

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

**Dosisfindungsstudie von Levobupivacain versus
Bupivacain zur elektiven Sectio Caesarea in
Spinalanästhesie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Stefanie Kuschel
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 2005

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Titelblatt	
Widmung	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
I	EINLEITUNG 6
I.1	Definition der Spinalanästhesie und anatomische Gegebenheiten bei der Spinalanästhesie 6
I.2	Die Spinalanästhesie in Geschichte und Gegenwart 7
I.3	Anforderungen an die Anästhesie zur Sectio Caesarea 10
I.4	Häufigkeit der Anwendung einer Spinalanästhesie zur Sectio Caesarea 11
I.5	Vergleich der Spinalanästhesie mit anderen bei Sectio Caesarea zur Anwendung kommenden Narkoseverfahren wie der Intubationsnarkose und der Periduralanästhesie 12
I.6	Lokalanästhetika 15
I.6.1	Einteilung der Lokalanästhetika nach ihrer chemischen Struktur 16
I.7	Stellenwert von Bupivacain 17
I.7.1	Gründe für die Kardiotoxizität von Bupivacain 18
I.8	Stereoisomerie 20
I.8.1	Pharmakologische Möglichkeiten der Stereoisomerie 21
I.8.2	Gründe für die stereospezifischen Effekte von Levobupivacain und Dextrobupivacain 22
I.9	Stellenwert von Levobupivacain 24
I.9.1	Kardiotoxizität von Levobupivacain 24
I.9.2	ZNS-Toxizität von Levobupivacain 25
I.9.3	Untersuchungen mit Levobupivacain am Menschen 25
I.9.4	Epiduraler Einsatz von Levobupivacain 26
I.9.5	Intrathekaler Einsatz von Levobupivacain 28
I.10	Pharmakologische Überlegungen der Dosisfindung von Levobupivacain 28
I.10.1	Ueberblick über bisher verwendete Dosierungen von Lokalanästhetika zur Spinalanästhesie bei Sectio Caesarea 30
I.11	Fragestellung 32
I.12	Zielsetzung 32
II	MATERIALIEN UND METHODIK 34
II.1	Methodik 34
II.1.1	Geburtshilfliche Vorgehensweise 39
II.1.2	Substanzplasmaspiegelbestimmung 39
II.1.3	Statistische Analyse 39
II.1.4	Literaturrecherche 39
II.2	Materialien 40
III	ERGEBNISSE 41
III.1	Demographische Daten 41
III.2	Indikationen zur Sectio Caesarea 41
III.3	Gerinnungsparameter 42
III.4	Charakteristika der Lumbalpunktion 42
III.5	Operationsrelevante Zeiten 43
III.6	Hämodynamische Parameter 44
III.6.1	Systolischer arterieller Druck (SAP) 44
III.6.2	Inzidenz intraoperativer mütterlicher Hypotonien 45
III.6.3	Mittlerer arterieller Druck (MAP) 47
III.6.4	Diastolischer arterieller Druck (DAP) 48
III.7	Herzfrequenz 50
III.7.1	Bradykardien 50
III.8	Sauerstoffsättigung (SaO ₂) 51
III.9	Intraoperative Nebenwirkungen 53
III.10	Sensorische und analgetische Charakteristika der Spinalanästhesie 53
	2

III.10.1	Postoperativer Analgetikbedarf	57
III.11	Motorische Blockadecharakteristika der Spinalanästhesie	58
III.12	Zeitpunkt des ersten postpartalen Aufstehens	60
III.13	Visuelle Analogskala	60
III.14	Maternale und fetale Substanzplasmaspiegel	61
III.15	Kindliche Parameter	62
III.16	Analgesiequalität	63
III.17	Postoperative Nebenwirkungen	64
IV	DISKUSSION	66
IV.1	Operationsrelevante Zeiten	66
IV.2	Hämodynamische Parameter	67
IV.2.1	Hypotension	67
IV.2.2	Herzfrequenz	70
IV.3	SaO ₂	71
IV.4	Sensorische Charakteristika der Spinalanästhesie	72
IV.5	Analgetische Charakteristika der Spinalanästhesie	74
IV.6	Motorische Charakteristika der Spinalanästhesie	75
IV.7	Dosis-Wirkungs-Beziehung	76
IV.8	Intraoperative Nebenwirkungen	77
IV.9	Analgesiequalität	77
IV.10	Kindliche Parameter	78
IV.11	Maternale und fetale Substanzplasmaspiegel	79
IV.12	Zur Relevanz der Fragestellung	79
IV.12.1	Charakteristika anderer LA im Vergleich zu Bupivacain und Levobupivacain	80
IV.12.1.1	Lidocain	80
IV.12.1.2	Mepivacain	81
IV.12.1.3	Ropivacain	81
IV.13	Schlussfolgerung	84
V	ZUSAMMENFASSUNG	87
V.1	Zusammenfassung (deutsch)	87
V.2	Summary (englisch)	89
VI	Alphabetisches Literaturverzeichnis	91
VII	ANHANG	108
VII.1	Aufklärungsbögen	108
VII.2	Studienprotokoll	111
VII.3	Danksagung	112
VII.4	Lebenslauf	113
VII.5	Publikationen	114

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
Abn:	Abnabelung
ANOVA:	Varianzanalyse
Apgar-Score:	Score zur Bewertung des neonatalen Befindens nach Virginia Apgar (1909-1974)
ASA:	American Society of Anesthesiologists
AV:	atrioventrikulär
BGA:	Blut-Gas-Analyse
BMI:	Body-mass-index
CI:	Konfidenzintervall
cran:	cranial
CSE:	Kombinierte SPA und PDA
Ctox:	toxische Konzentration
Cmax:	maximale Konzentration
DAP:	diastolischer arterieller Blutdruck
EC ₅₀ :	mittlere effektive lokalanästhetische Konzentration
ENNS:	early neonatal neurobehavioral score
G:	Gauge
HF:	Herzfrequenz
I.U.:	international unit
i.v.:	intravenös
ITN:	Intubationsnarkose
KS:	Kreissaal
KSA:	Ankunft im Kreissaal
KSV:	Verlegung vom Kreissaal
l:	Liter
LA:	Lokalanästhetikum/Lokalanästhetika
LD ₅₀ :	mittlere letale Dosis
Lig:	Ligamentum
MAP:	mittlerer arterieller Blutdruck
max:	Maximum
MLAC:	minimale lokalanästhetische Konzentration

min:	Minimum
min:	Minute(n)
NACS:	neonatal adaptive capacity score
o.A.:	ohne Angaben
OP:	Operation
OPB:	Operationsbeginn
OPE:	Operationsende
PCEA:	Patientinnen kontrollierte epidurale Analgesie
PDA:	Periduralanästhesie
PDPH:	post-duraler Punktionskopfschmerz
pKa:	pH bei dem 50 % einer Substanz ionisiert ist
PTT:	partielle Thromboplastinzeit
PTZ:	Prothrombinzeit
RR:	Blutdruck
SaO ₂ :	Sauerstoffsättigung
SAP:	systolischer arterieller Blutdruck
sec:	Sekunden
sens:	sensorisch(e)
sig:	signifikant
SPA:	Spinalanästhesie
stat:	statistisch
T:	thorakales Dermatome
T ½ β:	Halbwertszeit
UPP:	uteroplazentarer Flow
UT:	Uterotomie
UV/MV:	umbilical-venöse/maternal-venöse Ratio
VAS:	Visuelle Analog Skala
Vmax:	maximale Depolarisationsgeschwindigkeit
vs:	versus
ZNS:	Zentrales Nervensystem
ZP:	Zeitpunkt
z.T.:	zum Teil
ZVD:	zentral venöser Druck

I. Einleitung:

I.1. Definition der Spinalanästhesie und anatomische Gegebenheiten bei der Spinalanästhesie:

Die Spinalanästhesie (SPA) ist die älteste zentrale Nervenblockade. Durch Injektion eines Lokalanästhetikums in den Subarachnoidalraum wird eine reversible sympathische, sensorische und motorische Blockade erreicht. Dadurch wird eine Vielzahl operativer Eingriffe möglich.

Bei der Spinalanästhesie wählt man den Zugang zum Spinalkanal von dorsal. Nach Perforation der Cutis und Subcutis werden folgende Strukturen perforiert:

Das Lig. supraspinale, das Lig. interspinale und das Lig. flavum, die Dura mater und die der Dura mater fest anhaftende Arachnoidea.

Die Arachnoidea bildet die äußere Grenzstruktur des Subarachnoidalraums. Im Subarachnoidalraum befindet sich der Liquor cerebrospinalis, der das Rückenmark und dessen Ausläufer, die Cauda equina, umgibt.

Das Rückenmark ist seinerseits von der Pia mater umgeben. Die Pia mater stellt die innere begrenzende Struktur des Subarachnoidalraums dar.

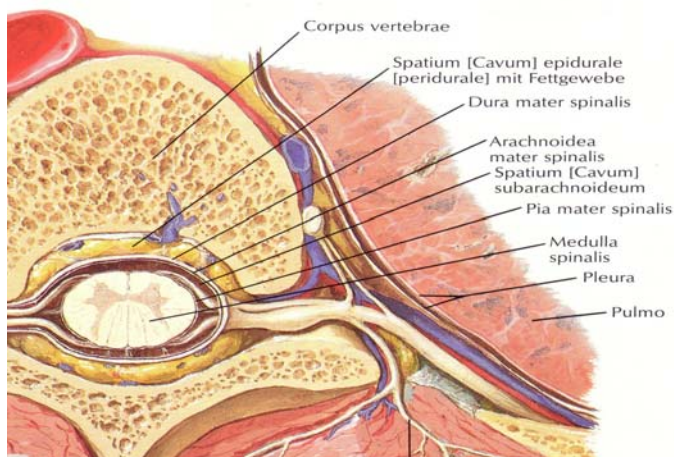


Abb. Querschnitt durch einen Brustwirbel zur Verdeutlichung der rückenmarknahen Räume. Aus: Netter Atlas der Anatomie, 2. verbesserte Auflage, Tafel 156.

Bei der SPA ist die Reihenfolge der Blockade nach Injektion eines Lokalanästhetikums charakteristisch. Zuerst wird das Temperaturempfinden beeinträchtigt, dann erfolgt die Blockade der sympathischen Fasern, gefolgt von der Blockade der sensorischen und zuletzt der motorischen Fasern (Greene et al. 1983).

I.2. Die Spinalanästhesie in Geschichte und Gegenwart

„Wenn wir doch auf irgendeine Weise eine lokale Anästhesie ohne den zeitweiligen Verlust des Bewusstseins - wie im Status der Allgemeinanästhesie - finden könnten, dann würden manche dieses sicherlich als einen noch größeren Fortschritt in diesem Bereich der ärztlichen Praxis erkennen.“

Auszug aus: Geschichte der Anästhesie S. 230 Zitat des Anästhesisten Sir J. Y. Simpson, Universität von Edinburgh, im neunzehnten Jahrhundert, der den großen Wunsch nach einer Form der regionalen Anästhesie ausdrückte (*Anaesthesia or the Employment of Chloroform an Ether in Surgery, Midwifery*)

Wesentliche Voraussetzungen für die SPA waren die Erfindung der Hohlnadel (1853 von Alexander Wood), die Kenntnisse der anatomischen Strukturen und das Wissen über die Existenz des Liquor cerebrospinalis sowie die Möglichkeit zur operativen Asepsis nach Einführung der Hitzesterilisation im Jahre 1866 durch Ernst von Bergmann.

Meilensteine in der Geschichte der Lokalanästhetika waren die Isolierung von Kokain aus der Kokapflanze (1855 durch Gädecke und 1859 in reiner Form als Alkaloid durch Niemann), die Beschreibung der lokalanästhetischen Eigenschaften von Kokain durch Sigmund Freud und den ersten Einsatz von Kokain als Lokalanästhetikum 1884 durch den Wiener Augenarzt Koller zur Hornhautanästhesie (Koller C. 1884).

Erste Beschreibungen der Spinalanästhesie findet man bereits Ende des neunzehnten Jahrhunderts. An einem Hund wurde 1885 die erste spinale Punktion mit anschließender Injektion von Kokain von James Leonard Corning, einem New Yorker Neurologen, durchgeführt. Bei der Untersuchung der Wirkung von Kokain auf Spinalnerven perforierte Corning versehentlich die Dura mater mit einer Hohlnadel und injizierte das Kokain in den Liquor cerebrospinalis, wo es in spezifischer Weise zur lokalanästhetischen Wirkung kam. Allerdings war Corning als Neurologe primär an der Behandlung neurologischer Erkrankungen interessiert und erkannte zu diesem Zeitpunkt das große anästhesiologische Potential dieses Verfahrens nicht. Dennoch hielt er seine Entdeckung für berichtenswert und führte weitere Versuche am Menschen durch. Den spezifischen Reaktionsmustern der zu seinen Versuchen vorliegenden Protokollen nach zu urteilen, scheint Corning das Kokain allerdings nicht mehr in den spinalen, sondern in den epiduralen Raum injiziert zu haben. Aufgrund dessen wird er auch nicht als Erstbeschreiber der SPA am Menschen betrachtet. Im Jahre 1898 führten der Chirurg August Bier und sein Mitarbeiter Hildebrand die ersten Spinalanästhesien am Menschen durch. Diese bedurften jedoch, bedingt durch erhebliche

Nebenwirkungen wie einem sehr intensiven der spinalen Punktion folgendem Kopfschmerz (PDPH) und massiver Übelkeit noch wesentlicher Verbesserungen (Bier 1899). Nachdem Bier sechs erfolgreiche Spinalanästhesien an seinen Patienten vorgenommen hatte, ließ er sich selbst von Hildebrand eine Spinalanästhesie applizieren. Spritze und Nadel passten jedoch nicht aufeinander und deshalb verlor Bier eine beträchtliche Menge seines Liquor cerebrospinalis und Hildebrand einen Großteil des zu applizierenden Kokains. Das Vorhaben wurde abgebrochen. Allerdings bot sich nun Hildebrand als Proband zur Fortführung der Experimente an.

Was Bier am folgenden Tag berichtete, schildert in aller Deutlichkeit den durch den massiven Liquorverlust verursachten PDPH:

„ I developed a slight headache which gradually got worse as I went about my daily business. By 3 p.m. I was looking pale and my pulse was fairly weak, though regular, [...]. In addition, I had the feeling of very strong pressure on my skull and became rather dizzy when I stood up rapidly from the chair. All these symptoms vanished at once when I lay down flat, but returned when I stood up. Toward the evening I was forced to take to bed and remained there for nine days, because all the manifestations recurred as soon as I got up. I felt perfectly well as long as I remained horizontal. Appetite and sleep rhythm were unaffected but any period of reading made me feel dizzy. Three days later I was able to make a fairly long journey by rail



without difficulty and was able to thoroughly enjoy an 8-day hunting holiday in the mountains.”

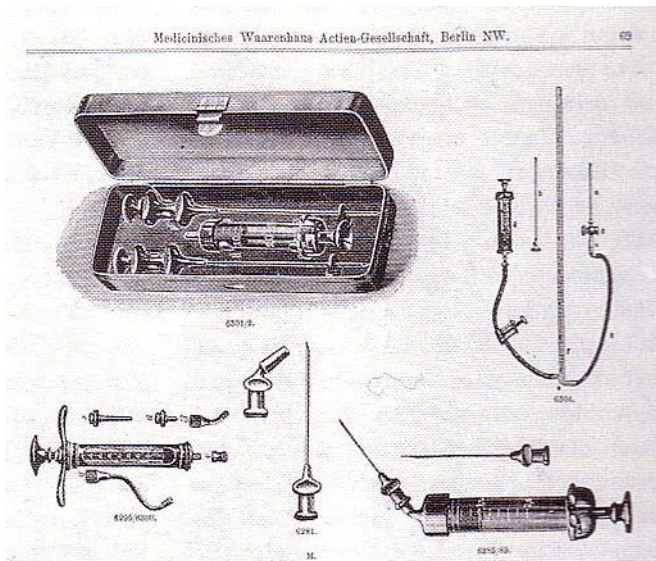
Zitat von August Bier. Aus: Versuche ueber die Cocainisierung des Rueckenmarkes, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1899; 51: 361-8 (Aus dem Deutschen ins Englische übersetzt von Dr. Raymond Fink, publiziert in: The centennial of Spinal Anesthesia von Hinnerk F. W. Wulf, MD).

August Bier (1861-1949). Aus: Ludwig Brandt, Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

In der Geburtshilfe war es der Schweizer Gynäkologe Oscar Kreis, der als Erster im Juli 1900 die Vorteile der Regionalanästhesieverfahren zu nutzen wusste, als er sechs Schwangeren durch Applikation von spinalem Kokain zu einer schmerzarmen Geburt verhalf. Aber auch

hier zeigten sich bei der Hälfte der Patientinnen starke Nebenwirkungen wie Erbrechen und Kopfschmerzen.

Trotz der beschriebenen Nebenwirkungen erkannten viele chirurgisch tätige Ärzte das anästhesiologische Potential der SPA und versuchten, die neue Methode in ihrem Fachbereich zu etablieren. So wurde 1902 von Hopkins in den USA der erste Kaiserschnitt in Spinalanästhesie durchgeführt.



Spinalset aus dem 19. Jh. Aus: Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Ludwig Brand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1997.

Bis in die 50er Jahre des 20. Jahrhunderts hinein hatten die rückenmarknahen Verfahren bei vielen ärztlichen Kollegen einen schlechten Ruf. Bedingt war dies vor allem durch die hohe Rate an Nebenwirkungen und einer - verglichen mit anderen lokalen Anästhesieverfahren oder der Intubationsnarkose (ITN) - höheren Mortalität (Trent et al. 1944). Verantwortlich für die hohe Komplikationsrate war unter anderem die Tatsache, dass die Spinalanästhesie oft von mit dem Verfahren wenig vertrautem Personal durchgeführt wurde. Eine engmaschige Überwachung der Vitalparameter wurde nicht immer für notwendig gehalten oder war aus personellen Gründen nicht durchführbar. Außerdem erfuhr die geburtshilfliche Analgesie in weiten Kreisen der Geburtshelfer, geprägt durch das damalige Frauenbild und religiöse Vorstellungen, große Ablehnung.

Verbesserungen traten erst mit der Einrichtung von rund um die Uhr verfügbaren geburtshilflichen Anästhesieabteilungen in den 40er bis 50er Jahren des 20. Jahrhunderts in den USA ein. Erst in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts gewannen die rückenmarknahen Anästhesieverfahren im Zuge der Weiterentwicklung der epiduralen Anästhesie an Sicherheit

und damit auch an mehr Popularität (Gogarten et al. 2000). Dies war nicht zuletzt Folge des immensen Fortschritts durch neue, ihren Vorgängern in vielerlei Hinsicht überlegene Lokalanästhetika und durch bessere Kanülen, die im Zuge der PDA entwickelt worden waren. Durch die eingeführte Kathetertechnik wurde eine zeitliche Flexibilität möglich, die es mit der Single-Shot-Technik bisher nicht gegeben hatte. Außerdem war die Renaissance der SPA Folge des Bewusstseins von möglichen maternalen Intubations- und Beatmungsproblemen insbesondere des dreimal so hohen Aspirationsrisikos bei einer ITN im Vergleich zu nicht schwangeren Patienten (Olsson et al. 1986) und des besseren Wissens über das Management bei sympathikolyse bedingter Hypotension (Irestedt et al. 1998).

Die Spinalanästhesie wurde in den USA das häufigste Anästhesieverfahren zur Sectio Caesarea, nachdem die Arbeiten von Virginia Apgar in den 50er Jahren erschienen waren. Apgars Arbeiten hatten und haben einen großen Stellenwert in der geburtshilflichen Anästhesie, weil durch sie erstmals der Erfolg einer Anästhesieverfahrens vom neonatalen Befinden und nicht alleine vom Befinden der Mutter abhängig gemacht wurde. Die Studien von V. Apgar zeigten, dass Neugeborene, deren Mütter eine Regionalanästhesie erhalten hatten, bessere Apgar-Scores aufwiesen als Neugeborene, deren Mütter eine ITN erhalten hatten (V. Apgar 1953), was die Stellung der Regionalanästhesien in der Geburtshilfe maßgeblich veränderte. Durch den Apgar-Score war es erstmals möglich geworden, den postpartalen Zustand von Neugeborenen nach verschiedenen Anästhesieverfahren der Mütter zur Sectio Caesarea durch ein Punktevergabesystem objektiv und reproduzierbar zu bewerten und zu vergleichen.

I.3 Anforderungen an die Anästhesie zur Sectio Caesarea

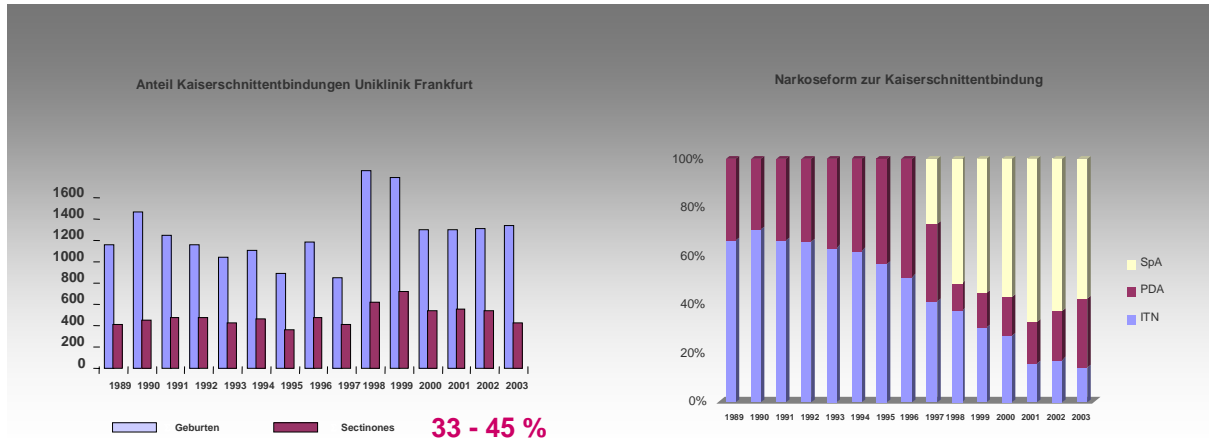
Bromage definierte die besonderen Anforderungen für die Anästhesie zur Sectio Caesarea wie folgt (Bromage et al. 1964):

1. Die motorische Kraft werde für die Austreibung im Gegensatz zur Analgesie zur schmerzhaften Geburt nicht benötigt.
2. Die Anästhesie müsse sehr tief sein, um eine zuverlässige Unterbrechung der operativen Stimuli zu erhalten.
3. Die segmentale Ausbreitung der sensorischen Blockade sollte bis zum 4. bzw. 6. thorakalen Segment ausgedehnt sein, um eine Anästhesie des gesamten abdominalen Bereichs zu gewährleisten.

I.4 Häufigkeit der Anwendung der SPA

Der Anteil der Regionalanästhesieverfahren zur Sectio Caesarea hat in Laufe der letzten Jahre stets zugenommen. In der Entwicklung der geburtshilflichen Anästhesie zugunsten der Regionalanästhesieverfahren spielten die Vereinigten Staaten und Großbritannien eine Vorreiterrolle (Stamer et al. 1998). In den USA berichtet Hawkins über eine 78-85 % Anwendung regionaler Anästhesieverfahren (d.h. PDA und SPA zusammengenommen) bei Kaiserschnittentbindungen zwischen 1981-1992. Weltweit erlebt die schon über 100 Jahre alte Spinalanästhesie in den letzten 5 Jahren zur Sectio Caesarea eine Renaissance. Abhängig von der Anzahl der Geburten am jeweiligen Krankenhaus stieg die Häufigkeit der Anwendung der Spinalanästhesie zur Kaiserschnittentbindung allein von 33-37 % im Jahre 1981 auf 35-49 % im Jahre 1992 (Hawkins et al. 1997).

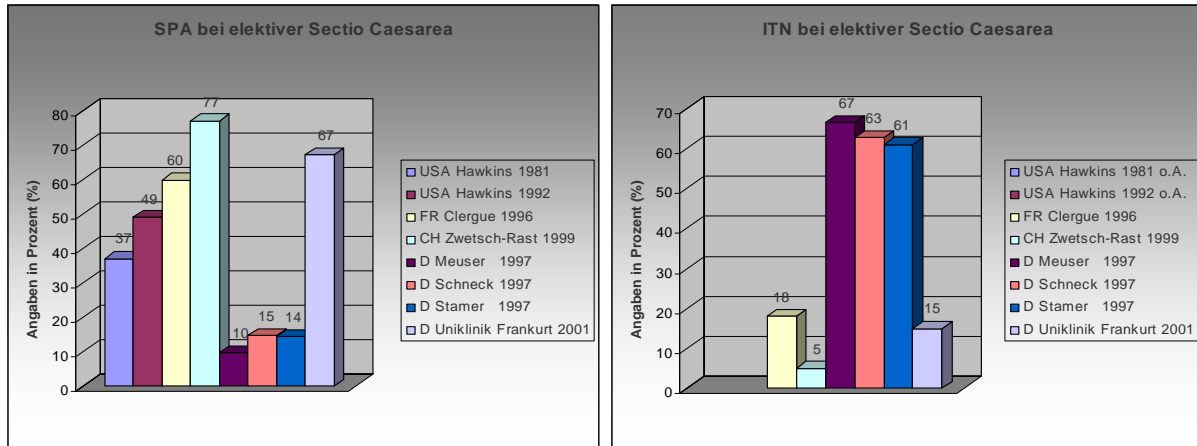
In der Frankfurter Universitäts-Frauenklinik wurden im Jahr 2001, bedingt durch den hohen Anteil an Risikoschwangerschaften, 42,9 % der Geburten als Kaiserschnittentbindungen durchgeführt. Die Spinalanästhesie zur Sectio Caesarea wurde in der Frankfurter Universitäts-Frauenklinik 1997 eingeführt und ist heute mit einem Anteil von mehr als 70 % das führende Anästhesieverfahren für die Indikation der elektiven Sectio Caesarea.



Graphiken erstellt von PD Dr. med. Bremerich, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main.

1995 betrug der mittlere Anteil von Kaiserschnitten in Bezug auf alle Geburten bundesweit gemäß einer Arbeit von Meuser et al. über die Anästhesieverfahren zur Sectio Caesarea in Deutschland 16,6 % (in Unikliniken 23,1 %). Bei elektiver Sectio wurden 66,5 % und bei nicht elektiver Sectio 90,8 % in ITN durchgeführt. Nur 22,6 % der Sectiones wurden in Epiduralanästhesie und 9,8 % in Spinalanästhesie durchgeführt. Allerdings stand die Spinalanästhesie auch nur in knapp 50 % der Krankenhäuser zur Verfügung (Meuser et al.

1998). Einen Vergleich mit ebenfalls im Jahre 1997/1998 veröffentlichten Daten über die Häufigkeit der Anwendung der SPA zur elektiven Sectio Caesarea von Stamer und Schneck in Deutschland (D), sowie Daten aus der Schweiz von 1999 von Zwetsch-Rast (CH) und aus Frankreich aus dem Jahre 1996 (FR) von Clergue bietet die folgende Graphik:



I.5. Vergleich der Spinalanästhesie mit anderen bei der Sectio Caesarea zur Anwendung kommenden Anästhesieverfahren wie der Intubationsnarkose und der Periduralanästhesie

Die Spinalanästhesie zeichnet sich durch eine schnelle und einfache Technik mit einer rasch einsetzenden sensorischen und motorischen Blockade aus. Sie bietet bei erhaltenem Bewusstsein der Patientin eine tiefe und gut reproduzierbare Anästhesie. Die Schwangere ist wach und atmet spontan, ihre Schutzreflexe sind erhalten. Im Gegensatz zur Intubationsnarkose ermöglicht es die Spinalanästhesie der Schwangeren, die Geburt ihres Kindes miterleben. Postoperativ erlaubt die Spinalanästhesie den sofortigen Kontakt von Mutter und Kind. Das erste Anlegen des Kindes zum Stillen ist sofort möglich.

Bei der Vollnarkose einer Schwangeren sind die Bedingungen für den Anästhesisten zum einen durch in der Schwangerschaft auftretende physiologische Änderungen, zum anderen durch äußere Faktoren, wie z.B. die obligate Linksseitenlage der Schwangeren auf dem OP-Tisch und die Abdeckung erschwert. Zu den physiologischen Änderungen zählen eine verminderte Toleranz gegenüber Hypoxie und Apnoe durch ein verringertes funktionelles Residualvolumen, vergrößerte Brüste, Schleimhautödeme der oberen Atemwegen mit enger Stimmritze und erhöhte Vulnerabilität des Gewebes mit einem erhöhten Risiko von Blutungen und eine erhöhte Aspirationsgefahr.

Bei Entbindung per Sectio Caesarea wurden die meisten anästhesiebedingten Todesfälle im Rahmen einer ITN beobachtet. Die als Mendelson-Syndrom bekannte Aspiration von saurem Magensaft stellt, gefolgt von Intubation- und Beatmungsproblemen, den häufigsten Grund für

mütterliche Mortalität bei der geburtshilflichen ITN dar. „[...] The causes of anesthesia-related deaths varied by the type of anesthesia administered. The 67 women who died of complications of general anesthesia primarily died of airway management problems, which included aspiration, induction or intubation problems, inadequate ventilation, and respiratory failure“ (Hawkins et al. 1997).

Todesursache	Allgemeinanästhesie (n=67)
pulmonale Aspiration	33
Intubationsschwierigkeiten	22
Herzstillstand während der Narkose	22
ungenügende Ventilation	15
Atemversagen	3
Unbekannt	5

Tabelle Ursachen anästhesiebezogener Todesfälle bei Geburten. Aus: Larsen Anästhesie 6. Auflage.

Das Verhältnis für schwierige Intubationen liegt mit 1:250 bei der Intubation zur Sectio Caesarea deutlich höher als das Verhältnis für schwierige Intubationen allgemein mit 1:3000 (Hawthorne et al. 1994). Die Spinalanästhesie minimiert das maternale Risiko im Vergleich zur ITN und geht mit einer wesentlich verringerten Mortalität einher (Hawkins et al. 1997). Die gefürchtete Situation des „cannot intubate, cannot ventilate“ wird bei der SPA vermieden. Während sich die Anzahl von Todesfällen bei der ITN von 1979-1990 unverändert zeigte, ließ sich eine deutliche Senkung der Mortalität im Bereich der Regionalanästhesien verzeichnen. Das Risiko für anästhesiebedingte Todesfälle betrug vor 1985 für die ITN das 2,3fache, nach 1985 das 16,7fache des Risikos für regionalanästhesie-bedingte Todesfälle (Hawkins et al. 1997).

Auch in Bezug auf den Zustand des Neugeborenen sind regionale Anästhesieverfahren der ITN überlegen. Neugeborene, die unter Regionalanästhesie per Kaiserschnitt entbunden wurden, zeigten bessere Apgar-Scores und Neonatale Adaptive Capacity Scores (NACS), als Neugeborene, deren Mütter eine ITN erhalten hatten (Abbound et al. 1985, V. Apgar 1953, 1966). Beim Vergleich der Blut-Gas-Analysen (BGA) beider Gruppen zeigten sich keine Unterschiede (V. Apgar 1966).

Aufgrund dieser Datenlage ist die Notfallsectio, abgesehen von den allgemeinen Kontraindikationen einer SPA, die einzige Indikation, in der heute noch der ITN, durch die kürzeste Zeit von Indikationsstellung bis zur Abnablung des Kindes im Falle einer entweder

die Mutter oder das Kind gefährdenden Situation, der Vorzug gegeben werden sollte (ASA Task Force, 1999).

Die Vorteile der SPA gegenüber der Periduralanästhesie (PDA) liegen in der schnelleren und einfacheren Durchführbarkeit, sowie in der Kürze der Anschlagszeit bis zur chirurgischen Anästhesie (Norris 1999). Bei der SPA wird nur ca. 10 % der Substanzmenge an Lokalanästhetikum benötigt, die bei periduraler Applikation zur Anwendung kommt. Dies geht mit einer deutlich verminderten Toxizität für Mutter und Kind einher (Irestedt et al. 1998). Da sich durch die einfachere Methode und mit der Verkürzung der Anschlagszeit auch der Aufenthalt im Operationssaal um durchschnittlich 17 min gegenüber der PDA verkürzt (Riley et al. 1995), kann zudem sowohl von einer direkten (die Materialkosten zur Durchführung einer Spinalanästhesie sind billiger: in unserem Zentrum Stand Juli 2002 9,40 Euro für das Spinalset im Gegensatz zu 13,40 Euro für das Periduralsset) als auch von einer indirekten Kostenersparnis (Personal und Aufenthaltsdauer im Operationssaal) ausgegangen werden.

Potentielle Nachteile der SPA stellen ein schnell einsetzender, sympathikolysebedingter Blutdruckabfall und ein gelegentlicher postoperativer Punktionskopfschmerz (PDPH) dar (Davies et al. 1997). Nach Einführung verbesserter Punktionsnadeln in Form von atraumatischen Pencil-point-Nadeln ist die Inzidenz des PDPH im Vergleich zu Quincke-Nadeln um 6,1 % zurückgegangen (Halpern et al. 1994). Das Risiko für den PDPH beträgt z.Zt. laut einer Studie von Flaatten 0,38 % (Flaatten et al. 2000). Durch prophylaktische Volumengabe und therapeutische Vasopressorgabe, z.B. durch Verabreichung von Theoadrenalin, kann der mütterlichen sympathikolyse bedingten Hypotension bei SPA therapeutisch gut entgegengewirkt werden. Zudem konnte von Seite der Geburtshelfer als auch von Patientinnenseite eine Präferenz zugunsten der SPA ermittelt werden (Flaatten et al. 2000, Davies et al. 1997). Vorteilhaft ist ausserdem, dass durch die Schnelligkeit des Wirkungseintritts der SPA das Vertrauen in die Wirksamkeit der Methode bei der Schwangeren gestärkt wird.

Vorteile der PDA gegenüber der SPA zur elektiven Sectio Caesarea liegen in der höheren Flexibilität, der Möglichkeit intraoperativ über den Katheter gegebenenfalls nachzudosieren und der längeren postoperativen Blockade z.B. zur postoperativen Schmerztherapie (Irestedt et al. 1998). Die längere postoperative Blockade der PDA konnte im direkten Vergleich mit der postoperativen Blockade der SPA jedoch nicht von allen Autoren bestätigt werden (Riley et al. 1995). Von einigen Autoren wird die PDA aufgrund einer besseren Titrierbarkeit der

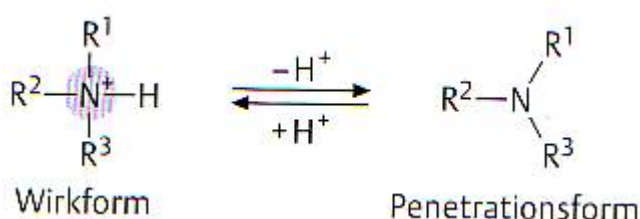
Blockadehöhe bevorzugt. Bei der PDA tritt die Blockade des sympathischen Nervensystems viel langsamer ein, weswegen sich das kardiovaskuläre System besser an den nachlassenden Sympathikuseinfluss adaptieren kann. Hypotensionsereignisse sind seltener. Bei einigen mütterlichen Herzerkrankungen, wie beispielsweise der Aortenklappenstenose ist deshalb der PDA der Vorzug zu geben (Riley et al. 1995). Zudem bietet es sich häufig an, einen zur schmerzarmen Geburt bereits liegenden epiduralen Katheter auch zur Anästhesie bei der Sectio Caesarea zu nutzen (Riley et al. 1995).

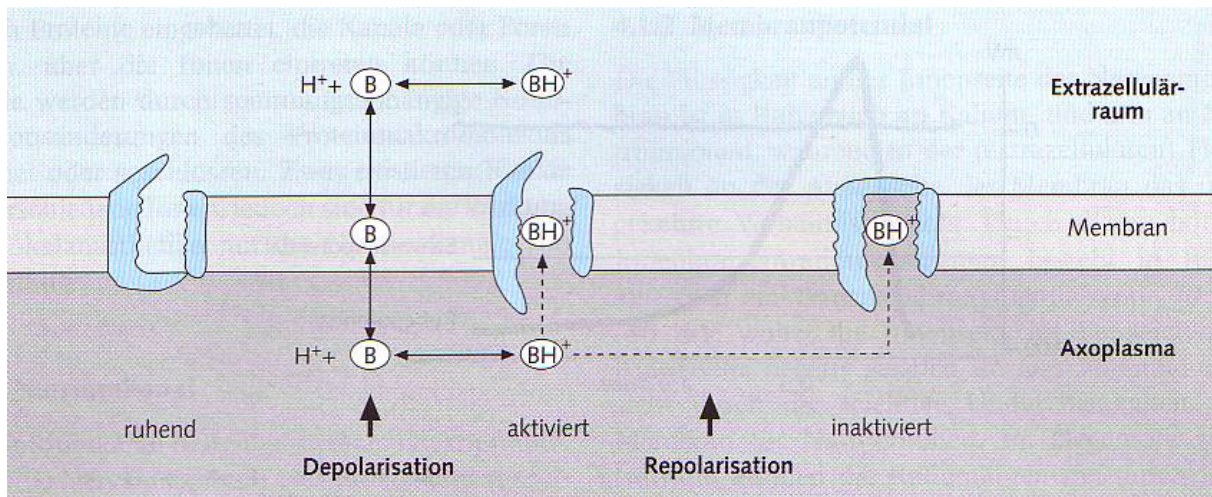
Nachteilig an der PDA ist, dass nicht immer alle Nervenwurzeln ausreichend durch das LA blockiert werden. Die als „missed segments“ bezeichnete Aussparung bestimmter, vergleichsweise dicker Nervenwurzeln kommt vor allem auf der Ebene L5/S1 vor und sind für die nicht immer ausreichende intraoperative Anästhesie der PDA verantwortlich. Zudem zeigte eine Untersuchung, dass die Schmerzen bei der Anlage der PDA und der intraoperative supplementierenden Analgetikabedarf im Vergleich zur SPA höher sind (Riley et al. 1995).

I.6 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika (LA) binden an einen in der neuronalen Membran gelegenen Rezeptor und verhindern das Öffnen von spannungsabhängigen Natriumkanälen, was als so genanntes *Gating* bezeichnet wird (Bräu et al. 1998). Dadurch werden sowohl der transiente Natriumeinstrom als auch der ständige Kaliumausstrom und damit die Generierung von Aktionspotentialen verhindert. Die Blockade der Ionenkanäle ist dabei frequenz- und spannungsabhängig, die Inhibition der Fortleitung der neuronalen Erregung örtlich begrenzt und reversibel.

Unter physiologischen Bedingungen liegen Lokalanästhetika in einem Gleichgewicht aus einer ionisierten, protonierten und einer nichtionisierten neutralen und damit lipidlöslichen Form vor. Um seine Wirkung entfalten zu können, durchdringt das Lokalanästhetikum die Nervenmembran in der lipidlöslichen, undissoziierten Form. Danach dissoziiert es, wird ionisiert und damit hydrophiler und kann nun seine Wirkung an Ionenkanälen der Membrannenseite der Nerven entfalten.




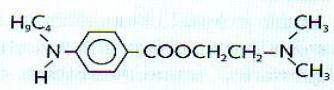
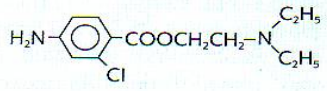
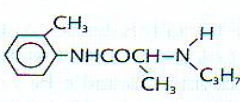
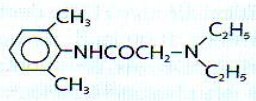
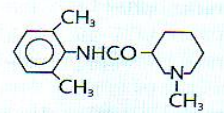
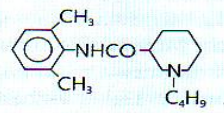
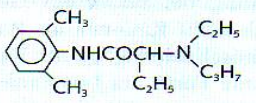
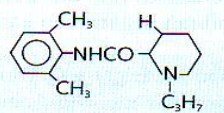


Blockade des Natriumkanals durch LA (B = ungeladenes LA, Base; BH = kationische Form). Aus: Larsen Anästhesie, 6. Auflage, Seite 164.

I.6.1. Einteilung der Lokalanästhetika nach ihrer chemischen Struktur

Chemisch gesehen teilt man Lokalanästhetika nach ihrer molekularen Struktur in zwei Gruppen: LA vom Amidtyp und vom Estertyp. Zur Gruppe der Lokalanästhetika vom Estertyp gehören Kokain, Procain und Tetracain. Im Blut werden diese LA von der Pseudocholinesterase gespalten, wobei Paraaminobenzoesäure als Endprodukt der Esterspaltung entsteht. Dieses Endprodukt wird unter anderen für anaphylaktische Reaktionen auf LA vom Estertyp verantwortlich gemacht.

Alle z.Zt. im klinischen Gebrauch befindlichen LA gehören zur Gruppe der Amid-LA. 1943 synthetisierte Lofgren Lidocain, das erste Lokalanästhetikum dieser Gruppe. LA vom Amidtyp werden in der Leber abgebaut, so dass ihre Halbwertszeit vergleichsweise länger ist und bei Lebererkrankungen hierauf Rücksicht genommen werden muss. Die Plazentapassage von Lokalanästhetika des Amidtyps wird maßgeblich vom Ionisierungsgrad, dem pKa (pH bei dem 50 % einer Substanz ionisiert ist), dem pH sowie der Proteineiweißbindung bestimmt.

	chemische Struktur			physikochemische Eigenschaften			
	aromatischer Ring lipophil	Zwischenkette	Aminogruppe hydrophil	Molekulargewicht (Base)	pK (25 °C)	Verteilungskoeffizient	Proteinbindung (%)
Ester							
Procain				236	8,9	1,7	6
Tetracain				264	8,6	4,1	75,6
Chlorprocain				271	8,7	9,0	-
Amide							
Prilocain				220	7,9	25,0	55
Lidocain				234	7,9	43,0	64
Mepivacain				246	7,6	21,0	78
Bupivacain				288	8,1	346,0	96
Etidocain				276	7,7	800	94
Ropivacain				274	8,2	115	94

Chemische Struktur und physikochemische Eigenschaften verschiedenen LA. Aus: Larsen Anästhesie, 6. Auflage, Seite 159.

I.7. Stellenwert von Bupivacain:

Bupivacain (1-Butyl-2-Piperidyl-Formo-2', 6'-Xylidid Hydrochlorid) ist ein langwirksames Lokalanästhetikum vom Amidtyp und gilt als das internationale Standardlokanästhetikum zur Spinalanästhesie bei der Entbindung per Sectio Caesarea. In Deutschland verwenden 84 % der Anästhesisten Bupivacain zur Sectio Caesarea (Meuser et al. 1998). Bupivacain wurde 1957 von Ekenstam (Ekenstam et al. 1957) synthetisiert und 1963 von Telivuo in die klinische Praxis eingeführt.

Bupivacain zeichnet sich durch eine sehr lange Wirksamkeit und eine hohe Proteinbindung aus. Es bindet an einen ganz spezifischen Kaliumkanal, der für die Generierung des

Ruhepotentials verantwortlich ist. Dieser Kanal wird aufgrund seines schnellen Öffnungs- und Schließungs-Verhaltens als Flickerkanal bezeichnet (Koh et al. 1992). Durch Blockade dieses Flickerkanals werden die Depolarisation und die Inaktivierung des Na-Kanals besonders in dünnen schmerzleitenden Fasern verstärkt (Bachmann-Mennenga et al. 1990).

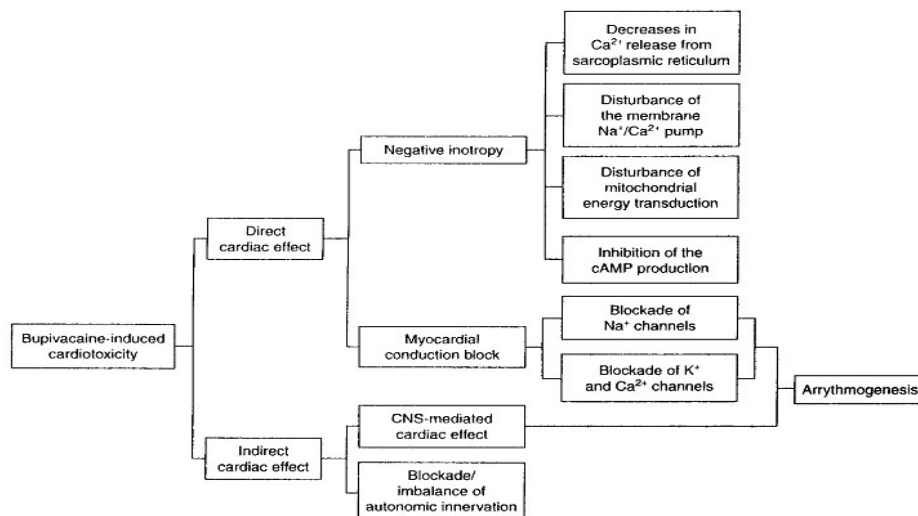
Ein Vorteil von Bupivacain ist, dass es eine hervorragende Verträglichkeit in Kombination mit rückenmarknah applizierten Opioiden aufweist (Yun et al. 1998) und es bei Anwendung von Bupivacain nicht zur Tachyphylaxie kommt (McLeod et al. 2001).

Nachteile stellen die im Vergleich zu Mepivacain und Lidocain geringere therapeutische Breite der Substanz und eine unproportional höhere Kardiotoxizität dar (Morishima et al. 1985, Santos et al. 1989, Albright et al. 1979). Bei einigen Fällen einer versehentlichen intravasalen Injektion von 0,75 %igem Bupivacain im Dosisbereich von 50-60 mg führte die Kardiotoxizität ohne prodromale ZNS Symptome zu QRS- Verbreiterungen und malignen, z. T. tödlich verlaufenden ventrikulären Arrhythmien (Albright et al. 1979).

Unglücklicherweise wiesen diese Fälle zudem eine ausgesprochene Reanimationsrefraktärität auf (Albright et al. 1979, Hawkins et al. 1997, Irestedt et al. 1998), so dass konsekutiv in vielen Ländern unter anderem auch in Deutschland die Anwendung von 0,75 %igem Bupivacain in der Geburtshilfe verboten wurde.

I.7.1 Gründe für die hohe Kardiotoxizität von Bupivacain

In der Statistik der Gründe für Regionalanästhesie bedingte mütterliche Todesfälle in der Geburtshilfe stellt die Toxizität von Lokalanästhetika mit 51 % die häufigste Ursache dar (Hawkins et al. 1997). Dabei zeigen Untersuchungen, dass die LA induzierte Kardiotoxizität sowohl durch direkte Effekte auf das Herz als auch durch indirekte Einflüsse auf den Nucleus tractus solitarius, der an der Regulation des Reizleitungssystems beteiligt ist, ausgelöst wird (Denson et al. 1992). Das Schema von Mather et al. 2001 verdeutlicht dies:



Schema der Bupivacain bedingten Kardiotoxizität von Mather und Chang. Aus: Drugs 2001; 61: 333-342

Kardiotoxisch sind LA durch ihre Eigenschaft als Natrium- und Kaliumkanalblocker (Reiz et al. 1986, Valenzuela et al. 1995). Durch die myokardiale Ionenkanalblockade kommt es zu Verzögerungen und Störungen in der Erregungsüberleitung, was sich in einer Verbreiterung des QRS-Komplexes und einer Verlängerung des PR-Intervalls zeigt. Dies kann zur Ausbildung von Arrhythmien, einem AV-Block und Kammerflimmern führen (Mather et al. 1998). Zudem beeinträchtigen LA die myokardiale Kontraktilität (dP/dt_{max}) (Mather et al. 2001). Welcher Mechanismus letztendlich zum kardiovaskulären Kollaps führt, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Für das besonders hohe Risiko der Ausbildung der proarrhythmogenen Wirkung von Bupivacain ist das Verhalten der Substanz am spannungsabhängigen Natriumkanal verantwortlich. Bupivacain bindet zwar schnell an den Rezeptor, dissoziiert von diesem jedoch ca. zehnmal langsamer als beispielsweise Lidocain. Dieses Verhalten wird als „fast-in-slow-out“ Phänomen bezeichnet und begünstigt durch Akkumulation der Ionenkanalblockade einen seine sonstige lokalanästhesiologische Potenz übertreffenden kardiotoxischen Effekt (McLeod et al. 2001, Ladd et al. 2002).

Mit der Meidung von 0,75 %igem Bupivacain in der Geburtshilfe entstand die dringende Forderung nach einem Lokalanästhetikum mit ähnlichen analgetischen Eigenschaften aber verringerter Toxizität. Dieser Forderung trug das Wissen um die Nutzung der Vorteile der Stereoisomerie in Verbindung mit neuen technischen Möglichkeiten der Pharmazie Rechnung.

I.8. Stereoisomerie

Aufgrund seiner vielen Vorteile wie guter Steuerbarkeit und langer Wirksamkeit wurde Bupivacain in der Vergangenheit intensiv erforscht. Bei Bupivacain handelt es sich um eine Substanz, die ein Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Bindungspartnern besitzt. Daraus resultiert die Möglichkeit, dass sich die vier Bindungspartner in zwei unterschiedlichen Konfigurationen um dieses C-Atom anordnen, das auch als chirales C-Atom oder in räumlichen Bezug zu seinen Bindungspartnern als chirales Zentrum bezeichnet wird. Das Resultat sind zwei sich spiegelbildlich zueinander verhaltende Stoffe, auch als Enantiomere oder Isomere bezeichnet (von gr. *enantios* = gegen, *morph* = Form), die sich jedoch nicht zur Deckung bringen lassen (ähnlich, wie sich ein linker Handschuh niemals auf der rechten Hand tragen lassen würde (McLeod et al. 2001)).

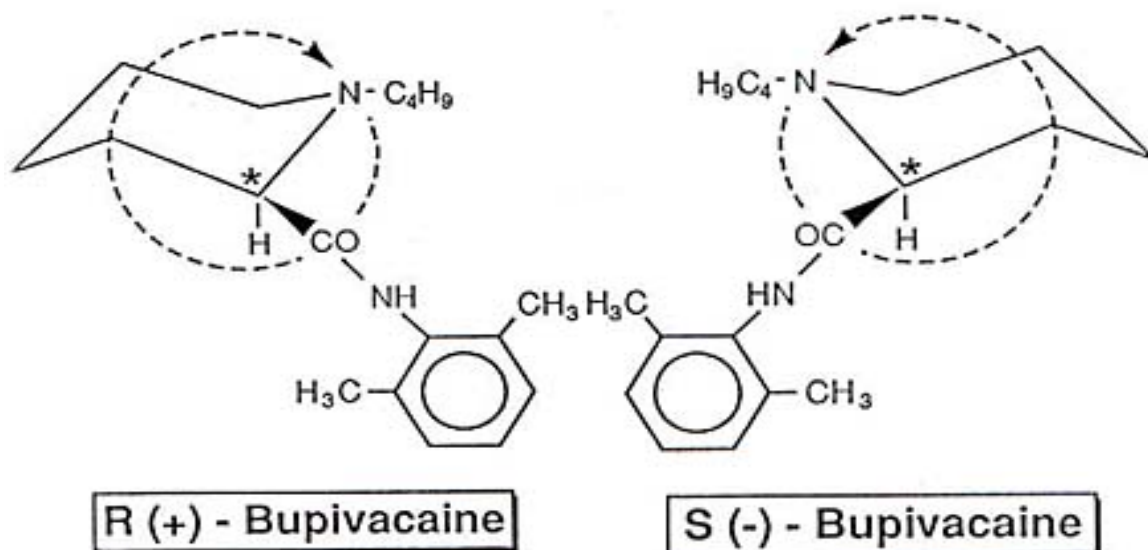


Abbildung aus: www.nysora.com/equipment/local/review/levobupivacaine.html

Der Asterix (*) kennzeichnet das asymmetrische C-Atom.

Die Unterscheidung der Enantiomere beruht unter anderem auf der physikalischen Beobachtung, dass die Enantiomere einer Substanz die Ebene polarisierten Lichtes in verschiedene Richtungen zu drehen vermögen. Entsprechend der Drehrichtung bezeichnet man jene, die das Licht mit dem Uhrzeiger drehen, mit einem + oder bei Drehrichtung gegen den Uhrzeigersinn mit einem -. Ein Gemisch zweier Stereoisomere mit jeweils 50 %igem Anteil bezeichnet man als Racemat. Ein Racemat dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nicht, weil die gegensätzlichen Dreheffekte sich einander neutralisieren. Viele gebräuchliche Lokalanästhetika vom Amidtyp liegen als Racemate vor (Mather et al. 2001).

Um die Vielfältigkeit der Begrifflichkeiten in der Literatur aufzuzeigen, ist es an dieser Stelle notwendig, andere ebenfalls verwendete Nomenklaturen kurz zu erwähnen. Eine durch die

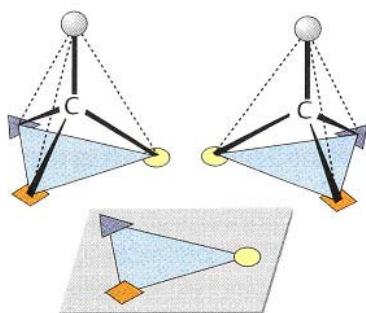
Fischer-Rosanoff-Konvention festgelegte, ebenso häufig benutzte Einteilung berücksichtigt die Anordnung der Enantiomere in Relation zur OH-Gruppe eines als Standardmolekül gesetzten D-Glycerinaldehyds. Befindet sich die OH-Gruppe rechts (wie bei dem Glycerinaldehyd), wird das Molekül mit „D“ (dexter) bzw. seine Gegenform mit „L“ (laevo=levo) gekennzeichnet. Eine weitere Nomenklatur, die die vorige während der 60er Jahre ablöste, berücksichtigt die Anordnung der Substituenten am asymmetrischen C-Atom nach deren chemischen Ordnungszahlen. Bei Anordnung der Substituenten gegen den Uhrzeigersinn, beginnend bei denen mit der niedrigsten Ordnungszahl, spricht man von der S-Form - bei Anordnung mit dem Uhrzeigersinn von der R-Form.

DEXTER	LEVO
R	S
+	-

In der vorliegenden Arbeit werden die Enantiomere von Bupivacain entsprechend als Levobupivacain und Dextrobupivacain bezeichnet. Bei Bupivacain ohne Präfix ist das Racemat gemeint.

I.8.1 Pharmakologische Möglichkeiten der Stereoisomerie

Die Stereoselektivität einer bestimmten Substanz kommt im Prinzip erst bei Interaktionen mit anderen körpereigenen Stoffen zur Geltung. Dies liegt daran, dass sowohl körpereigene Strukturen als auch Enantiomere eine bestimmte räumliche Anordnung besitzen. Gemäß der Vorstellung vom Schlüssel-Schloss-Prinzip weist nur ein Enantiomer die Komplementarität zum Rezeptor auf und bedingt dadurch eine höhere biologische Aktivität (siehe Schema).



Schema Stereospezifität. Aus: Lüllmann Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pharmakologie S. 11 Abb.1.10.

Um diesen Sachverhalt zu benennen, wurden der in Bezug auf eine ganz bestimmte Interaktion potenteren Form der Ausdruck eutomer, der weniger potenten Form der Ausdruck distomer zugeteilt (Ariens et al. 1983). Das Wirkverhältnis der Enantiomere zueinander in

Bezug auf eine ganz bestimmte Interaktion wurde von Nau et al. als Stereoselektivitätsverhältnis bezeichnet (Nau et al. 2002).

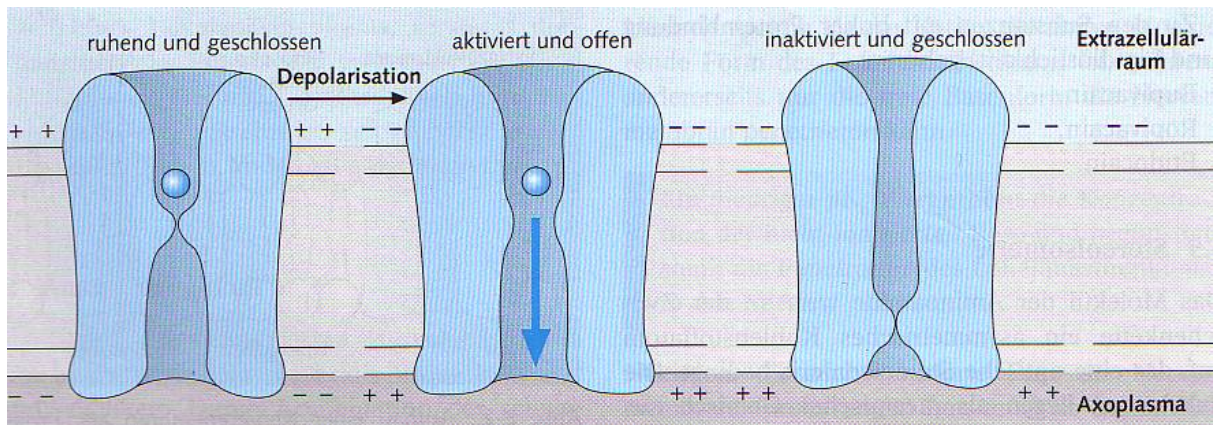
In Bezug auf seine pharmakologischen Eigenschaften kann ein Enantiomer z.B. für eine erwünschte Wirkung eutomer und für eine andere unerwünschte Wirkung distomer sein, während auf sein spiegelbildliches Gegenstück dasselbe in umgekehrter Form zutrifft (Ariens et al. 1984). Für diesen Fall bietet die Stereoisomerie die Möglichkeit, durch Einsatz isolierter Enantiomere bestimmte therapeutische Wirkungen gezielt herbeizuführen oder durch Elimination des Enantiomers, das weniger zur therapeutischen Wirkung beiträgt möglicherweise aber für die Nebenwirkungen verantwortlich ist, die therapeutische Breite eines Pharmakons zu vergrößern (Nau et al. 2002).

Durch Kombination von bereits mehr als 100 Jahre altem Wissen im Bereich der Chemie über stereoselektive Eigenschaften von Stoffen (Louis Pasteur entdeckte 1882, dass ein Isomer von Arginin einen süßen Geschmack auslöste, während das andere geschmacklos war (Graf et al. 1998)) mit den Möglichkeiten der modernen pharmazeutischen Industrie ist es in den letzten Jahren möglich geworden, die Toxizität von Stoffen und die Rate unerwünschter Nebenwirkungen durch Isolierung und den gezielten Einsatz ihrer Enantiomere zu reduzieren. Die pharmakologische Relevanz der Stereoselektivität von Bupivacain wurde 1972/1973 von den Schweden Aberg und Akermann entdeckt. In einer Untersuchung fanden Aberg et al. bei Mäusen, Ratten und Kaninchen eine 30-40 % höhere LD₅₀ (mittlere letale Dosis = Dosis bei der 50 % der Versuchstiere sterben) für Levobupivacain, das linksdrehende Isomer von Bupivacain, gegenüber Bupivacain (Aberg et al. 1972). Wie zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen belegen, weist Levobupivacain eine geringere Kardio- und ZNS-Toxizität sowie eine geringere Arrhythmogenität im Vergleich zu Dextrobupivacain und Bupivacain auf und besitzt somit eine höhere therapeutische Breite.

I.8.2 Gründe für die stereospezifischen Unterschiede von Levobupivacain und Dextrobupivacain

Die höhere Toxizität von Dextrobupivacain gegenüber Levobupivacain kann durch eine potentere Blockade der Dextroform sowohl in Bezug auf die phasische und die tonische Blockade am Natriumkanal als auch am Kaliumkanal erklärt werden (Lee-Son et al. 1992, Nau et al. 1999).

Der am Aktionspotential beteiligte Natriumkanal ist mit Hilfe der *Patch-clamp-Technik* sehr gut untersucht worden. Dabei hat man herausgefunden, dass er drei verschiedene Zustandsformen aufweist: geschlossen aktivierbar, offen inaktiv, geschlossen inaktivierbar.



Zustandsformen des Natriumkanals. Aus: Larsen Anästhesie 6. Auflage 1998, Seite 162.

Levobupivacain und Dextrobupivacain binden an den Natriumkanal sowohl in der aktivierten offenen als auch in der inaktivierten Form. Dabei ist die Bindung an den inaktivierten Natriumkanal stereoselektiv. Dextrobupivacain weist ein schnelleres und potenteres Bindungsverhalten am inaktivierten Natriumkanal auf. Da der inaktivierte Natriumkanal gerade in der Plateauphase des kardialen Aktionspotentials von entscheidender Bedeutung ist, erklärt dies die höhere Kardiotoxizität von Dextrobupivacain gegenüber Levobupivacain (Valenzuela et al. 1995).

Zudem ist die Aufnahme der Bupivacain Enantiomere in das ZNS stereoselektiv, was die vergleichsweise verzögerten und milder verlaufenden ZNS Symptome bei der Applikation von Levobupivacain in die Karotiden von Ratten im Vergleich zu Dextrobupivacain erklärt (Denson et al. 1992).

Der unterschiedlichen Pharmakokinetik der Bupivacain Enantiomere liegt zum Teil eine unterschiedliche hohe Proteinbindung der Substanzen zugrunde. Unterschiede zwischen den Enantiomeren zeigen sich sowohl bei der Verteilung als auch bei der Elimination der LA (Groen et al. 1998). Levobupivacain besitzt im Vergleich zu Dextrobupivacain eine etwas höhere Plasmaproteinbindung (96-97 % vs. 93-95 %) (Burm et al. 1994, Groen et al. 1998). Außerdem weist es einen geringeren Anteil des freien und damit potentiell toxischen Anteils im Plasma (4,5 vs. 6,6 %) sowie eine höhere Plasmaclearance des freien Anteils (522,6 vs. 435,6 l/h) und eine kürzere Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) (2,9 vs. 3,6 h) als Dextrobupivacain auf (Schug et al. 1999). Zudem besitzt Levobupivacain ein geringeres Verteilungsvolumen für die gebundene (54 vs. 85 l) und die ungebundene Substanz (1498 vs. 1576 l).

I.9 Stellenwert von Levobupivacain

I.9.1 Kardiotoxizität

Zusammenfassend können in Bezug auf die geringere Kardiotoxizität von Levobupivacain gegenüber Bupivacain folgende Aussagen getroffen werden:

- 1) Levobupivacain besitzt einen geringeren inhibitorischen Effekt auf den inaktivierten myokardialen Natriumkanal (Valenzuela et al. 1995, 1).
- 2) Levobupivacain beeinflusst die maximale Depolarisationsgeschwindigkeit (V_{max}) bei Meerschweinchenmyozyten weniger stark als Bupivacain (Vanhoutte et al. 1991).
- 3) *In vitro* besitzt Levobupivacain einem geringeren negativ inotropen Effekt (Harding et al. 1998). Zudem werden das Schlagvolumen und die Ejektionsfraktion weniger beeinträchtigt (Bardsley et al. 1998).
- 4) Levobupivacain blockiert kardiale Kaliumkanäle siebenmal schwächer als Bupivacain (Valenzuela et al. 1995, 2).
- 5) Levobupivacain besitzt eine schnellere Dissoziationsgeschwindigkeit in der Diastole als Bupivacain (Vanhoutte et al. 1991).
- 6) Levobupivacain beeinträchtigt die atrioventrikuläre (AV) Überleitungszeit und die QRS Dauer weniger stark und führt zu einer geringeren Inzidenz von AV-Blöcken 2. Grades an isolierten Meerschweinchenherzen (Graf et al. 1997, Mazoit et al. 1993).
- 7) Zudem ist die Erfolgsrate bei kardiopulmonaler Reanimation bei anästhesierten Hunden nach Applikation von Levobupivacain höher (Groban et al. 2001).

Bei anästhesierten Schweinen stellt sich das Kardiotoxizitäts-Verhältnis von Levobupivacain zu Bupivacain als 2,1:1 dar (Morrison et al. 2000). In einer Untersuchungen von Huang et al. verursachte Levobupivacain eine geringe Anzahl und signifikant weniger schwere Arrhythmien. Drei von sieben Schafen starben an Bupivacaindosen von 150 mg (n=2) und 200 mg (n=1), während die gleichen Dosen von Levobupivacain zwar ebenfalls Arrhythmien hervorriefen, die jedoch spontan wieder in den Sinusrhythmus konvertierten und deshalb überlebt wurden (Huang et al. 1998). In einer anderen Studie mit ähnlichem Design, aber höheren LA Dosen, in der Schafen Levobupivacain und Bupivacain infundiert wurden, zeigte sich, dass die geschätzte letale Dosis mit 277 ± 51 mg für Levobupivacain erheblich höher lag als die letale Dosis für Bupivacain mit 156 ± 31 mg (Chang et al. 2000).

I.9.2 ZNS-Toxizität

In Bezug auf die ZNS Toxizität können zusammenfassend folgende Aussagen getroffen werden: Levobupivacain beeinträchtigt das ZNS weniger als Bupivacain.

Dies zeigt sich:

- 1) In einer höheren Schwellendosis zur Auslösung von tonisch-klonischen Krämpfen bei Schafen (103 mg für Levobupivacain vs. 83 mg für Bupivacain (Huang et al. 1998)) und bei Ratten (13 mg für Levobupivacain vs. 9 mg für Bupivacain (Ohmura et al. 2001)).
- 2) In höheren mittleren kumulativen Dosen und Serumkonzentrationen von Levobupivacain gegenüber Bupivacain, die ZNS toxische Symptome wie Krämpfe, Hypotension und Apnoe bei schwangeren und nicht schwangeren Schafen auslösten (Santos et al. 2001).
- 3) In einer geringen Beeinflussung der mittels EEG abgeleiteten Hirnaktivität bei Freiwilligen (Van et al. 1998).
- 4) Bei Ratten wurde Levobupivacain nach intravenöser (i.v.) Injektion zudem langsamer in das ZNS aufgenommen und zeigte eine geringere Wirkung auf den Nucleus tractus solitarius. Alle Ratten zeigten nach i.v. Applikation von Dextrobupivacain eine Apnoe, während die Applikation von Levobupivacain nicht atemdepressiv wirkte (Denson et al. 1992).

I.9.3 Untersuchungen mit Levobupivacain am Menschen

Untersuchungen am Menschen bestätigen die *in vitro* und im Tierexperiment gefundene verminderte Toxizität von Levobupivacain gegenüber Bupivacain.

Bei einer Untersuchung im Cross-over-design von Bardsley et al. wurde 14 Probanden solange 10 mg/min Levobupivacain bzw. Bupivacain i.v. appliziert bis sich erste ZNS-Symptome zeigten. Bei vergleichbaren Plasmaspiegeln (2,62 µg vs. 2,25 µg) wies Levobupivacain einen geringeren negativ inotropen Effekt gegenüber Bupivacain auf (Bardsley et al. 1998). Die mittleren applizierten Dosen, die erste ZNS Symptome hervorriefen, waren 56 mg vs. 48 mg für Levobupivacain und Bupivacain. Bei fünf Freiwilligen konnten die gesamte Levobupivacain Menge (150 mg) injiziert werden, ohne dass ZNS Symptome, die zum sofortigen Abbruch der Infusion geführt hätten, auftraten. Von Kopacz et al. wird über einen Fall von akzidentellen intravasaler Applikation von 143 mg Levobupivacain bei versuchter epiduraler Anästhesie zum Hüftgelenkersatz berichtet (Kopacz et al. 1998). Außer einer transienten Erregtheit und Desorientiertheit des Patienten wurden keine schwereren kardiovaskulären Symptome oder Arrhythmien beobachtet.

Erste vergleichende Studien über die Verwendung von Levobupivacain am Menschen stammen aus dem Bereich der peripheren Nervenblockaden in Form einer supraklavikulären Plexusblockade (Cox et al. 1998), aus dem ophthalmologischen Bereich zur retrobulbären Anästhesie (Mc Lure et al. 1998, O'Sullivan et al. 1999) sowie zur Infiltrationsanästhesie im ilioinguinalen Bereich (Bay-Nielsen et al. 1999) und zur Blockade des Nervus Ischiadicus (Casati et al. 2002).

Bei Kindern wurde Levobupivacain 1999 erstmals zur ilioinguinalen/iliohypogastrischen Blockade angewendet (Gunter et al. 1999).

I.9.4 Epiduraler Einsatz von Levobupivacain

Verschiedene Studien haben den Einsatz von epiduralen Levobupivacain untersucht. Levobupivacain wurde dabei entweder zur PDA bei Operationen, zur Analgesie bei postoperativen Schmerzzuständen oder zur Wehenanalgesie, teilweise in Form einer PCEA oder im Rahmen einer CSE eingesetzt.

Über den Gebrauch von Levobupivacain via Periduralkatheter berichten (Stand Juni 2004):

- Kopacz et al. im nichtgeburtshilflichen Bereich zur PCEA nach Operation an der unteren Extremität und zur Operation an der Wirbelsäule (Kopacz et al. 1999 und 2001)
- Crews et al. in der postoperativen Schmerztherapie nach diversen abdominalchirurgischen Eingriffen (Crews et al. 1999)
- Milligan et al. zur postoperativen Schmerztherapie mit oder ohne Clonidin bei Hüftgelenksendoprothetik (Milligan et al. 2000),
- Murdoch et al. als kontinuierliche epidurale Infusion zur intraoperativen Anästhesie und postoperativen Schmerztherapie nach diversen orthopädischen Eingriffen (Murdoch et al. 2002).

In der Geburtshilfe wurde Levobupivacain eingesetzt (chronologische Aufzählung und Resultat):

- von Lyons et al. zur Wehenanalgesie unter Bestimmung der MLAC (minimum local analgesic concentration) im Vergleich zu Bupivacain (Lyons et al. 1998). Die MLAC wird definiert als die mittlere effektive lokalanästhetische Konzentration (EC_{50}), die bei einem definierten Volumen von 20 ml bei der epiduralen Anästhesie zur Wehenanalgesie in der Eröffnungsperiode zur Schmerzfreiheit benötigt wird (Polley et al. 2003). Es fand sich ein Wirksamkeits-Verhältnis von Levobupivacain zu Bupivacain von 0,98.

- von Robinson et al. in Kombination mit Fentanyl zur schmerzarmen Geburt (Robinson et al. 2001). Durch die zusätzliche Gabe von Fentanyl konnte die MLAC reduziert werden.
- im Vergleich zu Bupivacain und Ropivacain jeweils in Kombination mit Sufentanil von Carmorcia et al. (Carmorcia et al. 2003). Levobupivacain und Ropivacain boten im Vergleich zu Bupivacain eine längere Analgesie,
- von Lacassie et al. zum Vergleich der motorischen Blockade von Bupivacain und Levobupivacain (Lacassie et al. 2003). Levobupivacain zeigte eine geringer ausgeprägte motorische Blockade als Bupivacain.
- von Polley et al. mit Rücksicht auf die analgetischen Charakteristika verglichen mit Ropivacain (Polley et al. 2003). Levobupivacain und Ropivacain wiesen bei epiduraler Gabe eine vergleichbare analgetische Potenz zur Wehenanalgesie in der Eröffnungsperiode auf.
- von Benhamou et al. mit Vergleich der MLAC von Levobupivacain und Ropivacain (Benhamou et al. 2003). In dieser Untersuchung zeigte sich Levobupivacain um 19 % potenter als Ropivacain, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen.
- von Purdie et al. zur PCEA im Vergleich zu Ropivacain jeweils mit Fentanyl (Polley et al. 2004). In ihrer Wirksamkeit zur Wehenanalgesie wiesen Levobupivacain und Ropivacain (jeweils 0,1 in Kombination mit Fentanyl 0,0002 %) keine sig. Unterschiede auf.
- erstmals zur Kaiserschnittentbindung mit Plasmaspiegelbestimmungen von Mutter und Kind von Bader et al. sowie von Cheng et al. als komparative Studie im Vergleich zu epiduralem Bupivacain zur Sectio Caesarea (Bader et al. 1999, Cheng et al. 2002). Bader et al. fanden eine vergleichbar effiziente epidurale Anästhesie im Vergleich von Levobupivacain und Bupivacain. Cheng et al. berichteten über vergleichbare Anschlags- und Regressionszeiten bezüglich der sensorischen und der motorischen Blockade, sowie über eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit von Bupivacain im Vergleich zu Levobupivacain.
- von Faccenda et al. ebenfalls im Vergleich zu Bupivacain zur Sectio Caesarea (Faccenda et al. 2003). Levobupivacain zeigte ein vergleichbares Wirkprofil wie Bupivacain nach epiduraler Gabe zur Sectio Caesarea.

In den meisten Untersuchungen konnte also ein vergleichbares Wirkprofil von Levobupivacain mit Bupivacain ermittelt werden. Einigen Autoren berichten zudem über eine vergleichsweise geringer ausgeprägte motorische Blockade und eine längere Analgesie nach Applikation von Levobupivacain.

I.9.5 Intrathekaler Einsatz von Levobupivacain

Über den intrathekalen Gebrauch von Levobupivacain wird erstmals von Burke et al. berichtet, der Levobupivacain (0,5 %, 15 mg) zur SPA bei Operationen an der unteren Extremität erfolgreich einsetzte (Burke et al. 1999). Es folgte eine Studie von Vercauteren et al., in der Levobupivacain mit Sufentanil und Epinephrin intrathekal im Rahmen einer CSE zur Wehenanalgesie im Vergleich zu Bupivacain eingesetzt wurde (Vercauteren et al. 2001). Im Jahre 2002 führten Glaser et al. und Alley et al. jeweils eine Untersuchung durch, in denen intrathekal appliziertes Levobupivacain (einmal hyperbar und einmal isobar) mit Bupivacain einmal bei einem orthopädischen Patientengut und einmal bei gesunden Freiwilligen verglichen wurde (Glaser et al. 2002 und Alley et al. 2002). Im November 2003 wurde von Gautier et al. eine Studie im Niedrig-Dosis-Bereich durchgeführt, in der erstmals neben der vorliegenden Untersuchung Bupivacain und Levobupivacain sowie Ropivacain zur Sectio Caesarea eingesetzt wurde (Gautier et al. 2003).

Bei dieser Studie handelte es allerdings nicht um eine Dosisfindungsstudie. Zudem unterscheidet sich diese Studie von der vorliegenden dadurch, dass die LA in isobarer Form und in Kombination mit einem Opioid im Rahmen einer CSE appliziert wurden. Levobupivacain (8 mg und Sufentanil 2,5 µg) wurde mit Ropivacain und Bupivacain ebenfalls 8 mg und Sufentanil 2,5 µg verglichen. Bupivacain zeigte eine stat. signifikant unterschiedlich stärker ausgeprägte motorische Blockade und eine längere Analgesie als Ropivacain und Levobupivacain (Gautier et al. 2003).

I.10 Pharmakologische Überlegungen der Dosisfindung bei der Spinalanästhesie

Das Dosisfindungskonzept für die spinale Applikation einer Substanz unterscheidet sich von der für oral oder parenteral verabreichbare Substanzen, die sich meist auf das Körpergewicht beziehen. Bei der intrathekalen Injektion einer hyperbaren Substanz kann die Berechnung der Körpergröße, des Körpergewichtes und des Body-mass-index (BMI) innerhalb gewisser Grenzen (1,47 m - 1,74 m) außer Acht gelassen werden (Norris 1990). Eine Untersuchung von Ekelof et al., in der weder die Gewichtszunahme (von 6 - 22 kg), noch die Größe (1,52 - 1,85 m), noch das Gewicht (56 - 98 kg) oder der Body-mass-index (20,2 - 31,8 kg/m²) einen Einfluss auf die Ausbreitung der Spinalanästhesie mit (isobarem) Bupivacain hatte, bestätigen diese Beobachtung (Ekelof et al. 1997).

Bei der geburtshilflichen SPA werden jedoch geringere Mengen an LA benötigt als zu anderen Indikationen (Kestin et al. 1991). Dies zeigt sich dadurch, dass mit gleichen LA

Mengen bei Schwangeren eine höhere sensible Blockade erreicht werden konnte als bei nicht schwangeren Patienten (Russell et al. 1987, Chambers et al. 1981).

Mögliche Gründe hierfür sind:

- 1) eine Verminderung des Liquorvolumens durch eine Erweiterung der epiduralen Venenplexus infolge der Kompression der Vena Cava durch den graviden Uterus (Greene et al. 1985)
- 2) eine mögliche Verschiebung des Liquors cephalwärts nach Applikation der SPA durch die Kompression im abdominalen Bereich durch den graviden Uterus (Barclay et al. 1968)
- 3) eine Veränderung der Zusammensetzung des Liquors (Marx et al. 1965)
- 4) eine hormoninduzierte erhöhte Empfindlichkeit der Nervenfasern auf LA (Datta et al. 1983, Butterworth et al. 1990). Zudem konnten Datta et al. eine schnellere Anschlagzeit der LA bei Nervenfasern von schwangeren Kaninchen ermitteln. Dies steht allerdings im Gegensatz zu einer Untersuchung von Dietz et al., in der bei Spinalwurzelaxonen von schwangeren Ratten keine erhöhte Affinität zu Leitungsblöcken festgestellt werden konnte (Dietz et al. 1997). Progesteron scheint die Toxizität von Bupivacain im Sinne einer proarrhythmogenen Wirkung zu verstärken (Morishima et al. 1990), nicht aber die von Lidocain oder Ropivacain (Moller et al. 1992).
- 5) eine geringere Plasmaproteinbindung infolge der physiologischen Schwangerschaftsdilutionshypoproteinämie (Santos et al. 2001).

In der Schwangerschaft finden sich zudem Veränderungen von Diffusionsbarrieren und eine Aktivierung des endogenen analgetischen Systems, welche möglicherweise mit der bei Schwangeren zu beobachtenden verstärkten antinozizeptiven Neigung in Zusammenhang stehen können (Dietz et al. 1997). Außerdem verändert sich im Rahmen einer Schwangerschaft die Expression bestimmter Proteine. Bei Levobupivacain und Bupivacain, die beide wie bereits an anderer Stelle beschrieben hochgradig proteingebunden sind, können diese Änderungen zu einer Zunahme des freien, potentiell toxischen Anteils führen. Santos et al. fanden in einer Studie einen Abfall des proteingebundenen Bupivacain von 73 % in nicht schwangeren auf 51 % in schwangeren Schafen und eine niedrigere toxische Konzentration bei schwangeren Schafen (Santos et al. 2001). Der freie Bupivacain Anteil unterschied sich jedoch nicht signifikant.

Die wesentlichen Plasmaproteine, an die Levobupivacain und Bupivacain binden, sind das α -1 Glykoprotein, ein Akutphaseprotein und Albumin. Das α -1 Glykoprotein weist eine sehr hohe Spezifität auf, seine Bindungskapazität ist jedoch gering. Postoperativ lässt sich - unabhängig von einer Schwangerschaft, bedingt durch Stress und die Gewebsschädigung - ein

Anstieg an saurem α -1-Glykoprotein verzeichnen, der eine Art Pufferwirkung besitzt (Graf 2001). Bei niedriger Affinität und Spezifität weist Albumin eine hohe Bindungskapazität auf. Die Plasmaproteinbindung der Lokalanästhetika ist sehr variabel. Die für ein bestimmtes Lokalanästhetikum bekannten Werte gelten nur für die definierte Gesamtkonzentration von 2 $\mu\text{g/ml}$ und nicht näher definierte pH und Temperaturwerte (Bachmann-Mennenga et al. 1990). Bei höheren Plasmakonzentrationen kann demzufolge der freie, d.h. der wirksame, aber auch potentiell toxische Anteil unproportional zunehmen (Bachmann-Mennenga et al. 1990). In einer Untersuchung von Tsen et al. wurden 81 Blutproben von Schwangeren in unterschiedlichen Gestationsstadien mit therapeutischen (1 $\mu\text{g/ml}$) und toxischen (5 $\mu\text{g/ml}$) Konzentration von Lokalanästhetika versetzt (Tsen et al. 1999). Im toxischen Konzentrationsbereich konnte eine Zunahme des freien Bupivacainanteils festgestellt werden, der z.T. auf der Abnahme der Bindungsproteine durch die physiologischerweise in der Schwangerschaft auftretende Dilutionshypoproteinämie beruht. Im therapeutischen Konzentrationsbereich konnte allerdings keine Zunahme des freien Anteils gefunden werden. Eine andere Arbeitsgruppe untersuchte den Einfluss der Schwangerschaft auf die Toxizität von kontinuierlich intravenös appliziertem Levobupivacain, Bupivacain und Ropivacain bei schwangeren und nicht schwangeren Schafen (Santos et al. 2001). Bis auf eine um 10-15 % verminderte zerebrale Krampfschwelle konnte bei keinem der drei Lokalanästhetika eine kardiovaskuläre Toxizität festgestellt werden. Die Verminderung der Krampfschwelle steht im Widerspruch zu früheren Studien derselben Autoren, bei denen keinerlei Unterschiede zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren ermittelt werden konnte (Santos et al. 1989).

I.10.1 Überblick über andere, bisher verwendete Dosierungen von Lokalanästhetika zur Spinalanästhesie bei Sectio Caesarea

L. Irestedt: "We emphasize, however, that an optimal dose of a local anaesthetic is crucial for the quality of surgical blockade in elective caesarean section."

Bei der Überlegung zur optimalen Dosierung eines LA zur SPA muss bedacht werden, dass man sich auf einer Gratwanderung befindet. Während einerseits eine zu geringe Dosierung zum Auftreten von intraoperative Schmerzen führen kann, vermag eine zu hohe Dosierung andererseits eine zu hohe Blockade (so genannte „hohe Spinalanästhesie“) mit möglicher Bradykardie, Blutdruckabfall, Agitiertheit, Bewußtseinsverlust, Pupillenerweiterung und Atemstillstand hervorzurufen. Um intraoperative Schmerzen zu vermeiden und Nebenwirkungen zu verringern, bedient man sich im Niedrig-Dosis-Bereich der LA des

synergistischen Effekts der LA in Kombination mit intrathekalen Opioiden (Vercauteren et al. 1998, Ben-David et al. 2000, Meininger et al. 2003).

Bupivacain wird zur SPA bei der Sectio Caesarea in Deutschland in unterschiedlichen Konzentrationen und in unterschiedlicher Barizität in einem Dosisbereich von 9 bis 20 mg eingesetzt (Meuser et al. 1998). Aus Sicherheitsgründen sollte allerdings in der Geburtshilfe nur die 0,5 %ige Konzentration von Bupivacain verwendet werden. Gemäß einer Untersuchung zu den geburtshilflichen Anästhesieverfahren in Deutschland 1997 halten sich 98 % der Anästhesisten an diese Beschränkung (Meuser et al. 1998).

Die alleinige Gabe von Bupivacain (0,5 %) hyperbar 12 mg (bzw. 12,5 mg) bietet eine adäquate Anästhesie zur Kaiserschnittentbindung (Randalls et al. 1991, Olofsson et al. 1997, Dahlgren et al. 1997, Choi et al. 2000). Diese ist gekennzeichnet durch eine gute chirurgische Anästhesie, eine ausreichend lange sensible Blockade und eine hohe Patientinnenzufriedenheit. Die mittlere Blockadehöhe von Bupivacain 12,5 mg wird von Olofsson mit T 3,8 (T 3,4-T 4,2) und von Dahlgren mit T4 (T1-T4) angegeben, die Länge der sensiblen Blockade nach intrathekalen Injektion bis zu einer Regression auf T 10 mit 131 ± 21 min (Dahlgren et al. 1997).

Verschiedenen Studien belegen die annähernde Äquipotenz von Bupivacain und Levobupivacain bezüglich der sensiblen Blockade und Analgesie (Bay-Nielsson et al. 1999, Cox et al. 1998, Kopacz et al. 1998, Kanai et al. 1999, Alley et al. 2002). Beim Wirkungsvergleich von Levobupivacain und Bupivacain sollte allerdings beachtet werden, dass Bupivacain als Hydrochloridsalz und Levobupivacain als Base vorliegt. Dabei hat die Base von Bupivacain ein Molekulargewicht von 288,4, während Bupivacain als Hydrochlorid ein Molekulargewicht von 324,9 hat. Auf den ml gerechnet bedeutet das, dass bei einer 0,5 %igen Lösung 5 mg/ml der Base 5,63 mg/ml des Hydrochlorids entsprechen. Dadurch erhält man ca. 13 % mehr aktive Substanz bei Verwendung von Levobupivacain verglichen mit Bupivacain (Schug et al. 2001).

Eine gute Möglichkeit eine Aussage über die Potenz eines Lokalanästhetikums zu treffen, bietet der Vergleich der minimalen lokalanästhetischen Konzentration (MLAC), dessen Prinzip bereits oben beschrieben worden ist.

Eine Untersuchung bei 60 Frauen ermittelte eine MLAC von 0,083 % für Levobupivacain und 0,081 % für Bupivacain, was auf äquimolarer Basis 2,87 mmol/l vs. 2,49 mmol/l entspricht. Unter Betrachtung der im Handel erhältlichen Konzentrationen kann man so für Levobupivacain und Bupivacain einen Potenz-Ratio von 0,98 ermitteln (Lyons et al. 1998).

Aufgrund der Tatsache, dass Levobupivacain in allen klinischen Studien gut toleriert wird und eine äquipotente Wirksamkeit wie Bupivacain in in vitro- und in vivo- Untersuchungen aufweist, schlussfolgern McLoad et al. 2001, dass in der klinischen Praxis nicht mehr als eine simple Substitution von Bupivacain durch Levobupivacain notwendig sei. Daher erhielten 30 unserer Patientinnen randomisiert und doppelblind Levobupivacain in Dosierungen, die bei gleicher Indikation bereits für Bupivacain verwendet worden waren.

Die untere Grenze des von uns verwendeten Dosisbereichs (7,5 mg) orientiert sich an der Untersuchung von Rout et al., in der über die erfolgreiche und ausreichende Anästhesie durch die alleinige Gabe von Bupivacain 7,5 mg zur Sectio Caesarea berichtet wird (Rout et al. 1992).

I.11 Fragestellung

Bis zu dem Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie gab es in der Literatur weder eine Beschreibung des Einsatzes von Levobupivacain bei der elektiven Sectio Caesarea in SPA noch eine vergleichende Untersuchung von Levobupivacain und Bupivacain. Deswegen führte ich unter der Leitung von PD Dr. med. Bremerich von Juli 2000 bis März 2001 im Zentrum der Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt erstmals eine prospektive, doppelblinde, randomisiert Untersuchung zur SPA bei elektiver Sectio Caesarea mit Levobupivacain im Vergleich zu Bupivacain durch.

Die Fragestellung lautete:

- 1.) Was ist die geeignete, minimale Dosis von Levobupivacain zur Sectio Caesarea?
- 2.) Wie ist die Wirksamkeit von Levobupivacain in verschiedenen Dosierungen verglichen mit Bupivacain?
- 3.) Was sind die Charakteristika der SPA, der sensiblen und motorischen Blockade und der Analgesie von Levobupivacain verglichen mit Bupivacain?

I.12 Zielsetzung

Vorrangiges Ziel dieser Studie war es, die geeignete, minimale Dosis von Levobupivacain (Chirocaine[®], Celltech - Chiroscience, Cambridge, U.K.) im Vergleich zu Bupivacain (Carbostesin[®], Astra Medica AWD GmbH, Frankfurt) zur Sectio Caesarea zu ermitteln, die

eine sichere chirurgische Anästhesie gewährleistet. Des Weiteren wurden die Wirksamkeit und die Charakteristika von Levobupivacain mit Bupivacain zur Spinalanästhesie verglichen.

Erhoben wurden folgende Parameter:

- die Anschlagzeit, also der Beginn der sensorischen und motorischen Anästhesie, nach intrathekalen Injektion,
- die Höhe der sensorischen Blockade,
- die Qualität der Analgesie (mittels Visueller Analog Skala (VAS) = 100 mm Skala; 0 = kein Schmerz, 100 = schlimmster vorstellbarer Schmerz),
- die Dauer der kompletten (VAS = 0) und effektiven (VAS \leq 40) Analgesie,
- die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der intraoperativen Analgesie,
- die Zeitspanne bis zur ersten postoperativen Analgetikagabe,
- der postoperativer Analgetikabedarf in den ersten drei postpartalen Tagen,
- die Anschlagzeit, also der Beginn der motorischen Blockade (Bromage et al. 1964: 0 = keine Blockade: normale Bewegung in Beinen und Fußgelenk möglich. 1 = partielle Blockade: Knie können gerade noch bewegt werden, während die Füße noch vollständig beweglich sind. 2 = nahezu komplette Blockade: die Knie können nicht mehr gebeugt werden, jedoch die Füße. 3 = komplette Blockade: Beine und Füße können nicht mehr bewegt werden),
- die Dauer der motorischen Blockade,
- die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der intraoperativen motorischen Blockade,
- die Zeitspanne bis zum ersten postoperativen Aufstehen der Mutter in Begleitung,
- die Nebenwirkungen wie Unverträglichkeitsreaktionen, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckdysregulationen, Übelkeit und Erbrechen, Zittern, Pruritus, Blasenentleerungsstörungen, Rückenschmerzen, neurologische Komplikationen, postpunktioneller Kopfschmerz nach Anlage der SPA und innerhalb der ersten drei postoperativen Tage
- der postpartale Zustand der Neugeborenen: in Form von Apgar-Scores (1, 5 und 10 min) und umbilical arteriellen und venösen Blut-Gas-Analysen (BGA) zum Zeitpunkt der Abnabelung,
- die maternalen und neonatalen Plasmaspiegel von Levobupivacain und Bupivacain zum Zeitpunkt der Abnabelung,
- sowie die Patientinnenzufriedenheit mit der SPA zur Sectio Caesarea.

II Materialien und Methodik

II.1 Methodik

Das Studienprotokoll (siehe Anlage) wurde von der institutionellen Ethikkommission genehmigt. 50 Schwangere nahmen nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung und sowie schriftlicher Einverständniserklärung an der prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie teil. Einschlusskriterien waren eine komplikationslose Schwangerschaft mit einem Feten, ein Mindestalter der Schwangeren von 18 Jahren und die geburtshilfliche Indikation zur elektiven Sectio Caesarea. Ein Mindestgestationsalter von 34 Schwangerschaftswochen war ebenso wie der ASA I oder ASA II Status (American Society of Anesthesiologists physical status; ASA I: Normaler gesunder Patient, ASA II: leichte Allgemeinerkrankung ohne Einschränkung der Leistungsfähigkeit) der Schwangeren Voraussetzung zur Teilnahme.

Unter aseptischen Bedingungen von der nicht an der Studie involvierten hauseigenen Apotheke hergestellt und verblindet und somit unter Gewährleistung von doppelblinden Bedingungen erhielten die Schwangeren randomisiert entweder Levobupivacain 0,5 % hyperbar (Chirocaine®, Chirocaine Science, Ltd., UK) in drei verschiedenen Dosierungen (7,5 mg, 10 mg oder 12,5 mg) oder Bupivacain 0,5 % hyperbar (Carbostesin®, Astra Medica AWD GmbH, Frankfurt) in zwei verschiedenen Dosierungen (10 mg oder 12,5 mg) als Vergleichskollektiv. Die unterschiedlichen Präparationen enthielten alle das gleiche Volumen, so dass die einzelnen Dosierungen und Substanzen nicht voneinander zu unterscheiden waren.

Ausschlusskriterien waren allgemeine Kontraindikationen für die Spinalanästhesie wie z.B. bekannte, nicht therapierbare Gerinnungsstörungen oder die zwingende Fortführung einer Antikoagulantientherapie, Sepsis, Fieber und Bakteriämie, Infektionen im Bereich der lumbalen Punktionsstelle und erhöhte Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten). Aus medicolegaler Sicht wurden Schwangere mit neurologischen Vorerkrankungen wie Multiple Sklerose, Lumboischialgie, lumbaler Nucleus pulposus-Prolaps und ausgeprägter Skoliose von der Studie ausgeschlossen. Andere Ausschlusskriterien waren eine bekannte Allergie auf Lokalanästhetika vom Säureamidtyp, eine nicht adäquat therapierte Hypovolämie, kardiale Vorerkrankungen (KHK, Vitien, Herzrhythmusstörungen), Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom sowie fetale Kontraindikationen (fetal distress, Dezelerationen im CTG, bekannte Fehlbildungen, Retardierung und Frühgeburtlichkeit). Die Weigerung der Schwangeren an der Studie teilzunehmen, stellte ebenfalls eine absolute Kontraindikation dar.

Präoperativ wurde den Schwangeren über eine Venenverweilkanüle 4,5 ml Blut als Negativprobe (Leer-Wert) für die spätere Substanzplasmabestimmung entnommen.

Als prophylaktisches Volumenpreload erhielten die Schwangeren entsprechend einer Empfehlung von Riley et al. und Vercauteren et al. ein kolloidales (Haes® 6 %, Hydroxyethylenstärke, Fresenius) und ein kristalloides Volumen-Preload (Ringer-Lactat®, B. Braun Melsung AG) von je 500 ml ca. 30-45 min vor der Kaiserschnittentbindung (Riley et al. 1995, Vercauteren et al. 1996). Zur Aspirationsprophylaxe erhielten die Schwangeren 50 mg Ranitidin i.v. (Ranitic inject®, Hexal AG, Holzkirchen) sowie unmittelbar vor der Operation oral 30 ml 0,3 molare Natrium Citricum Lösung (in Rohrzuckerlösung 20 %) zur Alkalisierung der Magensäure.

Die Gerinnungsparameter wurden präoperativ bestimmt und Schwangere mit einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) unter 70 % (Normwert: 70-120 %), einer Prothrombinzeit (PTZ) über 40 sec (Normwert: 18-40 sec) und Thrombozyten unter 100.000/mm³ (Normwert: 136.000-423.000/mm³) von der Studie ausgeschlossen.

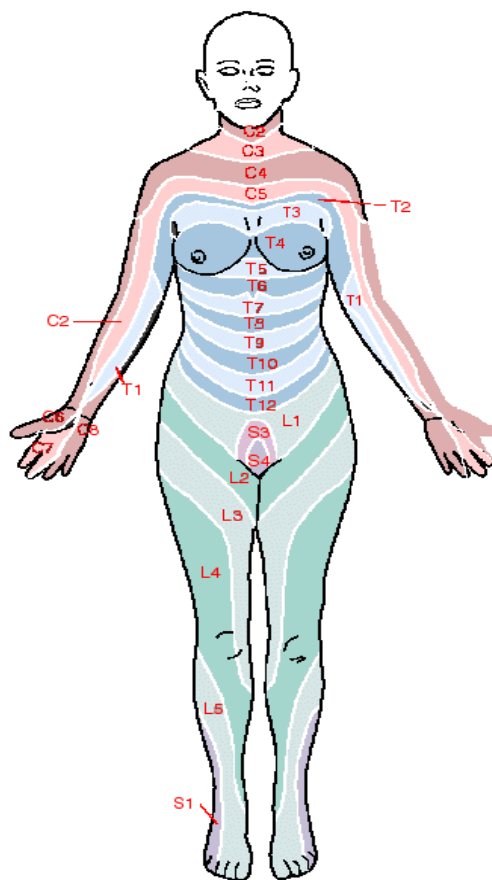
Die Anästhesiepräsenz begann mit dem Eintreffen der Schwangeren im Operationssaal.

Im Operationssaal wurden die Schwangeren an das Monitoring angeschlossen und die Vitalfunktionen wie Herzfrequenz, Blutdruck (systolischer arterieller Blutdruck (SAP), diastolischer arterieller Blutdruck (DAP), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (in mmHg)) und O₂ Sättigung (SaO₂ in %) erfasst (detailliertere Beschreibung s.u.). Diese Parameter wurden an der liegenden Schwangeren erhoben, wobei der OP-Tisch auf einen linksseitigen Neigungswinkel von 15° eingestellt wurde, um ein aorto - cavales Kompressionssyndrom zu vermeiden. Zusätzlich erhielten die Schwangeren über eine Nasensonde Sauerstoff (4 l/min).

Für die spinale Punktion wurden die Patientinnen aufgefordert, eine sitzende Position einzunehmen. Nach Identifikation des L2/L3 Zwischenwirbelraumes und gründlicher Hautdesinfektion erfolgte die lokale Anästhesie der Punktionsstelle mit einer Hautquaddel unter Verwendung von Mepivacain 1 % (Scandicain® Astra Zeneca GmbH, Wedel) und einer 27 G Kanüle. Danach wurde die Führungskanüle (20 G) in einem Mittellinienzugang platziert und die spinale Punktionskanüle (atraumatische Pencil point 25-27 G Nadel Modell: Pencan®, B. Braun Melsung AG, Melsung) in den Subarachnoidalraum vorgeschoben. Nach Beobachtung von freiem Liquorfluß und anschließender Aspiration wurde randomisiert und doppelblind Levobupivacain bzw. Bupivacain (je 0,5 % hyperbar) über eine Dauer von ca. 3-5 Sekunden in den Subarachnoidalraum injiziert. Nach Entfernung der Führungs- und Punktionskanüle wurde die Patientin umgehend wieder in die liegende Position gebracht und der Kopf leicht angehoben gelagert.

Es erfolgte eine engmaschige Kontrolle von SaO₂, HF und SAP, DAP und MAP (alle Parameter wurden nichtinvasiv gemessen), sowie der Charakteristika der sensorischen und motorischen Blockade. Eine mütterliche Hypotonie wurde als Blutdruckabfall unter 100 mmHg systolisch definiert; eine Bradykardie als Herzfrequenzabfall < 60/min. In den ersten fünf Minuten nach Injektion des Lokalanästhetikums wurden diese Parameter minütlich, ab der 5. Minute 5-minütlich (bis zum Operationsende) erfasst.

OP Beginn (Hautschnitt), OP Ende (Verschluss der Wunde), Uterotomie und Abnabelung



wurden als zusätzliche Zeitpunkte mit allen erwähnten Parametern in das Protokoll (siehe Anhang) aufgenommen. Zur Überprüfung des sensiblen Niveaus wurde in den oben beschriebenen Abständen ein Alkoholspray auf die Haut appliziert. Der Verlust des Diskriminationsvermögens zwischen Warm und Kalt wurde durch Befragung der Schwangeren erfasst und protokolliert. Zur Beschreibung des Ausmaßes der sensiblen Blockade bedienen wir uns der Einteilung der Haut in Dermatome (siehe Graphik). Innerhalb des sensorischen Blocks lagen jene Hautareale, bei denen das Kälteempfinden entweder irritiert oder ganz ausgeschaltet war.

Die motorische Blockade wurde entsprechend der Bromageskala (s.o.) erhoben und protokolliert. Die Schwangeren wurden nach intraoperativen

Nebenwirkungen wie Schmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit, Zittern und Pruritus befragt. Eine mütterliche Hypotonie wurde durch die fraktionierte Gabe von 2 ml, 2:8 verdünnten Akrinor® i.v. (Kombinationspräparat aus Cafedrin 100 mg/ml und Theoadrenalin 5 mg/ml, Asta Medica AWD GmbH, Frankfurt) behandelt, um stets einen suffizienten uteroplazentaren Flow (UPP) zu gewährleisten. Bei einer Bradykardie (Hf < 60/min) wurde der Patientin repetitiv 0,5 mg i.v. Atropin verabreicht.

Alle Kaiserschnitte fanden tagsüber statt und wurden nach der gleichem Operationsmethode modifiziert nach Misgav Ladach (Federici 1997, Holmgren et al. 1999) von dem gleichen Operateur durchgeführt (detaillierte Beschreibung siehe geburtshilfliches Procedere).

Nach der Abnabelung des Neugeborenen wurde erneut 4,5 ml venöses Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen. Ferner erhielten die Patientinnen 10 I.E. Oxytocin i.v. (Orasthin® stark Hoechst) sowie 30 I.E. als Kurzinfusion in 100 ml 0,9 %iger NaCl und 1500 mg Cefuroxim-Na (Cefuroxim Lilly®) zur perioperativen antibiotischen Abdeckung.

Der Nabelschnur wurde aus einem doppelt abgeklemmten Stück 4,5 ml primär arterielles Blut zur Substanzplasmabestimmung entnommen.

Anschließend wurde in einem Zeitraum von nicht mehr als 10 min nach Abnabelung die Blut-Gas-Analyse des umbilical-arteriellen und -venösen Blutes (AVL Omni™ analyser, Medical Instruments, Graz) durchgeführt. Um die postpartale Versorgung des Kindes kümmerten sich eine Hebamme und ein Neonatologe, die beide nicht in die Studie involviert waren. Von dem Neonatologen wurden der Zustand der Neugeborenen und ihr postpartales Befinden mittels Apgar-Score nach 1, 5 und 10 min bewertet. Die Blut-Gas-Analysen, die Apgar-Scores und der Einsatz der Spontanatmung ohne die Notwendigkeit einer assistierten Beatmung wurden als Kriterien zur Bewertung des kindlichen Befindens im Protokoll erfasst.

Nach OP-Ende wurden das Monitoring und die Beurteilung des sensiblen Niveaus und des motorischen Blocks fortgeführt. Nebenwirkungen wurden erfasst und die Qualität der Analgesie mittels einer 100 mm visuellen Analogskala (s.o.) objektiviert und protokolliert. Um die Wirkungsdauer der Analgesie vergleichen zu können, wurde die völlige Schmerzfreiheit als komplette Analgesiezeit (VAS = 0) und die effektiven Analgesiezeit (VAS ≤ 40) erfasst. Ab einer Schmerzstärke, die einer 40 mm auf der VAS entspricht, erhielten die Schwangeren repetitiv bis zur Schmerzfreiheit Piritramid (Dipidolor®, Janssen-Cilag, Neuss, 15 mg in 500ml Ringer-Lactat) und/oder Metamizol-Na (Novaminsulfon Ratiopharm® 1gr, Ratiopharm, Ulm) zur postoperativen Schmerztherapie.

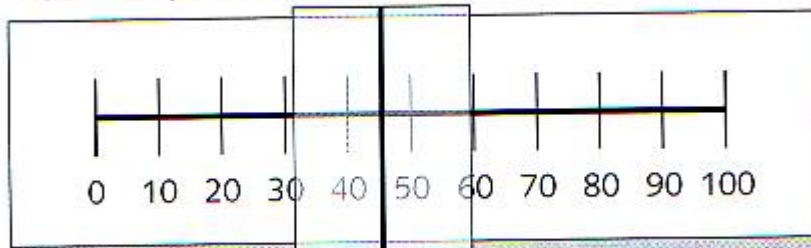
Die Beobachtung im Kreissaal erfolgte bis zum vollständigen Abklingen der sensorischen und motorischen Blockade, mindestens jedoch 120 Minuten lang. Danach wurden die Patientinnen auf die Wöchnerinnenstation verlegt.

visuelle Analogskala (VAS)

Vorderseite (Patient)



Rückseite (Untersucher)



Visuelle Analogskala. Aus: Larsen Anästhesie, 6. Auflage.

An den folgenden drei Tagen wurde routinemäßig eine postpartale Visite auf der Wöchnerinnenstation durch einen Anästhesisten durchgeführt. Es wurde die Punktionsstelle begutachtet und die Patientinnen nach postpartalen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Zittern, Pruritus, Blasenentleerungsstörungen, Rückenschmerzen, neurologischen Komplikationen und postpunktionellem Kopfschmerz befragt. Außerdem wurde der Zeitpunkt des ersten Aufstehens nach der Operation in Begleitung und der Grad der Zufriedenheit der Patientinnen mit der Spinalanästhesie zur Sectio Caesarea erfragt. Aus der Patientenakte wurde der postoperative Analgetikaverbrauch (Präparat und Dosis; Metamizol-Na und/oder Paracetamol und/oder Diclofenac) und der Zeitpunkt des ersten postoperativen Spontanurins entnommen. Außerdem wurden die kindlichen demographischen Daten, wie Geschlecht, Größe und postpartales Befinden erfasst.

II.1.1 Geburtshilfliche Vorgehensweise

Nach der Indikationsstellung zur elektiven Sectio Caesarea und geburtshilflichen Aufklärung wurde bei den Schwangeren ein Kaiserschnitt nach der modifizierten Misgav Ladach-Methode (Holmgren et al. 1999) durchgeführt. Diese Methode zeichnet sich durch eine gewebeschonende Operationstechnik, eine Verkürzung der Operationsdauer und der Kindsentwicklung sowie einen geringeren Blutverlust aus. Es werden bei dieser OP-Methode keine Drainagen gelegt. Durch diese Faktoren wird das erste postoperative Aufstehen früher möglich, der postoperative Analgetikabedarf ist geringer und die Krankenhausverweildauer kürzer (Frederici et al. 1997).

II.1.2 Substanzplasmaspiegelbestimmung

Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen abgenommenen und unmittelbar nach ihrer Gewinnung im Labor zentrifugiert und bei -20° Celsius bis zur ihrer Analyse gelagert.

Die Substanzplasmabestimmung wurde mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und UV-Detektion (HPLC/UV) durchgeführt. Details der Analyse sind an anderer Stelle beschrieben (Adams et al. 1989). Die Wiederfindungsrate dieser Analyse liegt bei 90 % bei einem Variationskoeffizient unter 2 %. Die Nachweisgrenze der Lokalanästhetika liegt bei 30 ng/ml.

II.1.3 Statistische Analyse

Die protokollierten Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle übertragen und berechnet. Für die statistische Auswertung bedienten wir uns der Varianzanalyse ANOVA (Graph pad Instat™, San Diego, USA) für den Inter- und Intragruppenvergleich. Das Signifikanzniveau wurden bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Alle Werte $p \leq 0,001$ wurden als hochsignifikant definiert. Für die Auswertung der relativen Häufigkeiten verwendeten wir das WinBias™ Statistikprogramm mit einer erweiterten Chi-Quadrat Kontingenztafel und den Fischer's Exact Test von Excel.

II.1.4 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken von Pubmed und Medline verwendet. Suchbegriffe waren: Levobupivacaine, Bupivacaine, spinal an(a)esthesia, c(a)esarean section, volume preload, pregnancy and toxicity of local an(a)esthetics, local an(a)esthesia, regional an(a)esthesia und die jeweiligen Querverweise. Weitere Literaturquellen wurden durch

Querverweise auf entsprechende Referenzen aus der Literaturliste von bereits veröffentlichten Artikeln detektiert.

II.2 Materialien

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Materialien wurden folgende Überwachungsgeräte verwendet:

In den Operationssälen:

Dräger	Cato
Dräger	PM 8050
Dräger	PM 8014 und Cicero
Dräger	PM 8060 Cicero EM
Datascope	Passport El

Im Kreißaal:

Datascope	Passport
-----------	----------

III Ergebnisse

Alle Ergebnisse sind als $MW \pm SD$ angegeben, sofern nicht anders definiert.

III.1 Demographische Daten

An dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie nahmen 50 Schwangere teil. Hinsichtlich der demographischen Daten sowie den Beurteilungskriterien der ASA und Parität fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 5 Gruppen.

Tabelle III. I: Demographische Daten: Angabe in der jeweiligen Einheit, $MW \pm SD$

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Alter in Jahren	33 ± 4	30 ± 3	31 ± 5	31 ± 6	35 ± 6
Größe in cm	166 ± 5	170 ± 6	166 ± 8	173 ± 7	166 ± 5
Gewicht in kg	84 ± 11	86 ± 14	80 ± 19	81 ± 14	84 ± 16
ASA I/II/III in %	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0	90/10/0
Nullipara in %	60	30	40	60	20
Multipara in %	40	70	60	40	80
Gestations- woche	38 ± 1	38 ± 1	39 ± 1	38 ± 1	37 ± 3

III.2 Indikationen zur Sectio Caesarea

Bezüglich der Indikationen zur Sectio Caesarea konnten keine stat. signifikanten Unterschiede ermittelt werden.

Tabelle III. II: Indikationen zur Sectio Caesarea Angabe als Gesamthäufigkeit (n)

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Beckenendlage	6	3	3	2	1
Geburtsstill- stand	0	1	0	1	0
Plazenta praevia	1	1	0	0	0

Pathologisches CTG	0	1	0	0	2
Gestose, HELLP-Syndrom	0	0	0	0	0
Wunsch der Patientin	1	1	2	2	1
Kindliche Indikation	0	1	0	0	0
Cephalo-pelvines Missverhältnis	0	1	2	0	6
Re-Section	3	3	2	4	2

(Angabe mehrfacher Indikationen möglich)

Sonstige als Gesamthäufigkeiten: Querlage n=4, hoher Gradstand n=1, verschlechterter UPP n=1, makrosomes Kind n=1, Gestationsdiabetes n=1, Oligohydramnion n=1, V.a. Plazentainsuffizienz n=1 und fetale Retardierung n=1, Lichen Sklerosis n=1, vorzeitiger Blasensprung n=1, Z.n. Grand Mal Epilepsie n=1

III.3 Gerinnungsparameter

Die Gerinnungsparameter umfassten TPZ (%), PTT (sec) und Thrombozyten (mm³).

Es konnten keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden.

Tabelle III.III: Gerinnungsparameter, MW ± SD

Einheit siehe unten	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Quick (%)	118 ± 21	131 ± 15	121 ± 17	130 ± 13	130 ± 15
PTT (sec)	30 ± 4	29,1 ± 4	30,8 ± 2	29,4 ± 3	30 ± 2
Thrombozyten (mm³)	190 ± 42	220 ± 111	271 ± 162	211 ± 60	215 ± 42

III.4 Charakteristika der Lumbalpunktion

Die Punktion wurde bis auf bei einer Schwangeren der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe bei allen Schwangeren in dem Zwischenwirbelraum L2/3 vorgenommen.

In der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe wurde aufgrund fehlenden Liquoraustritts (Punctio sicca) bei zwei Schwangeren eine zweite Punktion erforderlich, in der Levobupivacain 10 mg und der Levobupivacain 12,5 mg Gruppen sowie der Bupivacain 12,5 mg Gruppe bei jeweils

einer Schwangeren. In der Bupivacain 10 mg Gruppe wurde bei drei Schwangeren eine zweite Punktion durchgeführt.

Zur Punktion wurde bei 48 Schwangeren eine 25 G Pencil-point Kanüle verwendet. Bei jeweils einer Schwangeren der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe und der Bupivacain 12,5 mg Gruppe wurde entsprechend der Vorliebe des Anästhesisten eine 24 G Pencil-point Kanüle verwendet.

Tabelle III. IV: Charakteristika der Lumbalpunktion Angaben in Prozent (%), MW \pm SD

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Punktionshöhe L2/3 /L3/4	100/0	100/0	90/10	100/0	100/0
einmalige Punktion	80	90	90	70	90
mehrmalige Punktion	20	10	10	30	10
24 G Sprotte	90	100	100	100	90
25 G Sprotte	10	0	0	0	10

III.5 Operationsrelevante Zeiten

Die Vorbereitung der Schwangeren zur SPA betrug 8 ± 5 min (min 1; max 28; median 7). Die mit dem Erreichen der Patientin in Operationssaal beginnende und mit dem Eintreffen im Kreissaal endende Anästhesiepräsenz wies keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Gruppen auf.

Die Zeit von Anästhesiebeginn bis zur Abnablung betrug als Mittelwert aller fünf Gruppen 24 ± 7 min.

Tabelle III. V: Operationsrelevante Zeiten Angaben in Minuten (min), MW \pm SD

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Anästhesie- beginn – SPA	11 ± 5	10 ± 7	7 ± 3	8 ± 3	7 ± 3
SPA - OP- Beginn	8 ± 3	10 ± 5	10 ± 3	12 ± 4	9 ± 4

Anästhesie- beginn - OP- Beginn	19 ± 5	20 ± 10	17 ± 4	20 ± 3	16 ± 5
SPA – Uterotomie	11 ± 4	14 ± 8	13 ± 5	18 ± 4	13 ± 5
SPA – Abnabelung	13 ± 5	16 ± 8	16 ± 4	19 ± 4	14 ± 5
OP-Beginn – Uterotomie	2 ± 2	5 ± 4	3 ± 3	6 ± 4	4 ± 1
OP-Beginn – Abnabelung	5 ± 2	6 ± 4	5 ± 2	7 ± 4	5 ± 1
Uterotomie – Abnablung	2 ± 1	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 1
Operations- dauer	21 ± 9	28 ± 9	20 ± 8	27 ± 11	28 ± 13
Anästhesie- beginn bis Abnablung	24 ± 5	26 ± 12	22 ± 5	27 ± 4	20 ± 5
Anästhesie- präsenz	53 ± 8	63 ± 17	49 ± 10	67 ± 24	60 ± 14
Kreißsaal- Überwachung	122 ± 6	132 ± 21	121 ± 8	122 ± 30	131 ± 20

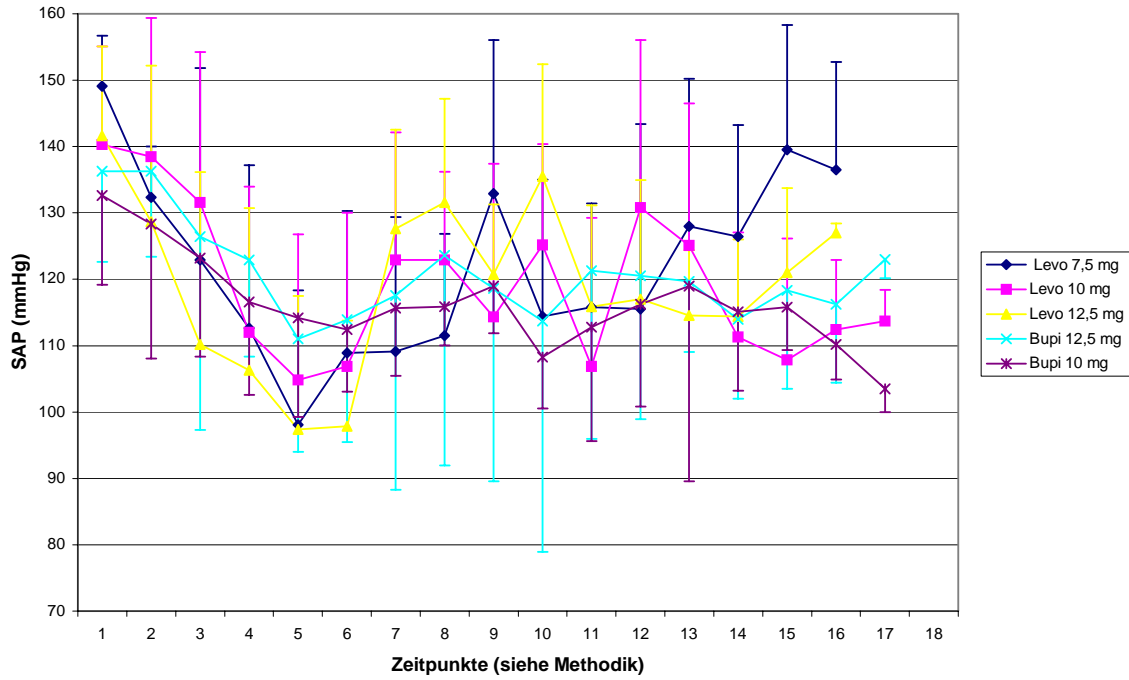
III.6 Hämodynamische Parameter

III.6.1 Systolischer arterieller Blutdruck (SAP)

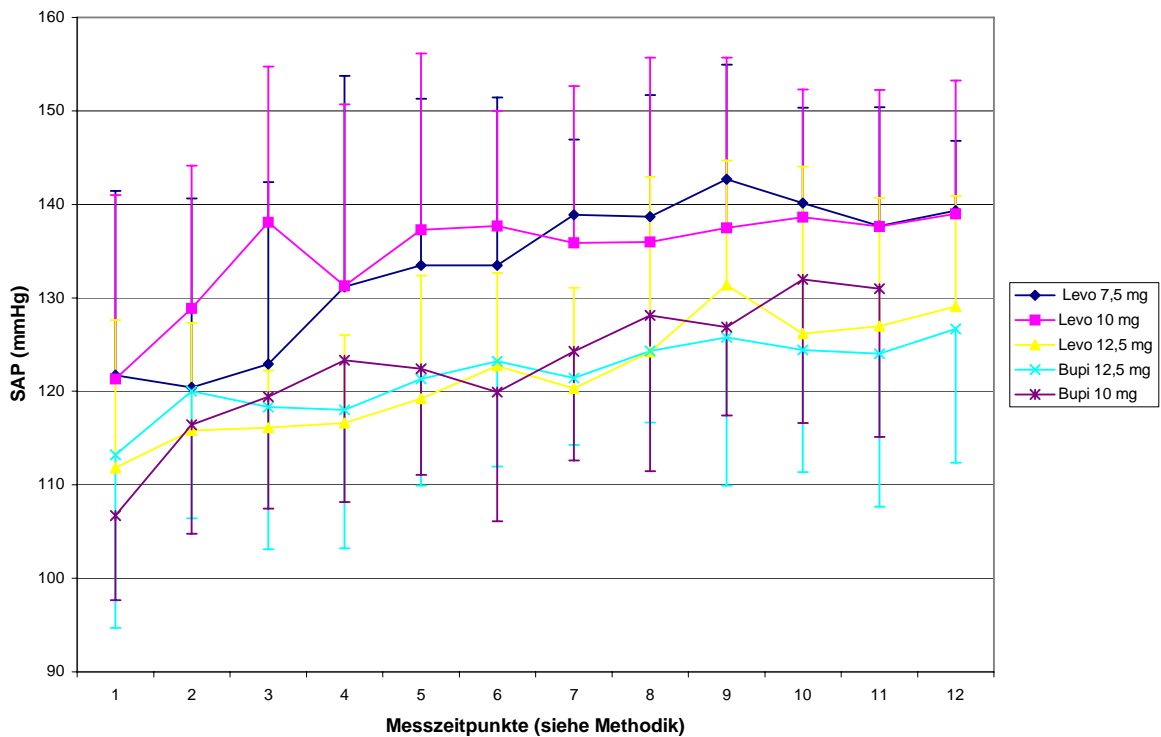
Die Blutdruckwerte wurden im Intragruppenvergleich auf signifikante Abweichungen vom Ausgangswert (Zeitpunkt 0 = Zeitpunkt vor der spinalen Punktion) sowohl intraoperativ und postoperativ mit der Varianzanalyse auf stat. signifikante Abweichungen zwischen den Gruppen untersucht.

Intraoperativ zeigten sich in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe, der Levobupivacain 10 mg Gruppe, der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe sowie der Bupivacain 10 mg Gruppe stat. signifikante Abweichungen im Blutdruckverlauf bezogen auf den Ausgangsblutdruck der Schwangeren.

SAP intraoperativ



SAP postoperativ



III.6.2 Inzidenz intraoperativer mütterlicher Hypotonien

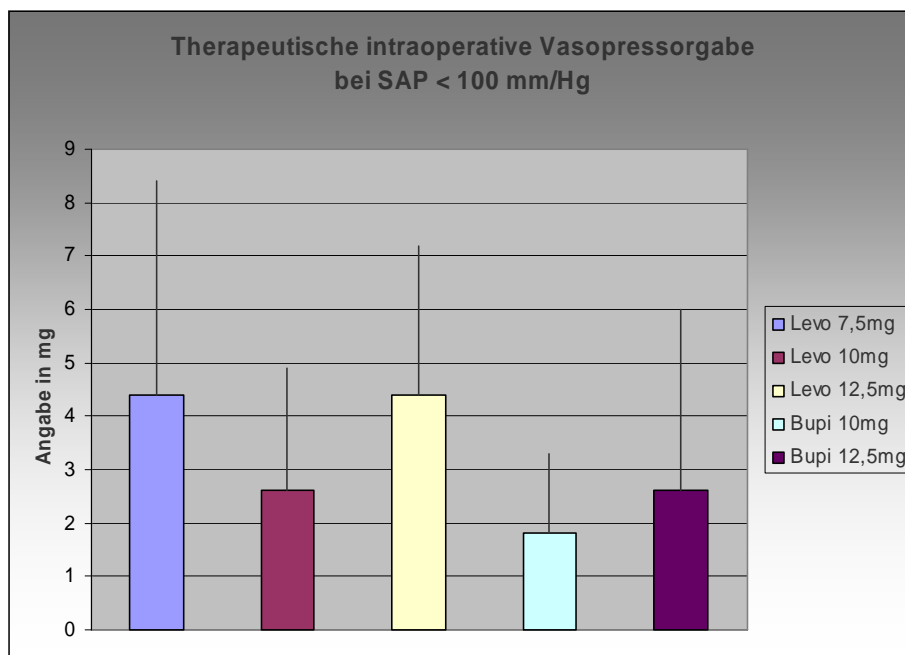
Die Inzidenz von Hypotonien wurde gesondert erfasst. In der Levobupivacain 7,5 mg und der Levobupivacain 10 mg Gruppe konnte bei jeweils 80 % der Patientinnen eine Hypotonie beobachtet werden - in der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe bei 90 % der Patientinnen. In der

Bupivacain 10 mg Gruppe trat bei 70 % der Patientinnen und in der Bupivacain 12,5 mg Gruppe trat bei 50 % der Patientinnen eine Hypotonie auf.

Sowohl die Häufigkeit dieser Blutdruckabfälle unter 100 mmHg als auch die Vasopressormenge wurde auf Signifikanz geprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen fünf Gruppen.

Tabelle III. VI: Blutdruckabfälle und Vasopressorgabe

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Hypotonie und Vasopressorgabe, Angabe in Prozent (%)	80	80	90	70	50
Cafedrin/Theoadrenalin, Angabe in mg MW ± SD	88 ± 8,0/ 4,4 ± 4,0	52 ± 4,6/ 2,6 ± 2,3	88 ± 5,6/ 4,4 ± 2,8	36 ± 3,0/ 1,8 ± 1,5	52 ± 6,8/ 2,6 ± 3,4



Im Zwischengruppenvergleich zeigten sich zum Zeitpunkt 35 min und 40 min sowie zu den Zeitpunkten KS 15 und KS 45 stat. signifikante Abweichungen in Bezug auf den Ausgangsblutdruck im Vergleich der drei Levobupivacain Gruppen unterschiedlicher Dosierungen miteinander. Im Vergleich der drei Levobupivacain Gruppen mit den Bupivacain

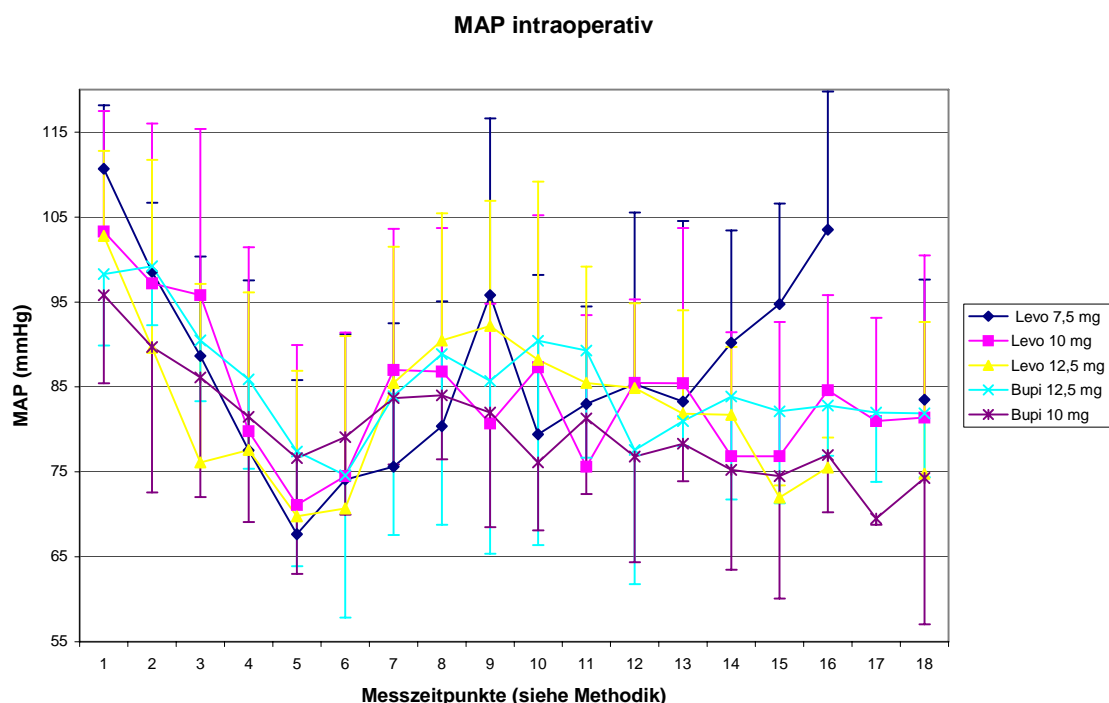
Gruppen zeigten sich zusätzlich zu denen der Levobupivacain Gruppe ein weiterer stat. signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt KS 120.

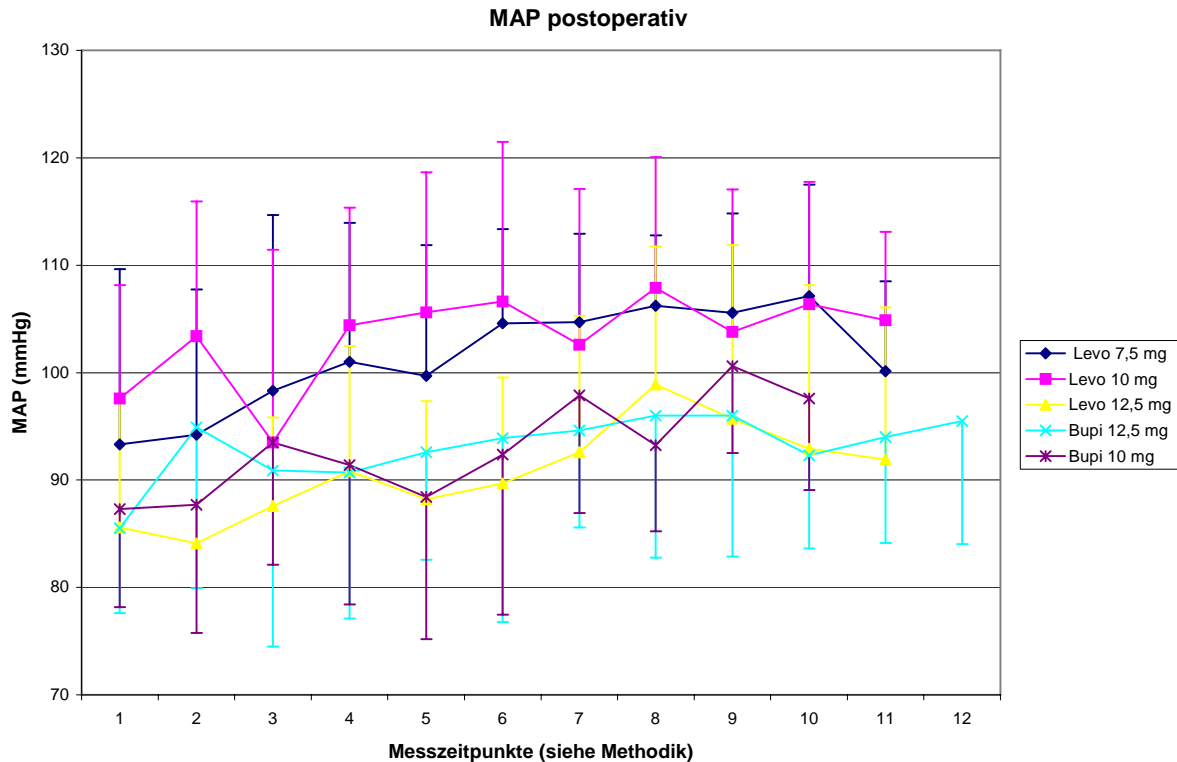
Postoperativ wurden in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe sowie der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe bei Verfolgung des systolischen Blutdrucks stat. signifikante Abweichungen des Blutdrucks vom Ausgangsblutdruck erfasst.

III.6.3 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Stat. signifikante Blutdruckabweichungen in Bezug auf den Ausgangsblutdruck fanden sich im Vergleich der Levobupivacain Gruppen zum Zeitpunkt 35 und 40 sowie zu den Zeitpunkten KS 15, KS 25, KS 30, KS 45, KS 105, KS 120, und KSV. In dem Vergleich der Levobupivacain mit den Bupivacain Gruppen zeigten sich zusätzlich Abfälle des MAP zum Zeitpunkt KS 75, jedoch zeigten sich keine Abfälle des MAP in den Levobupivacain Gruppen zu den Zeitpunkten KS 25 und KS 120.

Im Intragruppenvergleich fanden sich sowohl intraoperativ als auch postoperativ in allen Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten ein oder mehrere Blutdruckabfälle, die sich im Vergleich zum Ausgangsblutdruck zum ZP 0 als stat. signifikant darstellten.



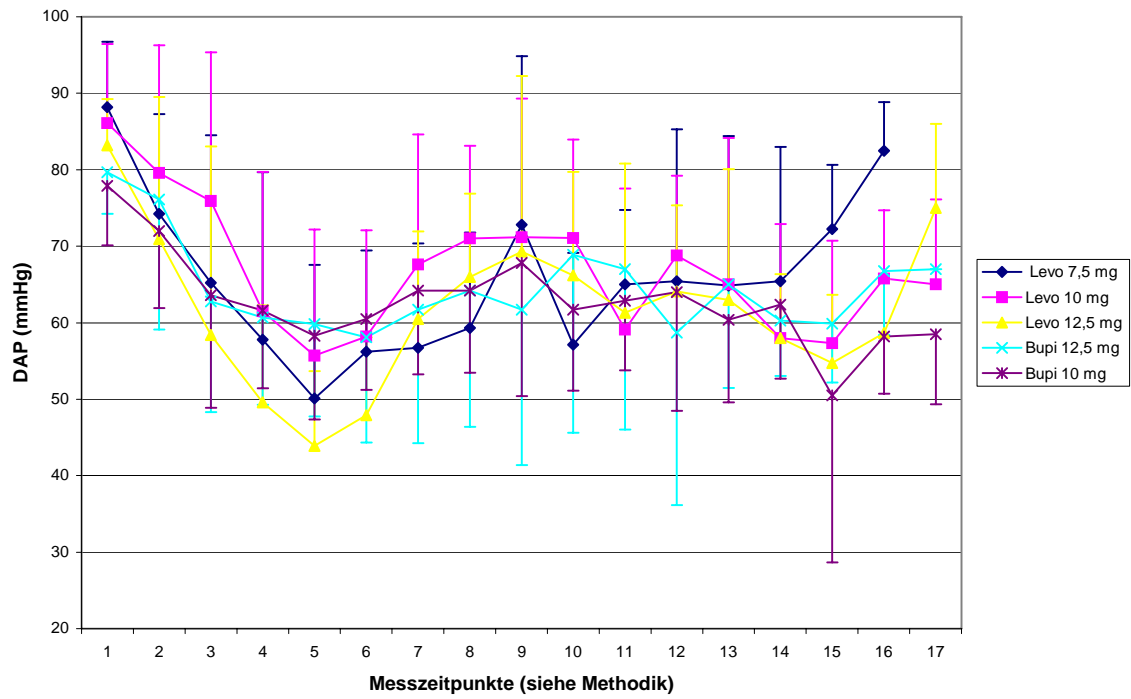


III.6.4 Diastolischer arterieller Blutdruck (DAP)

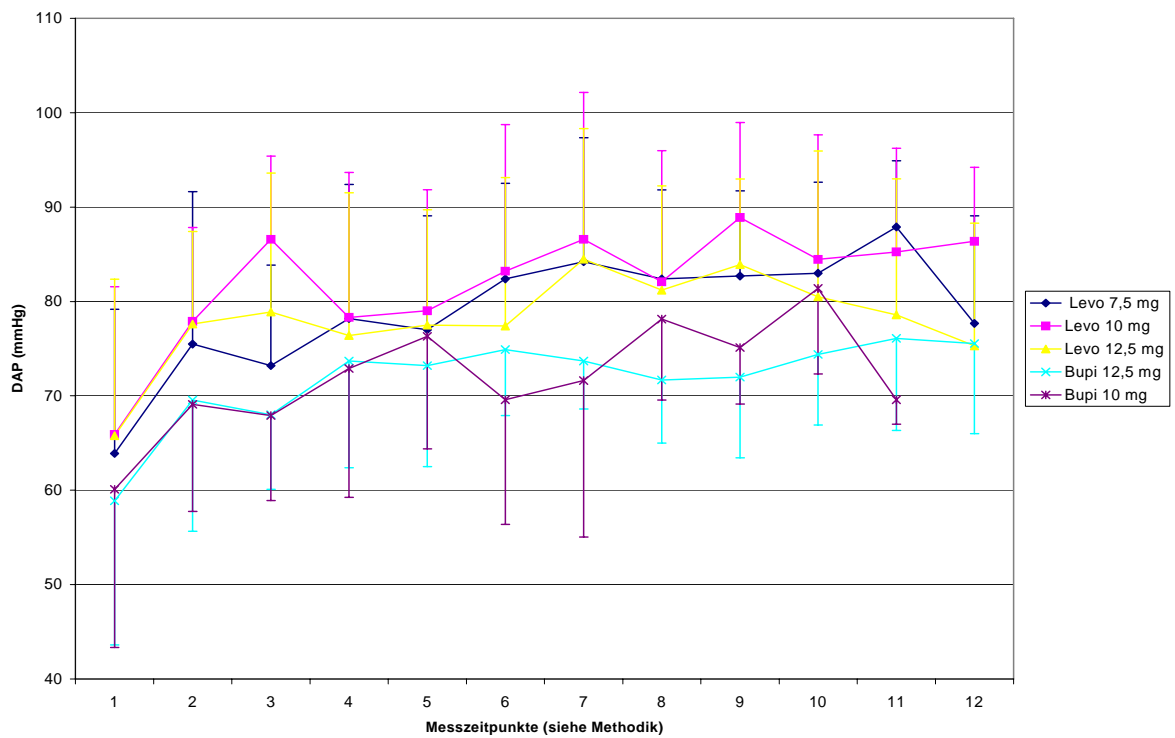
Bezüglich des diastolischen Blutdrucks fanden sich zu den Zeitpunkten 10, 35, 40 und OPE, sowie KS15, KS105, KS120 und KSV stat. signifikante Abweichungen zwischen den Levobupivacain Gruppen. Im Levobupivacain/Bupivacain Vergleich zeigten sich stat. signifikante Differenzen zu den Zeitpunkten 0, 25, 30, 35, 40, KSA, KS 15, KS 75, KS 105, KS 120 und KSV.

Bei Beobachtung des Verlaufs des diastolischen Blutdrucks konnte in allen Gruppen intraoperativ mindestens ein Blutdruckwert gemessen werden, der eine stat. signifikante Abweichung zum Ausgangsblutdruck darstellte. Postoperativ trat nur in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe und der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe ein Abfall des diastolischen Blutdrucks auf.

DAP intraoperativ



DAP postoperativ



III.7 Herzfrequenz

Der Intragruppenvergleich der Levobupivacain Gruppen zeigte signifikante Abweichungen der gemittelten Herzfrequenzen zu den Zeitpunkten 30, 35 und 40 in Bezug auf den Ausgangsfrequenz.

Im Vergleich aller 5 Gruppen zeigten sich stat. signifikante Unterschiede der Herzfrequenzen im Vergleich zur Ausgangsherzfrequenz zu den Zeitpunkten KS 20, KS 25 und KS 30.

III.7.1 Bradykardien

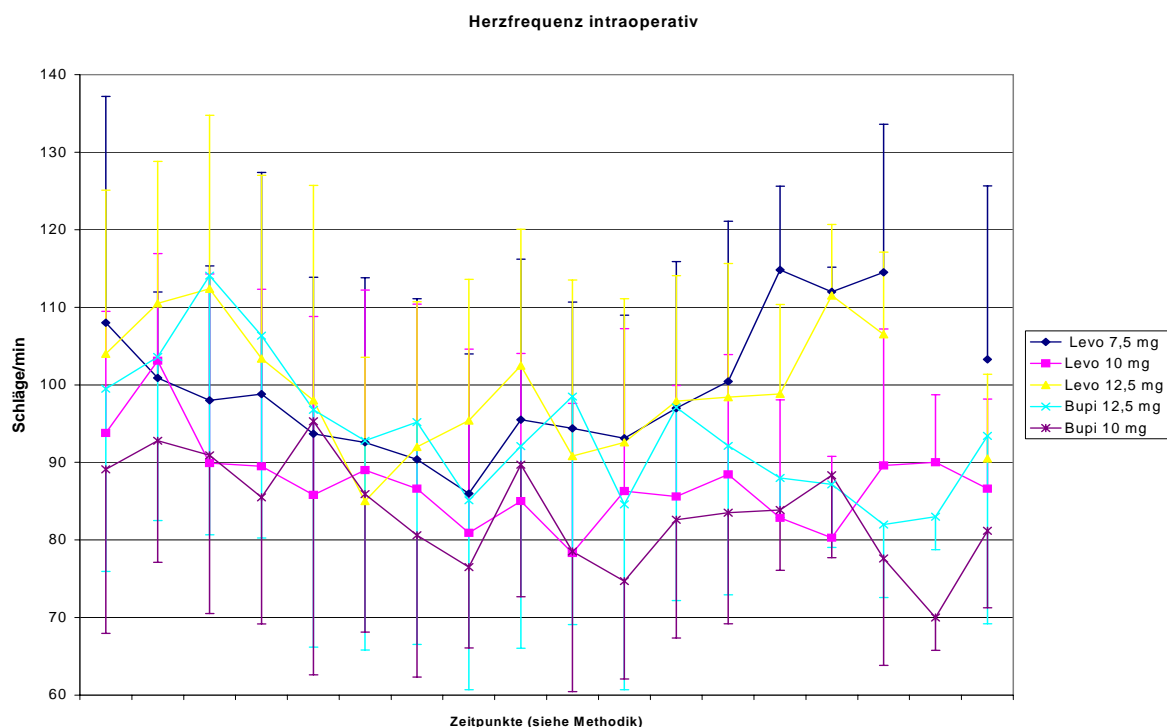
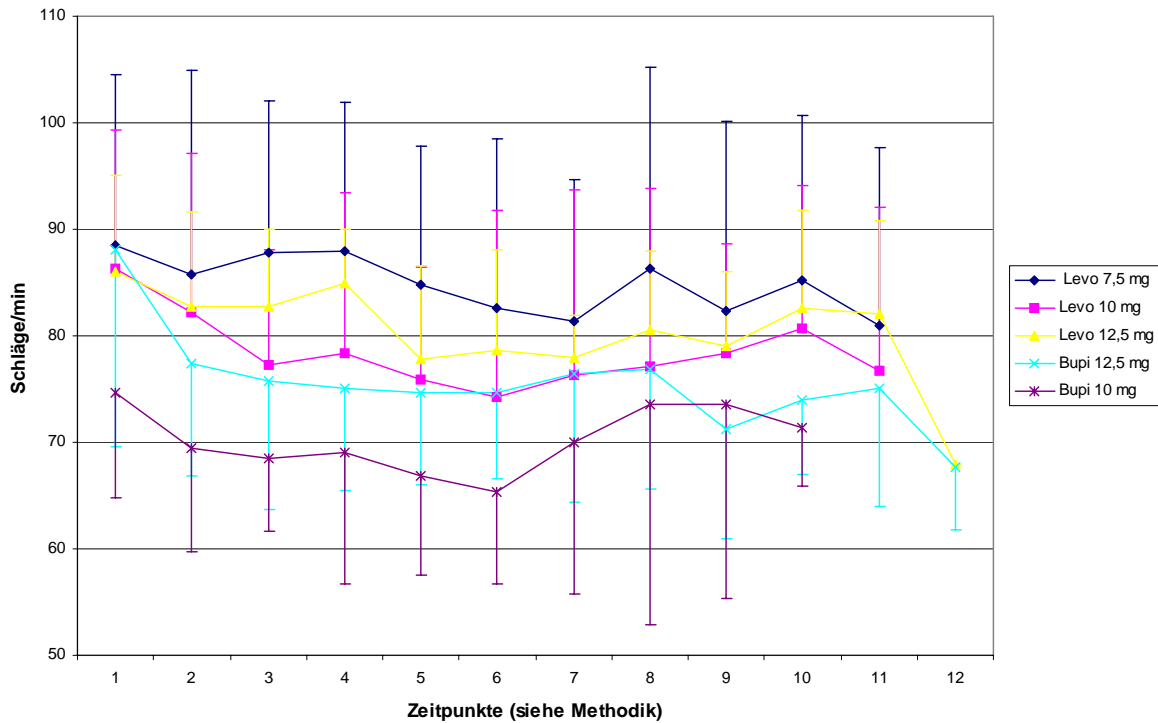


Tabelle III. VII: Anzahl der Bradykardien Angaben in Prozent (%)

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Bradykardie (Hf<60/min)	20	0	10	10	0

Bradykardien (definiert als Herzfrequenzen < 60/min) wurden bei 20 % der Schwangeren der Levobupivacain 7,5 mg und bei jeweils 10 % der Levobupivacain 12,5 mg und der Bupivacain 10 mg Gruppe beobachtet. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht stat. signifikant voneinander.

Herzfrequenz postoperativ



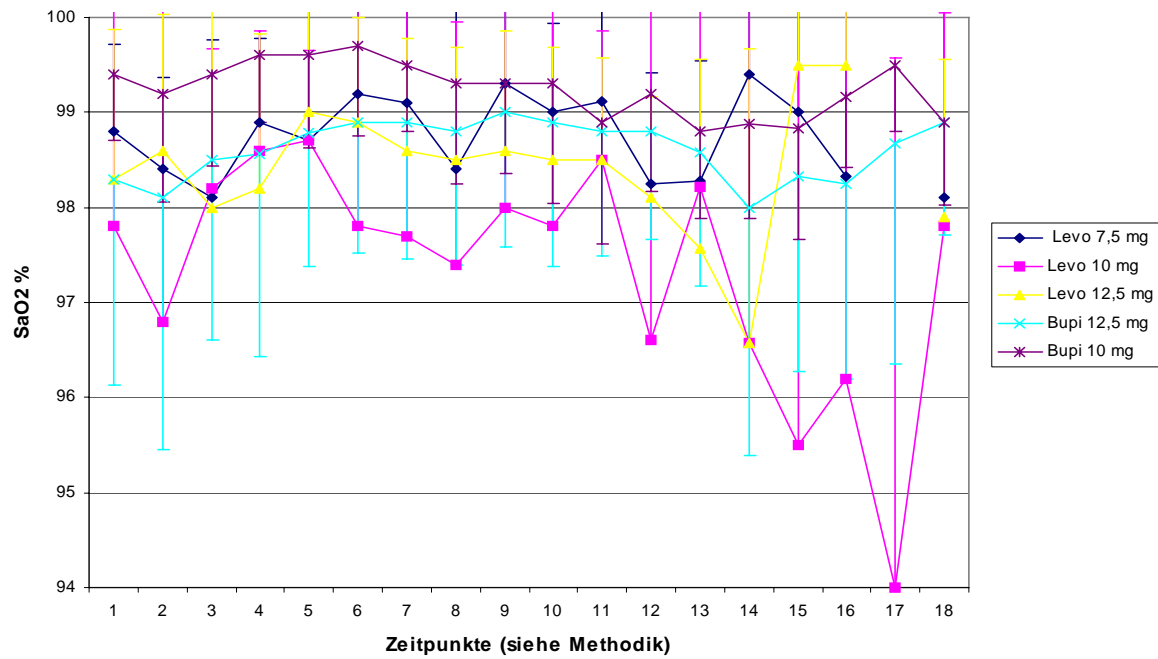
III.8 SaO₂

Im Intergruppenvergleich fanden sich weder im Vergleich der drei Levobupivacain Gruppen noch im Vergleich der drei Levobupivacain Gruppen mit den Bupivacain Gruppen zu irgendeinem Zeitpunkt stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Sauerstoffsättigung.

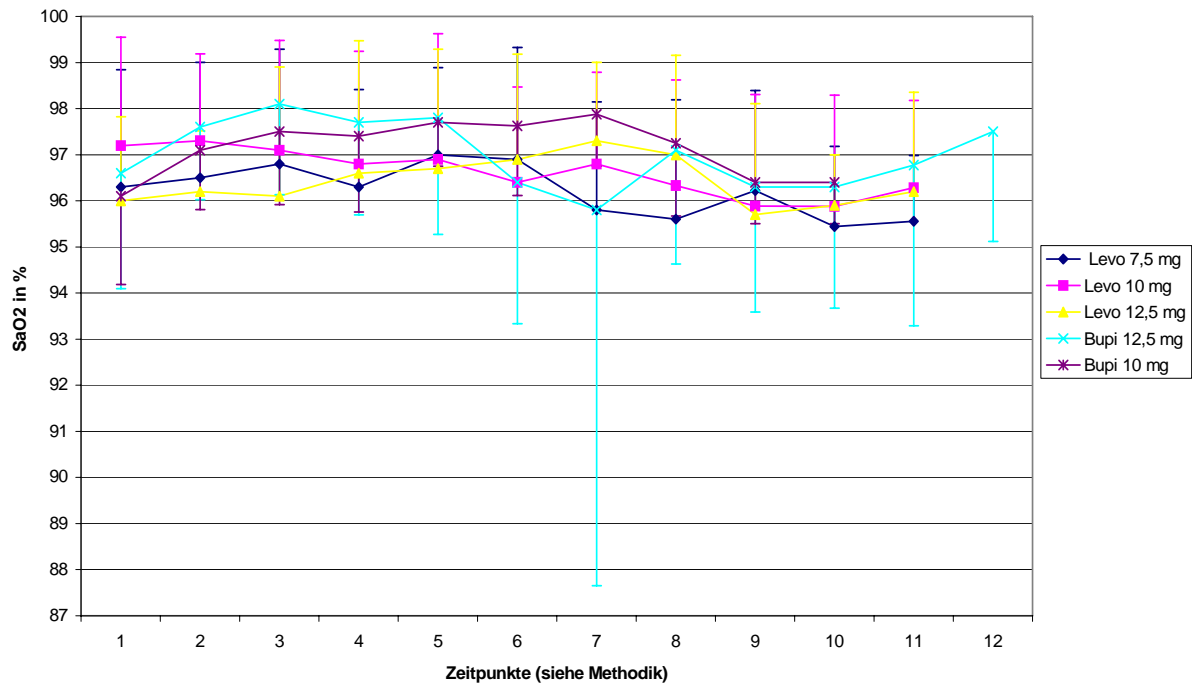
Da nach Abnabelung des Kindes die nasale O₂-Sonde der Mutter entfernt wurde, verringerte sich bei alle Patientinnen die SaO₂. Stat. signifikante Unterschiede konnten nicht ermittelt werden.

Im Intragruppenvergleich fand sich in der Bupivacain 10 mg Gruppe postoperativ ein stat. signifikanter SaO₂-Abfall, der ebenfalls auf die Entfernung der O₂-Sonde und das Atmen von Raumluft mit einem Sauerstoffanteil von 21 % zurückgeführt werden kann. Die Mutter war durch diesen SaO₂-Abfall zu keiner Zeit gefährdet.

SaO2 intraoperativ

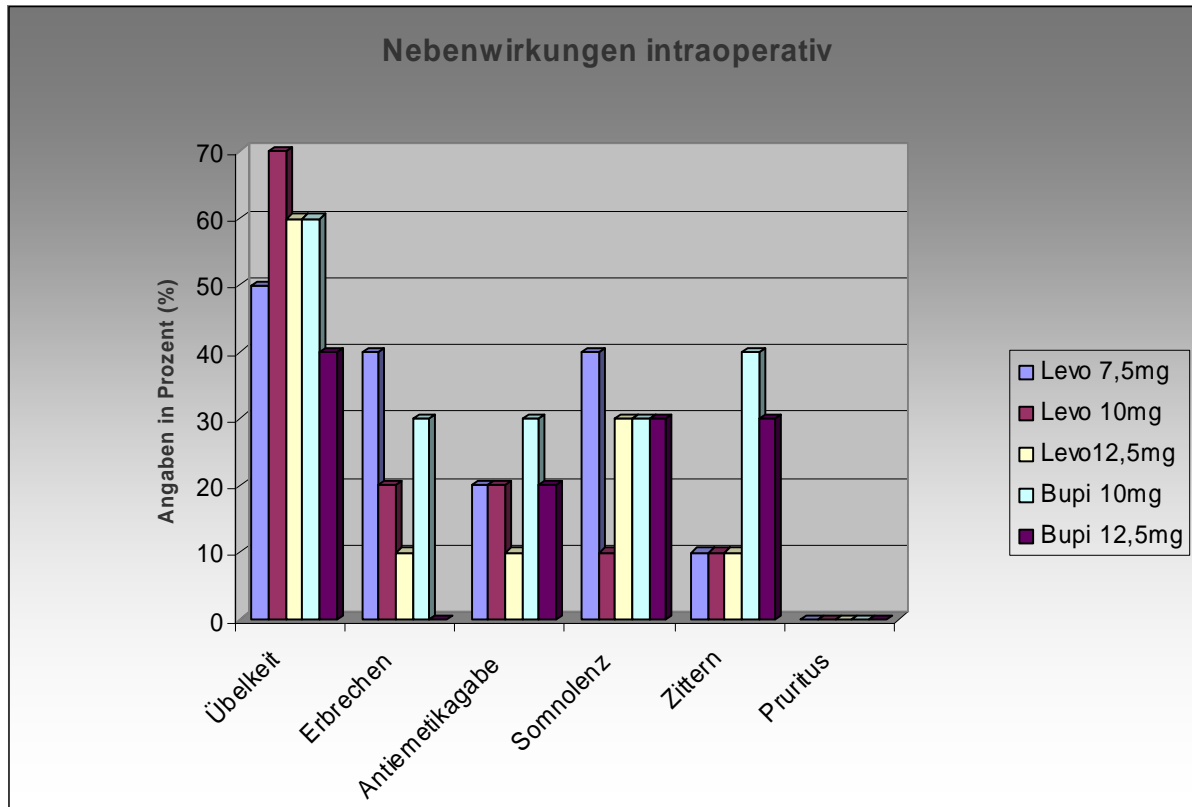


SaO2 postoperativ



III.9 Intraoperative Nebenwirkungen

Die intraoperativen Nebenwirkungen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht stat. signifikant voneinander. Bei Erbrechen wurde Dehydrobenzperidol 1,25 mg i.v. verabreicht.



III.10 Sensorische und analgetische Blockadecharakteristika

Die sensorischen Anschlagszeiten der einzelnen Gruppen und die Blockadehöhe nach einer Minute unterschieden sich nicht stat. signifikant voneinander zwischen den fünf Gruppen.

Eine Minute nach Injektion des LA konnte sowohl in der Levobupivacain 12,5 mg als auch der Bupivacain 12,5 mg Gruppe ein Niveau von T7 ermittelt werden, wobei in der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe eine größere Variationsbreite als in der entsprechenden Bupivacain Gruppe beobachtet werden konnte (T12-2 vs. T9-T6).

Tabelle III. IX.1: Sensorische und analgetische Blockadecharakteristika

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Beginn der Anästhesie nach intrathekaler Injektion des LA (min)	1,3 ± 0,7 1,0 (1,0-3,0)	1,5 ± 0,5 1,5 (1,0-2,0)	1,4 ± 0,5 1,0 (1,0-2,0)	1,3 ± 0,5 1,0 (1,0-2,0)	1,6 ± 0,7 1,5 (1,0-3,0)
Höhe der max. cran. sens. Ausbreitung nach einer Minute (Dermatom (Range))	T8 (T10-6)	T11 (T12-10)	T7 (T12-2)	T11(T12-10)	T7 (T9-6)

Das maximal erreichte Dermatom stellte in allen Gruppen das als T2 definierte Dermatom unterhalb der Klavikula dar. In der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe war bei einer Schwangeren und in der Bupivacain 12,5 mg Gruppe bei vier Schwangere das sensible Blockadeniveau nur bis T4 (Mamillenhöhe) ausgeprägt.

In der Bupivacain 10 mg Gruppe wurden folgende sensiblen Niveaus erreicht: T2 (n=5), T3 (n=2), T4 (n=1), T5 (n=2).

Die maximale craniale Ausbreitung der sensiblen Blockade wurde in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe nach $7,8 \pm 3,9$ min erreicht. In der Levobupivacain 10 mg Gruppe wurde die maximale craniale Ausbreitung der sensiblen Blockade schneller erreicht als in der Bupivacain 10 mg Gruppe ohne stat. Signifikanz zu erreichen ($10,6 \pm 11,3$ min vs. $15,6 \pm 5,0$ min). Bei den Schwangeren der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe wurde die maximale craniale Ausbreitung nach $9,9 \pm 6,9$ min und in der Bupivacain 12,5 mg Gruppe nach $10,5 \pm 4,6$ min erreicht.

Die Zeitdauer bis zum Rückgang auf ein sensibles Niveau von T 10 wurde gesondert erfasst. Hierbei konnte ein stat. signifikante Unterschied zwischen den Levobupivacain Gruppen im Vergleich zu den Bupivacain Gruppen ermittelt werden. Während die oben beschriebene Regression bei Patientinnen der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe $87,4 \pm 19,9$ min, bei Patientinnen der Levobupivacain 10 mg Gruppe $89,6 \pm 15,2$ min und bei Patientinnen der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe $107,8 \pm 28,3$ min betrug, konnten für die Bupivacain Gruppen deutlich längere Zeiten registriert werden. So betrug die Regressionsdauer für Bupivacain 10 mg Gruppe $98,5 \pm 26,7$ min und die für Bupivacain 12,5 mg Gruppe $127,7 \pm$

21,5 min. Der Vergleich zwischen den Levobupivacain und den Bupivacain Gruppen erreichte stat. Signifikanz (p=0,0017).

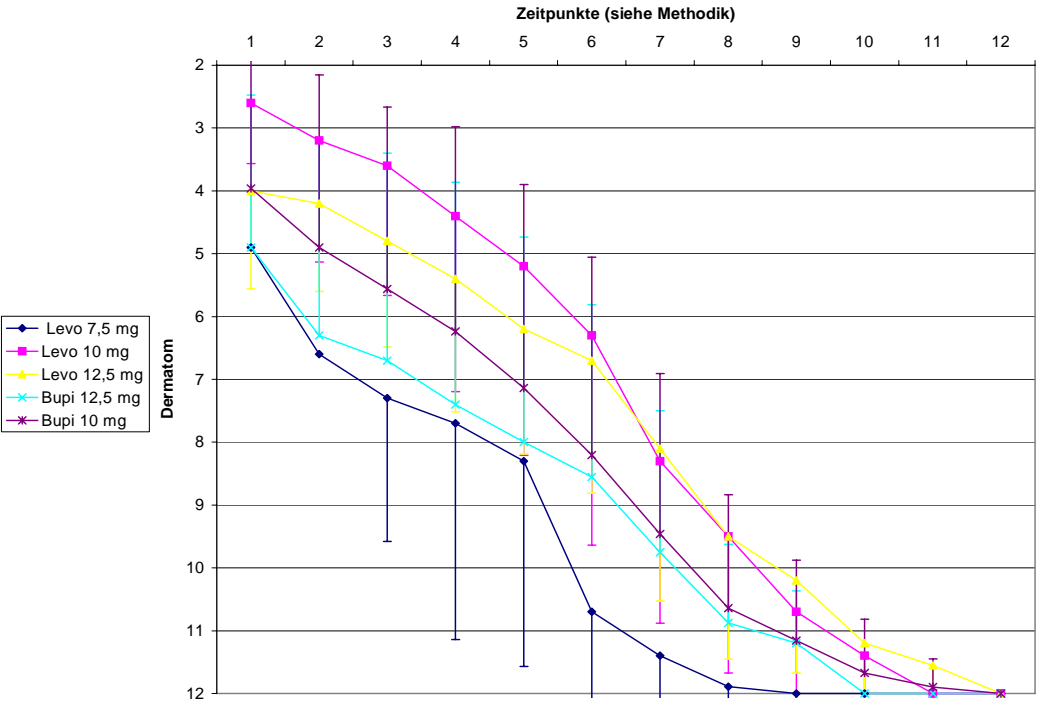
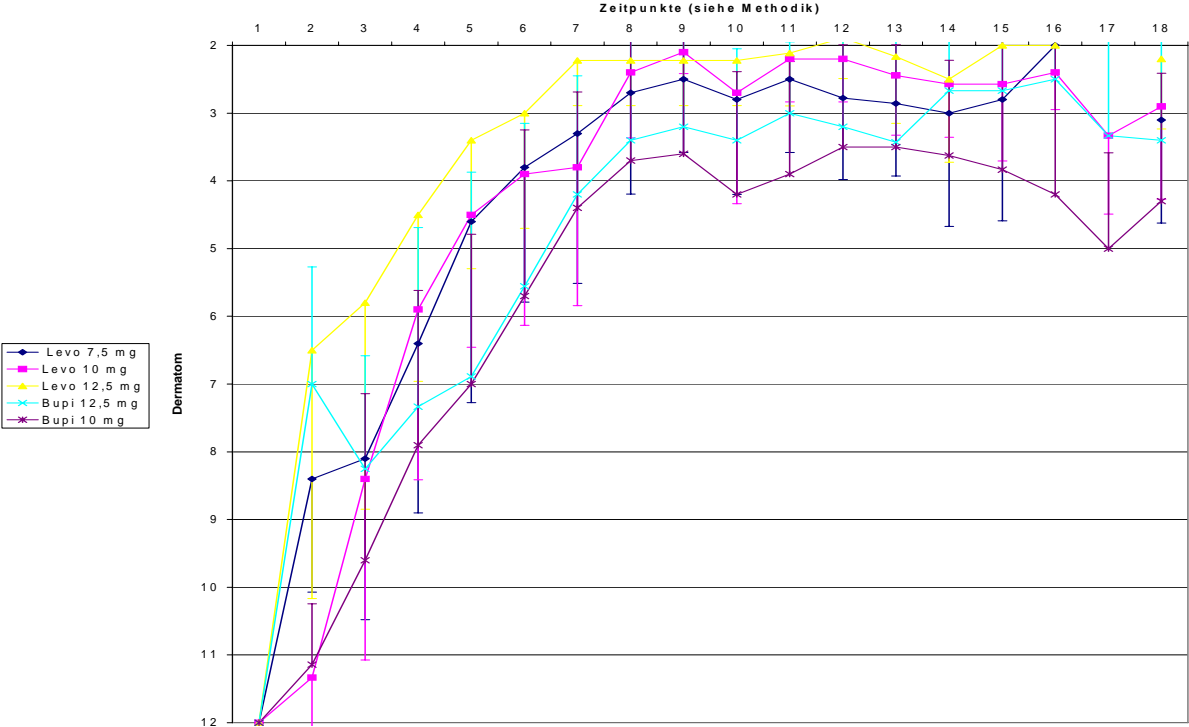


Diagramm: Sensibles Niveau

Tabelle III. IX.2: Sensorische und analgetische Blockadecharakteristika: MW \pm SD, Median und Range; Dermatomangabe ohne Median, Range

(Die Zeiten wurden ab der SPA gemessen)	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Max. cran. sens. Ausbreitung nach min	7,8 \pm 3,9 7,5 (3,0-14,0)	10,6 \pm 11,3 6,0 (3,0-41,0)	9,9 \pm 6,9 9,0 (1,0-20,0)	15,6 \pm 5,0 15,0 (10,0-24,0)	10,5 \pm 4,6 10,0 (5,0-20,0)
Max. sens. Höhe (Dermatom) und Verteilung	T2 (T4-2) T2 n=9 T4 n=1	T2 (T2-2) T2 n=10	T2 (T2-2) T2 n=10	T2 (T5-2) T2 n=2 T3 n=3 T4 n=1	T2 (T4-2) T2 n=6 T4 n=4
SpA – Regression auf Th 10 (min)	87,4 \pm 19,9 86,0 (63,0-118,0)	89,6 \pm 15,2 90,0 (67,0-113,0)	107,8 \pm 28,3 121,0 (63,0-144,0)	98,5 \pm 26,7 96,0 (59,0-137,0)	127,7 \pm 21,5 123,0 (98,0-143,0)
Komplette Analgesiezeit VAS 0 (min)	41,8 \pm 28,0 32,5 (17,0-112,0)	59,4 \pm 22,9 58,5 (28,0-90,0)	65,7 \pm 14,6 62,5 (45,0-126,0)	76,8 \pm 26,3 69,0 (47,0-122,0)	88,2 \pm 14,4 87,0 (70,0-112,0)
Effektive Analgesiezeit VAS \leq 40 (min)	56,2 \pm 34,3 44,5 (25,0-142,0)	89,1 \pm 31,2 81,0 (52,0-128,0)	96,2 \pm 33,5 96,0 (47,0-146,0)	97,9 \pm 27,2 94,0 (63,0-141,0)	116,7 \pm 22,6 121,0 (88,0-149,0)
SpA – 1. Analgetikagabe (min)	59,4 \pm 34,8 48,5 (25,0-142,0)	92,1 \pm 39,0 83,0 (50,0-165,0)	99,3 \pm 40,4 93,0 (42,0-153,0)	101,4 \pm 24,7 97,0 (60,0-140,0)	127,6 \pm 24,0 128,0 (88,0-179,0)
OP-Ende – 1. Analgetikagabe (min)	28,3 \pm 35,6 9,5 (0,0-102,0)	53,9 \pm 35,7 50,5 (15,0-122,0)	69,4 \pm 36,6 93,5 (28,0-130,0)	62,4 \pm 24,8 57,0 (33,0-99,0)	90,6 \pm 29,7 93,5 (46,0-151,0)
Zusätzliche Analgetikagabe intraoperativ in (%)	40	0	0	0	0
Anästhesiebeginn bis Abnablung	23,5 \pm 5,0 24,5 (13,0-32,0)	26,0 \pm 11,5 22,0 (12,0-44,0)	21,6 \pm 5,0 20,5 (15,0-30,0)	26,7 \pm 3,6 26,0 (22,0-34,0)	20,1 \pm 5,1 20 (11,0-27,0)

Anmerkung: farblich markiert: Signifikanzen; grün = stat. Signifikanz der Levo vs. der Bupi Gruppen, türkis = stat. Signifikanz der Levo vs. Bupi plus stat. Signifikanz im Vergleich der Levogruppen untereinander.

Die effektiven Analgesiezeiten stellten sich im Vergleich der Levobupivacain Gruppen unterschiedlicher Dosierung stat. signifikant unterschiedlich zueinander dar ($p = 0,0263$). Während die effektive Analgesiezeit in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe nur $59,4 \pm 34,8$ min betrug, betrug sie in der Levobupivacain 10 mg Gruppe $89,1 \pm 31,2$ min und in der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe $96,2 \pm 33,5$ min.

Gegenüber Levobupivacain wies Bupivacain eine stat. signifikant längere komplette (VAS = 0) als auch effektive (VAS \leq 40) Analgesiezeit auf ($p = 0,00318$ bzw. $p = 0,0012$).

Für den Qualitätsvergleich der postoperativen Analgesie der verschiedenen Dosierungen und der unterschiedlichen Substanzen wurde die Zeit von Beginn der spinalen Anästhesie bis zur ersten Analgetikagabe gemessen. Die drei Levobupivacain Gruppen zeigten dosis-abhängige Unterschiede in der Länge der Dauer bis zur Notwendigkeit der ersten Analgetikagabe. Die Zeiten betragen im einzelnen $59,4 \pm 34,8$ min für die Levobupivacain 7,5 mg Gruppe, $92,1 \pm 39,0$ min für die Levobupivacain 10 mg Gruppe und $99,3 \pm 40,4$ min für die Levobupivacain 12,5 mg Gruppe. Dieses Ergebnis erreicht kein Signifikanzniveau.

Im Vergleich der Levobupivacain- mit den Bupivacaingruppen konnte ein stat. signifikanter Unterschied verzeichnet werden. Die Zeitdauer von der intrathekalen Applikation bis zur ersten Analgetikagabe betragen $101,4 \pm 24,7$ min für die Bupivacain 10 mg Gruppe und $127,6 \pm 24,0$ min für die Bupivacain 12,5 mg Gruppe ($p = 0,0012$).

III.10.1 Postoperativer Analgetikabedarf

Um das Ergebnis für die postoperative Schmerztherapie deutlicher darzustellen, wurden die Zeiten von OP-Ende bis zur ersten Analgetikagabe berechnet und auf stat. Signifikanz geprüft.

Die so gemessenen Zeiten betragen $28,3 \pm 35,6$ min für die Levobupivacain 7,5 mg Gruppe, $53,9 \pm 35,7$ min für die Levobupivacain 10 mg Gruppe und $69,4 \pm 36,6$ min für die Levobupivacain 12,5 mg Gruppe, $62,4 \pm 28,8$ min für die Bupivacain 10 mg Gruppe und $90,6 \pm 29,7$ min für die Bupivacain 12,5 mg Gruppe. Der Vergleich der Zeit von OP-Ende bis zur ersten Analgetikagabe stellte sich mit einem $p = 0,05$ für die Levobupivacain Gruppen und mit einem $p = 0,0026$ für die Levobupivacain- verglichen mit den Bupivacain Gruppen stat. signifikant unterschiedlich dar.

Bei 40 % der Schwangeren der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe ließ sich keine adäquate Analgesie erreichen, so dass eine zusätzliche intraoperative i.v. Opioidgabe notwendig wurde. Dieses Ergebnis ist mit einem $p = 0,001$ (Vergleich der drei Levobupivacain Dosierungen) stat. hochsignifikant und mit einem $p = 0,002$ für den Vergleich von Levobupivacain gegen Bupivacain stat. signifikant unterschiedlich.

Tabelle III. X: Postoperativer Schmerzmittelbedarf

Angaben in MW ± SD in mg	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Piritramid (KS)	15,0 ± 0,0	13,5 ± 4,7	15,0 ± 0,0	14,3 ± 5,5	13,5 ± 4,7
Novalgin (KS und Station)	550 ± 837,5	300 ± 610	550 ± 1248	400 ± 700	550 ± 1060
Diclofenac (Station)	115,0 ± 105,5	200,0 ± 66,7	130,2 ± 115,7	80,0 ± 103,3	105,0 ± 134,3
Paracetamol (Station)	0,0 ± 0,0	510,5 ± 157,7	1050,0 ± 314,9	500,0 ± 158,1	0,0 ± 0,0

III.11 Motorische Charakteristika der Spinalanästhesie

Bei den Patientinnen der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe betrug die Zeit bis zum Erreichen von Bromage 1 $1,9 \pm 0,7$ min, bei den Patientinnen der Levobupivacain 10 mg Gruppe $1,7 \pm 0,8$ min und bei den Patientinnen der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe $1,7 \pm 0,6$ min. Der Vergleich mit den Bupivacain Gruppen ($1,9 \pm 1,0$ min für die Bupivacain 10 mg Gruppe und $1,6 \pm 1,1$ min für die Bupivacain 12,5 mg Gruppe) zeigten keinen stat. signifikanten Unterschied.

Zwei Schwangere der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe erreichten weder Bromage 3 noch Bromage 2. Damit stellt sich diese Gruppe stat. signifikant unterschiedlich zu allen anderen Gruppen dar.

Bromage 2 wurde von der Levobupivacain 10 mg Gruppe in $3,3 \pm 1,4$ min, von der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe in $4,5 \pm 2,9$ min, von der Bupivacain 10 mg Gruppe in $5,3 \pm 3,7$ min und von der Bupivacain 12,5 mg Gruppe in $3,4 \pm 1,7$ min erreicht. Bei den verbleibenden 8 Schwangeren der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe, die Bromage 2 erreichten, dauerte dies $3,6 \pm 1,2$ min.

Stat. signifikant stellt sich das Ergebnis der Zeitdauer bis zur vollständigen motorischen Blockade Bromage 3 im Vergleich der Levobupivacain Gruppen untereinander und im Vergleich mit den Bupivacain Gruppen dar. Bromage 3 wurde von keiner der Schwangeren der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe erreicht. In der Levobupivacain 10 mg Gruppe erreichten 40 % der Schwangeren Bromage 3 nicht. Die übrigen 60 % der Schwangeren erreichten Bromage 3 nach $13,7 \pm 4,3$ min. In der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe erreichten 20 % der Schwangeren kein Bromage 3. Die verbleibenden 80 % der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe erreichten Bromage 3 nach $13,8 \pm 5,3$ min. Nur eine Schwangere der Bupivacain 10 mg

Gruppe erreichte Bromage 3 nicht. Bei den übrigen Schwangeren der Bupivacain Gruppen wurde Bromage 3 etwas früher erreicht als in den vergleichbaren Levobupivacain Gruppen: in der Bupivacain 10 mg Gruppe nach $10,5 \pm 5,5$ min und in der Bupivacain 12,5 mg Gruppe $9,0 \pm 4,9$ min.

Stat. hochsignifikant unterschiedlich stellt sich die Bromage 3 Dauer dar. In der Levobupivacain 10 mg Gruppe betrug die Bromage 3 Dauer $34,0 \pm 26,6$ min; in der Bupivacain Vergleichsgruppe $45,9 \pm 22,1$ min. Bei der höchsten von uns verwandten Levobupivacain Dosierung (12,5 mg) betrug die Bromage 3 Dauer $34,7 \pm 28,5$ min während bei den Schwangeren der Bupivacain Vergleichsgruppe die Bromage 3 Dauer $92,4 \pm 37,0$ min betrug. Bei der 7,5 mg Dosierung von Levobupivacain dauerte die Regressionszeit der motorischen Blockade $55,8 \pm 25,0$ min, bei der 10 mg Dosierung $83,1 \pm 27,1$ min und bei der 12,5 mg Dosierung $88,2 \pm 29,7$ min. In der statistischen Analyse stellt sich der Vergleich der Regressionszeiten der drei Levobupivacaindosierungen mit einem $p = 0,0287$ als signifikant unterschiedlich dar. Die Zeitdauer bis zum kompletten Abklingen der motorischen Blockade stellte sich sowohl zwischen der Bupivacain 10 mg Gruppe mit $109,0 \pm 32,7$ min und der Bupivacain 12,5 mg mit $161,3 \pm 37,9$ min sowie im Vergleich mit den entsprechenden Levobupivacain Gruppen stat. hochsignifikant unterschiedlich dar (Levo: $p = 0,02$ bzw. Bupi vs. Levo: $p < 0,0001$).

Tabelle III.XI: Motorische Charakteristika (Angaben in MW ± SD, Median und Range)

	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
SpA – Bromage 1 (min)	1,9 ± 0,7 2,0 (1,0-3,0)	1,7 ± 0,8 1,5 (1,0-3,0)	1,7 ± 0,6 2,0 (1,0-3,0)	1,9 ± 1,0 2,0 (1,0-4,0)	1,6 ± 1,1 1,5 (0,0-4,0)
SpA – Bromage 2 (min)	3,6 ± 1,2 3,5 (2,0-6,0)	3,3 ± 1,4 3,0 (2,0-6,0)	4,5 ± 2,9 3,5 (2,0-11,0)	5,3 ± 3,7 4,0 (2,0-13,0)	3,4 ± 1,7 3,0 (2,0-7,0)
SpA – Bromage 3 (min)	--	13,7 ± 4,3 12,0 (10,0-20,0)	13,8 ± 5,3 14,0 (5,0-20,0)	10,5 ± 5,5 12,0 (3,0-18,0)	9,0 ± 4,9 10,0 (2,0-15,0)
Dauer Bromage 3 (min)	--	34,0 ± 26,6 28,5 (5,0-67,0)	34,7 ± 28,5 30,0 (7,0- 80,0)	45,9 ± 22,1 43,0 (12,0-73,0)	92,4 ± 37,0 93,0 (30,0-136,0)
Bromage 2 nicht erreicht (%)	20	0	0	0	0
Bromage 3 nicht erreicht (%)	100	40	20	10	0
SpA – erneut Bromage 0 (min)	55,8 ± 25,0 52,5 (25,0-112,0)	83,1 ± 27,1 76,0 (52,0-128,0)	88,2 ± 29,7 83,5 (52,0-152,0)	109,0 ± 32,7 105,0 (69,0-167,0)	161,3 ± 37,9 166,0 (103,0-224,0)
Erstes Aufstehen nach h:min	6:33 ± 2:04	6:41 ± 1:58	6:10 ± 1:30	6:35 ± 1:45	6:10 ± 1:26

Anmerkung: farblich markiert: Signifikanzen; türkis stat. Signifikanz der Levo vs. Bupi plus stat. Signifikanz im Vergleich der Levogruppen untereinander.

III.12 Zeitpunkt des ersten postpartalen Aufstehens

Der Zeitpunkt des ersten Aufstehens wurde in der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe nach 6:33 ± 2:04 h, in der Levobupivacain 10 mg Gruppe nach 6:41 ± 1:58 h (6:35 ± 1:30 h für die Bupivacain 10 mg Gruppe) und der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe nach 6:10 ± 1:30 min (6:10 ± 1:26 min für die Bupivacain 12,5 mg Gruppe) protokolliert. Diese Unterschiede waren nicht stat. signifikant unterschiedlich.

III.13 Visuelle Analogskala

Im Vergleich der Levobupivacain Gruppen fanden sich signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt OPE, sowie KSA und KS 15. Im Vergleich der Levobupivacain mit den Bupivacain Gruppen fanden sich stat. signifikante Unterschiede zu den Zeitpunkten 40, OPE, KSA, KS 15, KS 90, KS 105.

III.14 Maternale und fetale Substanzplasmaspiegel

Die maternalen Substanzplasmaspiegel waren insgesamt sehr niedrig (min. 0,0372 µg für Levobupivacain 7,5 mg und max. 0,0693 µg für Levobupivacain 12,5 mg) und wiesen dosisabhängige Unterschiede auf, die jedoch nicht stat. signifikant unterschiedlich waren. Auch der Vergleich der Bupivacain- mit den Levobupivacain Gruppen gleicher Dosierung wies keine signifikanten Unterschiede auf.

Der umbilical-venöse/maternal-venöse (UV/MV) Ratio entspricht für Bupivacain und Levobupivacain zusammengenommen $0,06 \pm 0,43$.

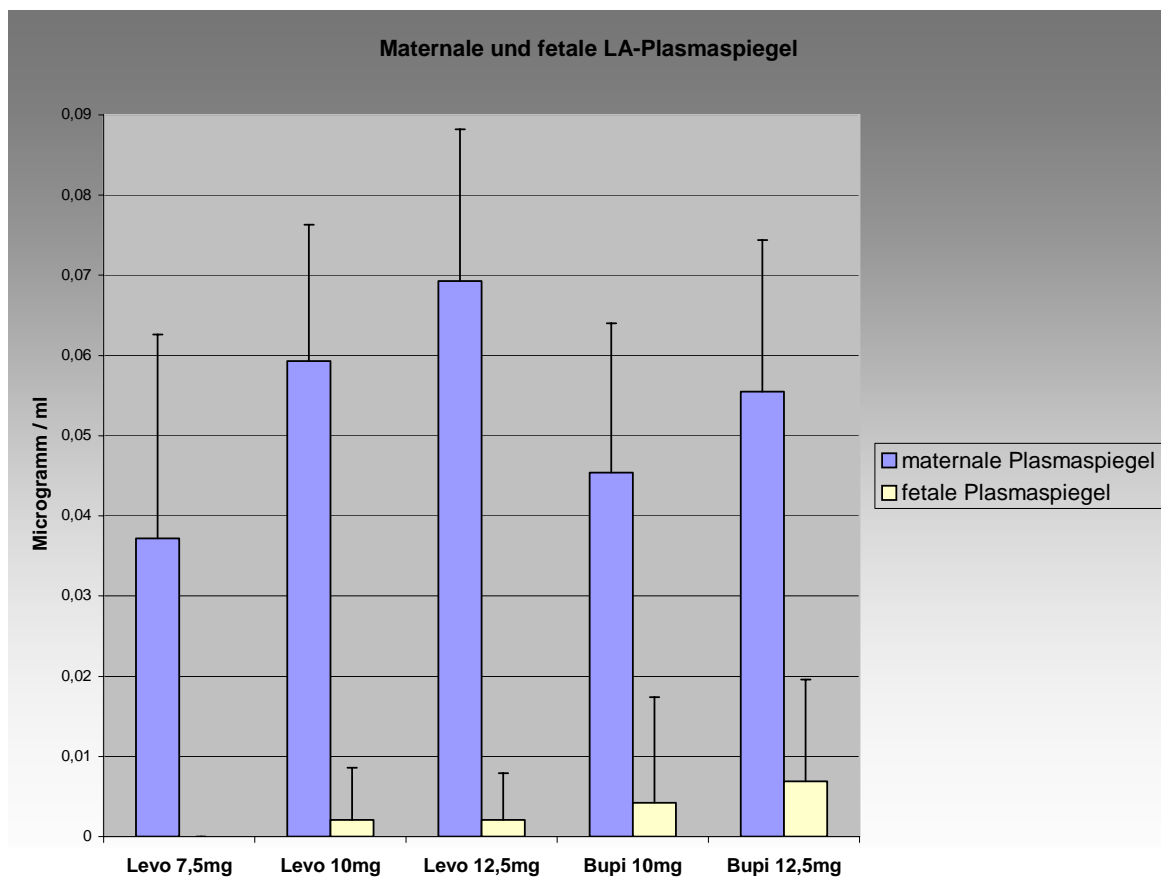


Tabelle III. XII: Maternale und fetale Substanzplasmaspiegel (Angaben in MW \pm SD, Median und Range)

Angaben in $\mu\text{g/ml}$	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Maternale Substanzplas- maspiegel	0,0372 \pm 0,0254 0,0432 (0-0,0666)	0,0593 \pm 0,0170 0,0567 (0,0384-0,0872)	0,0693 \pm 0,0189 0,0699 (0,0478-0,0936)	0,0454 \pm 0,0186 0,0432 (0,0230-0,0828)	0,0555 \pm 0,0189 0,0509 (0,0326-0,0872)
Fetale Substanzplas- maspiegel	0 \pm 0 0 (0-0)	0,0021 \pm 0,0065 0 (0-0,0206)	0,0021 \pm 0,0058 0 (0-0,0164)	0,0042 \pm 0,0132 0 (0-0,0418)	0,0069 \pm 0,0127 0 (0-0,0356)
UV/MV Ratio	0	0,04	0,03	0,09	0,12

(UV/MV Ratio: Mittelwert aller Gruppen: 0,06 \pm 0,43)

III.15 Kindliche Parameter

Die Neugeborenen aller fünf Gruppen unterschieden sich nicht stat. signifikant hinsichtlich Größe und Gewicht. Im Vergleich aller Gruppen konnten keine stat. signifikanten Unterschiede in Bezug auf den Zustand der Neugeborenen in Form von Apgar-Scores, umbilical-arteriellen und umbilical-venösen Blut-Gas-Analysen sowie kindlichen pH Werten festgestellt werden. Zwei Neugeborene benötigten kurzzeitig unmittelbar nach der Abnablung bei verzögerter Primäradaptation auxillär Sauerstoff per Maske. Kein Neugeborenes zeigte Zeichen der neonatalen Depression.

Tabelle III. XIII: Kindliche Parameter

Angaben in MW \pm SD	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Gewicht (g)	3167 \pm 445	3377 \pm 839	3168 \pm 720	3127 \pm 481	2938 \pm 738
Größe (cm)	50 \pm 6	51 \pm 3	49 \pm 6	50 \pm 2	48 \pm 4
Männlich in %	50	70	50	30	10
Weiblich in %	50	30	50	70	90
Spontanatmung (%)	100	100	100	90	90
Apgar 1 MW Median (Range)	8 9 (2-9)	9 9 (7-10)	9 9 (8-10)	9 9 (6-10)	9 9 (6-10)
Apgar 5 MW Median (Range)	10 10 (8-10)	10 10 (9-10)	10 10 (9-10)	9 10 (8-10)	10 10(8-10)
Apgar 10 MW Median (Range)	10 10 (9-10)	10 10 (9-10)	10 10 (9-10)	10 10 (9-10)	10 10 (10-10)
pH art	7,3 \pm 0,1	7,3 \pm 0,1	7,3 \pm 0,0	7,3 \pm 0,0	7,3 \pm 0,1

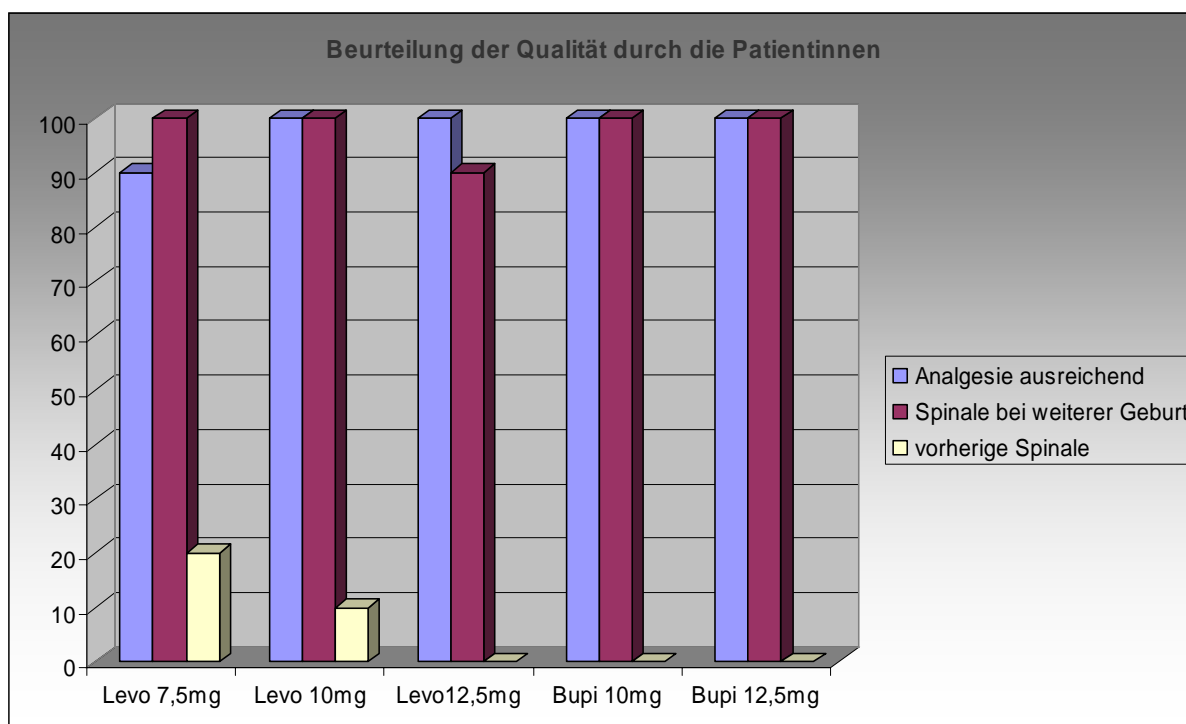
pO2 art	18,5 ± 12,7	16,3 ± 21,2	13,8 ± 4,7	20,5 ± 5,5	17,8 ± 2,9
pCO2 art	48,2 ± 15,3	50,4 ± 17,5	53,3 ± 4,5	49,8 ± 3,8	50,0 ± 6,0
BE art	-1,8 ± 1,2	-1,0 ± 1,5	-1,2 ± 1,8	-1,3 ± 1,2	-1,0 ± 2,7
pH ven	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,0	7,4 ± 0,1
pO2 ven	29,4 ± 4,5	19,3 ± 6,7	27,9 ± 9,5	27,7 ± 18,0	25,0 ± 14,3
pCO2 ven	39,5 ± 5,3	45,9 ± 6,6	42,0 ± 8,5	42,7 ± 5,7	39,6 ± 9,2
BE ven	-2,0 ± 0,9	-1,2 ± 1,4	-1,9 ± 1,3	-1,6 ± 1,5	-1,5 ± 1,6

III.16 Analgesiequalität

Von den 50 an der Studie teilnehmenden Schwangeren gaben nur drei (6 %) der Patientinnen an, eine vorherige Spinalanästhesie entweder zur Geburt oder im Rahmen einer anderen Operation erhalten zu haben. Bis auf eine Schwangere der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe wurde die Analgesie von allen anderen Schwangeren (98 %) als ausreichend empfunden. Eine erneute Spinalanästhesie bei einer weiteren Geburt konnten sich alle bis auf eine Schwangere der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe vorstellen (98 %).

Tabelle III. XIV: Analgesiequalität (%) der JA-Antworten

Angaben in Prozent (%)	Levobupivacain 7,5mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Analgesie ausreichend?	90	100	100	100	100
SPA bei weiterer Geburt ?	100	100	90	100	100
Vorherige SPA ?	20	10	0	0	0



III.17 Postoperative Nebenwirkungen

Bei den postoperativen Nebenwirkungen zeigten sich bei Kopfschmerzen und Zittern signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens.

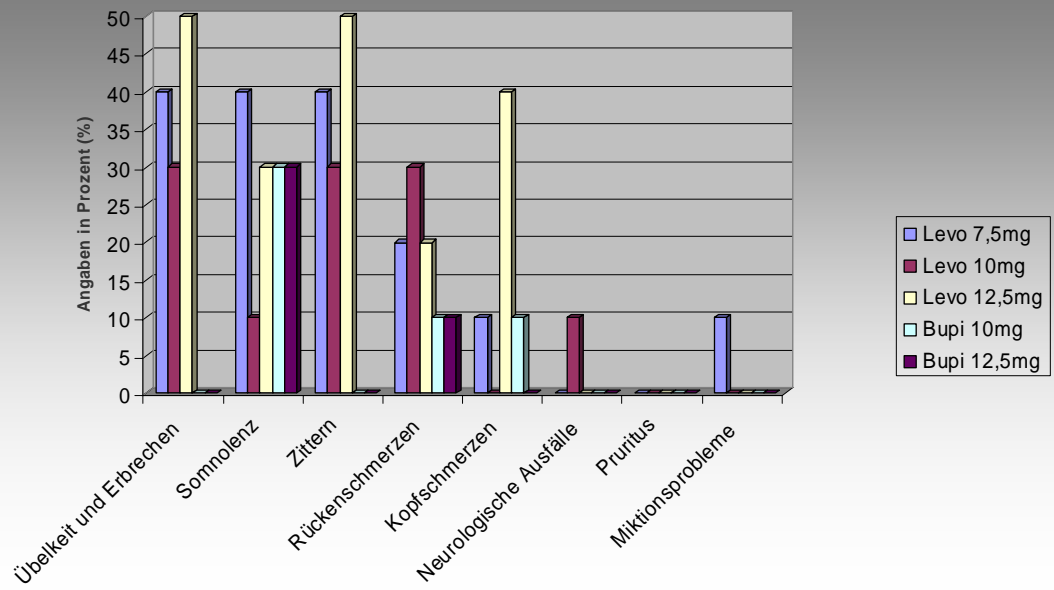
40 % der Schwangeren der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe klagten über Kopfschmerzen gegenüber 10 % der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe, 0 % der Bupivacain 10 mg Gruppe sowie 10 % der Bupivacain 10 mg Gruppe und 0 % der Bupivacain 12,5 mg Gruppe. Bei diesen Kopfschmerzen handelt es sich allerdings nicht um den nach Durapunktion möglichen klassischen postspinalen Kopfschmerz (PDPH), sondern allgemeinen und nicht näher definierten Kopfschmerzen.

Intraoperativ zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Zittern bei den Schwangeren der Bupivacaingruppen. Postoperativ zeigte sich ein gegenteiliges Bild: Bei den Bupivacaingruppen trat kein Zittern auf, während bei allen drei Levobupivacaingruppen Zittern verzeichnet werden konnte.

Tabelle III.XV: Postoperative Nebenwirkungen

Angaben in Prozent (%)	Levobupivacain 7,5 mg	Levobupivacain 10 mg	Levobupivacain 12,5 mg	Bupivacain 10 mg	Bupivacain 12,5 mg
Zittern	40	30	50	0	0
Übelkeit und Erbrechen	40	20	20	40	30
Somnolenz	40	10	30	30	30
Pruritus	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	10	0	40	10	0
Rückenschmerzen	20	30	20	10	10
Miktionsprobleme	10	0	0	0	0
Neurologische Ausfälle	0	10	0	0	0

Nebenwirkungen postoperativ



IV Diskussion

Die hier vorliegende Untersuchung zeigt, dass Levobupivacain, das linksdrehende Enantiomer von Bupivacain, bei intrathekaler Applikation in den Dosierungen 10 mg und 12,5 mg eine zuverlässige Anästhesie zur Kaiserschnittentbindung bietet, während bei Applikation von Levobupivacain 7,5 mg bei 40 % der Schwangeren intraoperativ keine ausreichende Anästhesie gewährleistet werden konnte. Unterschiede im Vergleich zu Bupivacain fanden sich hauptsächlich in der unterschiedlich ausgeprägten Differentialblockade. So wies Levobupivacain in dieser Untersuchung eine kürzere sensible Blockade und eine weniger stark ausgeprägte und kürzere motorische Blockade als Bupivacain auf.

Die sensible Blockade sowie die komplette als auch die effektive Analgesiedauer von Levobupivacain wiesen eine gute Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Unterschiede im postoperativen Schmerzmittelbedarf konnten nicht ermittelt werden. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der motorischen Blockade zeigte sich vor allem in der Ausprägung der motorischen Blockade und weniger deutlich ihrer Länge. Die maternalen und fetalen LA-Plasmaspiegel, die nach intrathekaler Applikation von 7,5 mg bis 12,5 mg Levobupivacain und 10 und 12,5 mg Bupivacain bestimmt wurden, waren ausgesprochen niedrig. Die sympathikolysebedingte Hypotonie ($RR < 100$ mmHg) stellte mit einer Inzidenz von 74 % der Schwangeren die häufigste Nebenwirkung dar.

IV.1 Operationsrelevante Zeiten

Bei einer Untersuchung mit 12,5 mg hyperbarem Bupivacain 0,5 % im Kombination mit intrathekalem Sufentanil, Fentanyl und Placebo beschreibt Dahlgren eine Operationsdauer von 48 min bis 56 min (Dahlgren et al. 1997). In der vorliegenden Untersuchung betrug die Operationsdauer mit durchschnittlich 25 min nur etwa halb so lange. Grund dafür ist die in der Methodik beschriebene Operationstechnik nach Misgav Ladach Methode, die ein schnelleres Operieren und eine kürzer währende Anästhesie gestattet (Holmgren et al. 1999).

In der hier vorliegenden Untersuchung nahm die Zeit von Anästhesiebeginn bis zur SPA durchschnittlich nur 8 min in Anspruch. Die Zeit von der SPA bis zur Abnablung betrug nur 15 min, die Zeit von Anästhesiebeginn bis zur Abnablung betrug nur 24 min. In der Untersuchung von Dahlgren betrug die Zeit von der Applikation der SPA bis zur Abnablung zwischen 19 und 22 min (Dahlgren et al. 1997). In sehr kurzer Zeit kann die SPA folglich vorbereitet und durchgeführt werden und stellt so ein hervorragendes Anästhesieverfahren zur Kaiserschnittentbindung dar.

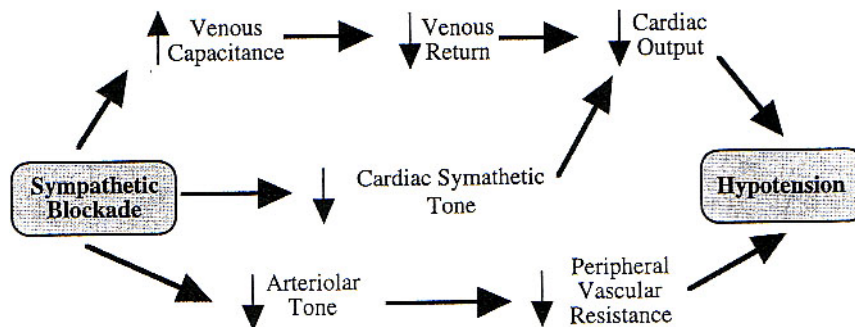
IV.2 Hämodynamische Parameter

IV.2.1 Hypotension

Hämodynamische Veränderungen in Form einer Hypotension sind gefürchtete Nebenwirkungen bei der SPA. In der vorliegenden Studie konnte in den ersten 5 Minuten nach Applikation der SPA ein Abfall des SAP, MAP und DAP um durchschnittlich 30 mmHg beobachtet werden. Dabei konnte kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Levobupivacain Gruppen und den Bupivacain Gruppen ermittelt werden. Dies steht in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, in denen nach epiduraler oder intrathekaler Applikation ebenfalls ein Abfall des SAP und der HF verzeichnet und keine stat. signifikanten Unterschiede im Vergleich von Bupivacain zu Levobupivacain ermittelt werden konnten (Cox et al. 1998, Kopacz et al. 1999, Bader et al. 1999, Burke et al. 1999, Glaser et al. 2002). In der vorliegenden Untersuchung wurde intraoperativ bei 74 % aller Patientinnen trotz des kombinierten kolloidalen und kristalloiden Volumenpreloads und der strikten Einhaltung der 15° Linksseitenlage der Schwangeren ein Blutdruckabfall beobachtet. In den Levobupivacain Gruppen zeigte sich eine nicht stat. signifikant größere Anzahl von Blutdruckabfällen als in den Bupivacain Gruppen.

Die hohe Inzidenz an Hypotensionen bei elektiver Sectio Caesarea war lange Zeit neben dem PDPH (post-duraler Punktionskopfschmerz) einer der Hauptgründe, die einer weiteren Verbreitung der Spinalanästhesie entgegengestanden haben (Irestedt et al. 1998). Bei der Anästhesie zur Sectio Caesarea ist die Hypotension von besonderer Bedeutung, da bei einem mittleren Blutdruck von unter 100 mmHg ein suffizienter uteroplazentarer Blutfluss (UPP) nicht mehr gewährleistet werden kann. Neben den unerwünschten Wirkungen bei der Mutter besteht bei länger anhaltender Hypotension die Gefahr einer O₂-Minderversorgung beim Kind, die sich in akuter Hypoxämie und fetale Azidämie ausdrücken. Ein Abfall des umbilical-arteriellen pHs kann zu einer fetalen Bradykardie führen (Irestedt et al. 1998). Allerdings kommt es nur dann zur fetalen Bradykardie, wenn die maternale Hypotension nicht unmittelbar behandelt wird. Ebner et al. konnten erst nach einer 12- minütigen Hypotensionsphase mit einem SAP unter 50 mmHg eine fetale Bradykardie beobachten (Ebner et al. 1959). Eine signifikant höhere Menge an freien möglicherweise schädlichen Sauerstoffradikalen konnte auch erst nach einer > 2- minütigen Hypotensionsdauer ermittelt werden (Okudaira et al. 2004). Um adäquat auf Hypotensionsereignisse reagieren zu können, wurde der Blutdruck der Schwangeren in dieser Untersuchung in den ersten fünf Minuten nach Applikation des SPA minütlich gemessen.

Pathogenetisch liegt der Hypotension nach Spinalanästhesie die Blockade präganglionärer vasokonstriktiver sympathischer Fasern und/oder eine aortocavale Kompression zugrunde (Kestin et al. 1991, Norris et al. 1999). Die schnelleinsetzende Sympathikusblockade führt zur Vasodilatation mit periphervenösem Pooling. Daraus resultiert ein verminderter zentralvenöser Druck (ZVD) und ein reduziertes Schlagvolumen. Hinzu kommt ein arterieller Tonusverlust.



Mechanismus der Hypotension. Aus: Norris MC, Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, Seite 420

Als Folge eines Blutdruckabfalls kommt es normalerweise durch ein vermindertes linksventrikuläres enddiastolisches Füllungs- und Schlagvolumen zu einer reflektorischen Katecholaminausschüttung. Hinzu tritt eine kompensatorische Vasokonstriktion sowie eine reflektorische Herzfrequenzsteigerung durch Nervenfasern aus den Segmenten T4 - T1. Bei der geburtshilflichen Spinalanästhesie mit einer geforderten sensorischen Blockhöhe von mindestens T5 können diese Kompensationsmechanismen nicht mehr in Kraft treten.

Das Auftreten der Hypotensionsereignisse ist abhängig von dem Einhalten der Linksseitenlage, dem Volumenpreload und der Wehentätigkeit der Schwangeren (Clark et al. 1976, Brizgys et al. 1987). Bei einer Schwangeren mit Wehentätigkeit wird bei jeder Wehe ca. 500 ml Blut in die mütterliche Zirkulation gepresst. Folglich sind Schwangere zur elektiven Kaiserschnittentbindung ohne Wehentätigkeit besonders gefährdet.

In der Literatur wird die Hypotension als Nebenwirkung der Spinalanästhesie mit einer sehr unterschiedlichen Inzidenz beschrieben. Bei dem Vergleich der Hypotensionshäufigkeiten der einzelnen Arbeitsgruppen (s.u.) muss man die jeweilige Definition berücksichtigen.

Die hohe Rate an Hypotensionen in unserer Studie kann durch die ausgeprägte sensible Blockadehöhe und damit auch der Höhe der Blockade der sympathischen Nervenfasern erklärt werden. Die höhere Inzidenz von Hypotensionen in den Levobupivacain Gruppen (80

– 90 %) verglichen mit der der Bupivacain Gruppen (50 - 70 %) korreliert mit der stärkeren maximalen cranialen sensiblen Ausbreitung der Levobupivacain Gruppen. Bei 29 von 30 Schwangeren, die Levobupivacain erhalten hatten, konnte eine maximale craniale sensible Blockadehöhe von T2 beobachtet werden. Die einzige Schwangere, die T2 nicht erreichte, stammte aus der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe. Im Gegensatz dazu reichte bei den Schwangeren, die Bupivacain 10 oder 12,5 mg erhalten hatten, die maximale craniale sensible Ausbreitung von T5 bis T2. Ähnlich hohe Hypotensionsinzidenzen konnten bei Studien mit relativ schneller epiduraler Applikation (30 ml innerhalb von 10 min) von Bader und Datta ermittelt werden (Bader et al. 1999, Datta et al. 1995). In der Untersuchung von Bader wurde eine Hypotension (= systolischer Blutdruck 30 % < Ausgangsblutdruck) mit einer Inzidenz von 84,4 % für Levobupivacain und sogar 100 % für Bupivacain ($p = 0,053$) als häufigste Nebenwirkung ermittelt. In einer Untersuchung bei Schwangeren von Datta (Def. der Hypotension = SAP < 90 mmHg oder als Ausgangsblutdruck - 30 mmHg) wurde eine Hypotension bei epiduraler Gabe von 150 mg Ropivacain oder Bupivacain mit einer Häufigkeit von 90 % angegeben, so dass in Bezug auf die maternalen Hypotonie kein Unterschied zwischen PDA und SPA bei Verwendung dieser LA besteht.

Um die für Mutter und Kind gleichermaßen gefährliche Hypotensionsereignisse zu vermeiden, haben sich zahlreiche Studien mit dem Thema der Hypotensionsprophylaxe beschäftigt. Caritis et al. untersuchten, wie sich der kindliche Säure-Basen-Haushalt unter spinaler und epiduraler Anästhesie bei der Sectio Caesarea verhält (Caritis et al. 1980). Nach Gabe eines Volumenpreload von mehr als 1000-1500 ml konnte kein stat. signifikanter Unterschied an fetalen Azidämien zwischen den beiden rückenmarknahen Anästhesieverfahren ermittelt werden. Nach Gabe eines Preloads von über 1000 ml Glukose-Ringer-Lactat (5 %) waren die Hypotensionsperioden kürzer und sprachen besser auf eine Therapie an. Allerdings korreliert der maximale Blutdruckabfall im Verlauf der Spinalanästhesie nicht mit dem zuvor verabreichten Volumenpreload (Caritis et al. 1980).

Die Blutdruckabfälle in der vorliegenden Untersuchung sprachen gut auf die therapeutische Vasopressorapplikation an.

Das von uns verwendete Preload bestand aus 500 ml Ringer Lactat und 500 ml Hydroxyäthylstärke 6%. Diese Auswahl orientiert sich vor allem an den Studien von Riley et al. und Vercauteren et al. (Riley et al. 1995, Vercauteren et al. 1996). Riley et al. untersuchten, ob bei prophylaktischer Gabe von 500 ml Hydroxyäthylstärke (6 %) in Kombination mit 1000 ml Ringer-Lactat weniger Hypotensionsereignisse bei Kaiserschnittentbindungen unter SPA auftraten als bei prophylaktischer Gabe von 2000 ml Ringer-Lactat allein. Die Gruppe,

die das kombinierte Preload erhalten hatte, wies eine stat. signifikant niedrigere Hypotensionsrate (45 % vs. 85 %) und einen verminderten Bedarf an Vasopressoren auf.

Vercauteren et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein kombiniertes Volumenpreload die Hypotensionsrate und die Menge des daraufhin benötigten Vasopressors verringere und Hydroxyethylenstärke bei dieser Indikation modifizierten Gelatineinfusionen überlegen sei.

In einer Metaanalyse von Morgan et al. wurden 23 Studien, die sich mit prophylaktischen Maßnahmen wie Volumenpreload und mechanischen Maßnahmen beschäftigten, auf ihre Wissenschaftlichkeit und Aussagekraft untersucht, verglichen und bewertet (Morgan et al. 2001). Demzufolge stellen kristalloide Volumenpreloads alleine keine ausreichende Hypotensionsprophylaxe dar, während durch kolloidale Lösungen verglichen mit kristalloiden Lösungen in 5 von 7 Studien eine signifikante Reduktion der Rate an Blutdruckabfällen erreicht werden konnte. Mechanische Kompression („Schockhose“, etc). vermögen das Ausmaß der Hypotonie ebenfalls zu vermindern; eine leicht linksseitige Lagerung (mindestens 15°) ist unabdingbar. Da jedoch weder preloadsteigernde noch pharmakologische oder mechanische Methoden eine absolute Hypotensionsprophylaxe bieten (Norris 1999, Morgan et al. 2001), ist die engmaschige Überwachung der mütterlichen Hämodynamik von größter Bedeutung.

IV.2.2 Herzfrequenz

In zahlreichen Untersuchungen am Tier und am Menschen konnte nach intrathekalen und epiduralen Applikationen intraoperativ ein leichter Abnahme der Herzfrequenzen verglichen mit den jeweiligen Ausgangsfrequenzen, beobachtet werden (Burke et al. 1999, Glaser et al. 2002, Cox et al. 1998, Santos et al. 1999). Bei vier der 50 Schwangeren kam es in der vorliegenden Studie zu einer behandlungsbedürftigen Bradykardie. Aufgrund der prompten adäquaten Behandlung wirkten sich diese jedoch nicht auf das maternale oder fetale Befinden aus.

Bei etwa 5 % aller Patienten kommt es allerdings während einer Regionalanästhesie zu dem gemeinsamen Auftreten einer Hypotension und einer Bradykardie (Carpenter et al. 1992). Dieses Phänomen ist weitaus gefährlicher und wird mehr gefürchtet als die Bradykardie alleine und ist unter verschiedenen Synonymen (vasovagale Synkope, Bezold-Jarisch-Reflex, neurokardiogene Synkope) in der Literatur beschrieben (Kinsella et al. 2001). Infolge der Blockade des sympathischen Nervensystems kommt es zu einer verminderten Vasokonstriktion mit einer Reduktion des venösen Rückflusses. Um das Herzzeitvolumen (HZV) in einem solchen Fall aufrechtzuerhalten, kommt es normalerweise initial zu einer reflektorischen Tachykardie. Durch den Bezold-Jarisch-Reflex kann es jedoch durch

Stimulation myokardialer Barorezeptoren zu einer Drosselung der Herzfrequenz kommen. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass ein zu geringer venöser Rückfluss die myokardialen Barorezeptoren durch Verformung der Herzwand in ähnlicher Weise zu stimulieren vermag, wie ein erhöhter venöser Rückfluss, bei dem eine Drosselung der Herzfrequenz sinnvoll ist. Diese Fehlreaktion führt zu einem plötzlichen Abfall des HZV und kann so die Schwangere und ihr Kind akut gefährden (Oberg et al. 1972). Lebensbedrohlich wird diese Situation allerdings nur selten. Eine Studie liefert hierzu Daten und berichtet über eine lebensbedrohliche Situation bei ca. 3 von 1000 Patienten (Geffin et al. 1998).

IV.3 SaO₂

Nach Applikation der SPA blieben die peripher gemessenen O₂-Sättigungswerte der Schwangeren stabil. Dies zeigt, dass die Schwangeren in ihrer Atmung nicht von der SPA beeinträchtigt wurden, wie zuvor von einer anderen Studie berichtet. Kelly et al. untersuchten den Einfluss der SPA auf die Atmung und fanden bis zu 4 h nach Applikation der SPA eine verminderte Ein-Sekunden-Kapazität (Tiffenau-Test) und eine verminderte Vitalkapazität (Kelly et al. 1996). In der vorliegenden Studie konnte intraoperativ kein stat. signifikanter Abfall des SaO₂ ermittelt werden. Die im Vergleich zur initialen intraoperativen Situation niedrigeren SaO₂ am OP-Ende und postoperativ können auf die intraoperative Entfernung der supplementierenden O₂-Gabe nach Abnabelung des Kindes und das Atmen von Raumluft zurückgeführt werden.

Die intraoperative O₂-Gabe wird in der Literatur ohnehin kontrovers diskutiert. Ramanathan et al. befürworten die supplementäre O₂-Gabe sowohl während ITN als auch bei regionalen Anästhesieverfahren (Ramanathan et al. 1982), da sich die Oxygenierung des maternalen Blutes positiv auf die umbilicale BGA auswirkt. Allerdings konnten keine Unterschiede bei den Apgar Scores ermittelt werden. Eine andere Untersuchung berichtet über eine Reduktion der intraoperativen Übelkeit durch Gabe von O₂ (Ratra et al. 1972). Hingegen konnten Kelly et al. keine signifikante Besserung des umbilical-venösen pHs oder des O₂-Partialdrucks durch die Gabe von 35 %igem Sauerstoff feststellen (Kelly et al. 1996). Einige Autoren warnen sogar vor einer ungezielten supplementären O₂-Applikation während einer Regionalanästhesie zur Sectio Caesarea, da diese zur vermehrten toxischen O₂-Radikalbildung bei Mutter und Kind führen könne (Khaw et al. 2002).

IV.4 Sensorische Charakteristika

Bezüglich der Anschlagszeiten, der Zeit bis zur maximalen Ausbreitung und der erreichten sensorischen Blockhöhe konnten in der hier vorliegenden Studie zur SPA - ebenso wie in einer Untersuchung von Kopacz et al. bei epiduraler Applikation (Kopacz et al. 1998) - keine signifikanten Unterschiede zwischen Bupivacain und Levobupivacain ermittelt werden.

Die Bupivacain 12,5 mg Gruppe wies mit 1,6 min die längste Anschlagszeit auf. Alle anderen Dosierungen wiesen eine kürzere Anschlagszeit von 1,3 bis 1,5 min auf. Damit sind die Anschlagszeiten für die sensible Blockade insgesamt kürzer als die von Burke et al. bei intrathekaler Applikation von 3 ml 0,5 %igem (= 15 mg) Levobupivacain ermittelten mit über 2 min (Range: 2-10 min) (Burke et al. 1999).

Insgesamt erreichten die Levobupivacain Gruppen die maximale craniale sensible Ausbreitung schneller, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen.

Die Zeit bis zur maximalen Ausbreitung wird von Glaser et al. bei Applikation von 3,5 ml 0,5 %igem (= 17,5 mg) isobarem Levobupivacain mit 11 min beschrieben (Glaser et al. 2002). Warum in der vorliegenden Studie gerade durch die niedrigste Levobupivacaindosis (7,5 mg) die maximale craniale sensible Ausbreitung am schnellsten erreicht werden konnte, ist logisch nicht herzuleiten.

Alle 50 an dieser Studie teilnehmenden Schwangeren erreichten die zur ausreichenden Anästhesie bei Kaiserschnittentbindung geforderte Mindestblockhöhe von T4-T6 (Bromage 1999) bzw. T5 (Russell et al. 1996). Um eine sichere intraoperative Schmerzfreiheit zu gewährleisten, empfiehlt Norris eine sensible Blockadehöhe von T4 und T1 (Norris, Obstetric Anesthesia 1999). Bis auf eine Patientin der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe wurde von allen Schwangeren der Levobupivacain Gruppen T2 erreicht. Bei Applikation von Bupivacain fand sich eine vergleichsweise größere Variationsbreite der maximalen sensiblen Blockadehöhen. Glaser et al. konnten keine stat. signifikanten Unterschiede der sensiblen Blockadehöhe von Levobupivacain verglichen mit Bupivacain beobachten (Glaser et al. 2002).

Bei Betrachtung des Verlaufs der sensiblen Blockadehöhe lagen die Bupivacain Gruppen sowohl intra- als auch postoperativ stets unterhalb der Levobupivacain Gruppen gleicher Dosierung. Die einzige Ausnahme stellt die Gruppe dar, die Levobupivacain 7,5 mg erhalten hatte. Sie wies postoperativ die niedrigste sensible Blockadehöhe auf.

In der vorliegenden Studie fand sich keine stat. signifikant längere sensorische Blockadedauer der Bupivacain 10 mg Gruppe verglichen mit der der Levobupivacain 10 mg Gruppen. Beim Vergleich der Levobupivacain- und der Bupivacain 12,5 mg Dosis konnte eine stat. signifikant längere sensible Blockadedauer für Bupivacain ermittelt werden. Dyhre et al.

fanden bei dem Vergleich von Bupivacain, Levobupivacain Ropivacain und Pethidin zur peripheren Nervenblockade bei Ratten unter Verwendung von äquimolaren Dosen von Levobupivacain und Bupivacain zur infraorbitalen Nervenblockade ebenfalls eine sich stat. signifikant darstellende 14 % längere sensorische Blockade von Bupivacain gegenüber Levobupivacain (Dyhre et al. 1997). Damit stehen die hier vorliegenden Studienergebnisse und die von Dyhre et al. im Gegensatz zu Studien von Ludena et al., Kopacz et al. und Cox et al. (Ludena et al. 1972, Kopacz et al. 1998 und Cox et al. 1998). In diesen Studien wurde eine längere Wirkdauer von Levobupivacain gefunden, die auf seine größeren intrinsischen vasokonstriktiven Eigenschaften - besonders im Niedrigdosisbereich - zurückgeführt wird (Aps et al. 1978, Newton et al. 2000). Sowohl Levobupivacain als auch Ropivacain zählen zur Gruppe der Pipecoloxylididderivate, die im Vergleich zu Bupivacain eine größere vasokonstriktive Potenz besitzen. Medikamente, die vasokonstriktive Eigenschaften besitzen, haben den möglichen klinischen Vorteil, dass sie systemisch langsamer aufgenommen werden und eine längere Wirkdauer zeigen (Newton et al. 2000). Durch Zusatz eines Vasokonstriktors wie beispielsweise Adrenalin kann im Gegensatz zu Bupivacain bei Pipecholinoxylidinderivaten keine Verlängerung der Wirkdauer erreicht werden. In der geburtshilflichen Anwendung spielt dies jedoch keine Rolle, da ein negativer Effekt auf den UPP durch vasoaktive Substanzen ohnehin vermieden werden sollte.

Von Burke et al. wird über eine unvorhersehbare Ausbreitung von isobarem Levobupivacain bei intrathekalen Applikation zur Operation an der unteren Extremität berichtet (Burke et al. 1999). Allerdings wird die Ausbreitung von LA maßgeblich von ihrer Barizität bestimmt (Norris 1999). Da isobares Levobupivacain bei 37° C leicht hypobar ist (Foster et al. 2000), mag die unvorhersehbare Ausbreitung, die von Burke et al. gefunden wurde, auf diese Tatsache zurückzuführen sein.

Glaser et al. konnten bei intrathekalen Applikation zur Hüftgelenksendoprothetik keine unberechenbare Ausbreitung von isobarem Levobupivacain beobachten (Glaser et al. 2002).

In der hier vorliegenden Studie wurde hyperbares Levobupivacain verwendet. Obwohl bei Schwangeren die Ausbreitung des LA im Liquor im Vergleich zu nicht schwangeren Patienten von Kestin 1991 als weniger vorhersehbar beschrieben worden ist, konnte keine unvorhersehbare Ausbreitung von Levobupivacain beobachtet werden. Gegenteilig fand sich sogar in den Bupivacain Gruppen eine größere Variationsbreite an Blockadehöhen als in den Levobupivacain Gruppen.

IV.5 Analgetische Charakteristika

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Länge der kompletten und der effektiven Analgesiezeit der Bupivacain und Levobupivacain Gruppen. Die Bupivacain 10 mg Gruppe zeigte eine um 29 % längere komplette Analgesiezeit und die Bupivacain 12,5 mg Gruppe eine um 34 % längere komplette Analgesiezeit als die entsprechenden Levobupivacain Gruppen. Obwohl die komplette ($p = 0,00318$) und die effektive Analgesiezeit ($p = 0,0012$) und demzufolge die Zeit von OP-Ende bis zur ersten Analgetikagabe ($p = 0,026$) für die Levobupivacain Gruppen im Vergleich zu den Bupivacain Gruppen signifikant kürzer waren, konnte sowohl durch Levobupivacain 10 mg als auch 12,5 mg eine ausreichend lange postoperative Schmerzfreiheit erreicht werden. Es konnte kein stat. signifikanter Unterschied im postoperativen Schmerzmittelbedarf zwischen Bupivacain und Levobupivacain festgestellt werden.

In der Levobupivacain 7,5 mg Gruppe benötigten 40 % der Patientinnen intraoperativ eine supplementierende i.v. Analgesie, so dass durch 7,5 mg Levobupivacain 0,5 % hyperbar alleine keine suffiziente intraoperative Anästhesie gewährleistet werden kann.

Eine Studie von Pedersen et al. untersuchte die Abhängigkeit des Auftretens von viszeralen Schmerzen bei Kaiserschnittentbindung von der Dosis des spinal applizierten Bupivacains (Pedersen et al. 1989). In der Gruppe, die Bupivacain 7,5 mg oder 10 mg erhalten hatten, traten bei 70,5 % der Patientinnen viszerale Schmerzen auf. Bei Gabe von 10-12,5 mg wurden bei 31,6 % der Patientinnen viszerale Schmerzen beobachtet. In einer Studie von Alahuhta et al. berichteten 50 % der Patientinnen, die entweder 12,5 mg Bupivacain intrathekal oder 80-100 mg Bupivacain epidural erhalten hatten, über das Auftreten von viszeralen Schmerzen (Alahuhta et al. 1990). In keiner der beiden Studien konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des sensorischen Blocks, der Stärke der Analgesie im Sakralbereich und dem Auftreten von viszeralen Schmerzen beschrieben werden.

Möglicherweise besteht eine Diskrepanz zwischen dem Niveau der Anästhesie (Unempfindlichkeit gegenüber Berührungsreizen) und der Blockadehöhe der von uns ausgetesteten Analgesie (Verlust von Schmerzempfinden). Laut Norris und Russell et al. kann bei Schwangeren die Blockadehöhe der Analgesie um bis zu 9 Segmente höher liegen als die der Anästhesie (Norris 1990, Russell et al. 1995). Damit ließe sich erklären, dass trotz des von uns getesteten Niveaus von mindestens T5 bei Operationsbeginn bei drei Schwangeren keine ausreichend tiefe Anästhesie bestand, so dass eine supplementierende i.v. Analgesie benötigt wurde. Anhand des Wirkprofils der drei verschiedenen Levobupivacain Dosierungen lässt sich erkennen, dass eine Erhöhung der Dosis nicht zwangsläufig zu ausgedehnteren Blockade,

sondern nur zu einer Verstärkung der bestehenden sensorischen Blockadehöhe führt, wie von Norris beschrieben (Norris 1999).

Von den in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Dosierungen (7,5 mg, 10 mg und 12,5 mg) stellten 10 mg die optimale Dosierung für Levobupivacain bei elektiver Sectio Caesarea in Spinalanästhesie dar. Die höhere 12,5 mg Dosierung zeigte gegenüber 10 mg für diese Indikation keinen Vorteil, die niedrigere 7,5 mg Dosierung bot keine zuverlässig ausreichende Anästhesie.

IV.6 Motorische Charakteristika

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass epidural verabreichtes Levobupivacain eine ähnliche motorische Blockade verursacht wie Bupivacain (Cox et al. 1998, Lyons et al. 1998, Kopacz et al. 1998, Kanai et al. 1999). Verglichen mit Bupivacain wies Levobupivacain in der vorliegenden Studie eine schwächere und kürzere motorische Blockade auf. Von Kanai et al. wurde bei intrathekalen Gabe von Levobupivacain oder Bupivacain bei Ratten in je 0,5 %iger Konzentration ebenfalls über eine signifikant kürzere motorische Blockade von Levobupivacain berichtet. In der 0,75 %igen Konzentration verhielten sich beide Substanzen jedoch nicht stat. signifikant unterschiedlich (Kanai et al. 1999). Ergebnissen von Kopacz et al. zufolge wurde bei epiduraler Applikation ebenfalls eine nicht stat. signifikant kürzere motorische Blockade für Levobupivacain verzeichnet (355 vs. 375 min) (Kopacz et al. 2000). In der vorliegenden Studie wies die Levobupivacain 10 mg Gruppe auch eine kürzere motorische Blockade auf (34 vs. 46 min), die allerdings kein Signifikanzniveau erreichte.

Ein gegenteiliges Ergebnis liefert eine Studie von Faccenda et al., in der bei epiduraler Gabe von 50 mg Levobupivacain im Vergleich zu Bupivacain zur Sectio Caesarea eine stat. signifikant längere, zugleich aber auch stat. signifikant schwächere motorische Blockade beschrieben wurde (Faccenda et al. 2003). Die Levobupivacain 10 mg und die Levobupivacain 12,5 mg Gruppen zeigten nicht stat. signifikante längere Anschlagszeiten bis zur vollständigen motorischen Blockade (Bromage 3). Von Burke et al. konnte bei Applikation von 3 ml 0,5 %igem isobarem (= 15 mg) Levobupivacain eine vollständige motorische Blockade in nur 5 min (2 - 10 min) erreicht werden (Burke et al. 1999).

Levobupivacain 7,5 mg führte bei keiner Patientin zu vollständigen motorischen Blockade (Bromage 3). Allerdings ist eine vollständige motorische Blockade für das chirurgische Vorgehen bei der Sectio Caesarea nicht notwendig und für den Komfort der Patientin so gering und kurz wie möglich zu halten, so dass diese Beobachtung keinen Nachteil darstellt.

Während mit Bupivacain 10 mg eine durchschnittlich 109-minütige motorische Blockade erreicht wurde, wies die Bupivacain 12,5 mg Dosis mit einer Dauer von durchschnittlich 161 min die längste motorische Blockade auf. Bei einer Patientin konnte sogar eine motorische Blockade von 224 min beobachtet werden.

In der vorliegenden Studie betrug die Länge der motorischen Blockade der Levobupivacain Gruppen durchschnittlich weniger als 90 Minuten. Die längste motorische Blockade betrug 152 min in der Levobupivacain 12,5 mg Gruppe.

In einer Untersuchung von Burke et al. wurde durch Applikation von 15 mg Levobupivacain 0,5 % isobar eine 266 min lange motorische Blockade erreicht (Burke et al. 1999). In einer anderen Untersuchung betrug die Länge der motorischen Blockade für 17,5 mg isobares Levobupivacain 280 hingegen 284 min für Bupivacain (Glaser et al. 2002). Obwohl Unterschiede in der Länge der motorischen Blockade bestanden, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum ersten Aufstehen der Patientinnen im Vergleich aller Gruppen ermittelt werden. Am erstaunlichsten bezüglich der motorischen Blockade ist die Tatsache, dass diese bei Levobupivacain kürzer ausfällt, obwohl dieselbe Levobupivacaindosis, wie bereits erwähnt, 13 % mehr aktive Substanz beinhaltet als Bupivacain (Schug et al. 2001). Grund dafür ist möglicherweise die Stereoselektivität der Rezeptoren und die ausgeprägte Differentialblockade von Pipecholoxyliinderivaten.

IV.7 Dosis-Wirkungs-Beziehung

In dieser Studie fand sich besonders bei den sensorischen und analgetischen Kriterien sowohl bei Bupivacain als auch bei Levobupivacain eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung. Andere Autoren hatten zuvor über eine gute Dosis-Wirkungs-Beziehung von niedrig dosiertem Bupivacain (4-12 mg 0,25 % hyperbar) berichtet (McDonald et al. 2000). In einer Untersuchung mit Levobupivacaindosen von 4-12 mg zur SPA (bei nicht schwangeren Freiwilligen) konnte aufgrund einer Plateauphase bei 8 mg keine weitere Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden (Alley et al. 2002).

Hinsichtlich der Länge der motorischen Blockade findet sich bei den Bupivacain Gruppen mit 46 vs. 92 min eine bessere Dosis-Wirkungs-Beziehung als bei den Levobupivacain Gruppen mit 34 vs. 38 min für die jeweilige 10 mg und die 12,5 mg Dosis. Möglicherweise besteht für niedrig dosiertes epidural und intrathekal appliziertes Levobupivacain eine größere Dissoziation zwischen der sensorischen und der motorischen Blockade im Vergleich zu Bupivacain (Kanai et al. 1999).

IV.8 Intraoperative Nebenwirkungen

Intraoperativ konnte in der hier vorliegenden Studie neben hämodynamischen Veränderungen besonders Übelkeit und Erbrechen sowie Zittern als Nebenwirkungen der SPA verzeichnet werden. Bei intrathekaler Gabe von Bupivacain zeigte sich Zittern häufiger als in den Levobupivacain Gruppen, ohne jedoch stat. Signifikanz zu erreichen. In der Fachinformation Levobupivacain (Chirocaine Science) werden Nebenwirkungen ohne kausalen Zusammenhang zu diversen Eingriffen und nach verschiedenen Applikationsarten von Levobupivacain mit folgenden Inzidenzen angegeben: Hypotonie 22 %, Übelkeit 13 %, Anämie 11 %, postoperative Schmerzen 8 %, Erbrechen 8 %, Rückenschmerzen 7 %, Fieber 6 %, Schwindel 6 %, fetale Asphyxie 6 % und Kopfschmerzen 5 %. Carpenter et al. berichten bei SPA über 18 % Übelkeit, 7 % Erbrechen, 33 % Hypotonie und 13 % Bradykardie (Carpenter et al. 1992). Die in der vorliegenden Studie erhöhte Inzidenz von Erbrechen lässt sich z.T. durch die schwangerschaftsbedingten hormonellen und anatomischen Veränderungen und die routinemäßige Applikation von Uterotonika erklären.

IV.9 Analgesiequalität

Die Zufriedenheit der Studienteilnehmerinnen war insgesamt sehr hoch, es zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich der Levobupivacain und der Bupivacain Gruppen. Bis auf eine Studienteilnehmerin konnten sich alle eine weitere SPA vorstellen.

Durch die Kombination von LA mit synergistisch wirkenden Substanzen wie Opioiden und α -2-Agonisten, lässt sich sowohl die intraoperative als auch die postoperative Analgesie der SPA in vielen Fällen zusätzlich verbessern (Milligan et al. 2000, Crews et al. 1999, Hunt et al. 1999). Synthetische Opioide wie Sufentanil und Fentanyl verlängern die sensorische Blockade und die Zeitspanne bis zum Auftreten von ersten postoperativen Schmerzen (Choi et al. 2000). Die sympathische und die motorische Blockade bleiben unbeeinflusst. Dadurch konnte die LA-Menge und die Inzidenz von Nebenwirkungen erheblich reduziert werden, ohne dass die intrathekale Opioidgabe das maternale oder neonatale Befinden beeinträchtigte (Dahlgren et al. 1997, Ben-David et al. 1997/2000, Choi et al. 2000, Meininger et al. 2003). Nebenwirkungen intrathekaler Opioide stellen Juckreiz, Sedierung und eine mögliche, bei Schwangeren jedoch seltene, Atemdepression dar (Ben-David et al. 2000, Kestin et al. 1991). Untersuchungen aus dem Niedrig-Dosis-Bereich bei Kaiserschnittentbindung zeigten eine Reduktion der Hypotensionsinzidenz, des Vasopressorbedarfs, der Übelkeit und eine in ihrer maximale cranialen Ausbreitung verringerte sensible Blockade sowohl bei Kombination von 25 μ g Fentanyl und 5 mg isobarem Bupivacain 0,5 % im Vergleich zu 10 mg isobarem

Bupivacain 0,5 % als auch bei Kombination von 3,3 µg Sufentanil mit entweder isobarem oder hyperbarem Bupivacain 6,6 mg (Ben-David et al. 2000, Vercauteren et al. 1998).

Zur Sectio Caesarea mit Bupivacain 12,5 mg wird die Addition von 6,25 µg -10 µg Fentanyl oder 5 µg Sufentanil empfohlen (Randalls et al. 1991, Hunt et al. 1989, Dahlgren et al. 1997, Meininger et al. 2003).

IV.10 Kindliche Parameter

Neben den unerwünschten toxischen Wirkungen von LA bei der Mutter besteht die potentielle Gefahr von toxischen Wirkstoffkonzentrationen beim Neugeborenen. Der plazentare Transfer von LA ist neben der Proteinbindung und dem pKa von dem maternalen sowie fetalen pH abhängig (Norris 1999). Fetale Hypoxien und Azidämien fördern den Transfer von den basischen LA vom Amidtyp und erhöhen damit den feto-maternalen Quotienten (Brown et al. 1976, Pickering et al. 1981). Aufgrund dessen sollten Hypoxien und Azidämien durch eine Reduktion des uteroplazentaren Flusses durch Hypotension oder vasokonstriktive Eigenschaften der linksdrehenden Lokalanästhetikaenantiomere vermieden werden (Aps et al. 1978, Aberg et al. 1972). Bei intradermaler Applikation von Levobupivacain an Freiwilligen zeigte sich ein biphasischer Effekt auf die Hautgefäße (Aps et al. 1978, Newton et al. 2000). In höheren Dosen besaß Levobupivacain einen vasodilatativen Effekt, während es in niedrigen Dosen (0,125 mg) einen vasokonstriktiven Effekt zeigte.

Bei schwangeren Schafen rief weder Levobupivacain noch Bupivacain eine signifikante Beeinträchtigung des UPP und des intraamniotischen Drucks hervor (Yun et al. 1996 und Santos et al. 1998, 1999). Die guten Werte der Blut-Gas-Analyse (BGA) und die hohen Apgar-Scores der Neugeborenen in der vorliegenden Studie zeigen, dass die Feten durch die transienten sympathikolysebedingten Hypotonien nicht beeinträchtigt wurden. Die fetalen Substanzplasmaspiegel und der Zustand der Neugeborenen der Levobupivacain Gruppen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Bupivacain Gruppen. In der vorliegenden Untersuchung lagen die fetalen Gesamtkonzentrationen in den Bupivacain und den Levobupivacain Gruppen zwischen 0,0021 µg und 0,0069 µg/ml. Damit sind die LA-Spiegel sehr niedrig und wiesen keine stat. signifikanten Unterschiede im Vergleich der einzelnen Gruppen zueinander auf. Der freie, potentiell toxische Anteil lag unterhalb der Nachweisgrenze.

Bei epiduraler Applikation sind zuvor in anderen Studien höhere maximale Konzentrationen (Cmax) von Levobupivacain im Vergleich zu Bupivacain gefunden worden (Kopacz et al. 2000, Bader et al. 1999). Bei epiduraler Applikation von 150 mg Bupivacain respektive

Levobupivacain konnten Datta et al. und Bader et al. zum Zeitpunkt der Abnabelung eine umbilical-venöse Plasmakonzentration von 0,041 µg/ml - 0,191 µg/ml für Bupivacain und 0,266 µg/ml für Levobupivacain nachweisen (Datta et al. 1995, Bader et al. 1999). Hägnevik et al. konnten nach intrathekaler Applikation von 12 mg Bupivacain eine umbilical-venöse Konzentration von 0,0115 µg/ml im Vergleich zu 0,140 µg/ml bei epiduraler Applikation von 100 mg Bupivacain nachweisen (Hägnevik et al. 1988).

Gründe für die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen niedrigen Substanzplasmaspiegel sind die zur SPA verwendeten sehr niedrigen LA-Dosen sowie die kurze Expositionszeit der Feten.

IV.11 Maternale Substanzplasmaspiegel und F/M Quotient

Es bestanden dosisabhängige stat. signifikante Unterschiede zwischen den maternalen Lokalanästhetikplasmaspiegeln, die aber alle weit unter der Ctox für Bupivacain (1-4 µg/ml) lagen. Im maternalen Blut fanden sich dosisabhängige Levobupivacain/Bupivacain Gesamtkonzentrationen, die weniger als ein zehntel vergleichbarer Studien aus dem epiduralen Bereich (0,900 µg/ml für Levobupivacain und 0,767 µg/ml für Bupivacain, Bader et al. 1999) ausmachten. Die ermittelten Substanzplasmaspiegel für Levobupivacain waren nicht stat. signifikant unterschiedlich höher als die bei gleichen Dosen von Bupivacain. Der feto-maternale Quotient betrug $0,06 \pm 0,43$. Diese Werte liegen damit deutlich unter vergleichbaren Werten in der Literatur. Dort wird der feto-maternale Quotient nach epiduraler Applikation für Levobupivacain mit 0,303 (Bader et al. 1999) bzw. mit 0,254 (Datta et al. 1995) und sogar mit 0,69 für Bupivacain (Datta et al. 1995) angegeben.

IV.12 Zur Relevanz der Fragestellung

Obwohl die Stereoselektivität von Bupivacain bereits 1972 von Aberg und Akermann entdeckt wurde (Aberg 1972, Akerman 1973), ist Levobupivacain, das linksdrehende Enantiomer von Bupivacain, erst seit 2000 in den USA, den Niederlanden und Österreich und seit Juni 2004 in Deutschland verfügbar. Es ist seitdem Gegenstand vieler Untersuchungen. Diese zeigen, dass Levobupivacain bei vergleichbarer anästhetischer und analgetischer Potenz eine geringere Kardio- und ZNS- Toxizität (Aberg 1972, Cox et al. 1998, Foster et al. 2000, Alley et al. 2002) aufweist. In der Schwangerschaft ist dies von besonderer Wichtigkeit, da eine Schwangerschaft die einzige Situation darstellt, in der zwei Personen, also Mutter und Kind, gleichzeitig von einer möglich toxischen Wirkung betroffen sind. Zudem ist aufgrund der schwangerschaftsbedingten Erweiterung der epiduralen Venen das Risiko für eine

unbeabsichtigte intravasale Injektion gerade in der Geburtshilfe erhöht (Burke et al. 1998) und Schwangere werden im Falle eines kardiovaskulären Kollapses schneller hypoxämisch und sind schwieriger zu reanimieren (McLeod et al. 2001). Seit es in den USA zu Regionalanästhesie bedingten maternalen Todesfällen bei Applikation von Bupivacain gekommen ist, bestand die Forderung nach weniger toxischen LA, um für Mutter und Kind die größtmögliche Sicherheit zu gewährleisten.

IV.12.1 Charakteristika anderer LA im Vergleich zu Bupivacain und Levobupivacain

Neben dem am häufigsten verwendeten Bupivacain, gibt es noch andere LA, die zur SPA bei Kaiserschnittentbindung benutzt werden. Hierzu zählen Mepivacain, Ropivacain und Lidocain. Folgende Auflistung zeigt eine kurze Charakterisierung und die Einsatzmöglichkeiten der jeweiligen Substanzen.

IV.12.1.1 Lidocain

Lidocain ist ein LA vom Amidtyp. Es hat eine kurze Anschlagszeit und ist mittellang wirksam. Nachteilig an Lidocain sind die vergleichsweise höheren maternale LA Plasmaspiegel, die in einer Studie bei epiduraler Applikation sogar die potentiell toxische Grenze erreichten (Downing et al. 1997). Zudem waren die umbilical-venösen/maternal-venösen (UV/MV-) Ratios (0,5-0,7) von Lidocain bei epiduraler Applikation höher als die von Bupivacain (Abbound et al. 1983). Grund dafür ist eine vergleichsweise geringere Proteinbindung. Zudem scheint die Art der Applikation bei Lidocain einen wesentlichen Einfluss auf den UV/MV- Ratio zu haben. Bei fetaler Azidämie erhöht der niedrige pKa der Substanz die Bereitschaft einer im angloamerikanischen Sprachraum als *ion trapping* bezeichneten Substanzanreicherung.

In den 70er Jahren wurde mit dem ENNS (Early Neonatal Neurobehavioral Scoring) ein weiteres Evaluationssystem zur Bewertung des Neugeborenenzustandes eingeführt. Hiermit konnte gezeigt werden, dass Neugeborenen, deren Mütter Lidocain epidural zur Sectio Caesarea erhalten hatten, schlechtere Werte aufwiesen als eine Vergleichsgruppe von Neugeborenen, deren Mütter keine PDA erhalten hatten (Scanlon et al. 1973). Zudem zeigte eine Metaanalyse von 14 Studien mit insgesamt 1349 Patienten, dass nach Applikation von Lidocain im Vergleich zu anderen LA vier mal häufiger transiente neurologische Symptome (TNS) – meist als Beinschmerzen nach initialer Beschwerdefreiheit – beobachtet werden konnten (Zaric et al. 2003).

IV.12.1.2 Mepivacain

Mepivacain ist wie Bupivacain ein LA vom Amidtyp. Es ist ebenfalls mittellang wirksam und zeichnet sich durch eine schnelle Anschlagszeit und eine niedrigere Toxizität verglichen mit Bupivacain aus. Zudem wird es maternalerseits schnell in der Leber metabolisiert und rasch über die Niere ausgeschieden. Es ist daher zur peripheren Nervenblockade, insbesondere bei Patienten mit einem hohem kardialen Risiko geeignet (Tagariello et al. 2001). Allerdings bestanden Bedenken bei Verwendung in der Geburtshilfe, da die fetale Metabolisierung von Mepivacain spezifisch limitiert ist. Ähnlich wie bei Lidocain fielen die ENNS und die NACSS (neurologic and adaptive capacity scores) bei Neugeborenen, deren Mütter Mepivacain epidural erhalten hatten, schlechter aus als bei Neugeborenen, deren Mütter keine PDA erhalten hatten (Scanlon et al. 1974). Eine neuere Studie zeigte keinen Hinweis für eine neonatale Depression bei Neugeborenen deren Mütter eine SPA mit Mepivacain zur Sectio Caesarea erhalten hatten (Bremerich et al. 2003).

In vitro Studien bezüglich der Neurotoxizität von LA belegen die geringere Toxizität von Mepivacain im Vergleich zu Bupivacain (Kasaba et al. 2003, Radwan et al. 2002). Außerdem wurden bei Applikation von Mepivacain weniger TNS beobachtet als bei Applikation von Lidocain (Liguori et al. 1998). Eine Studie zeigt, dass Mepivacain (2 %, hyperbar in Kombination mit oder ohne Opioiden) eine Alternative zu dem längerwirksamen Bupivacain zur elektiven Sectio Caesarea bietet – insbesondere bei kurzer Operationsdauer, wie sie durch die modifizierte Misgav Ladach Methode erreicht werden kann (Meininger et al. 2003). Bei längeren Operationszeiten, wie beispielsweise einer Sectio Caesarea mit anschließender Tubenligatur oder bei adipösen Patientinnen, ist Mepivacain weniger geeignet. Zudem findet man bei epidural appliziertem Mepivacain häufig das bereits oben beschriebene *ion trapping*, weswegen epidurales Mepivacain in der Geburtshilfe heute nicht empfohlen wird.

IV.12.1.3 Ropivacain

Ropivacain (1-Propyl-2'6'-Pipicoloxylidid) wird mit einer Reinheit von 99,5 % als reines S-Enantiomer vermarktet. Es ist weniger fettlöslich als Bupivacain (Arthur et al. 1988) und besitzt eine ca. 25 % geringere Kardio- und ZNS- Toxizität (Scott et al. 1989, McLure et al. 1996, Knudsen et al. 1997). Ropivacain weist genau wie Bupivacain eine hohe Proteinbindung (94 %) auf. Diese erklärt die relativ lange Wirkdauer der Substanz. Die geringere Fettlöslichkeit von Ropivacain ist Grund für ein vermindertes Penetrationsvermögens in stark myelinisierte Typ-A-Motorneurone und daher für den geringeren Einfluss auf die Motorik verantwortlich (Yun et al. 1998). Zudem besitzt

Ropivacain eine schnellere Clearance und daher eine kürzere Plasmahalbwertszeit als Bupivacain (Santos et al. 1997, Arthur et al. 1988, Datta et al. 1995).

Die gute Dissoziation zwischen motorischer und sensorischer Blockade sowie die kürzere und geringer ausgeprägte motorische Blockade im Vergleich zu Bupivacain kann bei Einsatz in der Geburtshilfe zur Wehenanalgesie und postoperativen Schmerztherapie gezielt genutzt werden (Stientra 2003).

Ropivacain zeichnet sich durch eine signifikant längere Anschlagszeit und kürzere motorische Blockade als Bupivacain aus (Griffin et al. 1995, Datta et al. 1995, Markham et al. 1996, Ögün et al. 2003, Whiteside et al. 2003, Danelli 2004). In der Literatur wird das Verhältnis der Potenz von Bupivacain zu Ropivacain mit 1,6:1 beschrieben (Capogan et al. 1999). Der plazentare Transfer ähnelt dem von Bupivacain. Es konnte kein negativ auf den uteroplazentaren Fluss wirkender vasokonstriktiver Effekt von Ropivacain beobachtet werden (Santos et al. 1992).

Bei epiduraler Applikation von 20 ml 0,75 %igem Ropivacain wurden doppelt so hohe neonatale und maternale Plasmaspiegel wie für Bupivacain gefunden. Dennoch lagen die Plasmakonzentrationen innerhalb des für Neugeborene sicheren Bereichs (Morton et al. 1997). Die intrathekale Applikation von 15 mg isobarem Ropivacain mit 150 µg Morphin im Vergleich zu 15 mg isobarem Bupivacain mit 150 µg Morphin zur Kaiserschnittentbindung zeigte unterschiedliche umbilical-venöse pH- und Apgar-Werte (Ögün et al. 2003), die allerdings nicht stat. signifikant unterschiedlich waren. Bei epiduraler Applikation zeigte eine Metaanalyse von 23 Studien unter Einschluss von 2074 Patienten keinen Unterschied in Bezug auf den Geburtsfortschritt oder das neonatale Outcome. Mit beiden LA konnte eine exzellente Wehenanalgesie gewährleistet werden (Halpern et al. 2003).

In einer Studie fanden sich bessere NACS bei Neugeborenen, deren Mütter Ropivacain erhalten hatten im Vergleich zu Neugeborenen, deren Mütter Bupivacain erhalten hatten (Writer et al. 1999). Allerdings bezieht sich dieses Ergebnis auf die NACS nach 24 h. Zwei Stunden postpartal konnte kein stat. signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Moller et al. konnten keine erhöhte Toxizität von Ropivacain unter dem Einfluss von Progesteron während der Schwangerschaft feststellen (Moller et al. 1992), obwohl sich durch physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft bei Schafen das Verteilungsvolumen sowohl für die terminale Eliminationsphase als auch für das Steady State verminderte (Santos et al. 1997). Zudem konnte bei schwangeren Schafen eine langsamere

Clearance sowohl für Bupivacain als auch für Ropivacain ermittelt werden (Santos et al. 1997).

Bei äquipotenten Dosen besitzt Ropivacain gemäß McDonald et al. ein ähnliches anästhetisches Profil wie Bupivacain, jedoch verbunden mit deutlich mehr Nebenwirkungen (McDonald et al. 1999). Andere Autoren berichten über eine niedrigere Inzidenz von Hypotonien verglichen mit Bupivacain. Eine Studie, die intrathekal appliziertes Ropivacain mit Bupivacain zur Kaiserschnittentbindung verglich, konnte keinen stat. signifikanten Unterschied bezüglich der Hypotensionsinzidenzen zeigen (Danelli et al. 2004).

Neuere Studien verglichen Ropivacain mit Levobupivacain. In einer Studie zur Ermittlung der epiduralen Testdosis mittels ED₅₀ konnten Camorcia et al. zeigen, dass Ropivacain in Bezug auf die motorische Blockade um den Faktor 0,83 weniger potent war als Levobupivacain (Camorcia et al. 2004). Andererseits zeigte eine Studie, in der intrathekal im Rahmen einer CSE je 2,5 mg Bupivacain, Levobupivacain oder Ropivacain zur Wehenanalgesie verabreicht worden war, dass sich Ropivacain und Levobupivacain in der Länge der Analgesie nicht stat. signifikant unterschieden. Bupivacain rief jedoch eine statistisch signifikant längere Wehenanalgesie (53 vs. 52 vs. 76 min) und eine stärkere motorische Blockade hervor (Lim et al. 2004).

In einer doppelblinden randomisierten Studie an 60 Schwangeren von Purdie et al. wurde die PCEA mit Ropivacain und Levobupivacain jeweils in Kombination mit Fentanyl zur Wehenanalgesie verglichen. Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den motorischen und sensorischen Charakteristika beider Substanzen. Ropivacain und Levobupivacain ähnelten sich vom klinischen Profil und zeigten eine pharmakologische Äquipotenz (Purdie et al. 2004). Polley et al. konnte ein Wirkverhältnis von 0,98 von Ropivacain zu Levobupivacain finden (Polley et al. 2003). Benhamou et al. fanden bei dem Vergleich der MLAC beider Substanzen ein ähnliches Ergebnis (Benhamou et al. 2003). Levobupivacain zeigte eine gering ausgeprägte stärkere analgetische Potenz; die jedoch kein Signifikanzniveau erreichte. Aufgrund der bisherigen Datenlage kann also angenommen werden, dass Levobupivacain und Ropivacain zur Wehenanalgesie ein vergleichbares Wirkprofil zeigen. Die im Vergleich zu Bupivacain größere sensomotorische Differentialblockade stellt neben der verminderten Toxizität insbesondere beim Einsatz zur Wehenanalgesie einen weiteren Vorteil der Pipecoloxyliidderivate dar.

IV.13 Schlussfolgerung

Aus der hier vorliegenden Studie kann man folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Levobupivacain weist bei verminderter Kardio- und ZNS-Toxizität ähnliche klinische Eigenschaften wie Bupivacain auf und ist deshalb für die Spinalanästhesie zur elektiven Sectio Caesarea als sicherere Alternative zu Bupivacain zu betrachten.
- 2) Levobupivacain weist eine kürzere sensible Blockadedauer und eine weniger stark ausgeprägte und kürzere motorische Blockade als Bupivacain auf. Der postoperative Schmerzmittelbedarf der Levobupivacain Gruppen ist mit dem der Bupivacain Gruppen vergleichbar.
- 3) Die sensible Blockade von Levobupivacain weist eine gute Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der motorischen Blockade zeigt sich vor allem in der Stärke ihrer Ausprägung und weniger deutlich in der Länge der motorischen Blockade.
- 4) Die maternalen und fetalen LA-Plasmaspiegel, die nach intrathekalen Applikation von Levobupivacain bestimmt werden konnten, sind niedrig.
- 5) Die sympathikolysebedingte Hypotonie stellte mit einer Inzidenz von 74 % der Schwangeren die häufigste Nebenwirkung der SPA mit Levobupivacain dar. Durch eine schnelle und adäquate Therapie waren die Feten durch die transienten Hypotonie zu keinem Zeitpunkt gefährdet.
- 6) Die Zufriedenheit der an dieser Studie teilnehmenden Schwangeren mit der SPA war sehr hoch. Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf die Zufriedenheit im Vergleich der Bupivacain- und mit den Levobupivacain Gruppen.
- 7) 10 mg Levobupivacain 0,5 % hyperbar stellte die geeignete minimale Dosierung zur Spinalanästhesie bei elektiver Sectio Caesarea dar. Durch Levobupivacain 7,5 mg konnte bei 40 % der Schwangeren intraoperativ keine ausreichende Analgesie erreicht werden; Levobupivacain 12,5 mg hingegen bot gegenüber 10 mg keinen Vorteil.

8) Levobupivacain wies gegenüber Bupivacain eine stat. signifikant kürzere komplette (VAS = 0) als auch effektive (VAS \leq 40) Analgesiezeit auf. Die komplette Analgesiezeit betrug bei Levobupivacain 10 mg 59 ± 23 min; die effektive Analgesiezeit betrug 89 ± 31 min.

Obwohl Levobupivacain bereits epidural zu schmerzarmen Geburt und zur Kaiserschnittentbindung zur Anwendung gekommen ist (Bader et al. 1999), gab es vor Durchführung der vorliegenden Studie keine Beschreibung einer intrathekalen Applikation von Levobupivacain bei elektiver Sectio Caesarea. In den USA ist Levobupivacain zur SPA und zur PDA seit April 2000, in Deutschland seit Juni 2004 zugelassen.

Durch das Bewusstsein über mögliche maternale Regionalanästhesie bedingte Todesfälle und durch die daraufhin ergriffenen Vorsichtsmaßnahmen, wie der fraktionierten Gabe der LA Menge und der Applikation von Testdosen vor Anlage einer PDA, ist die Häufigkeit von maternalen Todesfällen deutlich rückläufig (Hawkins et al. 1997). Allerdings gibt es Studien, die über die versehentliche Fehlinjektionen trotz Aspiration und Applikation von entsprechenden Testdosen bei epiduraler Gabe berichten (Abouleish et al. 1998, Morton et al. 1997). Bei steigendem Bedarf und Einsatz der regionalanästhesiologischen Analgesie- und Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe steigt gleichzeitig die Gefahr methodenimmanenter Komplikationen wie der intrathekalen und intravasalen Fehlinjektion sowie der sekundären unbeabsichtigte Kathetermigration (Bremerich et al. 2004). Bemerkenswert dabei ist, dass die Toxizität von LA für 51 % der Regionalanästhesie bedingten Todesfälle verantwortlich ist (Hawkins et al. 1997). Aufgrund dessen bieten weniger toxische LA, wie Levobupivacain, die eine größere therapeutische Breite besitzen, eine höhere klinische Sicherheit. Daten aus verschiedenen Kliniken zeigen, dass ein wachsender Bedarf an geburtshilflichen Anästhesieverfahren in Form von PDA, SPA oder kombinierten Verfahren (CSE) sowohl zur operativen Anästhesie als auch zur Wehenanalgesie besteht. In der Universitätsfrauenklinik Frankfurt wurde im Jahre 2002 bei 70 % aller vaginalen Geburten eine Wehenanalgesie in Form einer PDA durchgeführt. Aufgrund dieser hohen Nachfrage ist es kaum vertretbar, Bupivacain gerade in der geburtshilflichen Anästhesie und Analgesie langfristig nicht durch die S-Enantiomere wie Levobupivacain oder Ropivacain zu ersetzen.

Allerdings gibt es auch kritische Stimmen. So sehen einige Autoren in der Substitution von Bupivacain durch Levobupivacain für den nicht schwangeren Patienten bei ambulanten Operationen keinen Vorteil (Alley et al. 2002). Zudem wird kontrovers diskutiert, ob die neuen LA wirklich ihren Preis wert sind (D'Angelo 2000, Panni et al. 2003), da

Levobupivacain durch den komplizierteren Herstellungsprozess ungefähr 57 % teurer als Bupivacain ist (Gristwood 2002).

Die Mehrkosten der neuen, nur aus einem Enantiomer bestehenden LA sind letztendlich ein nicht zu unterschätzender Nachteil, der mitunter die Frage, ob und unter welchen Regime Levobupivacain Bupivacain langfristig ersetzen kann, mitbestimmen wird. Andererseits zeigen neuere Studien, dass mit Hilfe von intrathekal applizierten Opioiden eine Reduktion und damit eine mögliche Kostenersparnis herbeigeführt werden kann. Vergleichen mit Ropivacain ist Levobupivacain jedoch die kostengünstigere Alternative zu Bupivacain.

Abschließend ist zu sagen, dass die Substitution von Bupivacain durch Levobupivacain in der Geburtshilfe aufgrund der bereits oben aufgeführten Gründe (schwerere Reaminierbarkeit der Schwangeren, schnellere Hypoxie, möglicherweise erhöhte Toxizität der LA durch die Schwangerschaft sowie der gleichzeitigen Gefährdung des Kindes) anzuraten ist. Bisher gibt es daher auch keine Kritik bezüglich der Anwendung und der etwaigen Mehrkosten in der Geburtshilfe. Dies liegt vermutlich insbesondere daran, dass die Schwangere in der Medizin und der Gesellschaft eine Sonderstellung einnimmt. Zudem gibt es zunehmend auch Studien aus anderen medizinischen Fachbereichen, wie der Urologie und der Pädiatrie, die sich mit dem Vergleich der beiden Substanzen beschäftigen und in Levobupivacain ebenfalls eine empfehlenswerte Alternative zu Bupivacain sehen (Lee et al. 2004, Kokki et al. 2004).

V Zusammenfassung

V.1 Zusammenfassung

Bupivacain, ein langwirksames Lokalanästhetikum (LA) vom Amidtyp, gilt aufgrund seiner vorteilhaften Eigenschaften weltweit als das Standardlokanästhetikum zur Regionalanästhesie bei Kaiserschnittentbindung. Nach einer Episode maternaler Todesfälle infolge intravasaler Fehlinjektion von Bupivacain (Albright 1979) stellte sich die Forderung nach einem LA mit ähnlichen klinischen Eigenschaften aber mit einer größeren therapeutischen Breite für mehr Sicherheit von Mutter und Kind. Obwohl bei der Spinalanästhesie (SPA) nur 10 % der LA-Menge verwendet wird, die bei Periduralanästhesie (PDA) zur Anwendung kommt, kann eine versehentliche intravasale Injektion mit Übertritt der potentiell kardio- und ZNS-toxischen LA in die maternale Zirkulation theoretisch nicht ausgeschlossen werden. Verglichen mit Bupivacain weist Levobupivacain, das linksdrehende Enantiomer von Bupivacain, bei ähnlichen klinischen Eigenschaften eine in zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Studien belegte geringere Kardio- und ZNS-Toxizität auf (Aberg 1972, Cox et al. 1998, Foster et al. 2000, Alley et al. 2002). Es ist bereits in mehreren Studien erfolgreich zur SPA außerhalb der Geburtshilfe eingesetzt worden (Burke et al. 1999, Bay-Nielsson et al. 1999, Cox et al. 1998, Kopacz et al. 1998, Kanai et al. 1999, Alley et al. 2002). Eine Studie zur Dosisfindung von Levobupivacain zur SPA zur Kaiserschnittentbindung bei Schwangeren findet sich in der Literatur bisher nicht. Deshalb führten wir eine Untersuchung durch, deren Ziel es war, die optimale Dosis von Bupivacain zur Sectio Caesarea zu bestimmen und die anästhetischen und analgetischen Charakteristika von Levobupivacain mit Bupivacain zu vergleichen. 50 Schwangere (ASA I und II, Einlingsschwangerschaft, > 37 Schwangerschaftswoche, 32 ± 5 Jahre, 168 ± 7 cm, 83 ± 15 kg KG) erhielten doppelblind und randomisiert 7,5 mg, 10 mg oder 12,5 mg Levobupivacain oder 10 und 12,5 mg Bupivacain. Die Anschlagszeit der Anästhesie, die komplette (VAS = 0 mm von 100 mm) und die effektive Analgesiezeit (VAS \leq 40 mm von 100 mm), sowie die Charakteristika der motorischen und sensorischen Blockade wurden ebenso wie der Bedarf an zusätzlichen und postoperativen Schmerzmitteln ermittelt. Der Zustand der Neugeborenen wurde durch Apgar-Scores, durch umbilicale Blutgasanalysen und der Notwendigkeit der assistierten Beatmung definiert. Postnatal wurden umbilical-venöse und maternale venöse Blutproben entnommen und eine Substanzplasmaspiegelbestimmung mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und UV-Detektion durchgeführt. Es zeigte sich, dass Levobupivacain eine vergleichbare Anästhesie wie Bupivacain mit einer geringer ausgeprägten motorischen Blockade bot. Verglichen mit Bupivacain fand sich eine ähnlich lange Anschlagszeit. Die

sensorische Blockade sowie die komplette und effektive Analgesiezeit waren nach Gabe von Levobupivacain stat. signifikant kürzer als mit Bupivacain ($p = 0,00318$ bzw. $p = 0,0012$). Der postoperative Analgetikabedarf unterschied sich nicht stat. signifikant. Intraoperativ und postoperativ ermittelte Begleiterscheinungen unterscheiden sich nicht stat. signifikant. Die am häufigsten zu verzeichnende Nebenwirkung stellt die sympathikolysebedingte intraoperative Hypotonie mit einer Inzidenz von 80 % für Levobupivacain 10 mg und 70 % für Bupivacain 10 mg dar. Die Zufriedenheit der Schwangeren mit der Anästhesie zur Sectio Caesarea war hoch und unterschied sich nicht stat. signifikant zwischen den beiden Substanzen. Die maternalen Substanzplasmaspiegel zeigten eine Dosisabhängigkeit ($0,0372 \mu\text{g/ml}$ für 7,5 mg, $0,0593 \mu\text{g/ml}$ für 10 mg und $0,0693 \mu\text{g/ml}$ für 12,5 mg). In der vorliegenden Untersuchung lagen die fetalen Gesamtkonzentrationen zwischen $0,0021 \mu\text{g/ml}$ für Levobupivacain 10 mg und $0,0021 \mu\text{g/ml}$ für Levobupivacain 12,5 mg. Damit waren auch die neonatalen LA-Spiegel sehr niedrig und wiesen keine stat. signifikanten Unterschiede auf. Der feto-maternale Quotient lag mit $0,06 \pm 0,43$ deutlich unter den Werten in der vergleichbaren Literatur. Bezüglich des Zustand der Neugeborenen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Levobupivacain- und den Bupivacaingruppen. Levobupivacain 10 mg stellte die optimale Dosierung zur SPA bei elektiver Sectio Caesarea dar. Nach Gabe von Levobupivacain 7,5 mg bestand bei 40 % der Schwangeren die Notwendigkeit der supplementären intraoperativen i.v. Analgetikagabe. Levobupivacain 12,5 mg zeigte gegenüber Levobupivacain 10 mg keinen klinischen Vorteil. Bei ähnlichen klinischen Eigenschaften ist Levobupivacain daher als klinische Alternative zu Bupivacain zu betrachten und sollte zugunsten einer erhöhten maternalen und fetalen Sicherheit Bupivacain bei der SPA zur Kaiserschnittentbindung ersetzen. Vorteile des Stereoisomers sind neben der geringeren Toxizität eine ausgeprägtere Differentialblockade mit kürzerer und weniger stark ausgeprägter motorischer Blockade.

V.2 Summary

Bupivacaine is the most commonly used local anaesthetic in obstetric anaesthesia worldwide. In 1979 Albright reported on a series of maternal deaths after inadvertent intravenous injections of bupivacaine during epidural administration in parturients. Hence the question about maternal and fetal safety was raised and there was demand for a new local anaesthetic with similar features but a wider margin of safety. Even though spinal anaesthesia requires only about 10 % of the local anaesthetic needed for epidural anaesthesia, the risk of inadvertent intravascular injection leading to cardiac arrhythmias and CNS disturbances cannot fully be excluded. Levobupivacaine, the levo-rotatory isomer of bupivacaine, has shown to be less cardio toxic and CNS- toxic in a variety of *in vitro* and *in vivo* studies (Aberg 1972, Cox et al. 1998, Foster et al. 2000, Alley et al. 2002).

Several studies have shown a similar clinical profile of levobupivacaine in the non-obstetric patient (Burke et al. 1999, Bay-Nielsson et al. 1999, Cox et al. 1998, Kopacz et al. 1998, Kanai et al. 1999, Alley et al. 2002). However, so far there is no dose-response study of levobupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. Therefore, we designed a study to identify the optimal intrathecal dose for levobupivacaine for caesarean section and to compare levobupivacaine with bupivacaine. Following institutional ethics committee approval, 50 women (ASA I and II, singleton pregnancy, >37 weeks of gestation, 32 ± 5 years, 168 ± 7 cm, 83 ± 15 kg) were randomly assigned to receive either 7.5, 10 or 12.5 mg of levobupivacaine, or 10 or 12.5 mg of bupivacaine, in a prospective, double-blind study. Time of onset of anaesthesia, complete (VAS = 0) and effective time of analgesia (VAS \leq 40) as well as sensory and motor block characteristics and the need for supplemental analgesics were recorded. Neonatal outcome, defined by Apgar scores, umbilical blood analysis and the necessity of assisted ventilation of the neonate, was determined. Postpartum umbilical and venous maternal blood samples were taken. LA plasma levels were detected by high-pressure-liquid-chromatography and UV-detection. Levobupivacaine showed to have an anaesthetic and analgesic effect comparable to bupivacaine but with lower impact on motor block. Levobupivacaine 10 mg had a similar onset of anaesthesia compared to bupivacaine 10 mg. Sensory block as well as the effective and complete duration of analgesia were significantly shorter with levobupivacaine ($p = 0.00318$ and $p = 0.0012$, respectively). Intraoperative maternal hypotension was the most common adverse event with an incidence of 80 % for levobupivacaine 10 mg and 70 % for bupivacaine 10 mg, respectively. There was no difference in the incidence of further adverse effects, or in the need for postoperative supplemental analgesics.

A maternal survey revealed a high level of satisfaction with spinal anaesthesia for caesarean section with no difference between the bupivacaine and the levobupivacaine groups.

Plasma levels showed a good dose-response-relationship, with low maternal levels (ranging from 0.0372 µg/ml to 0.0693 µg/ml). Fetal plasma levels were very low, ranging from 0,0021 µg/ml for levobupivacaine 10 mg to 0.0021 µg/ml for levobupivacaine 12,5 mg. Compared to other studies, umbilical-vein-to-maternal-vein-ratio of LA plasma levels were very low, too (0.06 ± 0.43). There was no statistically significant difference in neonatal outcome. 10 mg has been shown to be the optimal dose of levobupivacaine for spinal anaesthesia in parturients undergoing elective caesarean section. Whereas 7.5 mg of levobupivacaine failed to provide sufficient intraoperative analgesia in 40 % of the parturients, 12.5 mg had no further clinical advantage compared to 10 mg.

Levobupivacaine 10 mg provided excellent anaesthesia and analgesia for spinal anaesthesia for caesarean section and may be considered a safe alternative to bupivacaine. Besides lower toxicity, reduced motor block characteristics is one of the advantages of stereoisomers such as levobupivacaine and ropivacaine.

VI Alphabetisches Literaturverzeichnis

About TK, Nagappala S, Murakawa K, David S, Haroutunian S, Zakarian M, Yanagi T, Sheikh-Ol-Eslam A.

Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurologic and adaptive capacity scores.

Anesth Analg 1985; 64: 996-1000

Aberg G.

Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. Acta Pharmacol Toxicol 1972; 31: 273-86

Abouleish EI, Elias M, Nelson C.

Ropivacaine-induced seizure following extradural anaesthesia. A case report.

Br J Anaesth 1998; 80: 843-4

Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Hollmen AI, Edstrom HH.

Visceral pain during caesarean section under spinal and epidural anaesthesia with bupivacaine.

Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 95-8

Alahuhta S, Rasanen J, Jouppila P, Kangas-Saarela T, Jouppila R, Westerling P, Hollmen AI. The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation.

Anesthesiology 1995; 83: 23-32

Albright G.

Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine.

Anesthesiology 1979; 51: 285-7

Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS.

Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers.

Anesth Analg 2002; 94: 188-93

Akerman B.

Studies on the relative pharmacological effects of enantiomers of local anesthetics with special regard to block of nervous excitation [PhD thesis]. Uppsala University, 1973

Apgar V.

A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.

Curr Res Anesth Analg 1953; 32: 260-7

Apgar V, Holaday DA, James LS.

Comparison of regional and general anesthesia in obstetrics.

JAMA 1957; 165: 2155

Apgar V.

The newborn (Apgar) scoring system: Reflections and advice.

Pediatr Clin North Am 1966; 13: 645-50

Aps C, Reynolds F.

An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine.

Br J Clin Pharmacol 1978; 6: 63-8

Ariens EJ, Soudijn W, Timmermanns WM.

Stereochemistry and biological activity of drugs.

In: Blackwell Sci Pub, Oxford 1983

Arthur Gr, Feldman HS, Covino BG.

Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new local anesthetic.

Anesth Analg 1988; 67: 1053-8

ASA Task Force on obstetrical Anesthesia and Anesthesiology.

Anesthesiology 1999; 90: 600-11

Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX,

Jeannes P, Fabbro-Peray P, Eledjam JJ.

Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study.

Anesthesiology 2002; 96: 641-50

Bachmann-Mennenga MB, Biscopong J, Adams HA, Menges T, Krumholz W, Hempelmann G.

The significance of the sampling site in the determination of plasma levels of local anesthetics using 0.75% bupivacaine as an example.

Reg Anaesth 1990; 13: 16-20

Bader AM, Tsen LC, Camann WR, Nephew E, Datta S.

Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5 % epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery.

Anesthesiology 1999; 90: 1596-601

Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W.

A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers.

Br J Clin Pharmacol 1998; 46: 245-9

Bay-Nielsen M, Klarskov B, Bech K, Andersen J, Kehlet H.

Levobupivacaine vs. bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy.

Br J Anaesth 1999; 82: 280-2

Ben-David B, Frankel R, Arzumonov T, Marchevsky Y, Volpin G.

Minidose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for surgical repair of hip fracture in the aged.

Anesthesiology 2000; 92: 6-10

Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z.

Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery.

Anesth Analg 1997; 85: 560-5

- Ben-David B, Miller G, Gavriel R, Gurevitch A.
Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery.
Reg Anesth Pain Med 2000; 25: 235-9
- Biscopring J, Bachmann-Mennenga MB.
Local anesthetics from ester to isomer.
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2000; 35: 285-92
- Bräu ME, Vogel W, Hempelmann G.
Fundamental properties of local anesthetics: half-maximal blocking concentrations for tonic block of Na⁺ and K⁺ channels in peripheral nerve.
Anesth Analg 1998; 87: 885-9
- Breebaart MB, Vercauteren MP, Hoffmann VL, Adriaensen HA.
Urinary bladder scanning after day-case arthroscopy under spinal anaesthesia: comparison between lidocaine, ropivacaine, and levobupivacaine.
Br J Anaesth 2003; 90:309-13
- Bremerich DH, Schlosser RL, L'Allemand N, Brandes RP, Ahr A, Piorko D, Kaufmann M, Kessler P. Mepivacaine for spinal anesthesia in parturients undergoing elective cesarean delivery: maternal and neonatal plasma concentrations and neonatal outcome.
Zentralbl Gynaekol. 2003;125:518-21
- Bremerich DH, Zwissler B
Levobupivacaine in obstetric analgesia and anaesthesia. Where is its place?
Anaesthesist. 2004 Jul;53:637-44
- Brizgys RV, Dailey PA, Shnider SM.
The incidence and neonatal effects of maternal hypotension during epidural anesthesia for cesarean section.
Anesthesiology 1987; 67 :782-6
- Bromage PR, Burfoot MF, Ceowell DE.
Quality of epidural blockade. I. Influence of physical factors.
Br J Anaesth 1964; 36: 342-52
- Brown WU Jr, Bell GC, Alper MH.
Acidosis, local anesthetics, and the newborn.
Obstet Gynecol 1976; 48: 27-30
- Burke D.
Levobupivacaine-A viewpoint.
Drugs 1998; 56: 363-364
- Burke D, Kennedy S, Bannister J.
Spinal anesthesia with 0.5 % S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery.
Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 519-23

Burm AG, Cohen IM, van Kleef JW, Vletter AA, Olieman W, Groen K.
Pharmacokinetics of the enantiomers of mepivacaine after intravenous administration of the racemate in volunteers.

Anesth Analg 1997; 84: 85-9

Camorcia M, Capogna G, Celleno D.

Motor block determination for the identification of accidental spinal injection of levobupivacaine: a study on the minimum efficient test-dose (ED50).

Minerva Anestesiol 2001; 67(9 Suppl 1): 29-32

Capogna G, Celleno D, Camorcia M.

Levobupivacain in obstetric analgesia and anaesthesia.

Minerva Anestesiol 2001; 67: 24-8

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R.

Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia.

Anesthesiology 1992; 76: 906-16

Casati A, Borghi B, Fanelli G, Cerchierini E, Santorsola R, Sassoli V, Grispigni C, Torri G.
A double-blinded, randomized comparison of either 0.5 % levobupivacaine or 0.5 % ropivacaine for sciatic nerve block.

Anesth Analg 2002; 94: 987-90

Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E.

Ropivacaine.

Minerva Anestesiol. 2001; 67(9 Suppl 1):15-9

Chambers WA, Edstrom HH, Scott DB.

Effect of baricity on spinal anaesthesia with bupivacaine.

Br J Anaesth 1981; 53: 279-82

Chang DH, Ladd LA, Wilson KA, Gelgor L, Mather LE.

Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep.

Anesth Analg 2000; 91: 671-9

Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL, Mather LE.

Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep.

Br J Pharmacol 2001; 132: 649-58

Checketts MR, Wildsmith JAW.

Accidental i.v. injection of local anesthetics: an avoidable event?

British J Anesth 1998; 80: 710-11

Chung CJ, Choi SR, Yeo KH, Park HS, Lee SI, Chin YJ.

Hyperbaric spinal ropivacaine for cesarean delivery: a comparison to hyperbaric bupivacaine.

Anesth Analg 2001; 93: 157-61

Clark RB, Thompson DS, Thompson CH.

Prevention of spinal hypotension associated with Cesarean section.

Anesthesiology 1976; 45: 670-4

Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A, Laxenaire MC.
French survey of anesthesia in 1996.
Anesthesiology 1999; 91: 1509-20

Crawford JS.
Principles and practice of obstetric anaesthesia.
Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978: 2-3

Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C.
A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, 0.25% levobupivacaine alone, or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery.
Anesth Analg 1999; 89: 1504-9

Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S.
Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials.
Anesthesiology 1999; 91: 1919-27

Dahlgren G, Hultstrand C, Jakobsson J, Norman M, Eriksson EW, Martin H.
Intrathecal sufentanil, fentanyl, or placebo added to bupivacaine for cesarean section.
Anesth Analg 1997; 85: 1288-93

D'Angelo R.
Are the new local anesthetics worth their cost?
Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 639-41

Datta S, Camann W, Bader A, VanderBurgh L.
Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section.
Anesthesiology 1995; 82: 1346-52

Datta S, Lambert DH, Gregus J, Gissen AJ, Covino BG.
Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy.
Anesth Analg 1983; 62: 1070-2

Davies SJ, Paech MJ, Welch H, Evans SF, Pavy TJ.
Maternal experience during epidural or combined spinal-epidural anesthesia for cesarean section: a prospective, randomized trial.
Anesth Analg. 1997; 85: 607-13

Dietz FB, Jaffe RA.
Pregnancy does not increase susceptibility to bupivacaine in spinal root axons.
Anesthesiology 1997; 87: 610-6

- Dyhre H, Lang M, Wallin R, Renck H.
The duration of action of bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in the rat.
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 1346-52
- Ebner H.
An evaluation of spinal anesthesia in obstetrics.
Anesth Analg 1959; 38; 378
- Ekelof NP, Jensen E, Poulsen J, Reinstrup P.
Weight gain during pregnancy does not influence the spread of spinal analgesia in the term parturient.
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 884-7
Fachinformationen Chirocaine
Abbott GmbH u. Co KG, Max-Planck-Ring 2, Delkenheim, D-65205 Wiesbaden
- Engleson S.
The influence of acid-base changes on the central nervous system toxicity of local anaesthetic agents.I. An experimental study in cats.
Acta Anaesthesiol Scand 1974; 18: 79-87
- Federici D, Lacelli B, Muggiasca L, Agarossi A, Cipolla L, Conti M.
Cesarean section using the Misgav Ladach method.
Int J Gynaecol Obstet 1997; 57:273-9
- Flaatten H, Felthaus J, Larsen R, Bernhardsen S, Klausen H.
Postural post-dural puncture headache after spinal and epidural anaesthesia: A randomised, double-blind study.
Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 759-64
- Flaatten H, Felthaus J, Kuwelker M, Wisborg T.
Postural post-dural puncture headache: A prospective randomised study and a meta-analysis comparing two different 0.40 mm O.D. (27 g) spinal needles.
Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 643-7
- Foster RH, Markham A.
Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic.
Drugs 2000; 59: 551-79
- Gibbs CP, Krischer J, Peckham BM, Sharp H, Kirschbaum TH.
Obstetric anesthesia: a national survey.
Anesthesiology 1986; 65: 298-306
- Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I.
Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia.
Anesth Analg 2002; 94: 194-8
- Gogarten W, Van Aken H.
A century of regional analgesia in obstetrics.
Anesth Analg 2000; 91: 773-5

- Graf BM, Martin E.
Peripheral nerve block. An overview of new developments in an old technique.
Anaesthesist 2001; 50: 312-22
- Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF.
Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart.
Anesthesiology 1997; 86: 410-9
- Graf BM, Abraham I, Eberach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E.
Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties.
Anesthesiology 2002; 96: 1427-34
- Graf BM, Martin E.
Stereoisomers in anesthesia: theoretical basis and clinical significance.
Anaesthesist 1998; 47: 172-83
- Greene NM.
Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space.
Anesth Analg 1985; 64: 715-30
- Greene NM.
Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia.
Anesth Analg 1983; 62: 1013-24
- Gristwood RW.
Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strength of evidence for advantage over bupivacaine.
Drug Saf 2002; 25: 153-63
- Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J.
Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs.
Anesth Analg 2001; 92: 37-43
- Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J.
Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine.
Anesth Analg 2000; 91: 1103-11
- Groen K, Mantel M, Zeijlmans PW, Zeppenfeldt B, Olieman W, Stienstra R, van Kleef JW, Burm AG.
Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine and mepivacaine after epidural administration of the racemates.
Anesth Analg 1998; 86: 361-6
- Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, Wittkugel EP, Berlin RE, Ness DA, Overbeck DE.
Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children.
Anesth Analg 1999; 89: 647-9

- Hagnevik K, Irestedt L, Lundell B, Skoldefors E.
Cardiac function and sympathoadrenal activity in the newborn after cesarean section under spinal and epidural anesthesia.
Acta Anaesthesiol Scand 1988; 32: 234-8
- Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP.
Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990.
Anesthesiology 1997; 86: 277-84
- Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin-Salvaj G, Beaty B.
Obstetric anesthesia work force survey, 1981 versus 1992.
Anesthesiology 1997; 87: 135-43
- Hawthorn L, Wilson R, Lyons G, Dresner M.
Failed intubation revisited: 17-yr experience in a teaching maternity unit.
Br J Anaesth 1996; 76: 680-4
- Hogan Q.
Local anesthetic toxicity: an update.
Reg Anesth 1996; 21: 43-50
- Holmgren G, Sjöholm L, Stark M.
The Misgav Ladach method for cesarean section: method description.
Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 615-21
- Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT.
Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep.
Anesth Analg 1998; 86: 797-804
- Hunt CO, Naulty JS, Bader AM, Hauch MA, Vartikar JV, Datta S, Hertwig LM, Ostheimer GW.
Perioperative analgesia with subarachnoid fentanyl-bupivacaine for cesarean delivery.
Anesthesiology 1989; 71: 535-40
- Inglis A, Daniel M, McGrady E.
Maternal position during induction of spinal anaesthesia for caesarean section: a comparison of right lateral and sitting positions.
Anaesthesia 1995; 50: 363-5
- Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, Kasaba T, Takasaki M.
Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration.
Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 444-52
- Kanai Y, Katsuki H, Takasaki M.
Comparisons of the anesthetic potency and intracellular concentrations of S(-) and R(+) bupivacaine and ropivacaine in crayfish giant axon in vitro.
Anesth Analg 2000; 90: 415-20

Kelly MC, Fitzpatrick KT, Hill DA.

Respiratory effects of spinal anaesthesia for caesarean section.

Anaesthesia 1996; 51: 1120-2

Kenepp NB, Shelley WC, Gabbe SG, Kumar S, Stanley CA, Gutsche BB.

Fetal and neonatal hazards of maternal hydration with 5% dextrose before cesarean section.

Lancet 1982; 1: 1150-2

Knudson K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjoval J, Edvardson N.

Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers.

Br J Anaesth. 1997; 78: 507-14

Koh DS, Jonas P, Bräu M, Vogel WA

TEA-insensitive flickering potassium channel active around the resting reveals one type of Na channel but different K channels.

Proc Natl Acad Sci USA. 86: 7238-42

Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE.

A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery.

Anesth Analg 2000; 90: 642-8

Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, Hsiang JN, Nora PC, Allen HW.

A comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery.

Anesth Analg 2001; 93: 755-60

Kopacz DJ, Sharrock NE, Allen HW.

A comparison of levobupivacaine 0.125%, fentanyl 4 microg/mL, or their combination for patient-controlled epidural analgesia after major orthopedic surgery.

Anesth Analg 1999; 89: 1497-503

Kopacz DJ, Allen HW.

Accidental intravenous levobupivacaine.

Anesth Analg 1999; 89: 1027-9

Kreis, O.

Centralblatt der geburtshilflichen Gynäkologie 1900; 28: 724-7

Ladd LA, Mather LE.

Central effects index-a semiquantitative method for the assessment of CNS toxicity of local anaesthetic agents in sheep.

J Pharmacol Toxicol Methods 2000; 44: 467-76

Ladd LA, Chang DH, Wilson KA, Copeland SE, Plummer JL, Mather LE.

Effects of CNS site-directed carotid arterial infusions of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in sheep.

Anesthesiology 2002; 97: 418-28

- Lam FY, Broome IJ, Matthews PJ.
A comparison of postoperative analgesia following spinal or epidural anaesthesia for caesarean section.
Anaesthesia 1994; 49: 65-7
- Lee-Son S, Wang GK, Concus A.
Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anesthetics: evidence for two sites of action?
Anesthesiology 1992; 77: 324-35
- Liguori GA, Zayas VM, Chisholm MF.
Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with mepivacaine and lidocaine.
Anesthesiology 1998; 88: 619-23
- Luduena FP, Bogado EF, Tullar BF.
Optical isomers of mepivacaine and bupivacaine.
Arch Int Pharmacodyn 1972; 200: 359-369
- Lyons G, Columb M, Wilson RC, Johnson RV.
Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine
Br J Anaesth 1998; 81: 899-901
- Markham A, Faulds D.
Ropivacaine. A review of its pharmacology and the therapeutic use in regional anaesthesia.
Drugs. 1996; 52: 429-49
- Marx GF, Orkin LA.
Cerebrospinal fluid proteins and spinal anesthesia in obstetrics.
Anesthesiology 1965; 26: 340-343
- Malinovsky JM, Charles F, Kick O, Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Bouchot O, Pinaud M.
Intrathecal anesthesia: ropivacaine versus bupivacaine.
Anesth Analg 2000; 91: 1457-60
- Mather LE, Chang DH.
Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice?
Drugs 2001; 61: 333-42
- Mather LE.
Levobupivacaine: a viewpoint.
Drugs 1998; 56: 363-364
- Mather LE, Huang YF, Veering B, Pryor ME.
Systemic and regional pharmacokinetics of levobupivacaine and bupivacaine enantiomers in sheep.
Anesth Analg 1998; 86: 805-11
- Mazoit JX, Decaux A, Bouaziz H, Edouard A.
Comparative ventricular electrophysiologic effect of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on the isolated rabbit heart.
Anesthesiology 2000; 93: 784-92

McClellan KJ, Spencer CM.
Levobupivacaine.
Drugs 1998; 56: 355-62

McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA.
Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers.
Anesthesiology 1999; 90: 971-7

McLeod GA, Burke D.
Levobupivacaine.
Anaesthesia 2001; 56: 331-41

McLure HA, Rubin AP.
Comparison of 0.75% levobupivacaine with 0.75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia.
Anaesthesia 1998; 53: 1160-4

Meininger D, Byhahn C, Kessler P, Nordmeyer J, Alparslan Y, Hall BA, Bremerich DH.
Intrathecal fentanyl, sufentanil, or placebo combined with hyperbaric mepivacaine 2% for parturients undergoing elective cesarean delivery.
Anesth Analg 2003 ;96: 852-8

Meuser T, Eichler F, Grond S, Winkler B, Lehmann KA.
Anesthesia for cesarean section in Germany: a survey.
Anaesthesist 1998; 47: 557-64

Milligan KR, Convery PN, Weir P, Quinn P, Connolly D.
The efficacy and safety of epidural infusions of levobupivacaine with and without clonidine for postoperative pain relief in patients undergoing total hip replacement.
Anesth Analg 2000; 91: 393-7

Moller RA, Datta S, Fox J, Johnson M, Covino BG.
Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine.
Anesthesiology 1992; 76: 604-608

Moller RA, Covino BG.
Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine.
Anesthesiology 1992; 77: 735-740

Morrison SG, Dominguez J, Frascarolo P, Reiz S.
A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine.
Anesth Analg 2000; 90: 1308-14

Morishima HO, Finster M, Arthur GR, Covino BG.
Pregnancy does not alter lidocaine toxicity.
Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1320-1324

- Morgan PJ, Halpern SH, Tarishis J.
The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review.
Anesth Analg 2001; 92: 997-1005
- Morton CP, Bloomfield S, Magnusson A, Jowzwiak H, Mc Lure JH.
Ropivacain 0,75% for extradural anaesthesia in elective Caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in the mother and neonate.
Br J Anaesth 1997; 79: 3-8
- Murdoch JA, Dickson UK, Wilson PA, Berman JS, Gad-Elrab RR, Scott NB.
The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery.
Anesth Analg 2002; 94: 438-44
- Nau C, Vogel W, Hempelmann G.
Stereoselectivity of bupivacaine in local anesthetic-sensitive ion channels of peripheral nerve.
Anesthesiology 1999; 91: 786-95
- Nau C, Strichartz GR.
Drug chirality in anesthesia.
Anesthesiology 2002; 97; 497-502
- Newton DJ, Burke D, Khan F, McLeod GA, Belch JJ, McKenzie M, Bannister J.
Skin blood flow changes in response to intradermal injection of bupivacaine and levobupivacaine, assessed by laser Doppler imaging.
Reg Anesth Pain Med 2000; 25: 626-31
- Nickells JS, Vaughan DJ, Lillywhite NK, Loughnan B, Hasan M, Robinson PN.
Speed of onset of regional analgesia in labour: a comparison of the epidural and spinal routes.
Anaesthesia 2000; 55: 17-20
- Norris MC.
Height, weight, and the spread of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in the term parturient.
Anesth Analg. 1988; 67: 555-8
- Norris MC.
Patient variables and the subarachnoidal spread of hyperbaric bupivacaine in the term patient.
Anesthesiology 1990; 72: 478-82
- Ogun CO, Kirgiz EN, Duman A, Okesli S, Akyurek C.
Comparison of intrathecal isobaric bupivacaine-morphine and ropivacaine-morphine for Caesarean delivery
Br J Anaesth 2003; 90: 659-64
- Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T.
Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats.
Anesth Analg 2001; 93: 743-8

- Okudaira S, Suzuki S.
Influence of spinal hypotension on fetal oxidative status during elective cesarean section in uncomplicated pregnancies.
Arch Gynecol Obstet. 2004; 23:
- Olofsson C, Ekblom A, Sköldefors E, Waglung B, Irestedt L.
Anesthetic quality during cesarean section following subarachnoid or epidural administration of bupivacaine with or without fentanyl.
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 332-338
- Olsson GL, Hallen B, Hambræus Jonzon K.
Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,385 anaesthetics.
Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:84-92
- O'Sullivan EP.
Comparison of 0.75% levobupivacaine with 0.75% racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia.
Anaesthesia 1999; 54: 610.
- Panni M, Segal S.
New local anesthetics. Are they worth their cost?
Anesthesiol Clin North America 2003 Mar; 21:19-38
- Pedersen H, Santos AC, Steinberg ES, Schapiro HM, Harmon TW, Finster M.
Incidence of visceral pain during cesarean section: the effect of varying doses of spinal bupivacaine.
Anesth Analg 1989; 69: 46-9
- Pickering B, Biehl D, Meatherall R.
The effect of foetal acidosis on bupivacaine levels in utero.
Can Anaesth Soc J 1981; 28: 544-9
- Ramanathan S, Gandhi S, Arismendy J, Chaldon J, Turndorf H.
Oxygen transfer from the mother to fetus during cesarean section under epidural anesthesia.
Anesth Analg 1982; 61:576-81
- Randalls B, Broadway JW, Browne DA, Morgan BM.
Comparison of four subarachnoid solutions in a needle through needle technique for elective caesarean section.
Br J Anaesth 1991; 66: 314-318
- Ratra CK, Badola RP, Bhargava KP.
A study of factors concerned in emesis during spinal anaesthesia.
Br J Anaesth 1972; 44:1028-11
- Reiz S, Nath S.
Cardiotoxicity of local anaesthetic agents.
Br J Anaesth 1986; 58: 736-46

Riley ET, Cohen SE, Rubenstein AJ, Flanagan B.
Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution.
Anesth Analg 1995; 81: 838-42

Riley ET, Cohen SE, Macario A, Desai JB, Ratner EF.
Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section: a comparison of time efficiency, costs, charges, and complications.
Anesth Analg 1995; 80: 709-12

Robinson AP, Lyons GR, Wilson RC, Gorton HJ, Columb MO.
Levobupivacaine for epidural analgesia in labor: the sparing effect of epidural fentanyl.
Anesth Analg 2001; 92: 410-4

Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D.
A re-evaluation of the role of crystalliod preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section.
Anesthesiology 1993; 79: 262-9

Russell IF.
A comparison of cold, pinprick and touch for assessing the level of spinal block at caesarean section.
Int J Obstet Anesth. 2004; 13: 146-52

Russell IF, Holmqvist EL.
Subarachnoid analgesia for caesarean section: a double-blind comparison of plain and hyperbaric 0.5% bupivacaine.
Br J Anaesth 1987; 59: 347-53

Santos AC, Pedersen H, Harmon TW, Morishima Ho, Finster M, Arthur GR, Covino BG.
Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics?
Anesthesiology 1989; 70: 991-5

Santos AC, DeArmas PI.
Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes.
Anesthesiology 2001; 95: 1256-64

Santos AC, Arthur GR, Pedersen H, Mosishima HO, Finster M, Covino BG.
Systemic toxicity of ropivacain during ovine pregnancy.
Anesthesiology 1991; 75: 137-141

Santos AC, Karpel B, Noble G.
The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine.
Anesthesiology 1999; 90 :1698-703

Santos A, Pedersen H, Finster M, Edstrom H.
Hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in cesarean section.
Anesth Analg 1984; 63: 1009-13

- Scanlon JW, Alper MH.
Perinatal pharmacology and evaluation of the newborn.
Int Anesthesiol Clin. 1973; 11: 163-74.
- Schug SA.
Correction factor for comparisons between levobupivacaine and racemic bupivacaine.
Reg Anesth Pain Med 2001; 26: 91
- Schneck H, Wagner R, Scheller M, Hundelshausen B, Kochs E.
Anästhesie zum Kaiserschnitt in der BRD 1997.
Anästhesiol Intensivmed Schmerzther 1998; 33: 489-96
- Scott DB, Lee A, Fagan D.
Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine.
Anesth Analg 1989; 69: 563-9
- Singh H.
Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery.
Anesth Analg 1998; 86: 917-8
- Stamer U.
Anesthesia for Cesarean section in Germany in 1997.
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999; 34: 115-6
- Stamer UM, Messerschmidt A, Wulf H.
Anaesthesia for caesarean section-a German survey.
Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 678-84
- Stienstra R.
Clinical application of ropivacaine in obstetrics.
Curr Top Med Chem 2001; 1: 215-8
- Sztark F, Nouette-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP.
Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics.
Anesthesiology 2002; 93: 456-62
- Tagariello V, Caporuscio A, De Tommaso O.
Mepivacaine: update on an evergreen local anaesthetic.
Minerva Anesthesiol 2001; 67,1: 5-8
- Thomas JM, Schug SA.
Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions.
Clin Pharmacokinet 1999; 36: 67-83
- Tsen LC, Tarshis J, Denson DD, Osathanondh R, Datta S, Bader AM.
Measurements of maternal protein binding of bupivacaine throughout pregnancy.
Anesth Analg 1999; 89: 965-8

Valenzuela C, Snyder DJ, Bennett PB.
Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea-pig ventricular myocytes.

Circulation 1995; 92: 3014-24

Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, Carmeliet E.
Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle.

Br J Pharmacol 1991; 103: 1275-81

Vercauteren MP, Hoffmann V, Coppejans HC, Van Steenberge AL, Adriaensen HA.
Hydroxyethylstarch compared with modified gelatin as volume preload before spinal anaesthesia for Caesarean section

Br J Anaesth 1996; 76:731-33

Vercauteren MP, Hans G, De Decker K, Adriaensen HA.

Levobupivacaine combined with sufentanil and epinephrine for intrathecal labor analgesia: a comparison with racemic bupivacaine.

Anesth Analg 2001; 93: 996-1000

Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VL, Saldien V, Adriaensen HA.

Small-dose hyperbaric versus plain bupivacaine during spinal anesthesia for cesarean section.

Anesth Analg 1998; 86: 989-93

Vladimirov M, Nau C, Mok WM, Strichartz G.

Potency of bupivacaine stereoisomers tested in vitro and in vivo: biochemical, electrophysiological, and neurobehavioral studies.

Anesthesiology 2000; 93: 744-55

Whiteside JB, Burke D, Wildsmith JA.

Comparison of ropivacaine 0,5% (in glucose 5%) with bupivacaine 0,5% (in glucose 0,8%) for spinal anaesthesia for elective surgery.

Br J Anaesth 2003; 90:304-8

Wulf HFW.

The centennial of spinal anesthesia.

Anesthesiology 1998; 89: 500-6

Yun EM, Meadows W, Santos AC.

New amide local anaesthetics for obstetric use.

Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1998; 12: 461-71

Yun E, Karpel B, Noble G.

The effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on uterine blood flow

Anesthesiology 1996; 85: A88

Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y.

Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics.

Cochrane DATABASE Syst. Rev. 2003: CD 003006

Zink W, Graf BM.

Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms.
Anaesthesist 2003; 52: 1102-23

Zwetsch-Rast G, Schneider MC, Siegemund M.

Analgesie und Anästhesie zur Geburtshilfe in der Schweiz 1999.
Anesthesist 2002; 51: 103-109

VII Anhang

VII.1 Aufklärungsbogen

Patienten-Information und Einverständniserklärung

DOSISFINDUNGSSTUDIE VON LEVOBUPIVACAIN VS. BUPIVACAIN ZUR SPINALANÄSTHESIE BEI DER GEPLANTEN KAISERSCHNITTENTBINDUNG

Sehr geehrte Patientin,

bei Ihnen muß eine Kaiserschnittentbindung durchgeführt werden.

Zur geplanten Kaiserschnittentbindung empfehlen wir an unserer Klinik die Halbkörperbetäubung in Form der Spinalanästhesie. Viele Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, daß die Spinalanästhesie zur Kaiserschnittentbindung risikoärmer für die Mutter ist als die Vollnarkose. Für das Kind sind beide Verfahren gleich gut geeignet. Die Spinalanästhesie wird von einem Narkosearzt oder einer Narkoseärztin durchgeführt. Durch die Spinalanästhesie wird nur Ihre untere Körperhälfte bis auf die Höhe der Brustwarzen schmerzunempfindlich gemacht. Ihr Bewußtsein bleibt erhalten, Sie atmen selbst, Sie können sich während der Geburt mit Ihrem Mann, der im Operationssaal anwesend sein darf, unterhalten und Ihr neugeborenes Kind unmittelbar nach der Geburt in die Arme nehmen.

Bei der Spinalanästhesie wird eine geringe Menge eines örtlichen Betäubungsmittels über eine sehr dünne Nadel in Höhe der Lendenwirbelsäule unterhalb des Rückenmarkes in die Rückenmarksflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) gespritzt. Dazu müssen Sie sich auf dem OP-Tisch kurz aufsetzen.

Verletzungen des Rückenmarkes treten dabei nicht auf. Nach einer Spinalanästhesie kann es gelegentlich zu einem Blutdruckabfall kommen. Deshalb messen wir Ihren Blutdruck minütlich und überwachen zusätzlich Ihre Herzfrequenz mit einem EKG und die Sauerstoffsättigung Ihres Blutes über einen Fingerclip. Zur Vorbeugung eines möglichen Blutdruckabfalls erhalten Sie schon im Kreissaal intravenöse Infusionen. Weitere seltene Komplikationen nach einer Spinalanästhesie sind in den folgenden Tagen auftretende Kopfschmerzen. In diesem Fall sollten Sie nach der Geburt Ihres Kindes möglichst flach liegen und viel coffeinhaltige Flüssigkeit trinken, wodurch die Beschwerden in den meisten Fällen verschwinden. Weitere sehr seltene Risiken der Spinalanästhesie sind eine örtliche Infektion im Bereich der Punktionsstelle (Abszeß) oder eine spinale Blutung durch die Punktion, die durch die Einnahme gerinnungshemmender Mittel (ASS[®], Aspirin[®], Marcumar[®], Heparin[®]) begünstigt werden können. Folge einer solchen Infektion oder Blutung in der Nähe von Nervenfasern können in extrem seltenen Fällen Nervenschädigungen bis hin zur Querschnittslähmung sein. Solche Komplikationen sind zwar in der medizinischen Literatur beschrieben, bisher an dieser Klinik jedoch noch nie aufgetreten. Um einer Entzündung vorzubeugen, wird Ihr Rücken vor der Punktion desinfiziert. Um einer Blutung vorzubeugen, wird Ihre Blutgerinnung vor der Spinalanästhesie untersucht. Sind Ihre Blutgerinnungswerte nicht in Ordnung, werden wir keine Spinalanästhesie bei Ihnen durchführen.

Spinalanästhesien zur Kaiserschnittentbindung werden in Deutschland in 85% der Kliniken mit dem örtlichen Betäubungsmittel Bupivacain durchgeführt. Die Wirkweise

und Wirkdauer von Bupivacain ist gut bekannt. Nachteilig ist bei dieser Substanz die selten auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen auf Herz und Gehirn. Levobupivacain ist Bupivacain von der chemischen Struktur sehr eng verwandt, stellt aber die „linksdrehende“ Variante des Moleküls dar. In den USA, Österreich und Schweden ist die Substanz seit dem 1. April 2000 zugelassen, in den Niederlanden seit dem 1. Mai 2000. In Deutschland ist erst in den nächsten Jahren mit der Zulassung von Levobupivacain zu rechnen. In Untersuchungen am Patienten und im Tierversuch konnte bisher gezeigt werden, daß die Substanz wie Bupivacain wirkt, aber weniger Nebenwirkungen auf Herz und Gehirn hat. Dies ist der Grund, warum wir die Untersuchung durchführen möchten.

Wir wollen in dieser Studie untersuchen, wie sich Levobupivacain im Vergleich zu Bupivacain auf die Qualität und die Dauer der Schmerzfremheit nach einer Spinalanästhesie auswirkt. Dazu bilden wir vier Gruppen, wobei die eine Gruppe das örtliche Betäubungsmittel Bupivacain erhält, während in den anderen drei Gruppen unterschiedliche Dosierungen von Levobupivacain verabreicht werden. Wir hoffen, damit die geringste Menge des örtlichen Betäubungsmittels Levobupivacain ermitteln zu können, die eine gute Schmerzfremheit während der Kaiserschnittentbindung und schnellstmögliche Mobilisation gewährleistet.

Bisher wurden Blutspiegel im mütterlichen und kindlichen Blut nur nach der periduralen Anwendung (PDA) von Levobupivacain bestimmt und erwiesen sich dabei als sicher. Im Vergleich zur PDA wird bei der Spinalanästhesie nur 1/10 der Menge an örtlichem Betäubungsmittel verwendet. In den von uns eingesetzten Dosierungen sind keine Nebenwirkungen für Sie und Ihr Kind zu erwarten. Um die Sicherheit des Verfahrens auch an Blutspiegeln beweisen zu können, bitten wir Sie darum, Ihnen beim Legen der venösen Kanüle und nach der Abnabelung des Kindes zweimal 5 ml Blut abnehmen zu dürfen. Sie werden dazu nicht erneut gestochen. Auch bitten wir Sie, nach der Geburt des Kindes 5 ml Blut aus dem Mutterkuchen (Plazenta) entnehmen zu dürfen.

Wenn Sie sich entscheiden an der Studie teilzunehmen, werden Sie nach dem Zufallsprinzip einer der vier Gruppen zugeordnet. Der Arzt, der die Spinalanästhesie bei Ihnen durchführt und Sie als Patientin wissen bis zum Abschluß der Untersuchung nicht, welcher Gruppe Sie zugeordnet wurden.

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig, und Sie haben **jederzeit** die Möglichkeit, **ohne Angaben von Gründen, die Einwilligung zurückzuziehen**, ohne daß Ihnen als Patientin daraus Nachteile entstehen. Sollten Sie zusätzliche Fragen an die Untersucher haben, so steht Ihnen jederzeit ein verantwortlicher Arzt zur Verfügung.

Datenschutz

Sie müssen mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an Ihnen erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden sein.

Versicherungsschutz

Für alle Patienten besteht zum Ausgleich eines Vermögensschadens infolge einer studienbedingten Gesundheitsschädigung von seitens des Herstellers der für klinische Prüfungen gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz. Während der Dauer der klinischen Prüfung sollte eine andere medizinische Behandlung mit Ausnahme von Notfallsituationen nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt erfolgen. Bei Verdacht auf einen studienbedingten Gesundheitsschaden ist der behandelnde Prüfarzt sofort zu benachrichtigen, damit dieser die Versicherung informieren kann. Sie können erwarten, daß Sie eine Abschrift der Meldung erhalten. Sie können die Versicherung auch selbst informieren. Die Versicherung wurde bei der ECCLESIA VERSICHERUNGSDIENST GmbH, 32754 Detmold, Tel.: 05231 / 6030, Aktenzeichen 030 33 1102 abgeschlossen und die Versicherungsnummer lautet **00000000**.

Die Versicherungsbedingungen wurden ausgehändigt und auf §§ 6 (Leistungen) und 11 (Obliegenheiten) wurde besonders hingewiesen.

Einverständniserklärung

DOSISFINDUNGSSTUDIE VON LEVOBUPIVACAIN VS. BUPIVACAIN ZUR SPINALANÄSTHESIE BEI DER GEPLANTEN KAISERSCHNITTENTBINDUNG

Ich bin über den Versuchsablauf, Nebenwirkungen und Risiken aufgeklärt worden. Ich habe die obenstehende Information gelesen und verstanden und hatte Gelegenheit weitergehende Fragen zu stellen. Über den Versicherungsschutz und den Datenschutz bin ich aufgeklärt worden.

Ich, Name....., Vorname....., geb.am..... Wohnhaft in erkläre mich damit einverstanden, an der vorgenannten Studie teilzunehmen. Eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung habe ich erhalten.	
Ort/Datum	Unterschrift Patientin

Ich versichere hiermit, daß ich den o.g. Patienten über die klinische Prüfung informiert und aufgeklärt habe.	
Name des Arztes	Datum/Unterschrift Arzt

VII.1 Studienprotokoll

Mütterliche Befunde		
Patienten NR.:		
Initialen		
Gruppe		
Körpergröße (cm)		
Körpergewicht (kg)		
Alter (Jahre)		
Nullipara		
Multipara		
Indikation zur Sectio		
Beckenendlage		
Geburtsstillstand		
Plazenta praevia		
pathologisches CTG		
Gestose, HELLP		
Wunsch der Patientin		
kindliche Indikation		
Cephalo-pelvines Mißverhältnis		
Re-Sectio		
sonstiges		
Gerinnungsanalysen		
TPZ (%)		
PTT (sek)		
Thrombozyten (ml ⁻¹)		
Zeiten (h:min)		
Spinale Punktion		
OP-Beginn (Hautschnitt)		
Uterotomie		
Abnabelung		
OP-Ende		
OP-Dauer (min)		
Akrinorgabe notwendig ?		
Wenn ja, wieviel?		
Kreißsaal Ankunft		
Kreißsaal Verlegung		
erste Analgetikagabe		
Analgetikum (Name, Dosis)		
Kindliche Befunde		
Gewicht (g)	Größe (cm)	
Geschlecht	Spontanatmung?	
APGAR 1/5/10 min		
pH / pO ₂ / pCO ₂ / BE arteriell		
pH / pO ₂ / pCO ₂ / BE venös		
Postpartale Befragung		
War die Analgesie ausreichend?	Ja	Nein
Wieder SPA bei zukünftiger Geburt?		
Hatten Sie zuvor eine SPA zu einer Geburt?		
Wenn ja, in welchem Jahr?		
Übelkeit		
Antiemetikagabe notwendig ? (1,25 mg DHB)		
Kopfschmerzen (bis 3 Tage postpartal)		
Miktionsprobleme		
Rückenschmerzen		
verbrauchte Menge Analgetika ersten 24h:		
andere Medikamente; Menge:		
Erbrechen		
Neurologische Ausfälle		

Dosisfindung von Levobupivacain vs. Bupivacain zur Spinalanästhesie bei elektiver Sectio caesarea

Datum	
Anästhesist 1	
Anästhesist 2	
Operateur	
Schwester	

Punktion					
Lagerung (X)	sitzend				
Punktionshöhe (X)		L1/2	L2/3	L3/4	L4/5
Bupivacain	ml		Levobupivacain	ml	
Pencan [®] -Nadel					G
Liquor	klar			blutig	
Anzahl der Punktionen					

Analgesie	
Beginn (min)	
Max. craniale sensible. Ausbreitung nach (min)	
Max. sensorische Höhe (Dermatom)	
Komplette Analgesiezeit (min) VAS=0	
Effektive Analgesiezeit (min) VAS <40	

Motorische Blockade	
Bromage 1 (h:min)	
Bromage 3 (h:min)?	
Totale Motorblockade (Bromage 3, h:min)	
Bromage 0 (h:min)	
Rückgang auf sensibles Niveau von Th 10 (h:min)	
Erstes Aufstehen in Begleitung (h:min)	

Bromage-Scale zur Beurteilung der motorischen Blockade	
0	Keine Blockade, normale Beugung in Hüfte, Knie und Fußgelenk möglich
1	Partielle Blockade, Knie können gerade noch bewegt werden, während die Füße noch vollständig beweglich sind
2	Nahezu komplette Blockade, die Knie können nicht mehr gebeugt werden, jedoch die Füße
3	Komplette Blockade, Beine und Füße können nicht mehr bewegt werden

100	Maximal
90	90-100
80	Stark
70	70-80
60	Mittelstark
50	50-60
40	Mäßig
30	30-40
20	Leicht
10	10-20
0	Kein

Bitte immer die Narkoseeinwilligung und das Protokoll kopieren!

Bewertungsscores mütterlicher NW

VII. 3 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wäre nicht zustande gekommen ohne die Hilfsbereitschaft und freundliche Anteilnahme einer Vielzahl von Personen, denen ich an dieser Stelle meinen Dank ausdrücken möchte. Der größte Dank gebührt meiner „Doktormutter“ und Betreuerin Frau PD Dr. med. Bremerich für ihre wunderbare Unterstützung. Sie hat mich nicht nur zur Bearbeitung des Themas angeregt, sondern die Studie exzellent vorbereitet und mir während der Durchführung und Auswertung stets zur Seite gestanden. Zudem hat sie meine Arbeit einige Male in mehreren Entwicklungsstadien gelesen und mit viel Geduld auf die Endfassung gewartet. Ich danke ihr für ihr nicht ermüdendes Interesse und für ihre unablässige Bereitschaft, Fragen und Probleme zu diskutieren und mir bei Seite zu stehen.

Mein weiterer Dank gilt denjenigen, die mir in der Zeit, als ich meine Studie – die Voraussetzung dieser Dissertation – an der Frankfurter Universitätsklinik im Zentrum der Frauenheilkunde im und um den OP geholfen haben. An erster Stelle seien Herr Prof. Dr. med. Kaufmann und Herr PD Dr. med. Ahr genannt, die mich von der geburtshilflichen Seite unterstützt haben. Ebenfalls danke ich den Assistenten, Schwestern und Pflegern der Anästhesie und Gynäkologie insbesondere wären hier zu nennen Frau Dr. med. N'Allemand, Frau Dr. med. Idriss, Frau Dr. med. Beyer, Herr Dr. med. Milosevic und Herr Dr. med. Eiden sowie den Hebammen sowie den Kinderärzten für ihre Unterstützung. Des Weiteren gebührt mein Dank der Apotheke der Uniklinik Frankfurt und dem Labor der Gynäkologie für die stets freundliche und zuverlässige Hilfe bei der Herstellung der Bupivacain/Levobupivacain Präparationen bzw. der Zentrifugation und Kryokonservierung der Plasmaproben. Zudem möchte ich mich bei Dr. med. Ackermann für seine Hilfe mit der Statistik bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei den Laborassistentinnen der Uniklinik Giessen für ihre Hilfe bei der Analyse der Plasmaspiegel bedanken. Ohne sie wäre die Auswertung nicht möglich gewesen. Zudem möchte ich allen Menschen aus meinem Umfeld meinen tiefen Dank aussprechen, die mir mit konstruktiven Hinweisen, Korrekturen und unermüdlicher Anteilnahme zur Seite standen. Hier gilt mein Dank meiner Familie, besonders meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines gesamten Studiums und meinem Bruder Andreas für seinen IT-Support sowie Ulrike Kuschel für ihr Korrekturlesen und die konstruktiven Vorschläge. Ebenfalls zu nennen ist Andrea Grasshoff für ihre Hilfe beim Druck und Peter Schwab für seine mentale Unterstützung.

Stefanie Kuschel

VII.4

Curriculum Vitae

von

Stefanie Kuschel

geboren am

25.10.1977

Reussport 14, 6004 Luzern, Schweiz ☎ 0041/41/2405975 Email: stefanie.kuschel@ksl.ch

Schulische Ausbildung:

September 1988 – Juni 1997		Leibnizschule, Gymnasium der Stadt Offenbach	
September 1994 – Februar 1995		Tormead School, Guildford Surrey, England	
Abschluss	Abitur	Note	1.6

Universitäre Ausbildung:

Medizin	September 1997 – April 2004	Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main	
September 1999	Physikum	April 2003	Zweites Staatsexamen
April 2001	Erstes Staatsexamen	April 2004	Drittes Staatsexamen
Drittes Staatsexamens	sehr gut	Gesamtnote des Medizinstudiums	Gut

Beruflicher Werdegang:

Seit 15. Sep 2004	Anstellung als wissenschaftliche Assistentin im Bereich der Urogynäkologie	Kantonsspital Luzern, Schweiz, Neue Frauenklinik
-------------------	--	--

VII.5 Publikationen

Bremerich DH, **Kuschel S**, Ahr A, Kaufmann M, Kessler P:
Hyperbares Levobupivacain 0,5% zur Spinalanästhesie bei der Sectio caesarea: erste Ergebnisse.

Deutscher Anästhesiekongress 13. – 16. Juni 2001, Nürnberg
Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001; 42:446 3-02.2

Eiden U, Büchner S, **Kuschel S**, Milosevic M, Bremerich DH:
Vergleich von Mepivacain und Bupivacain bei der Spinalanästhesie zur Sectio caesarea.

Deutscher Anästhesiekongress 13. – 16. Juni 2001, Nürnberg
Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001; 42:446 3-02.3

Bremerich DH, **Kuschel S**, Ahr A, Kaufmann M, Kessler P:
Dose response of intrathecal hyperbaric levobupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective cesarean section – analgesic, sensory and motor block characteristics.

2001 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, New Orleans, Louisiana, USA
Anesthesiology 2001; 95, No.3A:A-1112

Eiden U, **Kuschel S**, Büchner S, Milosevic M, Bremerich DH:
A comparison of mepivacaine and bupivacaine for spinal anesthesia in parturients undergoing elective cesarean section.

2001 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, New Orleans, Louisiana, USA
Anesthesiology 2001; 95, No.3A:A-1114

Bremerich DH, **Kuschel S**, Fetsch N, Neidhart G, Ahr A, Kaufmann M:
Neonatale und maternale Plasmaspiegel nach unterschiedlichen Dosierungen von 0,5% hyperbarem Levobupivacain und Bupivacain zur Spinalanästhesie bei der elektiven Sectio Caesarea.

Deutscher Anästhesiekongress 2002, Nürnberg, 23.6.2002, FV 2-05.4

Bremerich DH, **Kuschel S**, Hall BA, Meininger D, Byhahn C:
Neonatal and maternal plasma concentrations after various doses of intrathecal hyperbaric levobupivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective Cesarean section.

2002 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, Orlando, Florida, USA
Anesthesiology 2002; 95, No.3A:A-1034

Bremerich DH, **Kuschel S**, L'Allemand N, Piorko D, Hingott H, Kessler P:
Analgesic, sensory and motor block characteristics after administration of three different doses of hyperbaric levobupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective Caesarean delivery.

13th World Congress of Anaesthesiologists, Paris, 19.4.2004

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Dosisfindungsstudie von Levobupivacain versus Bupivacain zur elektiven Sectio Caesarea in Spinalanästhesie

in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Betreuung und Anleitung von Frau PD Dr. med. Bremerich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Teile der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Bremerich DH, **Kuschel S**, Ahr A, Kaufmann M, Kessler P:
Hyperbares Levobupivacain 0,5% zur Spinalanästhesie bei der Sectio caesarea: erste Ergebnisse.
Deutscher Anästhesiekongress 13. – 16. Juni 2001, Nürnberg
Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001; 42:446 3-02.2

Eiden U, Büchner S, **Kuschel S**, Milosevic M, Bremerich DH:
Vergleich von Mepivacain und Bupivacain bei der Spinalanästhesie zur Sectio caesarea.
Deutscher Anästhesiekongress 13. – 16. Juni 2001, Nürnberg
Anästhesiologie & Intensivmedizin 2001; 42:446 3-02.3

Bremerich DH, **Kuschel S**, Ahr A, Kaufmann M, Kessler P:
Dose response of intrathecal hyperbaric levobupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective cesarean section – analgesic, sensory and motor block characteristics.
2001 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, New Orleans, Louisiana, USA Anesthesiology 2001; 95, No.3A:A-1112

Eiden U, **Kuschel S**, Büchner S, Milosevic M, Bremerich DH:
A comparison of mepivacaine and bupivacaine for spinal anesthesia in parturients undergoing elective cesarean section.
2001 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, New Orleans, Louisiana, USA Anesthesiology 2001; 95, No.3A:A-1114

Bremerich DH, **Kuschel S**, Fetsch N, Neidhart G, Ahr A, Kaufmann M:
Neonatale und maternale Plasmaspiegel nach unterschiedlichen Dosierungen von 0,5% hyperbarem Levobupivacain und Bupivacain zur Spinalanästhesie bei der elektiven Sectio Caesarea.
Deutscher Anästhesiekongress 2002, Nürnberg, 23.6.2002, FV 2-05.4

Bremerich DH, **Kuschel S**, Hall BA, Meininger D, Byhahn C:
Neonatal and maternal plasma concentrations after various doses of intrathecal hyperbaric levobupivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective Cesarean section. 2002 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting, October 13-17, 2001, Orlando, Florida, USA Anesthesiology 2002; 95, No.3A:A-1034

Bremerich DH, **Kuschel S**, L'Allemand N, Piorko D, Hingott H, Kessler P:
Analgesic, sensory and motor block characteristics after administration of three different doses of hyperbaric levobupivacaine 0.5% in parturients undergoing elective Caesarean delivery. 13th World Congress of Anaesthesiologists, Paris, 19.4.2004

Frankfurt am Main, im Juni 2005

Stefanie Kuschel