektive Daten. Auskünfte über Komplikationen gab nur ein

kleiner Bruchteil der Befragten. Für das in Deutschland zur TLA häufig verwendete Prilocain gibt es keine ausreichenden Daten.

Schlußfolgerung: Bei der TLA-Liposuction werden die vorgegebenen Maximaldosen für Lidocain um ein Vielfaches überschritten. Die Diskussion um die Sicherheit der TLA wird in zahlreichen Publikationen geführt. Die Autoren kommen zu unterschiedlichen Interpretationen. Die gefundenen zeitlichen Verläufe der Lokalanästhetikum-Konzentrationen scheinen eine längere Überwachung der Patienten notwendig zu machen. Die ambulante Durchführung der TLA-Liposuction beeinträchtigt die Sicherheit dieses Verfahrens, da drohende Komplikationen nicht rechtzeitig erkannt werden.

Zur korrekten Evaluierung der Sicherheit der TLA, müßten kontrollierte, randomisierte Studien durchgeführt werden. Erst dann könnten verlässliche Richtlinien erstellt werden und das Tumeszenz-Verfahren bei Liposuction als sicher angesehen werden.

ANHANG

Literaturverzeichnis

1. Akerman, B., Astrom, A., Ross, S., Telc, A. Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta Pharmacol Toxicol* 24 (1966) 389 - 403
2. Ali Eed, M.D. Mega-Liposuction: Analysis of 1520 Patients. *Aesth Plast Surg* 23 (1990) 16 - 22
3. Asken, S. "Liposuction surgery and autologous fat transplantation" Appleton & Lang, East Norwalk, CT, 1988, 63
4. Astra GmbH. Xylonest 1%. Gebrauchsinformation. Wedel, 1997
5. Bachmann, M.B., Biscopig, J., Sinning, E., Hempelmann, G. Protein binding of prilocaine in human plasma: Influence of concentration, pH and temperature. *Acta Anaesthesiol Scand* 34 (1990) 311 - 314
6. Barillo, D.J., Cancio, L.C., Kim, S.H., Shirani, K.Z., Goodwin, C.W. Fatal and near fatal complications of liposuction. *South Med J* 91 (1998) 487 - 492
7. Benowitz, N.L., Meister, W. Clinical pharmacokinetics of lignocaine. *Clin Pharmacokinet* 3 (1978) 177 - 201
8. Binnion, P.F. Relation between plasma lignocaine levels and induced haemodynamic changes. *Br Med J* 3 (1969) 390 - 392
9. Blair, M.R. Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 47 (1975) 247 - 252
10. Boakers, A.J., Laurence, D.R., Lovel, K.W. Adverse reactions to local anesthetic/vasoconstrictor preparations. *Br Dent J* 133 (1972) 137 - 140
11. Boezaart, A.P., Clinton, C.W., Braun, S., Oettle, C., Lee, N.P. Fulminant adult respiratory distress syndrome after suction lipectomy: a case report. *S Afr Med J* 78 (1990) 693 - 695
12. Boyes, R.N. A review of the metabolism of amide local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 47 (1975) 225 - 230
13. Braun, H. "Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung" Barth, Leipzig, 1905

14. Braunstein, M.C. Anesthesia. In "Lipoplasty. The Theory and Practice of Blunt Suction Lipectomy ", Hetter G.P. (Hrsg.), Little, Brown, Boston, 1990, 2. Auflage, 133 - 142
15. Bruner, J.G., "ASPRS Task Force on Lipoplasty, 1997 Survey Summary Report", Arlington Heights, American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, 1998
16. Burk, R.W. Large doses of lidocaine, epinephrine and fluids in abdominal liposuction. Oper Techn Plast Surg 3 (1996) 35 - 47
17. Burk, R.W., Guzman-Stein, G., Vasconez, L.O. Lidocaine and epinephrine levels in tumescent technique liposuction. Plast Reconstr Surg 97 (1996) 1379 - 1384
18. Butterwick, K.J., Goldman, M.P., Sriprachya-Anunt, S. Lidocaine levels during the first two hours of infiltration of dilute anesthetic solution for tumescent liposuction: rapid versus slow delivery. Dermatol Surg 25 (1999) 681 - 685
19. Christoph, R.A., Buchanan, L., Begalla, K., Schwartz, S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. Ann Emerg Med 17 (1988) 117 - 120
20. Coleman, W.P., Hanke, C.W., Lillis, P., Bernstein, G., Narins, R. Does the location of the surgery or the speciality affect malpractice claims in liposuction? Dermatol Surg 25 (1999) 343 - 347
21. Coleman, W.P., Glogau, R.G., Klein, J.A. Guidelines of care for liposuction. J Am Acad Dermatol 45 (2001) 438 - 447
22. Conrad, K.A., Byers, J.M., Finley, P.R., Burnham, L. Lidocaine elimination: Effects of metoprolol and of propranolol. Clin Pharmacol Ther 33 (1983) 133 - 138
23. Courtiss, E.H., Choucair, R.J., Donelan, M.B. Large-volume suction lipectomy: an analysis of 108 patients. Plast Reconstr. Surg 89 (1992) 1068 - 1082
24. Courtiss, E.H., Kanter, M.A., Kanter, W.R. The effect of epinephrine on blood loss during suction lipectomy. Plast Reconstr Surg 88 (1991) 801 - 803
25. Covino, B.G. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. In: "Neural Blockade", Cousins M.J., Bridenbough P.O., Lippincott, Philadelphia, 1988
26. Covino, B.G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of local anesthetics. Ann Chir Gynaecol 73 (1984) 118 - 122

27. Covino, B.G. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 58 (1986) 701 - 716
28. Covino, B.G., Vassallo, H.G. "Local anaesthetics, mechanism of action and clinical use", Grune and Stratton, New York, 1976
29. Craig, S.B., Concannon, M.J., McDonald, G.A., Puckett, C.L. The antibacterial effects of tumescent liposuction fluid. *Plast Reconstr Surg* 103 (1999) 666 - 670
30. De Jong, R.H. "Local Anesthetics" Mosby-Year Book inc., St Louis, MO, 1994
31. De Jong, R.H. Mega-dose lidocaine dangers seen in tumescent liposuction. *APSF Newsletter* 14 (1999) 25 - 36
32. De Jong, R.H., Grazer, F.M. Titanic tumescent anesthesia. *Dermatol Surg* 24 (1998) 689 - 691
33. DiFazio, C.A., Carron, H., Grosslight, K.R., Moscicki, J.C., Bolding, W.R., Johns, R.A. Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for epidural anesthesia. *Anesth Analg* 65 (1986) 760 - 764
34. Dillerud, E. Suction lipoplasty: A report on complications, undesired results, and patient satisfaction based on 3511 procedures. *Plast Reconstr Surg* 88 (1991) 239 - 249
35. Dolsky, R.L. Blood loss during liposuction. *Dermatol Clin* 8 (1990) 463 - 468
36. Drake, L.A., Culley, R.I., Cornelison, R.L. Guidelines of care for liposuction. *J Am Acad Dermatol* 24 (1991) 489 - 494
37. Editorial: Vasoconstrictor agents in local anesthetic preparations. *Lancet* 2 (1972) 584
38. Eichhorn, J.H. Prevention of intraoperative anesthesia accidents and related severe injury through safety monitoring. *Anesthesiology* 70 (1989) 572 - 577
39. Einhorn, A. Novocain. *Dtsch med Wschr* 31 (1904) 1668 - 1681
40. Eisenach, J.C., Gice, S.C., Dewan, D.M. Epinephrine enhances analgesia produced by epidural bupivacaine during labor. *Anesth Analg* 66 (1987) 447 - 451
41. Eisleb, O. Über ein neues Lokalanaesthetikum der Novocainreihe (Pantocain). *Arch Exper Pathol Pharmacol* 160 (1931) 53 - 59
42. Feely, J., Wilkinson, G.R., McAlister, C.B., Wood, J.J. Increased toxicity and reduction clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Int Med* 96 (1982) 592 - 594
43. Fischer, A., Fischer, G.M. Revisited Technique for cellulitis fat reduction in riding breeches deformity. *Bull Int Acad Cosmetic Surg* 2 (1977) 40 - 53

44. Flockhart, A. Homepage der Indiana University, Department of Medicine: Cytochrome P450 Drug Interaction Table; <http://medicine.iupui.edu/flockhart/default.htm>; vom 27.08.2002
45. Fournier, P.F. Reduction syringe lipocontouring. *Dermatol Clin* 8 (1990) 539 - 551
46. Fournier, P.F., Eed, M., Fikioris, A., Ioannidis, G. La liposculpture dans l'obésité. *Rev Chir Esthet Lang Franc* 17 (1992) 43 - 51
47. Gargan, T.J., Courtiss, E.H. The risk of suction lipectomy. Their prevention and treatment. *Clin Plast Surg* 1 (1984) 457 - 463
48. Gasparotti, M. Superficial liposuction. A new application on the technique for aged and flaccid skin. *Aesth Plast Surg* 16 (1992) 141 - 153
49. Gibbons, M.D., Lim, R.B., Carter, P.L. Necrotizing fasciitis after tumescent liposuction. *Am Surg* 64 (1998) 458 - 460
50. Gilliland, M.D., Coates, N. Tumescent liposuction complicated by pulmonary edema. *Plast Reconstr Surg* 99 (1997) 215 - 219
51. Ginsberg, M., Gresham, L., Vermeulen, C., Serra, M., Roujeau, J.C., Talmor, M., Barie, P.S., Klein, J.A., Rigel, D.S., Wheeland, R.G., Schnur, P., Penn, J., Fodor, P.B., Rao, R.B., Ely, S.F., Hoffman, R.S. Deaths related to liposuction. *N Engl J Med* 341 (1999) discussion 1001 - 1003
52. Goodpasture, J.C., Burkis, J. Quantitative analysis of blood and fat in suction lipectomy aspirates. *Plast Reconstr Surg* 78 (1986) 765 - 772
53. Graham, C.F., Turner, W.M., Johns, J.K. Lidocaine propranolol interactions. *N Engl J Med* 304 (1981) 1301
54. Grazer, F.M., De Jong, R.H. Fatal outcomes from liposuction: Census survey of cosmetic surgeons. *Plast Reconstr Surg* 105 (2000) 436 - 446
55. Grazer, F.M., Goldwyn, R.M. Abdominoplasty assessed by survey, with emphasis on complications. *Plast Reconstr Surg* 59 (1977) 513 - 517
56. Gumucio, C.A., Bennie, J.B., Fernandoa, B. Plasma lidocaine levels during augmentation mammoplasty and suction-assisted lipectomy. *Plast Reconstr Surg* 84 (1989) 624 - 627
57. Hanke, C.W., Bernstein, G., Bullock, S. Safety of tumescent liposuction in 15,336 patients. *Dermatol Surg* 21 (1995) 459 - 426

58. Hanke, C.W., Bullock, S., Bernstein, G. Current status of tumescent liposuction in the United States. National Survey Results. *Dermatol Surg* 22 (1996) 595 - 598, comment: *Dermatol Surg* 23 (1997) 401 - 402
59. Hanke, C.W., Coleman, W.P. Morbidity and mortality related to liposuction. Questions and answers. *Dermatol Clin* 17 (1999) 899 - 902
60. Hanke, C.W., Coleman, W.P., Lillis, P.J. Infusion rates and levels of premedication in tumescent liposuction. *Dermatol Surg* 23 (1997) 1131 - 1134
61. Hetter, G.P. Blood and fluid replacement for lipoplasty procedures. *Clin Plast Surg* 16 (1989) 245 - 248
62. Hetter, G.P. Blood and fluid replacement. In "Lipoplasty: The Theory and Practice of Blunt Suction Lipectomy", Hetter G.P., Little, Brown, Boston, 1990, 2. Auflage, 119 - 195
63. Hetter, G.P. The effect of low-dose epinephrine on hematocrit drop following lipolysis. *Aesth Plast Surg* 8 (1984) 19 - 21
64. Hille, B. Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. *Nature* 210 (1966) 1220 - 1222
65. Hondrum, S.O., Ezell, J.H. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. *Anesth Prog* 43 (1996) 85 - 91
66. Housman, T.S., Lawrence, N. The safety of liposuction: results of a national survey. *Dermatol Surg* 28 (2002) 971 - 978
67. Hunstad, J.P. Tumescent and syringe liposuction: a logical partnership. *Aesth Plast Surg* 19 (1995) 321 - 333
68. Illouz, Y.G. "Communication à la Société Française de Chirurgie Esthétique" Juin, 1979
69. Illouz, Y.G. Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. *Plast Reconstr Surg* 72 (1983) 591 - 612
70. Illouz, Y.G. Study of subcutaneous fat. *Aesth Plast Surg* 14 (1990) 165 - 179
71. Illouz, Y.G. Une nouvelle technique pour les lipodystrophies localisé. *Rev Chir Esthet* 4 (1980) 19 - 27
72. Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., Gavaghan, D.J., McQuay, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17 (1996) 1 - 12

73. Johns, R.A., DiFazio, C.A., Longnecker, D.E. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose dependent manner. *Anesthesiology* 62 (1985) 141 - 144
74. Kaplan, B., Moy, R.L. Comparison of room temperature and warmed local anesthesia solution for tumescent liposuction. *Dermatol Surg* 22 (1996) 707 - 709
75. Klein, J.A. Anesthesia for liposuction in dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 14 (1988) 1124 - 1132
76. Klein, J.A. Anesthetic formulation of tumescent solutions. *Dermatol Clin* 17 (1999) 751 - 759
77. Klein, J.A. Antibacterial effects of tumescent lidocaine. *Plast Reconstr Surg* 104 (1999) 1934 - 1935
78. Klein, J.A. Intravenous fluids and bupivacaine are contraindicated in tumescent liposuction. *Plast Reconstr Surg* 102 (1998) 2516 - 2517
79. Klein, J.A. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 4 (1987) 263 - 267
80. Klein, J.A. The tumescent technique. Anesthesia and modified liposuction techniques. *Dermatol Clin* 8 (1990) 425 - 437
81. Klein, J.A. Tumescent technique chronicles. Local anesthesia, liposuction, and beyond. *Dermatol Surg* 21 (1995) 449 - 457
82. Klein, J.A. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 92 (1993) 1085 - 1098
83. Klein, J.A. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for Liposuction. *Dermatol Surg* 16 (1990) 248 - 263
84. Klein, J.A., Kassarijadian, N. Lidocaine toxicity with tumescent liposuction. A case report of probable drug interactions. *Dermatol Surg* 23 (1997) 1169 - 1174
85. Knize, D.M., Fishell, R. Use of preoperative subcutaneous "wetting solution" and epidural block anesthesia for liposuction in the office-based surgical suite. *Plast Reconstr Surg* 100 (1997) 1867 - 1874
86. Knoll-Köhler, E. Pharmakologie lokalanästhetischer Substanzen / Pharmakologie vasokonstriktorischer Zusätze. In "Sicherheit bei der Lokalanästhesie" *Phillip Journal* 5 (1988) 33 - 89
87. Kuntz, S. "Liposuktion in Tumeszenzanästhesie mit Prilocain: Klinische und pharmakokinetische Untersuchung" Dissertation, Technische Universität München, 1999

88. Lewis, C.M. Comparison of the syringe and pump aspiration methods of lipoplasty. *Aesth Plast Surg* 15 (1991) 203 - 208
89. Lewis, C.M. Effect of epinephrine on blood loss during liposuction (letter). *Plast Reconstr Surg* 90 (1992) 136 - 138
90. Lewis, C.M., Hepper, T. The use of high-dose lidocaine in wetting solutions for lipoplasty. *Ann Plast Surg* 22 (1989) 307 - 309
91. Li, A.P., Rasmussen, A., Xu, L., Kaminski, D.L. Rifampicin induction of lidocaine metabolism in cultured human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 274 (1995) 673 - 677
92. Lillis, P.J. Liposuction surgery under local anesthesia. Limited blood loss and minimal lidocaine absorption. *J Dermatol Surg Oncol* 14 (1988) 1145 - 1148
93. Lipfert, P. Pharmakologie von Lokalanästhetika. In: "Anästhesiologie", Doenicke, A., Kettler, D., List, W.F., Radke, J., Tarnow, J. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1995, 7. Auflage, 232 - 272
94. Lockwood, T. Lower body lift with superficial fascia system suspension. *Plast Reconstr Surg* 92 (1993) 1112 - 1122
95. Lofgren, N. "Studies on local anaesthetics: xylocaine, a new synthetic drug" Hoeggstroem, Stockholm, 1948
96. Lofgren, N., Lundquist, B. Studies on local anaesthetics. *Svenska Kem Tidskr* 58 (1948), 206 - 229
97. Mang, W.L., Materak, J., Kuntz, S., Sawatzki, K., Arnold, W. Liposuktion in Tumescenzlokalanästhesie - Grenzen der Prilocaindosierung. *Z Hautkr* 74 (1999) 157 - 161
98. Marathe, P.H., Shen, D.D., Artru, A.A., Bowdle, T.A. Effect of serum protein binding on the entry of lidocaine into brain and cerebrospinal fluid in dogs. *Anesthesiology* 75 (1991) 804 - 812
99. Martin, R., Lamarche, Y., Tetreault, L. Comparison of the clinical effectiveness of lidocaine hydrocarbonate and lidocaine hydrochloride with and without epinephrine in epidural anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 28 (1981) 217 - 223
100. Matarasso, A. Abdominoplasty: A system of classification and treatment for combined abdominoplasty and suction-assisted lipectomy. *Aesth Plast Surg* 15 (1991) 111 - 121
101. Mather, L.E., Cousins, M.J. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 18 (1979) 185 - 205

102. McKay, N., Morris, R., Mushlin, P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinephrine. *Anesth Analg* 66 (1987) 572 - 574
103. Milamed, D.R., Hedley-Whyte, J. Contributions of the surgical sciences to a reduction of the mortality rate in the United states for the period 1968 to 1988. *Ann Surg* 219 (1994) 94 - 102
104. Miller, M.A., Shelley W.B. Antibacterial properties of lidocaine on bacteria isolated from dermal lesions. *Arch Dermatol* 121 (1985) 1157 - 1159
105. Mladick, R.S., Morris, R.L. Sixteen months' experience with the Illouz technique of lipolysis. *Ann Plast Surg* 116 (1986) 220 - 234
106. Moher, D., Cook, D.J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D.F. For the QUORUM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet* 354 (1998) 1896 - 1900
107. Moir, D.D., Slater, P.J., Thorburn, J., McLaren, R., Moodie, J. Extradural analgesia in obstetrics: a controlled trial of carbonated lignocaine and bupivacaine hydrochloride with or without adrenaline. *Br J Anaesth* 48 (1976) 129 - 135
108. Moncriet, H.A. Grafting-Burns, A team approach. In "Grafting-Burns, A team approach", Moncriet H.A., Pruitt B.A. (Hrsg.), Saunders, Philadelphia, W.B., 1979, 277 - 278
109. Munson, E.S., Tucker, W.K. Doses of epinephrine causing arrhythmia during enflurane, methoxyflurane and halothane anesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J* 22 (1975) 495 - 501
110. Nation, R.L., Triggs, E.J., Selig, M. Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol* 4 (1977) 439 - 448
111. National cosmetic surgery statistics 1996. Chicago: American Academy of Cosmetic Surgery, 1997, 1 - 8
112. Niesel, H.C. "Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, regionale Schmerztherapie" Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994
113. Ochs, H.R., Carstens, G., Greenblatt, D.J. Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. *N Engl J Med* 303 (1989) 373 - 377

114. Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Abernethy, D.R., Arendt, R.M., Gerloff, J., Eichelkraut, W., Hahn, N. Cerebrospinal fluid uptake and peripheral distribution of centrally acting drugs: relation to lipid solubility. *J Pharm Pharmacol* 37 (1985) 428 - 431
115. Ostad, A., Kageyana, N., Moy, R.L. Tumescence anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. *Dermatol Surg* 22 (1996) 921 - 927
116. Parkinson, A. Biotransformation of xenobiotics. In: "Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons", Klaassen, C.D., McGraw-Hill, New York, 1996, 5. Auflage, 113 - 186
117. Perén, P.A., Gómez, J.B., Guerrero-Santos, J. Total Corporal Contouring with Megaliposuction (120 Consecutive Cases). *Aesth Plast Surg* 23 (1999) 93 - 100
118. Physicians' Desk Reference 1992, 46th Ed. Montvale, N.J.: Medical Economics Data, 1992, 637 - 639
119. Pitman, G.H., Aker, J.S., Tripp, Z.D. Tumescence liposuction: A surgeon's perspective. *Clin Plast Surg* 23 (1996) 633 - 645
120. Pitman, G.H., Teimourian, B. Suction lipectomy: complications and results by survey. *Plast Reconstr Surg* 76 (1985) 65 - 72
121. Pivaler, K. Systemic lidocaine absorption during liposuction. *Plast Reconstr Surg* 80 (1987) 643
122. Platt, M.S., Kohler, L.J., Ruiz, R., Cohle, S.D., Ravichandran, P. Deaths associated with liposuction: case reports and review of the literature. *J Forensic Sci* 1 (2002) 205 - 207
123. Pröbstle, T.M., Pöpcke, U., Weisel, G., Gass, S., Weber, L. High ligation and stripping of the long saphenous vein using the tumescence technique for Local anesthesia. *Dermatol Surg* 24 (1998) 149 - 153
124. Rao, R.B., Ely, S.F., Hoffman, R.S. Deaths related to liposuction. *N Engl J Med* 340 (1999) 1471 - 1475
125. Raymond, S.A., Steffensen, S.C., Gugino, L.D., Strichartz, G.R. The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesth Analg* 68 (1989) 563 - 570
126. Reclus, P. "L'anaesthésie localisée par le cocaine" Masson Paris, 1895
127. Replogle, S.L. Experience with the tumescence technique in lipoplasty. *Aesth Plast Surg* 17 (1993) 205 - 209

128. Ritchie, J.M., Greene, N.M. General pharmacology of local anesthetics. In: "The pharmacological basis of therapeutics", Gilman, A.G., Goodman, L.S., Macmillan, New York, 1985, 7. Auflage
129. Ritchie, J.M., Ritchie, B., Greengard, P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150 (1965) 152 - 159
130. Ritchie, J.M., Ritchie, B., Greengard, P. The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 150 (1965) 160 - 164
131. Roots, I., Vorstand des Instituts für Pharmakologie an der Charité, Humboldt Universität Berlin, Persönliche Mitteilung vom 28.08.2002
132. Rubin, J.P., Bierman, C., Rosow, C.E., Arthur, G.R., Chang, Y., Courtiss, E.H., May, J.W.Jr. The tumescent technique: the effect of high tissue pressure and dilute epinephrine on absorption of lidocaine. *Plast Reconstr Surg* 103 (1999) 990 - 996
133. Samdal, F., Amland, P.F., Bugge, J.F. Blood loss during liposuction using the tumescent technique. *Aesth Plast Surg* 18 (1994) 157 - 160
134. Samdal, F., Amland, P.F., Bugge, J.F. Plasma lidocaine levels during suction-assisted lipectomy using large dosis of dilute lidocaine and epinephrine. *Plast Reconstr Surg* 93 (1994) 1217 - 1223
135. Sattler, G., Rapprich, S., Hagedorn, M. Tumeszenz-Lokalanästhesie. Untersuchung zur Pharmakokinetik von Prilocain. *Z Hautkr* 72 (1997) 522 - 525
136. Schaer, H. Lokalanästhetika. In: "Pharmakologie für Anästhesisten und Intensivmediziner", Schaer, H., Huber Verlag, Bern, 1982
137. Schleich, C.L. Die Infiltrationsanästhesie (lokale Anästhesie) und ihr Verhältnis zur allgemeinen Narkose (Inhalationsanästhesie). *Verh dtsch Ges Chir* 1 (1892) 121 - 134
138. Scott, D.B., Jebson, P.J.R., Braid, D.P. Factors affecting plasma levels of lignocaine and prilocaine. *BrJ Anaesthesia* 44 (1972) 1040 - 1049
139. Shiffman, M. Evaluation of solution temperature for local tumescent anesthesia, letter to the editor. *Dermatol Surg* 23 (1997) 309
140. Sommer, B., Sattler, G. Tumeszenzlokalanästhesie -Weiterentwicklung der Lokalanästhesieverfahren für die operative Dermatologie. *Hautarzt* 49 (1998) 351 - 360

141. Sommer, B., Sattler, G., Hanke, C.W. Praktische Anwendung. In "Tumeszenz-Lokalanästhesie", Sommer B., Sattler G., Hanke C.W., Springer Verlag, Berlin - New York (1999)
142. Stewart, J.H., Chinn, S.E., Cole, G.W., Klein, J.A. Neutralized lidocaine with epinephrine for local anesthesia--II. J Dermatol Surg Oncol 16 (1990) 842 - 845
143. Stewart, J.H., Cole, G.W., Klein, J.A. Neutralized lidocaine with epinephrine for local anesthesia. J Dermatol Surg Oncol 15 (1989) 1081 - 1083
144. Strichartz, G.R. Local anesthetics. In "Handbook of Experimental Pharmacology", Vol. 81, Springer Verlag, Berlin, 1987
145. Strong, J.M., Mayfield, D.E., Atkinson, A.J., Burris, B.C., Raymon, F., Webster, L.T. Pharmacological activity, metabolism and pharmacokinetics of glycinexylidide. Clin Pharmacol Ther 17 (1975) 184 - 194
146. Strong, J.M., Parker, M., Atkinson, A.J. Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. Clin Pharmacol Ther 14 (1973) 67 - 72
147. Strunin, L. Local anaesthetics. In: "Meyler's side effects of drugs", Dukes, R., 1975, 265 - 261
148. Teimourian, B., Rogers, W.B. A national survey of complications associated with suction lipectomy: A comparative study. Plast Reconstr Surg 84 (1989) 628 - 631
149. The American Society for Dermatologic Surgery "Guiding Principles for Liposuction" Dermatol Surg 23 (1997) 1127 - 1129
150. Thompson, K.D., Welykyj, S., Massa, M.C. Antibacterial activity of lidocaine in combination with a bicarbonate buffer. J Dermatol Surg Oncol 19 (1993) 216 - 271
151. Toledo, L. Mammoplastia using liposuction and the periareolar incision. Aesth Plast Surg 13 (1989) 9 - 13
152. Toledo, L.S. Syringe liposculpture: A two-year experience. Aesth Plast Surg 15 (1991) 321 - 326
153. Tryba, M. Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika - klinische Bedeutung. In: "Regionalanästhesie: operativer Bereich; Geburtshilfe; Schmerztherapie" Tryba M., G. Fischer Verlag Stuttgart-New York, 1989, 3. Auflage, 7 - 29

154. Tucker, G.T. Local anaesthetic drugs - mode of action and pharmacokinetics.
In: "Anaesthesia", Nimmo, W.S., Smith, G., Blackwell, Oxford, 1990, 983 - 1010
155. Tucker, G.T., Boas, R.A. Pharmacokinetic aspects of intravenous regional anesthesia. *Anesthesiology* 34 (1971) 538 - 549
156. Tucker, G.T., Mather, L.E. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 4 (1979) 241 - 278
157. Ueda, W., Hirakawa, M., Mori, K. Acceleration of epinephrine absorption by lidocaine. *Anesthesiology* 63 (1985) 717 - 720
158. Vogt, P.A. Abdominal lipoplasty technique. *Clin Plast Surg* 16 (1989) 279 - 288
159. Woerlee, G.M. "Common perioperative problems and the anaesthetist" Kluwer Academic Press, Dordrecht, Boston, London, 1988, 485 - 490
160. Wrightson, S.A., Stevens, J.C. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 22 (1992) 1 - 21
161. Zhao, Y., Song, Y., Xue, F. A pharmacokinetic study of lidocaine in patients undergoing liposuction with tumescent technique. *Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi, Chinese Journal of Plastic Surgery and Burns (Beijing)* 13 (1997) 63 - 65

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Revisionsraten bei der TLA-Liposuction nach Hunstad [67].
- Abb. 2: Einheitliches Bauprinzip der Lokalanästhetika (modifiziert nach Loefgren [96]).
- Abb. 3: Lidocain (2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)-acetamid)
- Abb. 4: Prilocain (N-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino)-propanamid)
- Abb. 5: Verteilung und Ausscheidung von Lokalanästhetika im 2-Kompartiment Modell (modifiziert nach Scott et al. [138]).
- Abb. 6: Metabolisierung von Lidocain (modifiziert nach Arthur [144](S.170)).
- Abb. 7: Metabolisierung von Prilocain (modifiziert nach Arthur [144](S.171)).
- Abb. 8: o-Toluidin
- Abb. 9: 3D-Modell des Cytochrom P450 mit zentralem Eisen-(II)-Porphyrin-Komplex (erstellt aus Daten der *Molecular Modeling Data Base [MMDB]* des National Center of Biotechnology Information [NCBI] mit der Software *Cn3D 4.0*):
- Abb. 10: Epinephrin (4-[1-Hydroxy-2-(methylamino)-ethyl]-benzen-1,2-diol)
- Abb. 11: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Ostad [115]. Es besteht keine signifikante Korrelation ($r = 0,54$).
- Abb. 12: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Samdal [134]. Es besteht keine signifikante Korrelation.
- Abb. 13: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Dosis und der Peak Serum-Konzentrationen nach Butterwick [18]. Die TLA-Lösung enthielt 0,05 bzw. 0,1 % Lidocain und 0,75 bzw. 0,65 mg/L Epinephrin (entspricht 1:1.333.333 bzw. 1:1.538.462). Es besteht keine signifikante Korrelation.
- Abb. 14: Beziehung zwischen der Lidocain-Dosis (mg/kg) und der Serum Lidocain Konzentration ($\mu\text{g/ml}$) 12 Stunden nach TLA-Infiltration (0,05 % Lidocain mit Epinephrin 1:1.000.000) in subkutanes Fettgewebe in 32 Patienten nach Pitman [119]. Mit Liposuction wurde bei allen Patienten 10 - 20 Minuten nach der Injektion begonnen. Mit der linear regression

Methode (diagonale Linie) kann bei einer Lidocain-Dosis von 50 mg/kg eine 12-Stunden Serum Lidocain Konzentration von 2,8 µg/ml erwartet werden (95 % - Konfidenzintervall; 0,91 µg/ml Standard-Abweichung).

- Abb. 15: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Gesamtmenge und der Peak Serum-Konzentrationen nach Ostad [115]. Mit der least-squares regression Methode wurde eine lineare Beziehung dargestellt ($r = 0,74$; $P < 0,001$).
- Abb. 16: Beziehung zwischen infundierter Lidocain-Gesamtmenge und der Peak Serum-Konzentrationen nach Zhao [161]. Alle Patienten erhielten eine Liposuction. Die Lidocain-Konzentration wurde auf 0,06 % festgelegt, die Peak Serum Konzentration betrug 1,16 µg/ml (0,67 - 2,84 µg/ml).
- Abb. 17: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Ostad [115].
- Abb. 18: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Burk [17]. Patient 10 erhielt 50 mg Lidocain i. v. und hatte daher bereits nach 3 Stunden die Peak-Konzentration erreicht.
- Abb. 19: Entwicklung der Serumkonzentrationen von Lidocain innerhalb der ersten 2 Stunden nach TLA-Infiltration mit unterschiedlichen Dosen nach Butterwick [18].
- Abb. 20: Serumkonzentrationen von Lidocain nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Samdal [134]. Alle 12 Patienten erhielten eine Liposuction nach TLA-Infiltration (0,1 % Lidocain mit Epinephrin 1:1.000.000). Die Gesamtmenge an Lidocain betrug zwischen 1260 und 2880 mg.
- Abb. 21: Serumkonzentrationen von Epinephrin nach TLA-Liposuction mit unterschiedlichen Dosen nach Burk [17].
- Abb. 22: Verzögerung der Absorption durch Verdünnung der Lidocain-Lösung nach Klein [83]. Die unterschiedlichen TLA-Lösungen wurden dem gleichen Probanden im Abstand von zwei Wochen injiziert, wobei die Lidocain-Menge in beiden Fällen 1 mg (entsprechend 14,3 mg/kg) betrug.
- Abb. 23: Einfluß der Liposuction auf die Lidocain-Absorption nach Klein [83]. Die "area under the curve" (AUC) repräsentiert die Gesamtmenge an

Lidocain, welche systemisch absorbiert wurde. In allen Fällen steht die Kurve mit der größeren AUC für die Pharmakokinetik ohne Liposuction, die mit der kleineren AUC mit Liposuction im Anschluß an die TLA-Infiltration. Sowohl absorbierte Lidocain-Gesamtmenge als auch die Peak-Konzentration wird durch die Liposuction vermindert. (Die Werte für Messungen mit Liposuction stehen in Klammern.)

Abb. 24: Graphische Berechnung der maximalen Sicherheitsdosis für Lidocain in der TLA nach Klein [83]. Alle Meßpunkte befinden sich unterhalb der blauen Linie, wodurch sich eine Sicherheitsgrenze von 35 mg/kg ergibt, um ein Überschreiten der 5 µg/ml-Schwelle zu vermeiden. (Die wesentlich höher gelegenen Dosen von Lillis [92], welche ebenfalls keine Anzeichen einer Intoxikation zur Folge hatten, sind mit Pfeilen markiert.)

Abb. 25: Beziehung zwischen der Infiltrationsrate von Lidocain und der resultierenden Peak Serum Lidocain Konzentration nach Butterwick [18]. Es besteht keine signifikante Korrelation.

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Schlüsselwörter zur Literatursuche in PUBMED[®] (MEDLINE[®]), SCIENCE DIRECT[®] (incl. EMBASE[®]), ISI WEB OF SCIENCE[®] und COCHRANE-LIBRARY[®]
- Tab. 2: Anzahl der in der Studie untersuchten Veröffentlichungen
- Tab. 3: Chemie, Pharmakokinetik, Absorption, Proteinbindung und Permeabilitätseigenschaften von Lidocain und Prilocain
- Tab. 4: Eliminationskonstanten von Lidocain und Prilocain
- Tab. 5: Plasmakonzentrationen von Lidocain und ihre Toxizität (Zusammenfassung basierend auf verschiedenen Artikeln [7][8][101])
- Tab. 6: Übersicht über die heute bekannten Substrate, Inhibitoren und Induktoren der Cytochrom P450 Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 (modifiziert nach Flockhart [44])
- Tab. 7: Pharmakologie der Tumescenz-Lösungen im Überblick nach Bergfeld und Sommer [141](S.15)
- Tab. 8: TLA-Lösung nach Klein [83][81] und Hanke [58]
- Tab. 9: TLA-Lösung nach Hunstad ("modifizierte Klein-Lösung") [67]
- Tab. 10: TLA-Lösung nach Sattler [140][135]
- Tab. 11: TLA-Lösung nach Mang [97]
- Tab. 12: Empfohlene Konzentrationen für eine effiziente TLA bei Liposuctions für verschiedene Areale (jeweils beide Seiten) nach Klein [76]
- Tab. 13: Typische TLA-Gesamtvolumina zur Infiltration in verschiedene Areale nach Klein [83]
- Tab. 14: Übersicht der beschriebenen systemischen Komplikationen ohne Todesfolge bei Liposuction
- Tab. 15: Raten systemischer Komplikationen bei Liposuction:
- Tab. 16: Todesursachen nach Liposuction
- Tab. 17: Mortalitätsraten für Liposuction
- Tab. 18: Übersicht der beschriebenen lokalen Komplikationen bei Liposuction
- Tab. 19: Prämedikations-Schemata einiger Autoren für Liposuctions in reiner TLA
- Tab. 20: Anästhesie-Schemata einiger Autoren für Liposuctions

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Stefan Hargasser für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines Medizinstudiums stets tatkräftig unterstützten.

Lebenslauf

Vorname, Name: PHILIP EDELMANN
Geburtsdatum: 30. November 1975
Geburtsort: Prien / Chiemsee (Deutschland)
Nationalität: Deutsch
Familienstand: ledig
Adresse: Königstr. 57, D-83254 Breitbrunn am Chiemsee
Tel: +49 (151) 10603247
E-Mail: edelmann@radarcontact.de
Web: www.radarcontact.de

BILDUNG / STUDIUM:

1982 - 1986 Grundschule an der Haldenbergerstraße in München
1986 - 1992 Louise-Schroeder-Gymnasium in München
 (ab 1988 mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig)
1992 - 1995 Staatliches Landschulheim Marquartstein (Gymnasium)
Mai 1995 Abitur
1996 - 2004 Studium der Medizin an der Medizinischen Universität Innsbruck (Österreich)
Jan. 2005 Abschluß des Medizinstudiums

FREMSPRACHENKENNTNISSE: Englisch, Französisch, Latein

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT:

seit April 2005 Assistenzarzt am Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und
 Thoraxchirurgie; Großhansdorf/Hamburg

HARVARD SUBINTERNSHIP PROGRAM:

Juli - Aug. 2003 Thoraxchirurgie am Massachusetts General Hospital, General Thoracic Surgery Unit;
 Harvard Medical School; Boston, Massachusetts (USA)
Aug. - Sept. 2003 Surgical Intensive Care (Trauma) am Beth Israel Deaconess Medical Center, Dept. of
 Anesthesia and Critical Care; Harvard Medical School; Boston, Massachusetts (USA)

VERTIEFTE AUSBILDUNG IN EXPERIMENTELLER PATHOLOGIE:

2001 / 2002 Molekulare Pathophysiologie (Immungenetik, MHC-Restriktion, TCR), Apoptose und
 immun-neuroendokrine Wechselwirkungen am Institut für Pathophysiologie,
 Medizinische Universität Innsbruck

FAMULATUREN:

1998 / 1999 Thoraxchirurgie am Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und
 Thoraxchirurgie; Großhansdorf/Hamburg
Juli 2000 Traumatologie und Orthopädie am Allgemeinen Krankenhaus St. Georg, Chirurgisch-
 Traumatologische Klinik; Hamburg

Aug. 2001	Herzchirurgie am Fremantle Hospital / Princess of Wales, Dept. of Cardiothoracic Surgery, University of Western Australia; Perth (Australien)
Sept. 2001	Notfallmedizin am Fremantle Hospital / Princess of Wales, Dept. of Emergency Medicine, University of Western Australia; Perth (Australien)
Feb. 2003	Innere Medizin am Krankenhaus Salem, Abteilung für Innere Medizin (Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg); Heidelberg

ZUSÄTZLICHE TÄTIGKEITEN / KURSE:

Okt. - Dez. 1995	Praktikum als Laborhilfe an Hochdruckflüssigkeitschromatographen (HPLC) (3 Monate) am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
Jan. - Apr. 1996	Praktikum als Anaesthesiehilfe in der Druckkammer (HBO) (4 Monate) der Arbeitsgruppe Hyperbarmedizin (AGH) der Technischen Universität München
Mai - Okt. 1996	Praktikum als Anaesthesiehilfe für Narkosen (6 Monate) im chirurgischen und diagnostischen Bereich (NMR) am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
1996	Kurs zur Erweiterten Ersten Hilfe, Arbeitsgruppe Notfallmedizin (AGN) der Technischen Universität München
Juli 2000	Chirurgischer Näh- und Knüpfkurs an der Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Allgemeinchirurgie
2003	Ultraschall-Kurs an der Universitätsklinik Innsbruck
2001 - 2003	Mitglied im Studentischen Transplantationsdienst (Rufbereitschaft zur Assistenz bei Leber-, Nieren-, Pankreas-, Dünndarm- und Multiviszeraltransplantationen) an der Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Transplantationschirurgie

PILOTENAUSBILDUNG:

1992 / 1993	Segelflugausbildung (ASK21 / K8) mit Abschnitt A - C
1993	BZF1 (Sprechfunk- / Bordnavigatorzeugnis für den Flugfunkdienst englisch / deutsch)
1995	Sport Pilot Licence (Luftfahrerschein für Luftsportgeräteführer / SPL)
2000	Private Pilot Licence (Luftfahrerschein für Privatluftfahrzeugführer / PPL-A), Flugzeuge bis 2 t
2002	CVFR-Instrument-Training (Lizenz für kontrollierte Flüge in Luftraum C und über Flugfläche 100)
2004	JAR-FCL (European Flight Crew Licence)

SPORT: Skifahren, Bergsteigen, Fechten