Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. Peter Johannes Kulka
Dienstort: Prosper Hospital Recklinghausen
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Ropivacain/Sufentanil versus Bupivacain/Sufentanil zur epiduralen Schmerztherapie bei vaginalen Entbindungen

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität-Bochum

vorgelegt von
Roland Issel
aus Duisburg
2005

Dekan: Prof. Dr. med. Gerd Muhr
Referent: Prof. Dr. med. P.J. Kulka
Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. H. Langenstein

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.12.2005

Für Petra, Florian, Sven und Tobia

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	**Einleitung**…….	1
1.1.	Geschichte der Schmerztherapie in der Geburtshilfe…….....	1
1.2.	Schmerz…….	1
1.2.1	Schmerzmessung……..	2
1.2.2	Physiologie der Nozizeption und Schmerzverarbeitung…….....	4
1.2.3	Wehenschmerz…….	5
1.3	Schmerztherapie in der Geburtshilfe…….	7
1.3.1	Periduralanästhesie……..……..	7
1.3.2	Applikationsmodi nach Anlage des Periduralkatheters……	10
1.4	Lokalanästhetika……...	11
1.4.1	Nebenwirkungen der Lokalanästhetika in der Schwangerschaft…….....	13
1.4.2	Bupivacain……	14
1.4.3	Ropivacain……..…….....	16
1.5	Opioide in der Geburtshilfe……...	17
1.5.1	Sufentanil……...	18
1.6	Ziele der Studie…….	20

2. **Methoden**……..... 21

2.1 Studiengruppen……. 21

2.2 Durchführung…… 21

2.3 Messmethoden……... 22

2.4 Auswertung……... 24

3. **Ergebnisse**…….. 25

3.1 Studienpopulation……..... 25

3.2 Hämodynamische Reaktionen der Patientinnen nach Bolusgabe……..... 27

3.3 Auswirkung der Bolusgabe auf die fetale Herzfrequenz……..... 30

3.4 Auswirkung der Bolusgabe auf Schmerzempfinden und Motorik……..... 31

3.5 Schmerzverlauf und Zufriedenheit nach Wirkdosis und PCEA……..... 32

3.6 Nebenwirkungen und Besonderheiten im Geburtsverlauf……..... 36

4. **Diskussion**……..... 38

4.1 Hämodynamik……..... 38

4.1.1 Direkte hämodynamische Wirkungen der Lokalanästhetika……..... 38

4.1.2 Sympathikolyse……..... 39

4.1.3 Analgetische Wirkungen…… 41

4.2 Nebenwirkungen……. 42

4.2.3 Orthostatische Dysregulation..... 42

4.2.4 Pruritus..... 42

4.2.5 Nausea und Vomitus..... 43

4.3 Auswirkungen auf den Fetus..... 44

4.4 Motorik…….. 49

4.4.1 Motorische Blockade, Bromage Score …...……... 49

4.4.2 Inzidenz instrumenteller, vaginaler Entbindungen..... 50

4.5 Analgesie..... 51

4.5.1 Anschlagzeit..... 51

4.5.2 Initialer Schmerzscore..... 53

4.5.3 Analgetischer Effekt der PCEA..... 55

4.5.4 Zufriedenheit mit dem Verfahren..... 58

4.6 Kritik der Methodik……..... 61

4.7 Zusammenfassung……... 62

5. **Literaturverzeichnis**……. 65

6. **Anhang**..... 85

6.1 Verzeichnis der Abbildungen..... 85

6.2 Verzeichnis der Tabellen..... 86

Abkürzungsverzeichnis

µg	My-Gramm, entspricht 0.001 Gramm
al.	Latein: alii = die anderen
ASA	American Society of Anesthesiologists
B	Base
BV	Bupivacain
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CIEA	Continuous infusion epidural analgesia
cm	Zentimeter
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSE	Kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie
CTG	Kardiotokogramm
d.h.	Das heißt
EDA	Epidurale Analgesie
FRC	Funktionelle Residualkapazität
H+	Wasserstoff
i.v.	intravenös
K+	Kalium
L-	Links
L_1	Lendenwirbelkörper 1
L_2	Lendenwirbelkörper 2
L_3	Lendenwirbelkörper 3
L_4	Lendenwirbelkörper 4
LA	Lokalanästhetikum
log	Logarithmus
LOR	Loss of resistance
m/s	Meter pro Sekunde
MAO	Monoaminooxidase
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
microg	Mikrogramm
ml/min	Milliliter pro Minute
MLAC	Minimal local analgesic concentration
mm	Millimeter
mV	Millivolt
Na+	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NAS	Numerische Analogskala
NIBP	Not invasive blood pressure
OBT	Oxytocinbelastungstest
PCA	Patient controlled analgesia
PCEA	Patient controlled epidural analgesia
PDA	Periduralanästhesie
R-	Latein: rectus = rechts
RV	Ropivacain
S-	Latein: sinister = links
S_1	Sakralwirbel 1 (Kreuzbein)
S_2	Sakralwirbel 2 (Kreuzbein)
S_3	Sakralwirbel 3 (Kreuzbein)

S_4	Sakralwirbel 4 (Kreuzbein)
SA	Sinuatrial
Th_{10}	Thorakalwirbel 10
Th_{11}	Thorakalwirbel 11
Th_{12}	Thorakalwirbel 12
TUB	Top-up-bolus
u.a.	unter anderem
UBF	Uteriner Blutfluss
VAS	Visuelle Analogskala
VAST	Vibroakustischer Stimulationstest
VRS	Verbale Ratingskala
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Schmerztherapie in der Geburtshilfe

Am 19.1.1847 verwendete der schottische Geburtshelfer Simpsen das erste Mal Äther zur Schmerzstillung bei einer Niederkunft. Das Ergebnis seiner Bemühungen war jedoch eine Totgeburt. Im November 1847 wurde erstmals Chloroform zur Schmerzlinderung während der Geburt erfolgreich eingesetzt. Die Absicht, den Geburtsschmerz zu lindern, stieß jedoch auf den Widerstand der Kirche, nach deren Ansicht der Geburtsschmerz den Frauen als Sühne für den Sündenfall auferlegt worden war: *„ Und zum Weibe sprach er: Ich will dir viel Mühsal schaffen, wenn du schwanger wirst; unter Mühen sollst du Kinder gebären“* (1.Mose 3.16).
Im Jahre 1853 verabreichte der Pionier der wissenschaftlichen Anästhesie John Snow der englischen Queen Viktoria zur Erleichterung der Geburt ihres 8. und 9. Kindes Chloroform. Dies verschaffte der geburtshilflichen Analgesie den Durchbruch.
Im Jahre 1900 wurde erstmalig bei 6 Schwangeren eine Spinalanästhesie durchgeführt. Bereits 1902 wurde die erste Sectio in Spinalanästhesie durch Stone beschrieben.
1909 führte Stoeckel bei 141 Entbindungen eine Sakralanästhesie durch. Die erste lumbale geburtshilfliche Periduralanästhesie fand 1938 durch Graffagnino und Seyler statt. Seit 1944 erfolgte die Verbreitung der lumbalen PDA in Deutschland durch Anselmino. Im Jahre 1949 wurde erstmals die Katheter-PDA mit Ureterenkatheter in der klinischen Praxis durch Curbelo angewendet [13].

1.2. Schmerz

Physikalische und chemische Reize, welche auf die Körperoberfläche oder die Organe des Körpers einwirken, schädigend oder potentiell schädigend für diese Gewebe sind, erzeugen Schmerzen. Nach der Definition der „International Association for the Study of Pain" ist der Schmerz ein *„unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktuellen oder potentiellen Gewebeschädigungen verknüpft ist oder mit Begriffen solcher Schädigungen beschrieben wird“* [101].
Der Schmerz besteht aus mehreren Komponenten und hat eine biologisch protektive

Bedeutung. Auch ist der Schmerz an ein intaktes peripheres und zentrales Nervensystem gebunden. Der Schmerz ist kein rein *passives* Phänomen, welches durch die einwirkenden Reize reflektorisch ausgelöst wird, sondern die *aktive* Antwort des Organismus auf den peripheren Reiz. Die Antwort auf den Schmerzreiz besteht aus der *sensorisch-diskriminativen Komponente*, der *kognitiven Komponente*, der *affektiven Komponente* und der *autonomen und somatomotorischen Komponente*.

Noxische („schmerzhafte") Reizung erzeugt schmerzhafte Empfindungen. Ort, Dauer und Intensität der Reizung spiegelt sich in diesen Empfindungen wieder. Jene nozizeptiven Empfindungen und die ihr zugrunde liegenden Mechanismen werden unter dem Begriff „sensorisch-diskriminative Komponente" oder „Nozizeption des Schmerzes“ beschrieben. Die in Raum, Zeit und Intensität geordneten schmerzhaften Empfindungen sind Voraussetzung für deren Bewertung im gegenwärtigen Kontext, im Rahmen von Erfahrung, die in der Vergangenheit gemacht wurden, und im Rahmen von zukünftigen Erwartungen. Diese Bewertung wird als „kognitive Komponente des Schmerzes" bezeichnet. Dieser kognitive Vorgang hat affektive Prozesse zur Folge, die erst dem Ereignis „Schmerz" den typischen Charakter (Leiden) geben. Die autonome und somatomotorische Komponente kommt als Reflexkomponente und als Folge der kognitiven und affektiven Komponente zu Stande [128].

1.2.1. Schmerzmessung

Die Objektivierung von Schmerzen ist ein wesentliches medizinisches Problem [46]. Nur wenn möglichst genaue und zuverlässige Schmerzmeßmethoden zur Verfügung stehen, können wichtige klinische und experimentelle Fragestellungen beantwortet werden.

Bei den meisten experimentellen algesimetrischen Messverfahren ist der gemessene Parameter die Schmerzintensität, die der sensorisch-diskriminativen Komponente des Schmerzes zuzuordnen ist. Gebräuchlich sind hierbei *die numerische Kategorienskala (numerische Analogskala, NAS), die verbale Kategorienskala (verbale Ratingskala, VRS) und die Visuelle Analogskala* (*VAS*, siehe Abbildung 1). Nur die VAS ermöglicht die Darstellung des Mittelwertes und der Standardabweichung. Mit dieser Form der Skalierung sind statistische Auswertungen auf Verhältnisskalenniveau möglich, da

theoretisch Aussagen wie „*die Schmerzempfindung bei Reiz A war doppelt so stark wie die bei Reiz B*" möglich sind [134]. Unter kontrollierten Laborbedingungen zeigte sich, dass man die Schmerzintensität hinreichend genau mit einer VAS einstufen kann [164]. Studien zur Konzentrationsfindung von analgetischen Präparaten oder Vergleiche verschiedener analgetischer Regime benutzen VAS-Skalen um die Unterschiede in Schmerzempfindung von Patientengruppen zu vergleichen. Als Beispiel sei die Studie von E.P.Vandermeulen et al. [155] genannt, bei der die Wirksamkeit der PCEA im Vergleich mit intermittierenden epiduralen Bolusgaben untersucht wurde. Es zeigte sich kein Unterschied im VAS-Niveau beider Patientenkollektive, beide Verfahren führten zu einer effektiven Analgesie während der Wehen und der Entbindung.

In der vorliegenden Studie wurde das Schmerzempfinden der Probanden, als Konsequenz unterschiedlicher Analgetikapräperate und entsprechender Dosierungen, ebenfalls mit Hilfe der visuellen Analogskala analysiert, um höchstmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen.

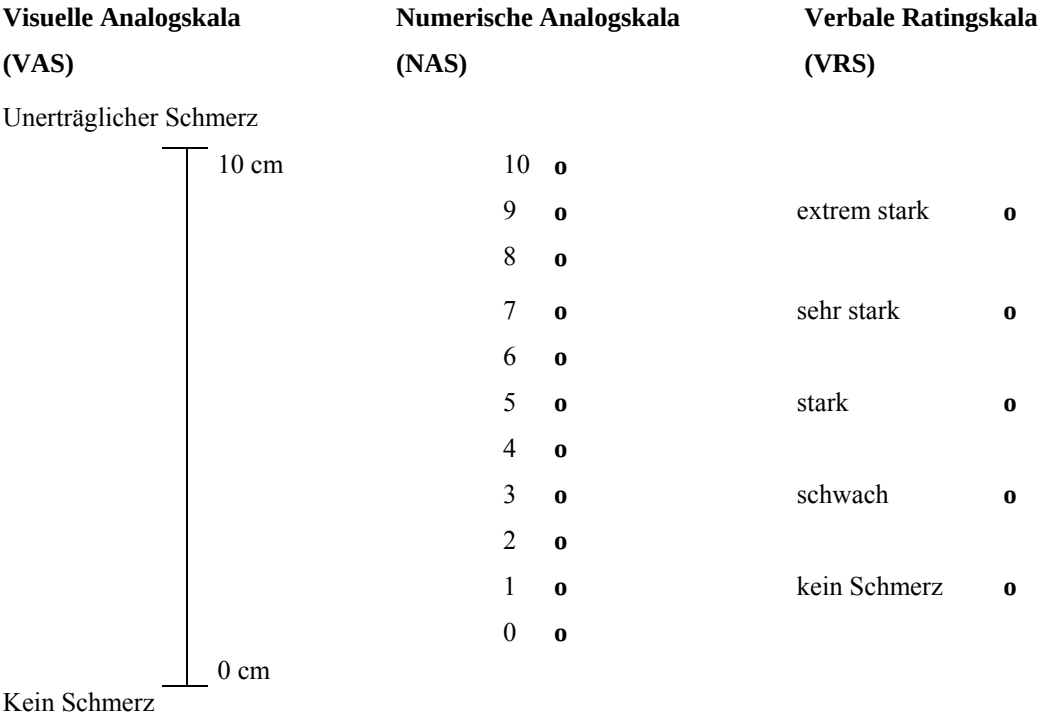

Abbildung 1. Die Abbildung zeigt verschiedene Skalen (VAS, NAS, VRS) zur Quantifizierung, Objektivierung und Vergleichbarkeit der Schmerzintensität.

1.2.2 Physiologie der Nozizeption und Schmerzverarbeitung

Schmerz ist eine selbständige Empfindung mit einem dafür spezialisierten nervösen Apparat von Sensoren, Leitungsbahnen und Zentren. Nach dieser experimentell gut abgesicherten Vorstellung verfügen alle Menschen und praktisch alle tierischen Organismen über spezielle Sensoren (Sinnesrezeptoren), die eine so hohe Schwelle haben, daß sie nur durch gewebeschädigende oder gewebebedrohende Reize („Noxen", noxa = Schaden) erregt werden. Diese Sensoren werden daher als Nociceptoren bezeichnet und die von ihnen aktivierten neuronalen Strukturen als das nociceptive System. Entsprechend bezeichnet man die Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung noxischer Signale als Nociception, um diese objektiven neuronalen Prozesse von der subjektiven Empfindung Schmerz deutlich abzugrenzen [46].

Zwei Typen von Nervenfasern kommen praktisch ausschließlich für die periphere Weiterleitung noxischer Signale in Frage, nämlich dünne markhaltige (Gruppe III - oder Aδ-Fasern) und marklose Nervenfasern (Gruppe IV- oder C-Fasern). Erstere haben Leitungsgeschwindigkeiten vorwiegend zwischen 2,5 und 20 m/s, letztere unter 2,5 m/s (Durchschnittswert 1 m/s). Zahlenmäßig sind die Gruppe IV-Fasern wesentlich häufiger als die Gruppe III-Fasern.

Im Rückenmark enden die nociceptiven Afferenzen an Neuronen des Hinterhornes. Diese Nervenzellen sind Ausgangspunkt der Vorderseitenstrangbahnen (Tractus spinothalamicus), die in Richtung Hirnstamm aufsteigen, um sich dort mit den nociceptiven, weitgehend aus dem N. Trigeminus stammenden Afferenzen aus dem Kopfbereich auf dem Weg zum Thalamus zu vereinigen. An der weiteren Verarbeitung nociceptiver Signale ist neben der Formatio reticularis und dem Thalamus auch die Großhirnrinde beteiligt [128](Abbildung 2.).

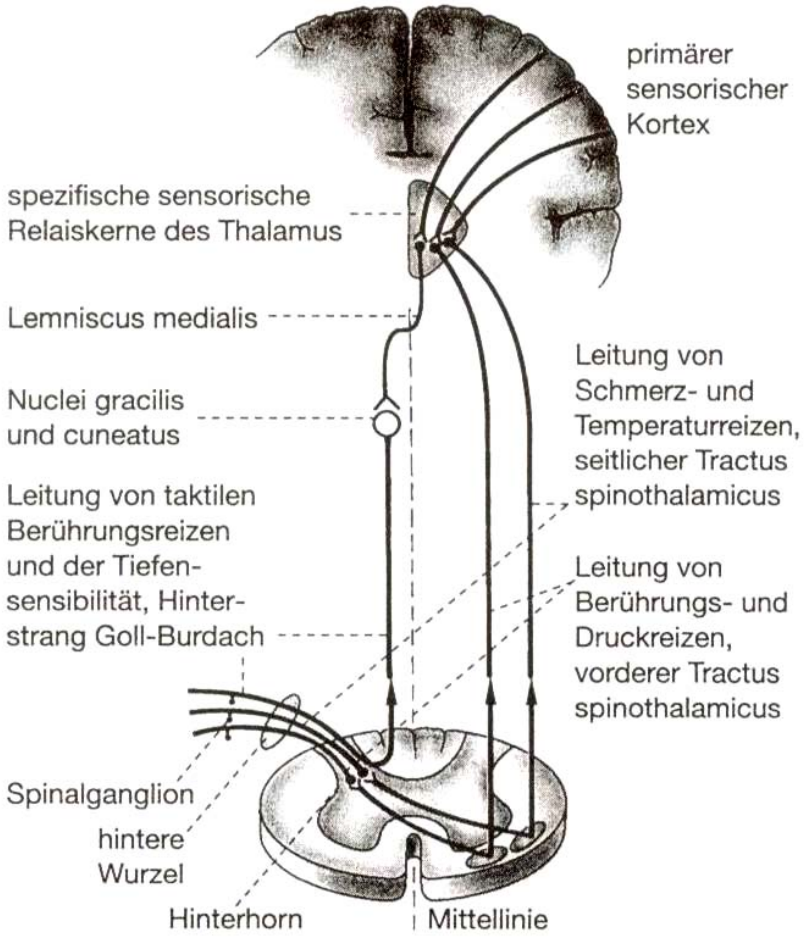

Abbildung 2. Die Abbildung zeigt die Schmerzleitung im ZNS, aus [128]

1.2.3. Wehenschmerz

Die durch die Geburt hervorgerufenen Schmerzen entstehen primär über Nozizeptoren des Uterus und des perinealen Gewebes. Der Auslöser des Wehenschmerzes ist noch unklar. Die kontraktionsabhängige Ischämie und Gewebshypoxie des Uterus in Kombination mit isometrischen Kontraktionen gegen den Widerstand der Zervix und des Perineums wird als Ursache vermutet. Die hierdurch induzierte Freisetzung von Mediatoren führt zur Erregung der peripheren, uterinen und perinealen Nozizeptoren [6]. Der vorwiegend viscerale Wehenschmerz verläuft hauptsächlich über die Nervenbahnen des Nervus hypogastricus inferior (Frankenhäuser Plexus), den Nervus praesacralis (Nervus hypogastricus superior) und den sympathischen Grenzstrang zu den dorsalen Wurzeln des Rückenmarks von Th_{11} bis Th_{12}. Der Schmerz kann

allerdings auf die Headschen Zonen Th_{10} bis L_1 projiziert werden (Abbildung 4.). In der späten Eröffnungsperiode (aktive Phase C) und der Austreibungsperiode [5] (Abbildung 3.) werden die somatischen Schmerzimpulse dann hauptsächlich durch Dehnung und Zug auf die Beckenbodenstrukturen, die Adnexe, Harnblase und das Rektum verursacht und erreichen über den Nervus pudendalis und den Plexus pudendalis die Spinalsegmente S_3 bis S_4 (Abbildung 4.). Die nozizeptive Schmerzleitung erfolgt über Aδ- und C-Fasern.

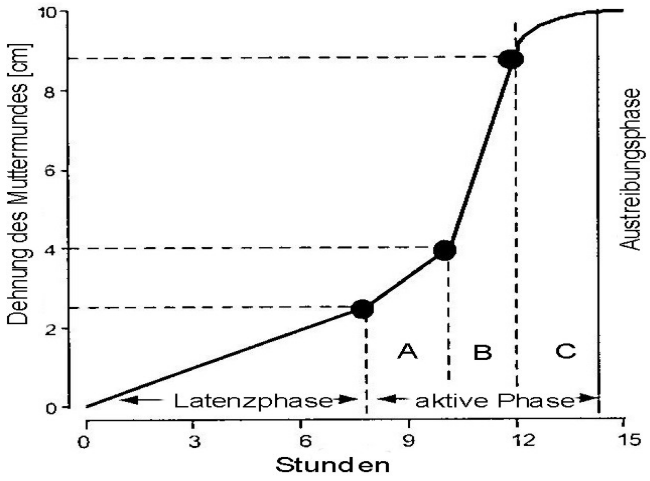

Abbildung 3. Die Abbildung zeigt die Stadien des Geburtsverlaufes

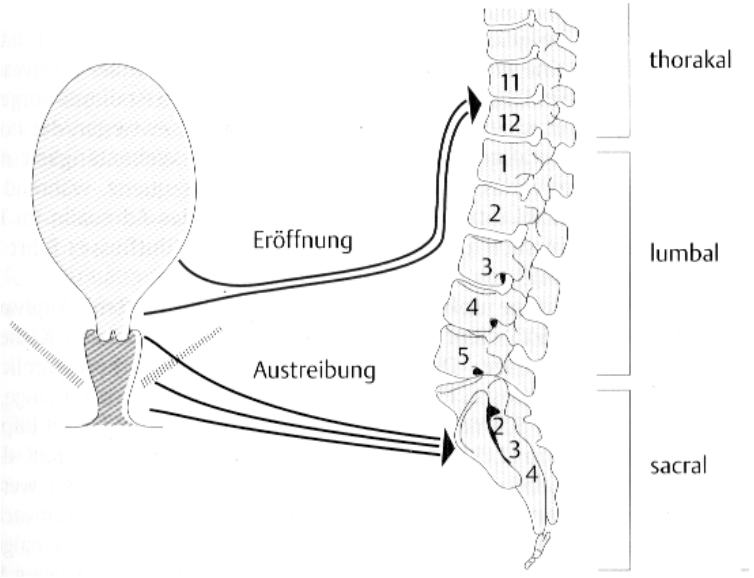

Abbildung 4. Die Abbildung zeigt die Wehenschmerzleitung in der Eröffnungsphase über die Dermatome Th_{10} bis L_1 und in der Austreibungsphase über die Fasern der Spinalsegmente S_2 bis S_4 (nach H. Kilian 1973) aus [48]

1.3. Schmerztherapie in der Geburtshilfe

Die physiologischen Veränderungen der Schwangerschaft erhöhen das Risiko der Allgemeinanästhesie. Die Prädisposition der Schwangeren für Atemwegskomplikationen bei der Narkoseeinleitung hat in den letzten Jahrzehnten das Interesse an den Methoden der Regionalanästhesie aufleben lassen. Heute ist die Periduralanästhesie die Methode der Wahl für operative Eingriffe bei der Schwangeren (z.B. Sectio) und die Schmerztherapie zur vaginalen Geburt. Die noch vor einigen Jahrzehnten übliche Applikation von systemisch wirkenden Opiaten (wie z.B. Pethidin, Dolantin®), mit entsprechenden Nebenwirkungen auf Mutter und Neugeborenes, konnte dabei deutlich reduziert werden.

1.3.1. Periduralanästhesie

Wie die Spinalanästhesie ist auch die Periduralanästhesie eine regionale Anästhesiemethode, in deren Mittelpunkt das Rückenmark und die Wurzeln der Spinalnerven stehen. Mit der Periduralanästhesie können die verschiedenen Leitungsfunktionen des Nervengewebes differenziert und auch örtlich eng begrenzt (segmentär) ausgeschaltet werden. Darum wird die Periduralanästhesie nicht nur bei zahlreichen chirurgischen Eingriffen, sondern auch zur Schmerzerleichterung während der normalen Geburt, sowie zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen eingesetzt. Hierbei sind durch Verwendung von *Periduralkathetern* auch langdauernde Blockaden möglich [78].

Der Periduralraum (auch Epi- oder Extraduralraum) befindet sich im Wirbelkanal zwischen der Dura mater des Rückenmarks sowie den Knochen und Bändern des Spinalkanals. Er erstreckt sich vom Foramen magnum der Schädelbasis bis hinunter zum Ligamentum sacrococcygeum, das sich zwischen Steißbein und Kreuzbein befindet.
Nach hinten wird der Periduralraum vom Ligamentum flavum begrenzt. Dieses Band ist im Lumbalbereich mehrere mm dick und reich an elastischen Fasern. Es dient als wichtigste Orientierungshilfe für die Punktion des Periduralraumes (siehe Abbildung 7.). Im Periduralraum befinden sich Bindegewebe und Fett, Arterien- und Venenplexus

sowie Lymphgefäße und die Wurzeln der Spinalnerven. Bei etwa 90% aller Patienten besteht im Periduralraum ein subatmosphärischer (negativer) Druck [78].

Die Indikationsstellung zur Anlage einer geburtshilflichen Periduralanästhesie umfasst mütterliche (Geburtseinleitung mit Oxytocin, Dystokie, protrahierte Geburt) und kindliche Faktoren (Beckenendlage, hypertropher Fetus oder Mehrlingsschwangerschaft).
Das Anlegen einer Katheter-Periduralanalgesie sollte in der Latenzphase der Eröffnungsperiode erfolgen. Die Latenzphase beginnt mit den ersten regelmäßigen Wehen und endet mit der Erweiterung des Muttermundes auf 3 cm. Die Identifikation des Periduralraumes erfolgt in der „loss-of-resistance“ Methode (siehe Abbildung 5. und 6.). Die Methode mit dem hängenden Tropf ist hier aufgrund des fehlenden Unterdruckes im Periduralraum nicht indiziert. Nachdem der Katheter fixiert ist, werden 3 ml Bupivacain 0,5% oder Lidocain 2% als Testdosis appliziert. Die Wartezeit zur Beurteilung einer eventuellen intrathekalen Lage sollte 5-8 Minuten betragen. Ein negativer Aspirationsversuch schließt auf keinen Fall eine intrathekale Lage aus [150]. Eine sichere Unterscheidung zwischen einer intrathekalen und epiduralen Applikation des Lokalanästhetikums gelingt durch Verabreichung einer spinal wirksamen Dosis des Lokalanästhetikums. Die Austestung des Niveaus durch den Arzt erfolgt mit der „kalt - warm" Diskriminierung. Der Start der PCEA (patient controlled epidural analgesia) soll erst erfolgen, wenn das gewünschte Niveau von Th_{10} erreicht, ausgetestet und dokumentiert ist. Nur dieses Vorgehen gibt die Sicherheit einer funktionsfähigen Periduralblockade.

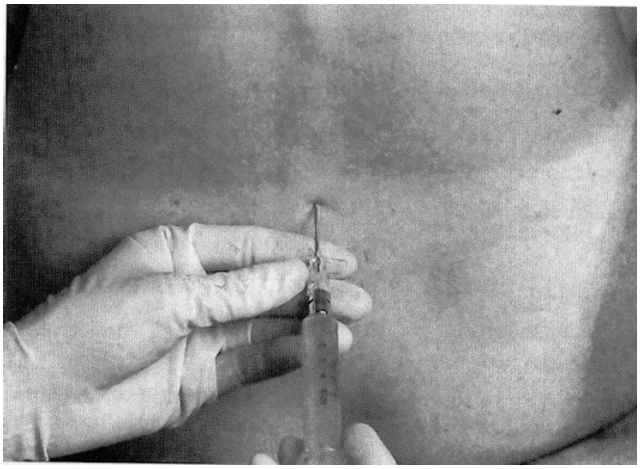

Abbildung 5. Die Abbildung zeigt die Punktion des Periduralraumes in der „ loss of resistance“ – Technik, aus [48]

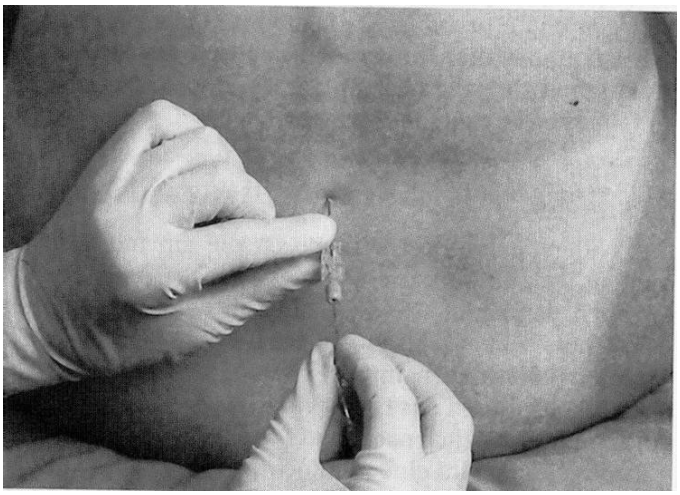

Abbildung 6. Die Abbildung zeigt das Einführen des Katheters, aus [48]

Abbildung 7. Die Abbildung zeigt die Lage des Katheters im Epiduralraum, aus [133]

1.3.2. Applikationsmodi nach Anlage des Periduralkatheters

Die drei etablierten Applikationsmodi nach Anlage des Periduralkatheters (EDA) sind *Intermittierende Bolusgaben („top - up“ - Bolus, TUB), kontinuierliche Applikation über Perfusor („continuous infusion epidural analgesia“, CIEA) und die patientenkontrollierte Applikation über Perfusor („patient controlled epidural analgesia", PCEA)*.

Bei letzterem Verfahren kann die Schwangere sich mittels einer Pumpe selbst einen zuvor definierten Bolus applizieren (siehe Abbildung 8.). Eine Sperrzeit bzw. eine zeitlich festgelegte Maximaldosis verhindern die Überdosierung. Hiervon unabhängig kann zusätzlich eine kontinuierliche Basalrate eingestellt werden.

Die Geburtsschmerzen werden mit allen 3 Applikationsmodi nahezu gleich effektiv gelindert [143]. Zwischen den Modi bestehen fließende Übergänge. TUB-Modus und PCEA - Modus haben das gleiche Ziel: individuelle Medikamentengabe zum Zeitpunkt der Schmerzen. Deswegen überrascht es nicht, dass bei beiden Techniken die erforderlichen Stundendosen und die Qualität der Schmerzlinderung nahezu gleich sind [155]. Vorteil des *TUB - Modus* ist, dass die Blockade in regelmäßigen Abständen durch den Anästhesisten überprüft wird; Nachteil hingegen ist die mögliche Verzögerung des Top-up-Bolus. Dadurch kann die Kontinuität der Analgesie unterbrochen werden.

Der *CIEA-Modus* ist mit kleinem Aufwand durchzuführen. Schmerzintensität und -dauer variieren jedoch im Geburtsverlauf, die kontinuierliche Infusionsrate stimmt nicht immer mit dem Wechsel der Schmerzintensität über die Zeit überein.

Der *PCEA-Modus* bietet der Gebärenden Kontrolle über Zeitpunkt und Dosierung ihrer Schmerzreduktion. Im Vergleich zum TUB-Modus ist die Schwangere unabhängig, sie kontrolliert ihre Schmerzen selbst, und es besteht keine Latenz zwischen Anforderung und Zeitpunkt der Applikation. Der PCEA-Modus führt bei qualitativ gleich guter Analgesie zu einer signifikanten Reduktion der Stundendosis zwischen 17 und 47% im Vergleich zum CIEA-Modus [143].

Auch bei Verwendung des PCEA-Modus ist eine regelmäßige Überwachung der Blockadeausdehnung und die Kontrolle möglicher Nebenwirkungen notwendig [155].

Abbildung 8. PC(E)A Perfusorpumpe® Modell P 5000 (Firma IVAC)

1.4. Lokalanästhetika

Lokalanästhetika sind Pharmaka, welche die neuronale Leitung im Axon in absehbarer und reversibler Form hemmen [87]. Sie werden sehr häufig zur geburtshilflichen Analgesie verwendet, nicht zuletzt, da langjährige Erfahrungswerte über ihren Einsatz vorliegen. Karl Koller führte 1884 Kokain in die klinische Praxis ein. Kokain, welches zunächst der topischen Anwendung vorbehalten war, erfreute sich sehr bald breiterer Einsatzmöglichkeiten. Die toxischen Eigenschaften und das Abhängigkeitspotential überschatteten jedoch das klinische Anwendungspotential der Substanz und förderten so die Suche nach Ersatzwirkstoffen. Die Esterstruktur des Kokains wurde von Willstätter aufgedeckt, und davon abgeleitet synthetisierte Einhorn 1905 das Lokalanästhetikum Procain. Durch Abweichung von der Esterstruktur gelang 1943 Lofgren die Synthese der in seiner Struktur wegweisenden Amidverbindung Lidocain [13]. Heute sind fast alle gebräuchlichen Lokalanästhetika der Amidfamilie zuzuordnen [48].

Lokalanästhetika sind aus einem lipophilen (ungesättigter aromatischer Ring) und einem hydrophilen (tertiäres Amin) Teil zusammengesetzt, welche durch eine Hydrokarbonkette (Alkylkette) verbunden sind (Abbildung 9.). Gemäß der chemischen Struktur der Alkylkette werden die Lokalanästhetika als Ester oder Amide klassifiziert.

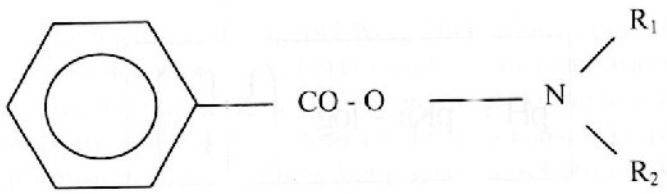

Abbildung 9. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Lokalanästhetika – Struktur (aromatischer Ring – Alkylkette – tertiäres Amin)

Die Nervenfasern werden nach abnehmendem Durchmesser in drei Klassen eingeteilt: *A –Fasern (myelinisierte, somatische Nerven), B–Fasern (myelinisierte, präganglionäre Nerven) und C – Fasern (nichtmyelinisierte Nerven)*.
Allgemein gilt: *Je dicker eine Nervenfaser, desto größer die für eine Blockade erforderliche minimale Konzentration*. Nach Injektion werden zunächst die B-Fasern (Sympathicus), dann die C-Fasern (Schmerz, Temperatur, Sympathicus) und zuletzt die A-Fasern (Motorik, Propriozeption, Aδ auch Schmerz und Temperatur) blockiert [77].

Die meisten klinisch gebräuchlichen Lokalanästhetikum-Präparationen liegen als Hydrochlorid-Salz in ungeladener (B) und geladener Form (BH^+) vor. Das Verhältnis der beiden Formen wird durch den pK-Wert der Verbindung und den pH-Wert der Lösung gemäß der Hendersen-Hasselbach-Gleichung bestimmt: $pH = pK - \log (BH^+ / B)$. Da die Dissoziationskonstante der Base (pK) vorgegeben ist, ändert sich also der Dissoziationsgrad der Verbindung mit dem pH-Wert der Umgebung. Wenn die H^+-Ionenkonzentration steigt (saurer pH-Wert), liegt mehr Lokalanästhetikum in der geladenen Form vor. Sowohl die geladene als auch die ungeladene Form des Lokalanästhetikums ist für die Nervenblockade von Bedeutung: Die ungeladene (basische) Form erlaubt die Diffusion des Moleküls durch Nervenscheide und Epineurium (die Dauer der Diffusion spiegelt sich in der Anschlagzeit wider), um dann, sobald in der Zelle angelangt, in der geladenen Form mit dem Natriumkanal zu interagieren [133].
Lokalanästhetika inhibieren den Natriumionentransfer. Die Substanzen heften sich an den Rezeptor des zellinneren Ionenkanals und bewirken das Verharren des Ionenkanals im inaktiven, geschlossenen Zustand [17]. Durch diesen Mechanismus wird das

langsame Ansteigen des Ruhemembranpotentials bei Nervenmembranerregung verzögert und die Zündschwelle des Aktionspotentials später oder überhaupt nicht erreicht. Das Ruhemembranpotential an sich wird durch Lokalanästhetika nicht beeinflusst.

Die Abbaurate der LA wird durch den Grad der Proteinbindung beeinflusst. Aminoesterlokalanästhetika werden im Plasma durch die Plasmacholinesterase verstoffwechselt, die Aminoamide werden hauptsächlich in der Leber vom P450-System abgebaut. Ersteres kann zur Akkumulation bei Patienten mit atypischer Plasmacholinesterase führen. Letzteres birgt die Gefahr einer Anreicherung bei schwerer Leberinsuffizienz [152].

1.4.1. Nebenwirkungen der Lokalanästhetika in der Schwangerschaft

Das Wirkprofil der Lokalanästhetika ist abhängig von einer Vielzahl physikochemischer Merkmale, unter anderem: Fettlöslichkeit, Proteinbindung, pK, Gewebediffusionseigenschaften und substanzeigene vasoaktive Charakteristika. Die mechanischen, hormonellen und biochemischen Veränderungen der Schwangerschaft führen normalerweise zu einem verringerten Lokalanästhetikumbedarf [15]. Eine erhöhte Östrogenkonzentration, wie man sie in der Schwangerschaft vorfindet, ist mit niedrigeren Albuminwerten assoziiert und führt so zu höherer Konzentration ungebundener Lokalanästhetika [151].
Die absolute Gesamtdosis des epidural verabreichten Lokalanästhetikums ist im Hinblick auf den Blutspiegel wichtiger als Applikationsvolumen oder -konzentration [34]. Unerwünschte Lokalanästhetikareaktionen reichen von Überempfindlichkeitsreaktionen bis zu kardiovaskulären und zentralnervösen Toxizitätserscheinungen. Die meisten Todesfälle in Zusammenhang mit der Anwendung von Lokalanästhetika in der Geburtshilfe sind die Folge einer versehentlich intravenösen Injektion [75].

Die systemische Toxizität der Lokalanästhetika manifestiert sich zunächst am Zentralnervensystem und ist direkt proportional zur Serumkonzentration des Lokalanästhetikums. Als typische Symptome gelten Taubheit der Zunge, Tinnitus,

Schwindelgefühl, Unruhe und bei höheren Plasmakonzentrationen auch Tremor und Konvulsionen. Lokalanästhetika verhalten sich bei niedrigeren Plasmakonzentrationen zunächst wie Antikonvulsiva, bei höheren Plasmakonzentrationen unterdrücken sie inhibitorische Neurone und produzieren ein exzitatorisches Stadium, welches einer Temporallappenepilepsie ähnelt, um letztendlich alle Neurone im Sinne eines Koma zu unterdrücken [10]. Die relative Toxizität einzelner Lokalanästhetika ist direkt proportional zu ihrer Wirkstärke [85, 131]. Obwohl für die Schwangerschaft gezeigt wurde, dass isolierte Nervenfasern und das Reizleitungssystem des Herzens auf geringere Lokalanästhetikakonzentrationen ansprechen [34], deuten andere Studien darauf hin, dass die Schwangerschaft die Krampfschwelle für Lokalanästhetika nicht herabsetzt [122].

Die verringerte pulmonale Reserve (verringerte FRC) und die Neigung zur aortocavalen Kompression vergrößern das kardiovaskuläre Risiko der Schwangeren [70]. Durch die Dilatation des Epiduralvenen-Vena azygos-Systems bei der Schwangeren kann ein versehentlich in eine Epiduralvene injizierter Lokalanästhetikumbolus sehr rasch zum Herzen gelangen. Das Herz ist, wenngleich resistenter als das ZNS, in dosisabhängiger Form von toxischen Lokalanästhetikum-Plasmakonzentrationen betroffen. Frühe Zeichen sind Bradykardie und eine Verlängerung des PR-Intervalls als Zeichen einer SA-Knoten-Inhibierung [163]. Später manifestieren sich eine verringerte myokardiale Kontraktilität und Rhythmusstörungen. Zusammen mit der ausgeprägten peripheren Vasodilatation münden diese Symptome dann in einen kardiovaskulären Kollaps.

Grundsätzlich können toxische Effekte praktisch ausgeschlossen werden, wenn Epiduralkatheter fraktioniert dosiert und rasche Bolusapplikationen vermieden werden.

1.4.2. Bupivacain (Carbostesin®)

Bupivacain (Abbildung 10.) ist ein lang wirkendes Aminoamidlokalanästhetikum mit langsamem Wirkeintritt bei einem pK Wert von 8.1. Die toxische Dosis beträgt 3 mg/kg [145]; andere Quellen beschränken den Einsatz auf 150 mg [77]. Die Proteinbindung ist mit 88-96% sehr hoch. Der Abbau erfolgt in der Leber durch Konjugation mit Glucuronsäure. Der Hauptmetabolit ist Pipecolylxylidin.

Nach pharmakokinetischen Studien erfolgt die Elimination nach einem Dreikompartimentmodell mit der intravasalen Verteilung als erstem, der Verteilung in gut durchblutete Organe als zweitem und der Umverteilung in weniger gut durchblutete Gewebe (Fett, Muskel) als drittem Schritt. Die Halbwertszeit beträgt beim Erwachsenen 2.7 h, beim Neugeborenen 8.1 h. Bupivacain kommt in Konzentrationen von 0.125 – 0.75% zur Anwendung. Es eignet sich zur Infiltrationsanästhesie, zur Epiduralanästhesie, zur Spinalanästhesie sowie zur peripheren Nervenblockade. Die Blockadedauer variiert beträchtlich mit dem Applikationsort. Bei der Epiduralanästhesie beträgt die Zweisegmentregressionszeit etwa 2 h, beim Einsatz für einen Fußblock kann die Wirkung bis über 24 h anhalten.

Die Toxizität von Bupivacain ist als relativ hoch einzuschätzen. Konventionelles Bupivacain ist ein Razemat aus L - Bupivacain und R - Bupivacain. Das pure S - Enantiomer des Bupivacain, Levo-Bupivacain, ist nach bisherigen Erkenntnissen weniger toxisch [49] bei in etwa gleicher Potenz und Wirkdauer [89].

Die Kinetik des Bupivacain-Razemats am Natriumkanal des Herzens wird als „fast in, slow out" bezeichnet. Dies führt mit steigender Herzfrequenz zu einer Akkumulation von Bupivacain im Reizleitungssystem des Herzens [105]. Im Gegensatz dazu wird das Bindungsverhalten von Lidocain am isolierten Herzmuskel als „fast in, fast out" bezeichnet [26]. Durch die Blockierung des Reizleitungssystems werden Reentrykreisläufe begünstigt, die zu ventrikulären Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern führen können. Diese Rhythmusstörungen können sich äußerst therapierefraktär präsentieren; Maßnahmen bis hin zum Einsatz der Herz – Lungen - Maschine können nötig werden [90].

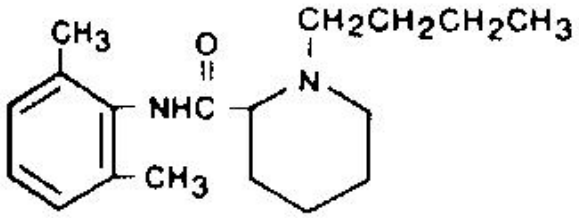

Abbildung 10. Strukturformel des Bupivacain

1.4.3. Ropivacain (Naropin®)

Ropivacain (Abbildung 11.) wurde als erstes Aminoamidlokalanästhetikum als reine S(-) - Form eingeführt. Die S(-) - Form besitzt eine längere Wirkdauer [1]. Erst später wurde klar, dass dieses Enantiomer die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bupivacain mit geringerer Toxizität kombiniert. Der kardiotoxische Plasmaspiegel für Ropivacain auf Ebene des AV-Knotens [109] und intraventrikulär [81] liegt höher als für Bupivacain [127]. Auch erwiesen sich ropivacaininduzierte Symptome im Tierversuch als weniger therapierefraktär [51]. Auf der anderen Seite ist Ropivacain weniger potent als Bupivacain und kann daher in höheren Konzentrationen eingesetzt werden [97]. Toxische Reaktionen sind auch bei der Anwendung von Ropivacain beschrieben [120]. Der pK Wert von Ropivacain beträgt 8.1, die Proteinbindung 94%. Ropivacain wird in der Leber verstoffwechselt. Nach intravenöser Verabreichung wird weniger als 1% unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Hauptmetaboliten sind 3-Hydroxy- und 4-Hydroxy-Ropivacain; beide sind deutlich weniger lokalanästhetisch wirksam als die Ausgangssubstanz. Die Pharmakokinetik bei Kindern zwischen 1 und 12 Jahren zeigte sich altersunabhängig.

Die chemische Struktur des Ropivacain ähnelt der des Mepivacains und Bupivacains. Im Gegensatz zum Bupivacain ist als Alkylrest am Piperidinring eine Propylgruppe vorhanden. Trotz der hohen Proteinbindung von Ropivacain ist die Lipophilie mit der der mittellang wirksamen LA, wie Mepivacain, vergleichbar. Die Kinetik am Natriumkanal lässt sich als „fast in“, „medium out" bezeichnen [8]. Für die meisten Anwendungen wird Ropivacain in höherer Konzentration bzw. Dosis benutzt als Bupivacain.
Ein weiterer Vorteil des Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain liegt in der ausgeprägteren Differenzialblockade [11]. Dies bedeutet weniger motorische Blockade bei gleicher sensorischer Blockadequalität. Vor allem in der geburtshilflichen Epiduralanästhesie [165] und der postoperativen Schmerztherapie kommt dieser Vorteil zum Tragen.
Ropivacain wird in Konzentrationen zwischen 0.2% und 1% zur Infiltrations- und Epiduralanästhesie, sowie zur peripheren Nervenblockade benutzt. Auch zur Spinalanästhesie mit Ropivacain liegen Ergebnisse vor [71].

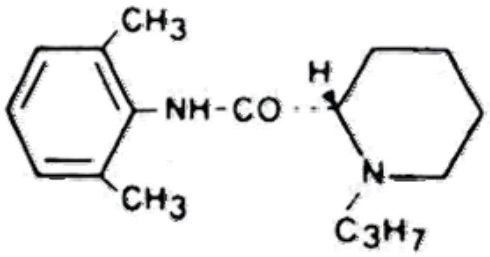

Abbildung 11. Strukturformel des Ropivacain

1.5. Opioide in der Geburtshilfe

Der Kombination von Lokalanästhetika und Opiaten liegt bei der epiduralen Anästhesie in der Geburtshilfe ein synergistischer Wirkmechanismus zugrunde [66]. Die daraus resultierende niedrigere Konzentration des applizierten Lokalanästhetikums ist speziell für die vaginale Geburt von Bedeutung. Gegenwärtig werden zur epiduralen Applikation Morphin und fettlöslichere Substanzen wie Fentanyl und Sufentanil eingesetzt. Durch den Opiatzusatz lässt sich eine ausgezeichnete Analgesie mit minimaler oder nicht vorhandener motorischer Blockade erreichen. Die werdende Mutter kann die Wehen schmerzlos wahrnehmen, ist jedoch in der Lage, sich frei im Kreißsaal zu bewegen (walking-EDA) und ist nicht bereits in der Eröffnungsphase in der Mobilität eingeschränkt. Bei kontinuierlichen epiduralen Verfahren (CIEA, PCEA) kann eine raschere Anschlagzeit und eine längere Wirkung erzielt werden.

Hohe Konzentrationen von Opiatrezeptoren wurden bereits vor mehr als zwei Jahrzehnten im hinteren Horn des Rückenmarks identifiziert [161]. Intrathekale und epidurale Opiate beeinflussen die Schmerzleitung an prä- und postsynaptischen Opiatrezeptoren im Rückenmark, vor allem im Bereich der Substantia gelatinosa.
Bei epiduraler Gabe müssen Opiate, um an ihren Wirkort zu gelangen, die Dura passieren und durch den Liquor und die oberflächlichen Schichten des Rückenmarks diffundieren. Der transmembranöse Transport der Opiate ist, ähnlich dem von Lokalanästhetika, durch deren physikochemische Eigenschaften bestimmt (Lipidlöslichkeit, Molekulargewicht, pK, Proteinbindung). Vor allem die Lipidlöslichkeit ist ein bestimmender Faktor in der Wahl des zu verwendenden Opiates. Fentanyl (600 x höhere Fettlöslichkeit als Morphin) hat zum Beispiel eine schnellere Anschlagszeit als Morphin und Sufentanil (1700 x höhere Fettlöslichkeit als Morphin)

eine schnellere Anschlagszeit als Fentanyl. Eine höhere Fettlöslichkeit geht jedoch in der Regel mit einer kürzeren Wirkdauer einher. Demgegenüber nimmt die Gefahr einer zentral ausgelösten, sekundären Atemdepression ab, da hydrophile Substanzen wie das Morphin länger im Liquor verweilen und dadurch eine größere Distanz innerhalb des Cavum subarachnoidale zurücklegen können, bevor sie ins Rückenmark diffundieren.

1.5.1. Sufentanil (Sufenta®)

Sufentanil (Abbildung 12.) ist ein schon 1974 vorgestellter Fentanylabkömmling mit ca. 10 x höherer Potenz und ausgeprägter Lipophilie. Wegen der hohen Plasmaeiweißbindung ist Sufentanil in relativ kleiner freier Fraktion im Plasma vorhanden, welches gegenüber Fentanyl ein kleineres Verteilungsvolumen bedingt. Die hohe Eiweißbindung erfordert eine interindividuell besonders sorgfältige Titration. Dank einer hohen hepatischen Extraktionsrate ist die Halbwertszeit vor allem bei repetierter oder kontinuierlicher Gabe gegenüber Fentanyl kürzer. Die kontextsensitive Halbwertszeit steigt erst nach 5 stündiger Infusion steil an. Sufentanil hat den höchsten therapeutischen Index aller klinisch eingesetzter Opioide. Es bietet in Bezug auf perioperative hämodynamische Nebenwirkungen eine gleiche bis höhere kardiovaskuläre Stabilität, einen verbesserten analgetischen Effekt, sowie optimale Aufwachbedingungen [4].
Die Halbwertszeit beträgt nur ca. 1-6 min und ist (mit Ausnahme derjenigen von Remifentanil) die kürzeste aller perioperativ verwendbaren potenten Opioide [79]. Der hepatische Biotransformationsmechanismus ist einfach und sollte auch bei eingeschränkter Leberfunktion erhalten sein; die hepatische Elimination hängt dagegen von der hepatischen Extraktionsrate ab, die ihrerseits von der hepatischen Perfusion bestimmt wird. Sufentanil unterliegt wie Alfentanil einer extrahepatischen Clearance. Ein signifikanter pulmonaler Pass-Effekt ist nachgewiesen worden und hat in einigen Messungen bei kontinuierlicher i.v.- Gabe bis zu fast 50 % der Dosis betragen [9]. Wegen des lipophilen Charakters (tubuläre Reabsorption) wird renal unter 1 % der Muttersubstanz ausgeschieden. Eine renale Insuffizienz sollte theoretisch keine relevante Plasmakonzentrationserhöhung der Muttersubstanz zur Folge haben, jedoch möglicherweise einen Anstieg von aktiven nierenpflichtigen Metaboliten wie Desmethylsufentanil induzieren. Andere Autoren erwarten bei systemischen

Funktionseinschränkungen von Leber und Niere verlängerte Eliminationszeiten [129].

Sufentanil ist auch in der geburtshilflichen Anästhesie gebräuchlich. Sein Einsatz zur Wehenanalgesie ist für die epidurale Bolusgabe, die epidurale Infusion und die patientenkontrollierte-epidurale-Analgesie gut dokumentiert. Sufentanil wird bei periduraler Applikation mit Bupivacain oder Ropivacain kombiniert. Es kann als Zusatz zu einem epiduralen Bolus (10 bis 20 µg in 10 ml Lösung) [159] oder als Zusatz zur kontinuierlichen epiduralen Infusion verabreicht werden. Durch den synergistischen Effekt des Opioids mit dem Lokalanästhetikum [96] kann die Lokalanästhetikum – Konzentration gesenkt werden, ohne die Analgesiequalität zu beeinträchtigen [113]. Der Zusatz von Sufentanil bei der epiduralen, geburtshilflichen Anästhesie verbessert die Qualität und Dauer der Analgesie deutlich, ohne zu einer Depression des Neugeborenen zu führen. Dabei führt die zusätzliche Sufentanilgabe gleichzeitig zu einer Reduzierung des Lokalanästhetikaverbrauchs, vermindert die motorische Blockade und senkt die Inzidenz instrumenteller vaginaler Entbindungen [158].

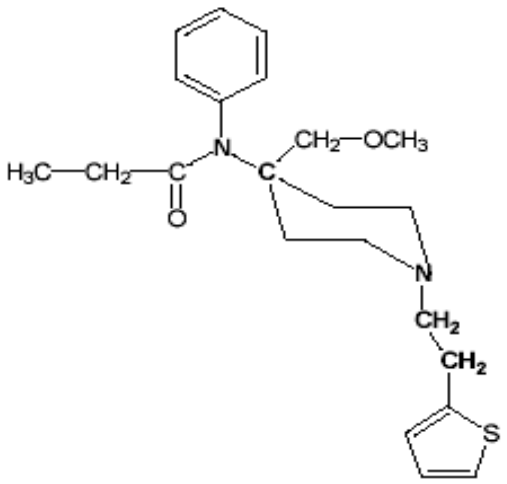

Abbildung 12. Strukturformel des Sufentanil

1.6. Ziele der Studie

Es existieren mehrere Studien, die die Sicherheit und Effizienz der Patienten – kontrollierten epiduralen Analgesie (PCEA) in der Geburtshilfe nachweisen [30, 31]. Für Sufentanil ist eine Verringerung des Lokalanästhetika – Verbrauches, eine verminderte motorische Blockade und eine verringerte Inzidenz instrumenteller vaginaler Entbindungen bekannt [158]. Das Spektrum der Nebenwirkungen der verschiedenen Lokalanästhetika ist weitgehend erforscht. So ist beispielsweise bei hohen Dosisbereichen eine größere Kardiotoxizität des Bupivacains im Vergleich zum Ropivacain erwiesen [51]. Sowohl die Anwendung von Bupivacain, als auch die von Ropivacain, ist in der geburtshilflichen Analgesie etabliert. Über die analgetische Potenz der Substanzen in niedrigen Dosisbereichen, wie sie für die geburtshilfliche PDA gebräuchlich sind, gibt es jedoch uneinheitliche Studienergebnisse [110, 114].

Ziel unserer Untersuchungen war es in einer prospektiven, kontrollierten Studie zu evaluieren, ob Unterschiede in der analgetischen Potenz des Bupivacains und des Ropivacains in Kombination mit dem neuroaxial wirksamen Opioid Sufentanil unter den Bedingungen der geburtshilflichen PCEA nachweisbar sind. Auch sollten etwaige Unterschiede im Bereich der Hämodynamik der Mutter und des Fetus, der Nebenwirkungen der Substanzen und der Auswirkungen auf die Inzidenz instrumenteller vaginaler Entbindungen untersucht werden.

Die Lokalanästhestika Bupivacain und Ropivacain werden konkurrierend zur epiduralen Schmerztherapie bei vaginalen Entbindungen eingesetzt. Da Ropivacain den Bupivacainpreis um mehr als 100% überschreitet, war es weiteres Ziel dieser Untersuchung, nach Wirkungsunterschieden zu suchen, die die Verwendung von Ropivacain rechtfertigen könnten.

Methoden

2.1. Studiengruppen

Nach Prüfung durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum wurde die vorliegende Untersuchung im Sinne einer prospektiv-randomisierten Anwendungsbeobachtung zweier in der Klinik etablierter peripartaler Analgesiemethoden am Evangelischen Krankenhaus Oberhausen durchgeführt. Da Mittelwerte und Standardabweichung aus etwaigen Voruntersuchungen zur Fallzahlberechnung nicht vorlagen, gingen wir davon aus, dass die Untersuchung von 40 Patienten pro Gruppe ausreichend sein würde, um klinisch relevante Aussagen machen zu können. Da wir von einem Patientenausfall von 15% ausgingen, schlossen wir pro Gruppe 48 ASA I oder II Patienten mit spontaner Wehentätigkeit in die Untersuchung ein. Ausschlusskriterien beinhalteten Lageanomalien des Kindes, fetale Tachykardien, Komplikationen unter dem Geburtsverlauf, Mehrlingsschwangerschaften, Verwendung sonstiger schmerztherapeutischer Methoden, sowie Schnittentbindungen.
Die Randomisierung der 96 Frauen erfolgte mit zuvor angefertigten Briefumschlägen in eine Gruppe bei der 0.125%iges Bupivacain mit Sufentanil (Gruppe A), sowie eine Gruppe bei der eine Mischung aus Ropivacain 0,125% und Sufentanil (Gruppe B) appliziert wurde.
Neben den Daten zur Person (Alter, Gewicht und Größe) wurde die geburtsspezifische Ausgangssituation (Parität, Schwangerschaftswoche, Muttermundsweite und Wehentätigkeit) dokumentiert.

2.2. Durchführung

Nach intravenöser Gabe von 1000 ml einer Ringerlösung und Stichkanalanästhesie unter Verwendung von 3 ml Mepivacain, erfolgte die epidurale Punktion in Höhe von L_2/L_3 in sitzender Position. Nach Identifizierung des Epiduralraumes mit einer 18G Tuohy-Nadel mittels der Widerstandsverlusttechnik, wurde ein Perifix-Soft-Katheter (Braun Melsungen AG) eingeführt. Als Testdosis zum Ausschluß einer subduralen Lage

des Periduralkatheters dienten 3 ml Xylocain 2%.
Als initiale Wirkdosis lagen für jede Studienpatientin jeweils 2 kodierte Spritzen mit den Wirksubstanzen bereit. In Gruppe A wurden initial 10 ml Bupivacain 0.125%, in Gruppe B 10 ml Ropivacain 0.125%, jeweils mit 10 µg Sufentanil versetzt epidural injiziert. Während der Applikation und der folgenden 10 Minuten wurden die Patientinnen in Rückenlage mit leichter Linksneigung positioniert. Im weiteren Geburtsverlauf war es den Patientinnen erlaubt, diese Position aufrechtzuerhalten oder auf der Seite zu liegen.

Nach Eintreten eines ausreichenden analgetischen Effektes (VAS < 3 cm), konnektierten wir den Katheter mit der PCEA-Pumpe. Patientinnen, bei denen nach der Injektion von 10 ml keine ausreichende Analgesie zu erzielen war, erhielten höher konzentriertes Bupivacain und ihre Daten wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Tabelle 1.).
Die Gruppe A erhielt 1.25 mg/ml Bupivacain mit 0.5µg/ml Sufentanil, die Gruppe B 1.25 mg/ml Ropivacain mit 0.5 µg/ml Sufentanil. Die Programmierung der Dosisbereiche der PCA-Perfusorpumpe war bei beiden Gruppen identisch. Als Bolus wurde ein Injektionsvolumen von 6 ml, welches 7.5 mg der Wirksubstanz entspricht, appliziert. Wir stellten eine Sperrzeit von 11 Minuten ein. Die Dosis wurde über eine Zeitdauer von 4 Minuten injiziert. Das Dosislimit betrug 31.2 mg in 2 Stunden. Die Applikation war abhängig von den an der PCEA-Pumpe eingestellten Dosierungsmodi und vom Schmerzmittelbedarf der Patientin. Eine Basalrate im Sinne einer CIEA war nicht vorgesehen. Die Pumpe verfügte über einen Ereignisspeicher. Die Auswertung dieser Daten ermöglichte die Bestimmung der Dauer der Analgesie (Zeit zwischen 2 epiduralen Injektionen), der abgefragten Dosismenge und der mittleren Applikationsintervalle unter PCEA.

2.3. Messmethoden

Zur Beurteilung des maternalen und fetalen Kreislaufverhaltens unter PDA, ermittelten wir vor und nach Applikation der Wirkdosis die Herzfrequenz, den Blutdruck und die Baseline der fetalen Herzfrequenz.
Das Auftreten einer Hypotension wurde definiert als ein systolischer Blutdruck unter

100 mm Hg oder einem Abfall von mehr als 30% im Vergleich zum Ausgangsblutdruck und sofort mit der intravenösen Injektion von Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor ®) und der Zusatzinfusion von 500 ml HAES behandelt. Nach der Injektion der Wirkdosis erfolgte die Messung des Blutdruckes und der Herzfrequenz in einem Messintervall von jeweils 5 Minuten über einen Zeitraum von insgesamt 20 Minuten. Die fetale Herzfrequenz wurde mittels eines Kardiotokographen kontinuierlich gemessen, die Baseline der fetalen Herzfrequenz jeweils vor Injektion der Wirkdosis und 20 Minuten danach abgelesen und vermerkt.

Der Beginn der Analgesie (Zeitpunkt zwischen der Injektion und dem Eintreten der Schmerzfreiheit) wurde aufgezeichnet. Dazu baten wir die Patientinnen den Zeitpunkt des Einsetzens der Analgesie sofort anzugeben. Nach vollständiger Injektion der Wirkdosis wurde, unter Berücksichtigung der am Tokographen ablesbaren Wehentätigkeit, die Anschlagzeit bestimmt, nach der ein zufriedenstellender analgetischer Effekt (VAS < 3 cm) auftrat.
Anhand einer VAS Skala baten wir die Patientinnen vor Anlage der PDA und nach Einsetzen des analgetischen Effektes der epiduralen Injektion, ihr Schmerzniveau zu beurteilen. Zusätzlich erfragten wir 10 Minuten nach Injektion der Wirkdosis das Patientenurteil hinsichtlich des analgetischen Effekts. Die Gebärenden wurden aufgefordert, die Analgesiequalität nach dem Schema: 0 = keine Schmerzreduktion, 1 = geringfügige Schmerzreduktion, Effekt jedoch nicht ausreichend, 2 = Schmerzreduktion inkomplett aber zufriedenstellend, 3 = komplette Schmerzreduktion, zu beurteilen.
Um eine direkte, patientengestützte Aussage über die Schmerzintensität während der PCEA zu ermöglichen, händigten wir den Kreißenden einen speziellen VAS-Erhebungsbogen aus, auf dem jeweils vor dem Auslösen der ersten 5 PCEA-Boli und 15 Minuten nach dem Auslösen die entsprechende VAS angekreuzt wurde.

Das Ausmaß der motorischen Blockade wurde anhand eines modifizierten Bromage-Scores 20 Minuten nach Injektion der Wirkdosis erhoben (1 = komplette motorische Blockade, 2 = nahezu komplette Blockade, 3 = partielle motorische Blockade, Patient kann das Knie bewegen, 4 = Hüftflexion schwach möglich, Patient ist in der Lage, das gestreckte Bein zu heben aber nicht, es in dieser Position zu halten, 5 = Hüftbeugung komplett möglich, Patient kann gestrecktes Bein 10 Sekunden oder länger

in dieser Position halten, 6 = keine motorische Blockade festzustellen, Kniebeugung bei gestrecktem Bein möglich).

Im Rahmen einer postpartalen Visite befragten wir die Frauen bezüglich folgender Nebenwirkungen während des gesamten Geburtsverlaufes: Juckreiz, Nausea, Erbrechen und Orthostase. Zusätzlich wurde die Art der Entbindung (Forceps- oder Vakuumextraktion, Episiotomie und Sectio) notiert. Die Zufriedenheit mit dem Verfahren bewerteten die Patientinnen anhand einer 4-Punkte-Skala: 0 = schlecht, 1 = mäßig, 2 = gut, 3 = sehr gut.

2.4. Auswertung

Zum Vergleich der Zielgrößen Anschlagzeit, Schmerzintensität, Dauer des analgetischen Effekts, Herzfrequenz und Blutdruck verwendeten wir den Student-t-Test für unverbundene Stichproben. Motorische Blockade und Patientenzufriedenheit wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für Vergleiche von Inzidenzen, wie Therapieversager, Häufigkeit von Juckreiz und Nausea setzten wir den Chi-Quadrat-Test ein. Ein $P < 0.05$ wurde als statistisch signifikant erachtet. Alle Daten sind als Mittelwert ± Standarddeviation (SD) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Von insgesamt 96 Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden, konnten die Daten von 20 (19%) Patientinnen nicht analysiert werden. Bei 4 (4%) von diesen 20 Patientinnen stellte sich kein analgetischer Effekt ein. Bei 5 (5%) begann die Geburt vor Applikation eines zusätzlichen PCEA-Bolus. Bei 11 (11%) Patientinnen, jeweils 4 (2%) Patientinnen der Bupivacain- und 7 (4%) der Ropivacain-Gruppe, musste eine Sectio vorgenommen werden (siehe Tabelle 1.).

Die Daten der restlichen 76 Patientinnen wurden analysiert. Bei keiner der Patientinnen ergaben sich Komplikationen oder technische Probleme bei der Anlage des Epiduralkatheters. Keine der Patientinnen benötigte zusätzliche Analgetika, was ein Ausschlusskriterium gewesen wäre. Die Patientinnen der Ropivacain-Gruppe (n=39) und der Bupivacain-Gruppe (n=37) zeigten keine Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Größe, des momentanen Gewichtes, der Schwangerschaftswoche, der Muttermundsweite, der Wehentätigkeit, der Parität und des VAS-Schmerz-Scores bei Eintritt in die Studie (Tabelle 2.).

Tabelle 1. Grund des Ausschlusses aus der Studie

	Gruppe A (B., n=46)	**Gruppe B (R., n=50)**	**P**
Keine Analgesie (n/%)	3(1)	1(1)	0.4
Kein PCEA Bolus (n/%)	2(1)	3(2)	1.0
Sectio (n/%)	4(2)	7(4)	0.5

Tabelle 2. Studienpopulation der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe (R., n=39)**	**P**
Alter [Jahre]	29.6±5.2	29.1±5.4	0.6
Größe [cm]	164.9±7.9	167.0±6.4	0.2
Gewicht [kg]	86.9±13.0	87.9±13.8	0.8
Schwangerschaftswoche [Woche]	40.0±1.4	39.8±1.7	0.6
Muttermundsweite [cm]	4.9±1.8	4.4±1.0	0.2
Wehentätigkeit [min]	3.5±1.2	4.0±1.4	0.1
Parität			0.9
Nullipara (n/%)	28 (76)	30 (77)	
Multipara (n/%)	9 (24)	9 (23)	
VAS-Schmerz-Score [cm]	8.8±1.4	8.6±1.2	0.5

3.2. Hämodynamische Reaktionen der Patientinnen nach Bolusgabe

Die Herzfrequenz (93.3±13.1 vs. 92.7±12.8 Schläge/Min., p=0.8) und der mittlere arterielle Blutdruck (96.4±10.5 vs. 95.8±9.2 mmHg, p=0.6) vor Bolusgabe unterschieden sich in der Ropivacain-Gruppe und der Bupivacain-Gruppe (Tabelle 2.) nicht. In beiden Gruppen zeigte sich jedoch bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz. In der Ropivacain-Gruppe war eine Abnahme der Herzfrequenz 15 Minuten nach Bolusgabe ($p<0.01$) und des mittleren arteriellen Blutdrucks nach 15 und 20 Minuten ($p<0.01$) bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert (Tabelle 3., Abbildung 13. und 14.) zu verzeichnen. In der Bupivacain-Gruppe zeigte sich neben einer ebenfalls signifikanten Abnahme der Herzfrequenz 15 und 20 Minuten nach Bolusgabe ($p<0.001$ bis $p<0.0001$) auch ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks nach 5, 10, 15 und 20 Minuten ($p<0.01$ bis $p<0.0001$) bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert (Tabelle 3., Abbildung 13. und 14.). Zwischen den beiden Gruppen war der Unterschied in der Abnahme der Herzfrequenz nicht signifikant. In der Bupivacain-Gruppe zeigte sich jedoch eine signifikant stärkere Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei jeder Messungen nach Bolusgabe im Vergleich zur Ropivacain-Gruppe ($p<0.05$ bis $p<0.001$). In drei Fällen (Bupivacain-Gruppe 2, Naropin-Gruppe 1 Patientin) war eine medikamentöse Intervention zur Blutdrucksteigerung nach initialer Bolusgabe erforderlich.

Tabelle 3. Änderungen der hämodynamischen Parameter nach Bolusgabe in der Ropivacain- Gruppe und Bupivacain-Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Vor Bolusgabe			
Herzfrequenz [Schläge/Min.]	92.7±12.8	93.3±13.1	0.8
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	95.8±9.2	96.4±10.5	0.7
Nach Bolusgabe			
5 Minuten			
Herzfrequenz [Schläge/Min.]	90.2±13.7	90.3±9.9	1.0
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	87.3±9.0‡	93.1±8.4	**<0.01**
10 Minuten			
Herzfrequenz [Schläge/Min.]	90.5±12.4	89.8±12.8	0.8
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	86.2±8.6‡	92.3±11.5	**<0.01**
15 Minuten			
Herzfrequenz [Schläge/Min.]	84.9±10.7ϕ	86.8±11.2‡	0.5
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	84.1±11.0ϕ	89.5±10.4‡	**<0.05**
20 Minuten			
Herzfrequenz [Schläge/Min.]	86.2±15.7†	89.4±11.2	0.3
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	80.9±9.8ψ	89.5±11.4‡	**<0.001**

p-Werte ermittelt durch ttest Herzfrequenz bzw. mittlerer arterieller Druck versus zum Zeitpunkt vor Bolusgabe (†= p<0.05, ‡= p<0.01, ϕ= p<0.001, ψ= p<0.0001)

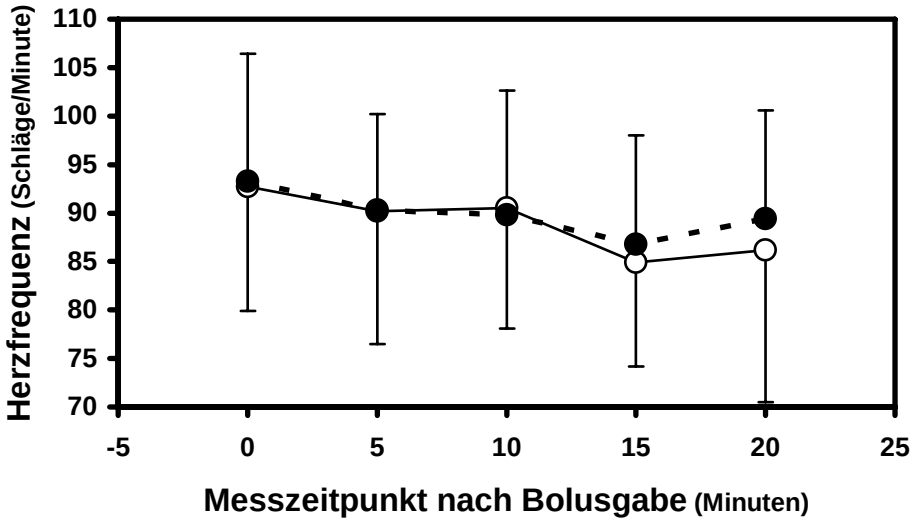

Abbildung 13. Verhalten der Herzfrequenz nach Bolusgabe in den beiden Gruppen. Schwarze Punkte stehen für die Ropivacain-Gruppe, weiße Punkte stehen für die Bupivacain-Gruppe

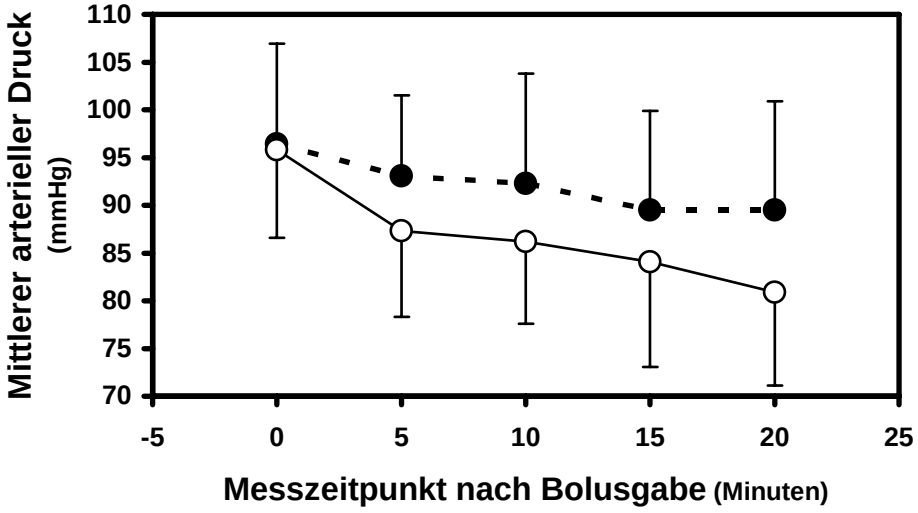

Abbildung 14. Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Bolusgabe in den beiden Gruppen. Schwarze Punkte stehen für die Ropivacain-Gruppe, weiße Punkte stehen für die Bupivacain-Gruppe

3.3 Auswirkung der Bolusgabe auf die fetale Herzfrequenz

Die fetale Herzfrequenz unterschied sich vor Bolusgabe zwischen der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe nicht signifikant (p=0.1, Tabelle 4.). 20 Minuten nach der Bolusgabe ergab sich ein Abfall der fetalen Herzfrequenz von 135.0±8.2 auf 133.2±7.3 Schläge/min. in der Ropivacain-Gruppe und von 138.5±9.7 auf 133.0±9.0 Schläge/min. in der Bupivacain-Gruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war hierbei nicht signifikant. Die fetale Herzfrequenz war innerhalb der Bupivacain-Gruppe nach 20 Minuten signifikant niedriger als vor Bolusgabe (p<0.0001).

Tabelle 4. Änderung der fetalen Herzfrequenz 20 Minuten vor und 20 Minuten nach Bolusgabe in der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Fetale Herzfrequenz [Schläge/Min.]			
20 Minuten vor Bolusgabe	138.5±9.7	135.0±8.2	0.1
20 Minuten nach Bolusgabe	133.0±9.0ψ	133.2±7.3	0.9

p-Werte ermittelt durch ttest, fetale Herzfrequenz 20 Minuten vor Bolusgabe versus 20 Minuten nach Bolusgabe (ψ= p<0.0001)

3.4. Auswirkung der Bolusgabe auf Schmerzempfinden und Motorik

Vor Bolusgabe ergab sich weder im VAS-Schmerz-Score (8.6±1.2 vs. 8.8±1.4, p=0.5), noch in der Anschlagzeit (356.2±112.0 vs. 380.7±101.7 Sek., p=0.4) ein signifikanter Unterschied zwischen der Ropivacain-Gruppe und der Bupivacain-Gruppe. Der analgetische Effekt (Analgesie-Score) nach Bolusgabe zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (2.7±0.5 vs. 2.8±0.4. p=0.4).
Auch die Auswirkung der Bolusgabe auf die Motorik (Bromage-Score) unterschied sich zwischen Ropivacain- und Bupivacain-Gruppe nicht (5.6±0.5 vs. 5.7±0.6, p=0.1). Die Daten sind in Tabelle 5. zusammengefasst.

Tabelle 5. Auswirkung der Bolusgabe auf Schmerzempfinden und Motorik in der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Vor Bolusgabe			
VAS-Schmerz-Score [cm]	8.8±1.4	8.6±1.2	0.5
Nach Bolusgabe			
Anschlagzeit [sek]	380.7±101.7	356.2±112.0	0.4
Analgesie-Score	2.8±0.4	2.7±0.5	0.4
Bromage-Score	5.7±0.6	5.6±0.5	0.1

3.5. Schmerzverlauf und Zufriedenheit nach Wirkdosis und PCEA

Der VAS-Score vor PCEA-Bolusgabe und nach PCEA-Bolusgabe in den beiden Gruppen wird in der Tabelle 6. veranschaulicht. Der Zeitabstand zwischen dem initialen Bolus und dem ersten Abruf des PCEA-Bolus ergab zwischen der Ropivacain-Gruppe und der Bubivacain-Gruppe keinen signifikanten Unterschied (56.9±33.9 Minuten vs. 68.5±36.2 Minuten, p=0.16). Ebenfalls zeigte sich im VAS-Score vor der ersten PCEA-Bolusgabe kein signifikanter Unterschied (4.6±1.6 vs. 3.9±2.4, p=0.33). Im Mittel zeigte sich in der Ropivacain-Gruppe ein signifikant höherer VAS-Score vor (5.2±1.2 vs. 4.2±1.4, $p<0.05$), sowie nach PCEA-Bolusgabe (3.5±1.3 vs. 1.9±0.8, $p<0.0001$). Die Abbildung 15. veranschaulicht die Unterschiede im VAS-Score vor und nach PCEA-Bolusgabe zwischen den beiden Gruppen. Die Abbildungen 16. und 17. fassen den Verlauf des VAS-Score vor und nach PCEA-Bolusgabe zusammen. Abschließend konnte in der Ropivacain-Gruppe eine signifikant niedrigere Zufriedenheit im Vergleich mit der Bupivacain-Gruppe ermittelt werden ($p<0.001$, siehe Abbildung 19.). Der mittlere Zeitabstand zwischen den PCEA-Bolusgaben war in der Ropivacain-Gruppe geringer (46.4±14.5 vs. 57.4±31.6, p=0.06). Der mittlere Dosisbedarf ergab keinen Unterschied (27.9±8.2 vs. 27.4±8.0, p=0.78, siehe Abbildung 18.).

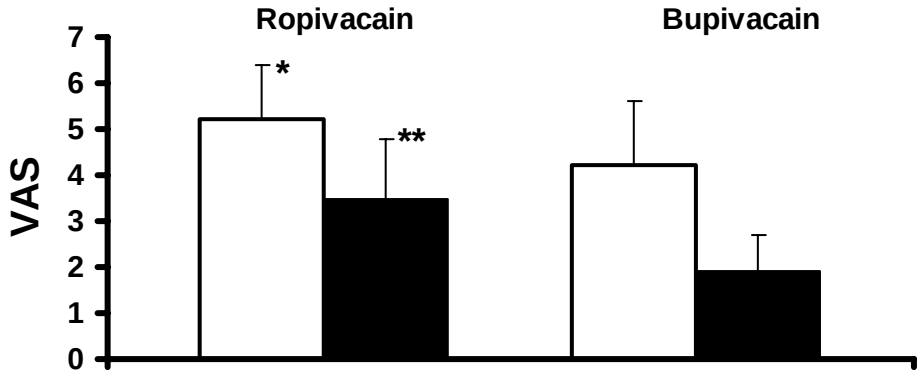

Abbildung 15. Unterschied des VAS-Score vor Bolus (weißer Balken) und VAS-Score nach Bolus (schwarzer Balken) für Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe. Signifikanter Unterschied zwischen VAS vor Bolus (*$p<0.05$) und nach Bolus (**$p<0.001$) zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 6. VAS-Score vor und nach PCEA-Bolusgaben, Dosisbedarf und Zufriedenheit der Studiengruppen

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Zeitabstand 1.Bolus [min]	68.5±36.2	56.9±33.9	0.16
VAS (Bolus 1-5)			
1.Bolus [n]	37	39	
Prä [cm]	3.9±2.4	4.6±1.6	0.33
Post [cm]	1.7±1.3	2.4±1.8	0.11
2.Bolus [n]	36	39	
Prä [cm]	4.2±1.6	4.9±1.5	0.18
Post [cm]	1.7±0.9	3.4±1.7	**<0.001**
3.Bolus [n]	33	32	
Prä [cm]	4.1±1.5	5.3±1.6	0.06
Post [cm]	1.9±1.1	3.9±1.9	**<0.01**
4.Bolus [n]	19	23	
Prä [cm]	4.3±1.8	5.2±1.6	0.25
Post [cm]	2.2±1.3	3.7±2.4	0.09
5.Bolus [n]	10	12	
Prä [cm]	4.6±2.2	6.0±2.2	0.36
Post [cm]	2.8±1.7	4.0±2.1	0.34
Zeitabstände zwischen Boli [min]	57.4±31.6	46.4±14.5	0.06
Mittelwert Dosisbedarf [mg]	27.4±8.0	27.9±8.2	0.78
Mittelwert VAS vor Bolus [cm]	4.2±1.4	5.2±1.2	**<0.05**
Mittelwert VAS nach Bolus [cm]	1.9±0.8	3.5±1.3	**<0.0001**
Zufriedenheit	2.6±0.5	2.1±0.6	**<0.001**

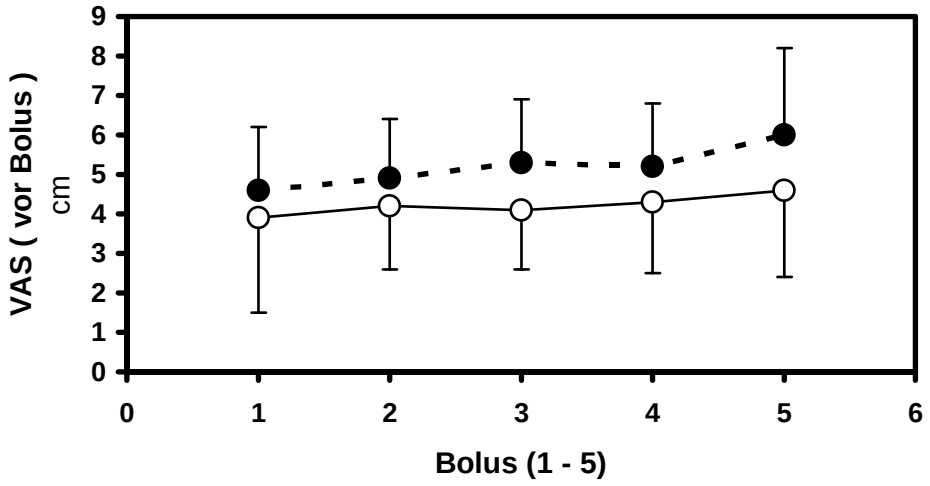

Abbildung 16. VAS-Score vor Bolus (1-5) in der Ropivacain-Gruppe (schwarze Punkte) und in der Bupivacain-Gruppe

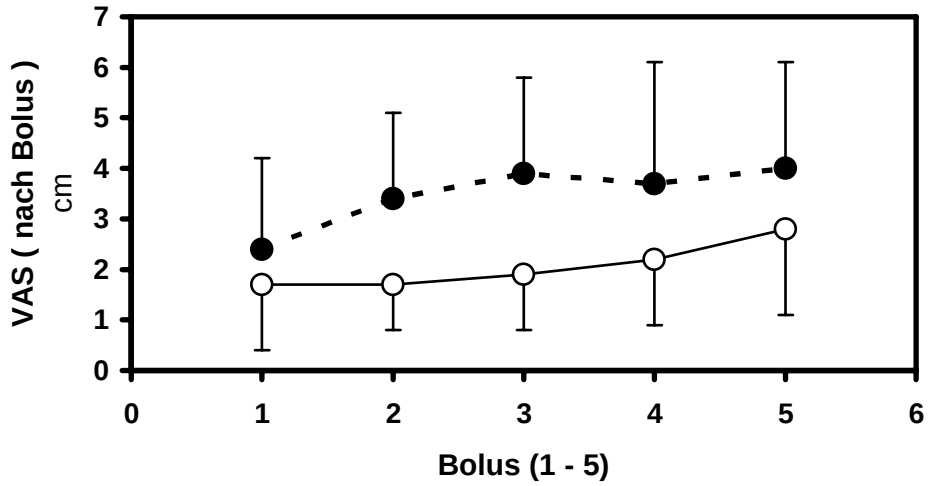

Abbildung 17. VAS-Score nach Bolus (1-5) in der Ropivacain-Gruppe (schwarze Punkte) und in der Bupivacain-Gruppe

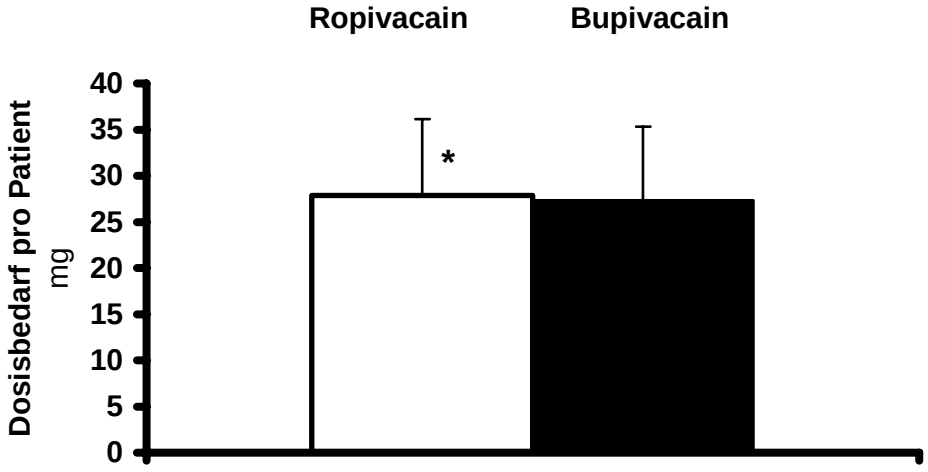

Abbildung 18. Kein Unterschied (*p=0.78) im mittleren Dosisbedarf (mg) der Patientinnen im Rahmen der PCEA unter der Geburt

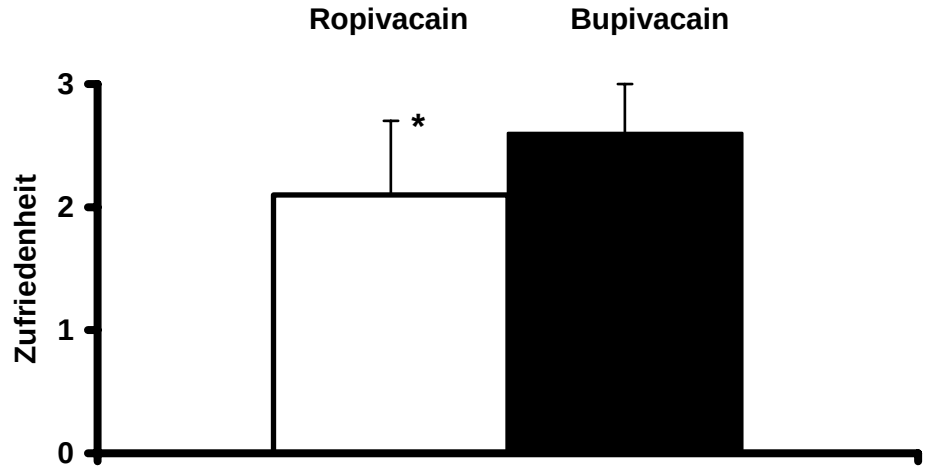

Abbildung 19. Signifikanter Unterschied (*p<0.001) der Zufriedenheit zwischen der Ropivacain-Gruppe und der Bupivacain-Gruppe

3.6. Nebenwirkungen und Besonderheiten im Geburtsverlauf

Die Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe waren nicht signifikant (p=0.5-0.7). Die Tabelle 7. veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen. Insgesamt war der Pruritus in beiden Gruppen mit 41% bzw. 49% die häufigste Nebenwirkung. Die Nebenwirkungen Nausea, Erbrechen und orthostatische Dysregulation stellten sich mit einer Häufigkeit von 8% bis 23 % ein. Besonderheiten im Geburtsverlauf (Häufigkeit von Forceps-Entbindung, Saugglocken-Entbindung und Episitomie) unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (p=0.1-0.7, siehe Tabelle 8.).

Tabelle 7. Nebenwirkungen in der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Pruritus (n/%)	18(49)	16(41)	0.7
Nausea (n/%)	6(16)	9(23)	0.6
Erbrechen (n/%)	3(8)	6(15)	0.5
Orthostase (n/%)	6(16)	4(10)	0.5

Tabelle 8. Geburtsverlauf und Besonderheiten in der Ropivacain-Gruppe und Bupivacain- Gruppe

	Gruppe A (B., n=37)	**Gruppe B (R., n=39)**	**P**
Forceps (n/%)	0(0)	3(8)	0.2
Saugglocke (n/%)	2(5)	2(5)	0.7
Episiotomie (n/%)	26(70)	20(51)	0.1

4. Diskussion

4.1. Hämodynamik

4.1.1 Direkte hämodynamische Wirkungen der Lokalanästhetika

Ein Abfall der maternalen Herzfrequenz nach Injektion der Wirkdosis bei epiduraler, geburtshilflicher Periduralanästhesie konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden [68, 114]. Auch in der vorliegenden Studie kam es zu einer Abnahme der Herzfrequenz nach Injektion der ersten Bolusdosis (siehe Tabelle 3. und Abbildung 13.).

Im Tierversuch wurde ein negativ inotroper und chronotroper Effekt, sowohl für Ropivacain, als auch für Bupivacain gefunden [26, 50, 163]. Dieser beruht auf der Blockade von Natriumkanälen in der Herzmuskelzelle [17]. In Studien an freiwilligen Probanden wurde der direkt kardiotoxische Effekt der Lokalanästhetika bestätigt [132]. Bupivacain kann durch seine hohe Lipidlöslichkeit rasch hohe Konzentrationen im Zentralnervensystem und Myokard aufbauen, welche sich dann als Hypotension, Bradykardie und ventrikulärer Arrhythmie manifestieren [102]. Nach tierexperimentellen Arbeiten ist Ropivacain ca. 33% weniger toxisch als Bupivacain [40].

Iida et al. [56] konnten im Tierversuch eine direkt vasokonstriktorische Wirkung des Ropivacains an Piagefäßen des Rückenmarkes nachweisen, während für Bupivacain eine Vasodilatation beschrieben wird. Im Falle einer systemischen Gabe konnte jedoch bei beiden Lokalanästhetika ein Abfall des mittleren arteriellen Druckes beobachtet werden, wobei geringere Wirkspiegel des Bupivacains zur Ausprägung der Symptomatik erforderlich waren [132].

Schurg et al. [130] untersuchten die maternen und fetalen Plasma Konzentrationen unter geburtshilflicher Periduralanästhesie. Unter Verwendung von initial 12 ml Bupivacain

0.25% wurden maternale und fetale Plasmakonzentrationen gemessen, die weit unterhalb der Blutspiegel lagen, ab der systemisch- toxische Reaktionen möglich sind.

Bei den von uns verwendeten Dosierungen, ist bei beiden Substanzen keine toxische Beeinflussung der Herz – Kreislauffunktion zu erwarten. Aufgrund der äußerst niedrigen Plasmaspiegel, ist eine *direkt kardiodepressive Wirkung* der Lokalanästhetika ebenso auszuschließen, wie eine *direkte Wirkung der Substanzen am Gefäßsystem*.

4.1.2 Sympathikolyse

Die *Sympathikolyse* erzeugt durch Dominanz der vagalen Einflüsse eine bradykardisierende Wirkung auf den Plexus Cardiacus [83].
Bradykardie als vasovagale Reaktion kann grundsätzlich bei allen neuroaxialen Anästhesien auftreten, mitunter auch mit schwerer Kreislaufdepression oder Asystolie einhergehen. Diese Nebenwirkungen treten folglich auch während einer Epiduralanästhesie auf. Prädisponierende Faktoren sind vorbestehende Herzfrequenzen von unter 60 Schlägen pro Minute, ein Lebensalter von unter 37 Jahren, männliches Geschlecht, Elektiveingriffe, Therapie mit Beta-Blockern und Fortdauer des Verfahrens über einen längeren Zeitraum. Bradykardien sind in 10.2% der Fälle zu erwarten, allerdings nur in 0.7% mit schwerer Ausprägung [83].
Auch im Rahmen der vorliegenden Studie können solche verfahrensbedingten Nebenwirkungen nicht völlig vermieden werden. Es finden sich jedoch keine durch die Sympathikolyse hervorgerufenen, signifikanten Unterschiede im Abfall der Herzfrequenz zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 3.).

Sympathikolyse ist auch für die in der Untersuchung auftretende Abnahme des Blutdruckes nach Injektion der ersten Bolusdosis (siehe Tabelle 3. und Abbildung 14.) von entscheidender Bedeutung.

Die mit einer lumbalen Periduralanästhesie einhergehende *Blockade präganglionärer, sympathischer Gefäßnervenfasern* führt zu einer Dilatation der Arterien, Arteriolen, Venen und Venolen. Die Blockade führt neben einem mehr oder minder ausgeprägtem Blutdruckabfall und venösem Pooling mit Abnahme des venösen Rückstroms, auch zu

relativer Hypovolämie [78]. Ein Preload mit kristalloider Infusion und früher Einsatz vasoaktiver Substanzen wird deshalb allgemein empfohlen [41]. Bereits in den siebziger Jahren konnten Collins et al. [28] einen negativen Einfluß der Hypotension nach lumbaler, geburtshilflicher Periduralanästhesie auf die fetale Herzfrequenz nachweisen. Diese Abnormitäten im fetalen Kreislauf konnten durch Volumengabe vor Anlage des Katheters deutlich reduziert werden.
Das neuroaxiale Opioid Sufentanil hat nach Erkenntnissen von Riley et al. [118] im Gegensatz zu den in der Studie applizierten Lokalanästhetika keine sympathikolytischen Wirkungen. Allerdings führt die intrathekale Applikation des Sufentanil unter der Geburt zu Blutdruckabfällen, die jedoch auf den einsetzenden *analgetischen* Effekt zurückzuführen sind.

Auch in der vorliegenden Studie kam es trotz eines Preload mit 1000 ml isotoner Ringerlösung zu einem moderaten Blutdruckabfall in beiden Gruppen. Die signifikante Abnahme des mittleren arteriellen Blutdrucks in beiden Studiengruppen nach Injektion der Bolusdosis bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert ist als ein Summationseffekt der einsetzenden *Sympathicolyse* und der *zunehmenden Analgesie* anzusehen.

In der Bupivacain-Gruppe zeigte sich eine signifikant stärkere Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei jeder Messung innerhalb der ersten 20 Minuten nach Bolusgabe, im Vergleich zur Ropivacain-Gruppe. Wie bereits dargestellt, findet sich kein Unterschied im analgetischen Effekt beider Studiendosierungen bei der initialen Therapie des Wehenschmerzes. Deshalb kann der Einfluß einer möglicherweise besseren Analgesiequalität der Ropivacain-Dosis ausgeschlossen werden. Die Ursache des unterschiedlichen Blutdrucksverlaufes ist demzufolge am ehesten in einer ausgeprägteren Sympathicolyse des Bupivacains begründet.
Diese Schlussfolgerung lässt sich anhand einiger Dosisvergleichsstudien nachvollziehen. In Tierversuchen an Ratten und Hunden konnten Feldman et al. [39] eine niedrigere Potenz des Ropivacain hinsichtlich der motorischen Blockade nachweisen. Der Konzentration des 1%igen Ropivacains entsprach eine 0.75 prozentige Bupivacainlösung. Entsprechende Ergebnisse fanden Hurley et al. [55] nach epiduraler Gabe bei Hunden. Es ergaben sich keine Unterschiede nach intravenöser Gabe von 1 prozentigem Ropivacain und 0.75 prozentigem Bupivacain hinsichtlich der motorischen und sensorischen Blockade. Auch die hämodynamischen Auswirkungen waren in

beiden Gruppen gleich. Polley et al. [114] und Capogna et al. [21] untersuchten die minimalen, analgetisch wirksamen Konzentrationen des Ropivacains und des Bupivacains bei geburtshilflicher Schmerztherapie. Die minimale Lokalanästhetika Konzentration war in der Polley Studie 0.111 % für Ropivacain, 0.067% für Bupivacain. Capogna et al. [21] publizierten demgegenüber minimale Konzentrationen von 0.156% für Ropivacain und 0.093% für Bupivacain. Lacassie et al. [74] fanden die minimale Konzentration zur Auslösung einer motorischen Blockade bei 0.497 prozentigem Ropivacain und 0.326 prozentigem Bupivacain. Wie aus Tabelle 9. ersichtlich ergibt sich bezüglich der geburtshilflichen Epiduralanästhesie eine Ropivacin/Bupivacain-Potenz-Ratio von etwa 0.6**.** Beim Vergleich von 0.75 prozentigem Bupivacain und 1 prozentigem Ropivacain bei epiduraler Anästhesie zu elektiven Eingriffen, ließ sich ebenfalls eine geringer ausgeprägte Senkung des arteriellen Blutdruckes in der Ropivacain Gruppe nachweisen [107].

Von einer stärkeren *Blockade präganglionärer, sympathischer Gefäßnervenfasern* des Bupivacains, wie in den Ergebnissen der Studie dargestellt, ist folglich auszugehen.

4.1.3 Analgetische Wirkungen

Der analgetische Effekt (Analgesie-Score) nach der ersten Bolusgabe zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (2.7±0.5 vs. 2.8±0.4. p=0.4; siehe Tabelle 5.). Es besteht eine direkte Beziehung zwischen dem analgetischen Effekt und den Plasma-Katecholaminkonzentrationen [138]. Reduzierte Ausschüttung endogener Katecholamine führt zu geringerer Stimulation der Rezeptoren an Herzmuskulatur und Gefäßen. Bei gleichem analgetischen Effekt der initialen Bolusdosis des Ropivacains und des Bupivacains, sind demzufolge auch gleiche Auswirkungen auf die Hämodynamik zu erwarten.

Somit erscheint die von uns beobachtete Senkung der Herzfrequenz und des Blutdruckes auch als Resultat der einsetzenden Analgesie. Die *Analgesie* führt zu geringerem Stress, niedrigeren Katecholaminspiegeln und führt damit zu geringerer Stimulation adrenerger Rezeptoren im Vergleich zur Ausgangssituation. Es ergeben sich initial keine Unterschiede zwischen den Gruppen im analgetischen Effekt. Etwaige

Unterschiede im Bereich des hämodynamischen Verhaltens nach der ersten Bolusapplikation, sind demzufolge nicht auf die einsetzende Analgesie zurückzuführen.

4.2 Nebenwirkungen

4.2.1 Orthostatische Dysregulation

Orthostatische Komplikationen traten mit einer Häufigkeit von 10% (4 Patientinnen) in der Ropivacain und 16% (6 Patientinnen) in der Bupivacain Gruppe auf. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0.5 nicht signifikant (Tabelle 7.).

Hinsichtlich der orthostatischen Dysregulation ergibt sich trotz höherer sympathikolytischer Potenz des Bupivacains *kein klinisch relevanter Unterschied* im Vergleich beider Studienpopulationen unter geburtshilflicher PCEA. Dies lässt sich am ehesten auf die in der Studie gewählten niedrigen Konzentrationen der Lokalanästhetika zurückführen, bei der im Allgemeinen kaum Orthostase zu erwarten ist. Bei dem Auftreten entsprechender Komplikationen sollte in erster Linie eine etwaige Disposition (relativer Volumenmangel, Kompression der unteren Hohlvene) der Schwangeren berücksichtigt werden. Bezüglich dieser geburtsspezifischen Faktoren, sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen zu erwarten.

Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen ebenfalls die geburtshilfliche Schmerztherapie mit niedrig dosierten Lokalanästhetikakonzentrationen untersucht wurde [47, 110].

4.2.2 Pruritus

Pruritus trat mit einer Häufigkeit von 41% (16 Patientinnen) in der Ropivacain und 49% (18 Patientinnen) in der Bupivacain Gruppe auf. Der Unterschied war mit einem p-Wert

von 0.7 nicht signifikant. Pruritus war damit die häufigste Nebenwirkung während der Untersuchung (siehe Tabelle 7.).
Es ist bekannt, dass neuroaxial appliziertes Sufentanil Juckreiz auslösen kann [86, 91, 137, 158]. Demgegenüber rufen Lokalanästhetika keinen Juckreiz hervor. Shah et al. [136] konnten im Gegenteil nachweisen, dass durch zusätzliche Applikation von Lokalanästhetika, der durch intrathekale Applikation von Fentanyl induzierte Pruritus reduziert werden konnte. Die Reduktion war nach Addition von Ropivacain geringer ausgeprägt als nach Bupivacaingabe.

Die Ursache des Juckreizes ist nicht vollständig geklärt. Ko et al. [73] konnte in Tierversuchen durch selektive Blockade von Kappa-Rezeptoren eine Reduktion des durch intrathekale Morphinapplikation hervorgerufenen Juckreizes feststellen. Die Ausprägung des Juckreizes korrespondiert mit der μ-Selektivität des Opiates. Sufentanil erzeugt in äquipotenter Dosierung geringeren Juckreiz als Fentanyl [80] oder Morphin [45]. Die Ausprägung der Symptomatik ist dosisabhängig. Hohe Dosen Sufentanil erzeugen bei epiduraler Gabe mehr Pruritus [91].

Die Dosierung von Sufentanil war in beiden Studiengruppen gleich. Entsprechend ergab sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Juckreiz. Dies lässt sich auch in weiteren Studien nachvollziehen, in denen Pruritus als häufige Nebenwirkung zu verzeichnen ist [86, 137, 158].

4.2.3 Nausea und Vomitus

Das Erbrechen bei erstmaliger Anwendung von Opioiden ist die Folge der Erregung von Chemorezeptoren in der Area postrema. Die emetische Wirkung verliert sich bei regelmäßiger Anwendung, weil sich dann eine direkte Hemmung der entsprechenden Hirnareale durchsetzt, welche die Erregung der Chemorezeptoren in der Area postrema kompensiert [88]. So konnte für Morphin ein antiemetischer Einfluss am Suncus murinus nach Exposition mit Nikotin, Cisplatin oder Bewegungsstimuli nachgewiesen werden [67]. Eine weitere Ursache für den opioidinduzierten Vomitus kann in verzögerter Entleerung des Magens begründet sein. Die Modulation der Magenentleerung durch das Opioid ist durch Naloxon aufzuheben [103]. Alfentanil

hatte in Studien günstigere Auswirkungen als Fentanyl oder Sufentanil hinsichtlich des postoperativen Erbrechens [76]. Bei epiduraler Gabe erwies sich das Sufentanil gegenüber dem Tramadol als deutlich geringer emetisch wirksam [156].
Nach Palazzo und Evans [111] sind weitere begünstigende Faktoren für Nausea und Vomitus neben der Applikation von Opioiden, weibliches Geschlecht, generelle Neigung zu Übelkeit und Erbrechen, sowie Angst und assoziierte Symptome. Prädiktoren für Nausea und Vomitus, mit Bedeutung für die geburtshilfliche PCEA, sind auch Schmerzen [63, 117] und Hypotension [82]. Als Erklärung des Zusammenhangs von Schmerz und Übelkeit wird eine Schlüsselrolle von Substanz P, ein den Neurotransmittern zuzuordnendes Peptid (11 Aminosäuren), vermutet. Es wird sowohl bei der noxischen Transmission, als auch bei der Generation von Übelkeit aktiviert [63]. In diesem Zusammenhang könnten auch alpha-adrenerge Mechanismen im Bereich der Area postrema als Dopamin induzierte Emesis von Bedeutung sein [64].

Hinsichtlich der *prädiktiven Faktoren* sind zwischen den Studiengruppen keine Unterschiede vorhanden. Auch erhielten beide Studiengruppen *Sufentanil in gleicher Konzentration*. Bezüglich Nausea und Vomitus ergab sich dementsprechend kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen (siehe Tabelle 7.). Das vorliegende Ergebnis entspricht dem anderer Studien, in denen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Nausea und Vomitus auftraten [86, 137, 158].

4.3 Auswirkungen auf den Fetus

Mit Hilfe des Cardiotokographen (CTG) wurde die fetale Herzfrequenz 20 Minuten vor und 20 Minuten nach Bolusgabe bestimmt (Tabelle 4.).

Auswirkungen der geburtshilflichen Periduralanästhesie können durch *Veränderungen des uterinen Blutflusses,* den *Plazentatransfer der Substanzen mit toxischer Wirkung auf den Fetus* und durch Änderungen aufgrund *der Autoregulation des fetoplazentären Kreislaufes* begründet sein.

Die Blutversorgung des Uterus erfolgt durch die Arteriae ovaricae und Arteriae uterinae [94]. Der uterine Blutfluss erreicht gegen Ende der Schwangerschaft bis zu 700 ml/min,

dies entspricht etwa 12 % des mütterlichen Herzzeitvolumens [148]. Der uterine Blutfluss unterliegt keinem Autoregulationsmechanismus. Da die uterinen Blutgefäße gegen Ende der Schwangerschaft maximal dilatiert sind, ist die Durchblutung der Plazenta direkt abhängig vom systemischen Blutdruck der Mutter [139, 153, 167]. Dennoch besitzt dieses Gefäßsystem eine ausgeprägte Vasokonstriktionsmöglichkeit durch alphaadrenerge Stimulation [38].

Eine Verminderung des uterinen Blutflusses (UBF) tritt während der Kontraktionen des Uterus, als Vena-cava-Okklusionssyndrom und bei mütterlichen Schockzuständen jeglicher Genese auf. Bei einem kritischen Blutdruckabfall sinkt der uterine Blutfluss drastisch, mit der Folge einer fetalen Hypoxie und Azidose [139]. Diese manifestiert sich im CTG in der Regel durch massiven Abfall der fetalen Herzfrequenz (Dezelerationen) [94]. Die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes beim Feten werden durch zügige Therapie der auslösenden Ursachen normalerweise rasch beseitigt.

Der *Schmerz* und die dadurch ausgelöste *sympathicoadrenerge Reaktion,* können zu negativen Auswirkungen auf Mutter und Fetus führen. Eine gesteigerte katabole Stoffwechsellage, einhergehend mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf erzeugt über eine *respiratorische Alkalose* einen Abfall der plazentaren Durchblutung, die zur fetalen Azidose und Hypoxie führen kann [24]. Katecholamininduzierte *α-adrenerge* Stimulation kann ebenfalls die Sauerstoffversorgung des Feten durch einen verminderten UBF gefährden [60, 92, 106]. Überdies *antagonisieren* Katecholamine die weheninduzierende Funktion des Oxytocin und wirken so tokolytisch [135]. Aus dieser Wehenschwäche können sich protrahierter Geburtsverläufe ergeben, die möglicherweise kindliche und mütterliche Komplikationen zur Folge haben.

Die *Reduktion des mütterlichen Stresses*, *eine verminderte sympathoadrenerge Reaktion und die Vermeidung von respiratorischer Alkalose* [54, 57] stellen positive Wirkungen der PDA auf den uterinen Blutfluss und damit auf die fetale Versorgung unter der Geburt dar. Auch können *systemische Opiatgaben* mit nachteiligem Effekt auf die fetale Vigilanz minimiert werden [95]. Vorraussetzung für die günstigen Effekte des Verfahrens ist jedoch eine ausreichende Infusionstherapie und adäquate Überwachung [139].

Für die Beeinflussung der fetalen Herzfrequenz im Rahmen der Untersuchung ist auch die mögliche *Passage der Plazenta* durch *neuroaxiale Opioide*, *Lokalanästhetika* oder *Katecholamine* von Bedeutung.

Der wichtigste Mechanismus zur Passage der Plazenta ist die *passive Diffusion.* Die Substratdiffusion über die Plazentarschranke hängt vom mütterlich-fetalen Konzentrationsgradienten, dem Molekulargewicht, der Fettlöslichkeit und dem Ionisierungsgrad der Substanzen ab. Das Zusammenspiel dieser Faktoren wird durch die Fick'sche Gleichung beschrieben. Die physikochemischen Eigenschaften eines Arzneimittels finden hier in der Diffusionskonstanten K ihren Ausdruck [94].

Die meisten *Opiate* besitzen eine hohe Plazentagängigkeit. Das hier verwendete Sufentanil, passiert die Plazenta durch passive Diffusion. Diese Diffusion ist allerdings abhängig vom Ausmaß der Bindung an Plasmaproteine. Eine fetale Azidämie erhöht den Plazentatransfer vom mütterlichen in den fetalen Organismus [61]. Die intravenöse Gabe stark wirksamer Opiate, wie beispielsweise Fentanyl, kann zur Einengung der Oszillationsamplitude im CTG führen [140]. Sufentanil wird allerdings zur Wehenanalgesie fast ausschließlich epidural, selten intrathekal verabreicht. Es kommt bei dieser Anwendung zu keiner Beeinflussung des fetalen, neuroadaptiven Verhaltens [115, 157]. Auch wurden keine Änderungen im uterinen Blutfluss nach epiduraler Sufentanilapplikation festgestellt [2].

Lokalanästhetika sind schwache Basen. Ihr Ionisierungsgrad ist umso geringer, je näher ihr pK-Wert am physiologischen pH-Wert von 7.4 ist. Im sauren Milieu steigt ihr Ionisierungsgrad, und die Diffusionsfähigkeit fällt. Daher findet man höhere Lokalanästhetikum-Konzentrationen beim azidotischen Neugeborenen [16]. Je geringer der Ionisierungsgrad und die Proteinbindung eines Lokalanästhetikums ist, desto leichter plazentagängig ist die Substanz. Die stärker proteingebundenen Substanzen Bupivacain (pK-Wert 8.2; Proteinbindung 96%), oder Ropivacain (pK-Wert 8.0; Proteinbindung 90-94%) haben ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften [48]. Johnson et al. [62] stellten keine Unterschiede hinsichtlich der plazentaren Passage dieser Lokalanästhetika fest. Eine fetale Intoxikation bei epidural applizierten Lokalanästhetika erscheint, nach Auffassung von Yurth [166], nur nach akzidenteller intravenöser Injektion möglich. Santos et al. [125] erwarten für diesen Fall bei beiden

Substanzen aufgrund der größeren Proteinbindung höhere Plasmakonzentrationen bei schwangeren Patientinnen. Er stellte allerdings im Tierversuch an schwangeren Affen, nach intravenöser Applikation beider Substanzen in klinisch üblichen Dosisbereichen, keinen negativen Effekt hinsichtlich des uterinen Blutflusses, oder des Zustandes des Feten fest [123, 126]. Bei epiduraler Gabe von Bupivacain zur Sectio Caesarea konnte selbst nach größerer Bolusdosis keine Verschlechterung der uteroplazentaren Perfusion, oder des Apgar Scores des Neugeborenen im Vergleich zu fraktionierter Gabe festgestellt werden [69]. Gaiser et al. [43] ermittelten nach Anwendung von 0.25 prozentigem Ropivacain und Bupivacain zur geburtshilflichen Periduralanästhesie identische Plasmaspiegel. Es kam zu keinen negativen Auswirkungen der Substanzen an Mutter und Neugeborenem. Decoq et al. [35] kamen bei recht hoher Bupivacain Konzentration von 0.375% zum gleichen Ergebnis.

Selbst hohe *Katecholaminspiegel* im mütterlichen Plasma führen nicht zu einer plazentaren Passage des Hormons in den fetalen Kreislauf. Ursache ist die plazentare Inaktivierung von Katecholaminen. Dieser Metabolismus findet auch im Bereich der Nabelschnur und der fetalen Membranen statt. Die für den Abbau verantwortlichen Enzyme sind Monoaminooxidase (MAO) und Catechol-O-Methytransferase (COMT) [104, 121]. Durch radioenzymatische Versuche konnten Paulick et al. [112] nachweisen, dass Katecholamine, die in Plazenta und Nabelschnur gefunden wurden, dem fetalen Kreislauf entspringen und auf fetalen Stress zurückzuführen sind. Aufgrund der protektiven Funktion der Plazenta gegenüber mütterlichen Hormonen, kommt es selbst bei einem Phäochromocytom der Mutter, nicht zu erhöhten fetalen Katecholaminspiegeln [33].

Der fetale Organismus selbst besitzt wichtige *neuroendokrine Funktionen*. Der fetale Kreislauf verfügt über einen funktionierenden *Baroreflex*. So konnten Suzuki et al. [144] eine positive Korrelation zwischen Blutdruck, niedrigen Herzfrequenzen und Baro-Rezeptor-Aktivität nachweisen. Das sympathicoadrenerge System wird relativ früh ausgebildet und ermöglicht zum Zeitpunkt der Geburt hohe Katecholaminspiegel, die die Adaptation des Kreislaufes an geburtsspezifische Erfordernisse ermöglichen [72].

Diese schon ausgebildete Möglichkeit zur Stressantwort wird bei der antepartalen Kardiotokographie genutzt. So deuten ansteigende Herzfrequenzen unter Wehenbelastungstest (Oxytozinbelastungstest, OBT), oder unter vibroakustischem Stimulationstest (VAST) auf einen intakten fetoplazentären Kreislauf hin. Eine unveränderte, oder verlangsamte Herzfrequenz gibt einen Hinweis auf Störungen der Zirkulation, wie etwa chronische Asphyxie [36, 147].

Aufgrund der dargestellten Sachverhalte kommt es im Rahmen der Untersuchung zu keiner Beeinflussung der fetalen Herzfrequenz durch *Passage der Plazenta* durch *neuroaxiale Opioide*, *Lokalanästhetika* oder *Katecholamine*.
Die Anlage der PDA führt jedoch zu einer *Reduktion des mütterlichen Stresses*, *sinkenden mütterlichen Katecholaminspiegel* und damit zur Vermeidung einer *respiratorischen Alkalose.* Aufgrund eines *sympathicolytischen Effektes* auf die uteroplazentaren Gefäße wird der uterine Blutfluss und damit die fetale Versorgung verbessert. Von reduziertem fetalen Stress ist in diesem Fall auszugehen. Dies trägt möglicherweise zu dem in der Studie festzustellenden, dezenten Abfall der fetalen Herzfrequenz bei (siehe Tabelle 4.) Die reduzierte fetale Herzfrequenz ist jedoch klinisch nicht relevant, da die fetale Herzfrequenz vor und nach Applikation der Bolusdosis im Normbereich lag [94].

Der im Vergleich zum Ropivacain signifikante Abfall der fetalen Herzfrequenz innerhalb der Bupivacaingruppe, bezogen auf den Ausgangswert, deutet nicht auf eine höhere Wirksamkeit des Bupivacains hin. Er ist vielmehr auf ein höheres Ausgangsniveau der fetalen Herzfrequenz vor der Bolusgabe in der Bupivacaingruppe zurückzuführen. Die fetale Herzfrequenzbestimmung nach 20 Minuten zeigte mit 133.2±7.3 in der Ropivacain- und 133.0±9.0 Schläge/min in der Bupivacaingruppe keinen Unterschied. Dies lässt sich in weiteren Studien nachvollziehen [35, 43].

4.4 Motorik

4.4.1 Motorische Blockade, Bromage Score

Der Bromage Score graduiert das Ausmaß der motorischen Blockade [78]. Verschiedene Studien zur epiduralen Schmerztherapie unter der Geburt haben eine geringere Ausprägung und kürzere Dauer der motorischen Blockade nach epiduraler Ropivacaingabe im Vergleich zum Bupivacain nachgewiesen [14, 168]. Eine ausgeprägte motorische Blockade ist mit verlängerter Geburtsdauer und einer größeren Anzahl an instrumentellen, vaginalen und operativen Entbindungen assoziiert und sollte deshalb nach Möglichkeit vermieden werden [25, 149].

Die Datenlage zur motorischen Blockade der Substanzen im Rahmen ihrer Anwendung zur epiduralen Schmerztherapie bei der Geburt erscheint jedoch widersprüchlich. Studien, die Konzentrationen im Bereich von 0.25% bei beiden Lokalanästhetika erforschten, stellten keine Unterschiede im Ausmaß der motorischen Blockade im Rahmen der geburtshilflichen Schmerztherapie fest [37, 142]. Demgegenüber zeigte sich in einer Studie von Writer et al. [165], ebenfalls bei 0.25 prozentiger Konzentration beider Substanzen, eine geringere motorische Blockade des Ropivacain mit höherer Rate nicht instrumenteller vaginaler Entbindungen. Gautier et al. [44] stellten nach der dritten epiduralen Injektion beim Vergleich von 0.125 prozentigem Ropivacain und Bupivacain in gleicher Konzentration, eine stärkere motorische Blockade letzterer Substanz fest. Neueste Multicenter-Studien an einem großen Patientenkollektiv deuten allerdings darauf hin, dass in diesen niedrigen Dosisbereichen keine Unterschiede hinsichtlich der motorischen Blockade zwischen den Substanzen bestehen [47].

Lacassie et al. [74] ermittelten die relativen Potenzen von Bupivacain und Ropivacain bei epiduraler Anwendung zur Geburt. Dabei stellte sich eine minimale, den Motorblock auslösende Konzentration von 0.326% beim Bupivacain und 0.497% beim Ropivacain heraus. Die Ropivacain/Bupivacain Potenz Ratio entsprach mit 0.66 exakt den Ergebnissen anderer Dosisfindungsstudien (siehe Tabelle 9.). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen aufgrund deutlich niedrigerer Konzentrationen bei der

initialen Bolusgabe keine ausgeprägte motorischen Blockade bei beiden Studiengruppen (siehe Tabelle 5.). Es ergab sich demzufolge kein signifikanter Unterschied.

4.4.2 Inzidenz instrumenteller, vaginaler Entbindungen

Die Inzidenz vaginaler Entbindungen hängt zum einen von den *geburtsspezifischen Vorraussetzungen*, zum anderen vom Ausmaß der *motorischen Blockade* durch das Lokalanästhetikum ab.

Das Risiko instrumenteller Entbindungen wird von *fetalen und mütterlichen Risikofaktoren,* aber auch von der Erfahrung des *Geburtshelfers* beeinflusst. Von einer erhöhten Anzahl instrumenteller Maßnahmen sind Erstgebärende und Mütter mit stattgehabter Sectio Caesarea betroffen [3, 18]. Ein weiterer Faktor ist das Auftreten einer Wehenschwäche, die besonders bei älteren Gebärenden (> 35 Jahren), zu verzeichnen ist [119]. Auf der fetalen Seite begünstigt besonders die Macrosomie und von der occipitoanterioren Kopfeinstellung abweichende Lagetypen das Auftreten instrumenteller Interventionen [3, 7]. Allerdings haben auch die Erfahrung des Geburtshelfers und die krankenhausspezifischen Standards großen Einfluss auf die Anzahl der instrumentellen Maßnahmen. Dies betrifft vor allem die Entscheidung zur Episiotomie [162, 169], aber auch zur Schnittentbindung. So konnten Guillemette und Fraser [52] eine Abhängigkeit der Sectiorate vom Erfahrungsstand des Geburtshelfers nachweisen. Der relativ hohe Anteil der Episiotomien im Rahmen dieser Studie deutet auf entsprechende Standards der geburtshilflichen Abteilung hin, da sie die in anderen Untersuchungen angegebene Inzidenz von 39-46% übersteigt [162, 169].

Die Frage, ob die epidurale Anästhesie die Anzahl instrumenteller Interventionen steigert, wird kontrovers diskutiert [160]. So beschreiben Lieberman und O´donoghue [84] eine geringere Rate von spontanen, vaginalen Geburten, eine höhere Anzahl instrumenteller Entbindungen und längere Geburtsdauer vor allem bei Erstgebärenden. Auch wird Ropivacain ein günstigerer Effekt auf den Geburtsverlauf bescheinigt [44, 165]. Die meisten Studien, die zu diesen Ergebnissen kommen beziehen sich jedoch auf ältere Daten, in denen höhere *Konzentrationen* der Lokalanästhetika genutzt wurden [84, 165]. Neuere Studien an großen Patientenkollektiven weisen keinen

geburtsverlängernden Effekt und keine höhere Inzidenz instrumenteller Eingriffe für die *„ low-dose“* Epiduralanästhesie nach [29, 47], sondern beschreiben im Gegenteil einen günstigen Einfluss auf den Ausgang der Geburt [29, 141].

Im Rahmen dieser Studie wurde die Häufigkeit von Forceps-Entbindungen, Saugglocken-Entbindungen und Episiotomien nach Applikation von 0.125 prozentigem Ropivacain oder Bupivacain untersucht. Diese unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 8.). Dieses Ergebnis findet sich auch in neueren Studien, bei denen sich aufgrund niedrigerer Konzentrationen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der motorischen Blockade zwischen Ropivacain und Bupivacain nachweisen ließ [47]. Wie dargestellt ist für die „low-dose“ Epiduralanästhesie keine höhere Inzidenz instrumenteller Eingriffe nachgewiesen [29, 47]. Es ist somit von ausschließlich *geburtshilflichen Faktoren* als Ursache der instrumentellen Vorgehensweise auszugehen. Der relativ hohe Anteil der Episiotomien im Rahmen dieser Studie deutet auf entsprechende Standards der geburtshilflichen Abteilung hin.

4.5 Analgesie

4.5.1 Anschlagzeit

Die Anschlagzeit ist abhängig von der *Nervendicke*, dem *Applikationsort*, den *pharmakokinetischen Eigenschaften* der Lokalanästhetika und der Beimischung etwaiger *Zusätze*.

Die *Dicke einer Nervenfaser* beeinflusst die Anschlagzeit. Allgemein gilt: Je dicker eine Nervenfaser, desto größer die für eine Blockade erforderliche minimale Konzentration und desto länger die Anschlagzeit. Nach Injektion werden zunächst die B-Fasern (Sympathicus), dann die C-Fasern (Schmerz, Temperatur, Sympathicus) und zuletzt die A-Fasern (Motorik, Propriozeption, Aδ auch Schmerz und Temperatur) blockiert [77].

Der *Applikationsort* des Lokalanästhetikums ist von entscheidender Bedeutung. So kommt es beispielsweise im Rahmen der Spinalanästhesie zu einem deutlich schnelleren Wirkungseintritt der Substanzen als bei der Periduralanästhesie [78, 133].

Die *Dissoziationskonstante*, das Verhältnis von geladener zur ungeladenen Form des Lokalanästhetikums, muss berücksichtigt werden. Die ungeladene (basische) Form erlaubt die Diffusion des Moleküls durch Nervenscheide und Epineurium. Die *Dauer der Diffusion* spiegelt sich dabei in der Anschlagzeit wieder. In der Zelle angelangt interagiert das Lokalanästhetikum in der geladenen Form mit dem Natriumkanal [133]. Ein weiterer Faktor ist die die *Lipidlöslichkeit.* Diese beeinflußt die Leichtigkeit, mit der eine Substanz Nervenmembranen passieren kann, und damit neben der Wirkstärke unter Umständen auch die Anschlagzeit des Lokalanästhetikums [48]. Für Ropivacain und Bupivacain wird allerdings ein relativ langsamer Wirkungseintritt beschrieben [108].

Etwaige *Zusätze* können ebenfalls die Anschlagzeit verkürzen. So kann beispielsweise die Beimischung von Adrenalin zu einer Reduktion der Anschlagzeit der Lokalanästhetika führen. Das Katecholamin verursacht eine lokale Vasokonstriktion und verzögert so die Resorption aus dem Injektionsgebiet. Über eine Verlängerung der Kontaktdauer mit dem Zielnerv, kommt es zur Verkürzung der Anschlagzeit [133]. Bei hoch lipophilen Substanzen, wie Bupivacain und Ropivacain, spielt dieser Effekt nach Auffassung von Graf [48] allerdings nur eine geringere Rolle. Auch für Sufentanil ist durch einen synergistischen Effekt des Opioids auf die Schmerzweiterleitung, eine Verkürzung der Anschlagzeit beschrieben [12, 96]. Ein ähnlicher Effekt tritt ebenfalls nach Alkalisierung der Wirklösung durch Erhöhung des ungeladenen Anteils des Lokalanästhetikums zur Verbesserung der Blockade auf [133, 146].

Im Rahmen der Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ropivacain und Bupivacain hinsichtlich der Anschlagzeit (siehe Tabelle 5.). Dies lässt sich in Studien nachvollziehen, die die Wirkung der Substanzen bei cervikaler Plexus Anästhesie [65], supraclaviculärem Block [154], drei-in-eins Block [93], Spinalanästhesie [98], lumbaler Epidural- [59] und caudaler Anästhesie an Kindern [58], sowie geburtshilflicher Epiduralanästhesie [37] untersuchten.

4.5.2 Initialer Schmerzscore

Der analgetische Effekt der Substanzen ist abhängig von der *Konzentration*, dem *Volumen*, der *relativen Wirkpotenz* der Lokalanästhetika und der *additiven Wirkung* des zugesetzten Sufentanil.

Polley et al. [114] führten im Jahre 1999 eine Studie zur Ermittlung der relativen analgetischen Potenzen von Ropivacain und Bupivacain für die epidurale Analgesie unter der ersten Phase der Geburt durch. Dazu applizierten sie jeweils 20 ml der Wirksubstanzen über einen Epiduralkatheter. Mittels einer sequentiellen Verteilung, orientiert am analgetischen Effekt höherer oder niedrigerer Dosierungen, wurde die minimale, analgetisch wirksame *Konzentration* des Lokalanästhetikums (minimal local analgesic concentration = MLAC) ermittelt. Anhand einer VAS-Skala wurde der analgetische Effekt einzelner Dosen in 5 Minuten Intervallen über einen Zeitraum von 30 Minuten untersucht. Das Kriterium für Schmerzfreiheit war dabei eine VAS < 1 cm. Dabei stellte sich für das Ropivacain eine MLAC von 0.111%, für das Bupivacain eine MLAC von nur 0.067% heraus. Capogna et al. [21] kamen bei ähnlichem Studiendesign zu einer MLAC von 0.156% für das Ropivacain und 0.093% für das Bupivacain. Die *Ropivacain/Bupivacain Potenz Ratio* beider Studien war mit 0.6 identisch und entsprach den Ergebnissen anderer Dosisfindungsstudien [74, 124] (siehe Tabelle 9.).
Mc Donald et al. [97] untersuchte die Effektivität von niedrig dosiertem Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain hinsichtlich des analgetischen Effektes im Rahmen der Spinalanästhesie. Er stellte eine um 50% niedrigere Potenz von Ropivacain fest. In aequipotenter Dosierung wies Ropivacain eine erhöhte Inzidenz an Nebenwirkungen auf.
Auf Studien, die kontinuierliche, oder patientenkontrollierte Verfahren untersuchen, lassen sich die Ergebnisse der Polley Studie allerdings nicht ohne weiteres anwenden. Polley [114] bezeichnet ihre Ergebnisse im Vergleich zu Studien zur Evaluation der Schmerztherapie über den gesamten Verlauf der Geburt, die unter Umständen einen Zeitraum von bis zu 15 Stunden umfassen (siehe Abbildung 3.), als „Snapshot“.

Die Konzentration von 0.125% Bupivacain und Ropivacain liegt in beiden Fällen über der von Polley et al. angegebenen minimalen, analgetisch wirksamen Konzentration des

entsprechenden Lokalanästhetikums. Nach den Ergebnissen von Capogna et al. unterschreitet das Ropivacain allerdings mit nur 0.125% die MLAC von 0.156%.
Bei in der Studie injizierten, initialen Boluskonzentration von jeweils 10 ml Carbostesin und Ropivacain 0.125% und einem *Verteilungsvolumen* von 1-1.6 ml pro Segment (in der Schwangerschaft eher 1 ml) und Lage des Katheters in Höhe L_2/L_3, ist von einer maximalen Ausdehnung des Lokalanästhetikums im Bereich der Dermatome Th_{10} bis S_1 auszugehen [78]. Diese Ausdehnung ist für die Therapie des uterinen Wehenschmerzes in der ersten Phase der Geburt ausreichend. Die dafür verantwortlichen Afferenzen im Bereich Th_{10} bis L_1 werden durch die initiale Bolusdosis in jedem Fall erreicht. Eine ausreichende Analgesie in der Austreibungsphase für den über die Afferenzen der Spinalsegmente S_2 bis S_4 vermittelten Schmerz, ist jedoch nicht zu erwarten (siehe auch Abbildung 4.).

Durch Zusatz von *Sufentanil* zu Bupivacain oder Ropivacain ist eine Steigerung der analgetischen Wirkung der Lokalanästhetika zu erreichen. Sufentanil kann als Zusatz zu einem epiduralen Bolus (10 bis 20 µg in 10 ml Lösung) [159] oder als Zusatz zur kontinuierlichen epiduralen Infusion verabreicht werden. Durch diesen *synergistischen Effekt des Opioids* mit dem Lokalanästhetikum [96] kann die Lokalanästhetikum – Konzentration gesenkt werden, ohne die Analgesiequalität zu beeinträchtigen [113]. Der Zusatz von 1 µg/ml Sufentanil bei intermittierenden epiduralen Bupivacaingaben verbessert die Qualität und Dauer der Analgesie in der Geburtshilfe deutlich, ohne zu einer Depression des Neugeborenen zu führen. Dabei führt die zusätzliche Sufentanilgabe gleichzeitig zu einer Reduzierung des Lokalanästhetikaverbrauchs, vermindert die motorische Blockade und senkt die Inzidenz instrumenteller vaginaler Entbindungen [158]. Die minimale analgetische Konzentration des Sufentanil ohne Zusatz von Lokalanästhetika bei epiduraler Gabe im Rahmen der Geburt ist 22 µg bei einem Injektionsvolumen von 10 ml [22, 23]. Für den Zusatz zu 0.125 prozentigem Bupivacain wird mindestens 0.75 µg/ml Sufentanil empfohlen [159].

Nach den Ergebnissen von Capogna et al. unterschreitet Ropivacain mit nur 0.125% die MLAC von 0.156%. Ein ausreichender analgetischer Effekt bezüglich des Wehenschmerzes (VAS<3) in der vorliegenden Studie stellt sich deshalb vermutlich erst aufgrund des synergistischen Effektes des Sufentanils (10µg) mit dem Lokalanästhetikum ein. Es ist anzunehmen, dass sich aufgrund ausreichender

Konzentration beider Lokalanästhetika hinsichtlich des analgetischen Effektes, kein signifikanter Unterschied zeigt (siehe Tabelle 5.). Die Ausdehnung der applizierten Studiendosis (10 ml) ist, wie dargelegt, für die Therapie des uterinen Wehenschmerzes in der ersten Phase der Geburt ausreichend.

4.5.3 Analgetischer Effekt der PCEA

Es findet sich im Rahmen der Studie kein signifikanter Unterschied in den *Zeitabständen* der Bolusanforderung und des *mittleren Dosisbedarfs*. Allerdings zeigt sich in der Ropivacain Gruppe ein *höheres Schmerzniveau* im Verlauf der Geburt.

Der Zeitabstand bis zur ersten PCEA-Bolusgabe nach Gabe des initialen Bolus bietet zwischen der Ropivacain-Gruppe und der Bubivacain-Gruppe keinen signifikanten Unterschied (56.9±33.9 Minuten vs. 68.5±36.2 Minuten, Tabelle 6.), der mittlere Zeitabstand zwischen den PCEA-Bolusgaben ist in der Ropivacain-Gruppe im Mittel zwar geringer (46.4±14.5 Minuten vs. 57.4±31.6 Minuten, p=0.06), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Der mittlere Dosisbedarf ergab keinen Unterschied (27.9±8.2 mg vs. 27.4±8.0 mg, p=0.78, Tabelle 6., Abbildung 18.). Die Patienten erhalten folglich in etwa den *gleichen Zeitabständen nahezu identische Dosen der jeweiligen Wirksubstanz*. Dies deutet auf eine *gleiche Wirksamkeit* der Lokalanästhetika hin. Dieses Ergebnis lässt sich auch mit den Ergebnissen vieler Studien vereinbaren, die low-dose Bupivacain und Ropivacain zur epiduralen, geburtshilflichen Schmerztherapie miteinander verglichen haben (siehe auch Tabelle 10.) [20, 27, 47, 99].

Hinsichtlich des Schmerzscores ergibt sich jedoch ein anderes Bild. Zeigt sich im VAS-Score vor der ersten PCEA-Bolusgabe noch kein signifikanter Unterschied (VAS 4.6±1.6 vs. VAS 3.9±2.4, p=0.33), muss bezüglich der Ropivacain-Gruppe über die gesamte Dauer der PCEA ein im Mittel signifikant höherer VAS-Score vor (VAS 5.2±1.2 vs. VAS 4.2±1.4, $p<0.05$), sowie nach PCEA-Bolusgabe (VAS 3.5±1.3 vs. VAS 1.9±0.8, $p<0.0001$) konstatiert werden (siehe dazu auch Abbildungen 15.,16. und 17., sowie Tabelle 6.). Dies bedeutet aber, dass zwar die gleiche Dosis im gleichen Zeitabstand abgerufen wird, das Schmerzniveau der beiden Studiengruppen sich jedoch zunehmend unterscheidet. Daraus leitet sich ab, dass sich die Ropivacain - Gruppe zwar

auf einem *höheren Schmerzniveau* befindet, aber nicht notwendigerweise mehr Schmerzmittel abruft, obwohl sie die Möglichkeit dazu hätte.

Es ergibt sich die Frage, warum sich in der Ropivacain-Gruppe ein *höheres Schmerzniveau* einstellt und warum es zu einer Anpassung an das höhere Schmerzniveau kommt, obwohl die Möglichkeit zur weiteren Bolusapplikation besteht.

Wie in Kapitel 4.4.2 bereits dargestellt, unterschreitet Ropivacain nach den Ergebnissen von Capogna et al. mit nur 0.125% die MLAC von 0.156%. Ein ausreichender analgetischer Effekt bezüglich des Wehenschmerzes (VAS < 3 cm) stellt sich in der vorliegenden Studie deshalb vermutlich erst aufgrund des synergistischen Effektes des Sufentanil (10µg initial) mit dem Lokalanästhetikum ein. Wie bereits dargestellt wird für den Zusatz zu 0.125 prozentigem Bupivacain mindestens 0.75 µg/ml Sufentanil empfohlen [22, 159]. Im Rahmen der PCEA enthält die Lösung 0.5µg / ml Sufentanil. Es ergibt sich mit 3 µg pro Bolus nur etwa $^1/_3$ der Ausgangsdosis des neuroaxialen Opiates Sufentanil. Dies ist offensichtlich zu wenig, um in der Ropivacain- Gruppe das gute Niveau der Bupivacain-Gruppe (VAS 1.9±0.8 cm im Durchschnitt) nach PCEA-Bolus zu erreichen, jedoch für ein erträgliches Schmerzniveau (VAS 3.5±1.3 cm im Durchschnitt) ausreichend.

Die Patientin setzt bei der geburtshilflichen PCEA den momentanen Schmerz in *Relation zum initialen Wehenschmerz* vor Anlage des Periduralkatheters. In einer Untersuchung von Melzack [100] wurden die Schmerzintensitäten während der Geburt mit akuten, chronischen und traumatischen Schmerzereignissen verglichen. Erstaunlicherweise wurden die Schmerzen während der Geburt stärker angegeben als nach Knochenbrüchen oder Neuralgien. Vor diesem Hintergrund erscheint verständlich, warum die Patientinnen der Ropivacain-Gruppe mit „wenig zufrieden“ sind und auch ein Schmerzniveau mit einer durchschnittlichen VAS von 3.5 cm akzeptieren.

Bezeichnenderweise reagieren Patienten, die solchen Schmerzereignissen vor der postoperativen Schmerztherapie nicht ausgesetzt waren, anders. In den erwähnten Studien ergeben sich für das low dose Ropivacain im Vergleich zum Bupivacain deutlich schlechtere Ergebnisse, als bei der geburtshilflichen PCEA. So konnten Pouzeratte et al. [116] bei thorakaler PCEA nach abdominellen Eingriffen eine größere

Effektivität des 0.125 prozentigen Bupivacain mit 0.5 µg/ml Sufentanil, gegenüber 0.125 prozentigem Ropivacain mit 0.5µg/ml Sufentanil, oder 0.2 prozentigem Ropivacain ohne Sufentanilzusatz, nachweisen. Burmeister et al. [19] kam zu ähnlichen Ergebnissen.

D´Angelo [32] vermutet aufgrund der Ergebnisse eigener Studien zur epiduralen Schmerztherapie bei der Geburt [99, 110] eine klinische Äquipotenz der Substanzen. Den fehlenden Unterschied im analgetischen Effekt führt D´Angelo, unter Bezug auf die Studie von Polley et al. [114], auf *Überschneidungen der Dosis-Antwort-Kurven* der Studiengruppen im Bereich der gewählten Konzentrationen zurück.

Vergleicht man die Vorgehensweise der Polley Studie zur Bestimmung minimaler Lokalanästhetika Konzentrationen, bei der der analgetische Effekt einzelner Dosen in 5 Minuten Intervallen über einen Zeitraum von 30 Minuten untersucht wurden, mit den vorliegenden PCEA-Studien, ergibt sich eine geringere *Trennschärfe* in der Erfassung des Schmerzverlaufes unter PCEA. Wie bereits in Kapitel 4.1.3 dargestellt, muss bis zur Geburt ein Zeitraum von bis zu 15 Stunden schmerztherapeutisch betreut werden. Die Überwachungsfrequenz kann deshalb nicht so hoch sein, wie in den erwähnten Dosisfindungsstudien. Der Schmerzscore wird deshalb meist in festen Zeitabständen untersucht [53, 99, 110]. In der vorliegenden Studie wurde der VAS-Score vor und nach dem jeweiligen Bolus mittels VAS-Fragebogen erhoben, der der Patientin nach erlangter initialer Schmerzfreiheit ausgehändigt wurde. Etwaige Unterschiede in den Ergebnissen dieser Studie zu bisherigen Studien bezüglich des VAS Verlaufes, beruhen unter Umständen auf einer anderen *Messmethode* hinsichtlich des analgetischen Effektes.

Die hier erhobenen Befunde können zusammenfassend damit erklärt werden, dass Bupivacain in äquimolaren Dosierungen eine deutlich höhere analgetische Potenz besitzt als Ropivacain. Der Befund, dass initial eine identische Schmerzfreiheit in beiden Gruppen erzielt wurde, ist unseres Erachtens in erster Linie auf den hohen Sufentanilgehalt (1 µg/ml) des initialen 10 ml Bolus zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Untersuchung, d.h. im Rahmen der Patienten-kontrollierten Schmerztherapie, setzten wir geringere Sufentanilkonzentrationen ein (0.5 µg/ml). Diese waren sehr wahrscheinlich nicht mehr dazu in der Lage, die geringere

analgetische Potenz von Ropivacain zu kompensieren. Der Befund, dass sich in beiden Patientengruppen der mittlere zeitliche Abstand zwischen angeforderten Boli, sowie die Gesamtdosis nicht unterschieden, ist damit zu erklären, dass das erreichte Analgesieniveau von Patientinnen beider Gruppen als ausreichend empfunden wurde, obwohl es sich signifikant unterschied.

4.5.4 Zufriedenheit mit dem Verfahren

In der Ropivacain-Gruppe konnte eine signifikant niedrigere Zufriedenheit im Vergleich mit der Bupivacain-Gruppe ermittelt werden ($p<0.001$, siehe Tabelle 6. und Abbildung 20.). Die niedrigere Zufriedenheit lässt sich aufgrund des höheren Schmerzniveaus der Ropivacain-Gruppe erklären.

Ähnliche Effekte lassen sich in anderen Studien nachweisen. Fischer et al. [42] stellten bei der geburtshilflichen PCEA beim Vergleich von jeweils 0.1 prozentigem Ropivacain und Bupivacain jeweils mit 0.5 µg/ml Sufentanil Vorteile des Bupivacains hinsichtlich des analgetischen Effektes fest. Allerdings kam es hier bei niedrigerer Konzentration und kleinerem Volumen der Wirkstoffe als in der vorliegenden Studie, nicht zur Akzeptanz, sondern zur Dosissteigerung. Trotzdem war die Patientenzufriedenheit reduziert, welches auf ein höheres Schmerzniveau hindeutet.

Tabelle 9.: Studien zur Bestimmung der relativen Potenz von Bupivacain und Ropivacain zur epiduralen Applikation bei vaginalen Entbindungen

Lacassie H.J.et al.(2002). Anesth Analg **95**, 204-8 [74]	The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor.	Ropivacain ist hinsichtlich der motorischen Blockade signifikant niedriger potent als Bupivacain; die Bupivacain/Ropivacain Potenz Ratio ist 0.66; die MLAC für BV ist 0.326 %, für RV 0.497%
Polley L.S. et al. (1999). Anesthesiology **90**, 944 - 50 [114]	Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indices	Ropivacain ist zur epiduralen Analgesie in der ersten Phase der Geburt signifikant niedriger potent als Bupivacain; die Bupivacain / Ropivacain Potenz Ratio ist 0.6, die MLAC für BV ist 0.067, für RV 0.111%
Capogna G. et al. (1999) Br J Anaesth **82**, 371-73 [21]	Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour	Ropivacain ist zur epiduralen Analgesie in der ersten Phase der Geburt signifikant niedriger potent als Bupivacain; die Bupivacain / Ropivacain Potenz Ratio ist 0.6, die MLAC für BV ist 0.093%, für RV 0.156%

Tabelle 10.: Studien zum Vergleich von „low dose“ Bupivacain und Ropivacain unter Zusatz von neuroaxialem Opiat zur PCEA im Rahmen vaginaler Entbindungen und bei großen operativen Eingriffen

Gogarten et al. (2004). Eur J Anaesthesiol **21**, 38-45 [47]	A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient controlled epidural analgesia in labor	Keine Unterschiede der Lokalanästhetika in gleichen Dosierungen (RV + BV 0.125% + 0.75 microg/ml Sufentanil) hinsichtlich Analgesie, Dosisbedarf und Nebenwirkungen
Halpern S.H. (2003). Anesthesiology **98**, 1431-5 [53]	A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacine with ropivacaine for labor analgesia	Initial 15 ml RV + BV 0.1% + 5 microg/ml Fentanyl, PCEA 0.08% mit 2 microg/ml Fentanyl; keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz instrumenteller Intervention und des neonatalen outcomes; erhöhte Inzidenz motorischer Blockade des BV, aber auch höhere Zufriedenheit hinsichtlich des analgetischen Effektes
Meister G.C. (2000). Anesth Analg **90**, 632-37 [99]	A comparison of epidural analgesia with 0.125% ropivacaine with fentanyl versus 0.125% bupivacaine with fentanyl during labor	Keine Unterschiede zwischen den Lokalanästhetika (BV + RV 0.125% + 2 microg/ml Fentanyl, Basalrate 6 ml/h, PCEA Bolus 5 ml) hinsichtlich des analgetischen Effektes, geringere motorische Blockade des RV
Fischer C. et al. (2000) Anesthesiology **92**, 1588-93 [42]	Ropivacaine 0.1% plus sufentanil 0.5 microg/ml, versus bupivacaine 0.1 % plus sufentanil 0.5 microg/ml, using patient-controlled epidural analgesia for labor : a double-blind comparison	Keine Unterschiede hinsichtlich der instrum. Interventionen und der Nebenwirkungen (RV + BV 0.1% + 0.5 microg/ml Sufentanil, 5 ml Bolus, keine Basalrate), weniger motor. Blockade des RV, jedoch klinisch niedriger potent hinsichtlich des analgetischen Effektes als BV (geringere Zufriedenheit der RV-Gruppe)
Pouzeratte et al. (2001). Anesth Analg **93**, 1587-92 [116]	Patient-controlled epidural analgesia after abdominal surgery: ropivacaine versus bupivacaine	Effektivere Wirkung des BV bei großen abdominellen Eingriffen (TEA+PCEA mit BV + RV 0.125% + 0.5 microg/ml Sufentanil, Bolus 3 ml, Basalrate 3-5 ml/h), RV 0.2% ist weniger effektiv als BV 0.125% + 0.5 microg/ml Sufentanil

4.6 Kritik der Methodik

Wie bereits dargestellt ist die Konzentration der low dose Lokalanästhetika zur epiduralen Anästhesie bei der vaginalen Entbindung nahe am minimalen noch wirksamen Bereich. Eine konsequente Standardisierung des Studiendesigns wäre folglich eine grundsätzliche Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der bisherigen Testergebnisse. Es findet sich jedoch in den bisherigen Studien *keine einheitliche Vorgehensweise hinsichtlich der Erhebung der VAS, der Basalrate bei PCEA, der Dosis des neuroaxialen Opiates und der Konzentration des Lokalanästhetikums*. Auch muss der *besonderen Bedingungen des Geburtsschmerzes und des Geburtserlebnisses* der Gebärenden bei der Evaluation der Zufriedenheit stärker Rechnung getragen werden. So sind *Unterschiede hinsichtlich der Zufriedenheit bei Schnittentbindungen und bei vaginalen Geburten* zu erwarten, die auch die Aussagen hinsichtlich der Schmerztherapie beeinflussen können.

In der vorliegenden Studie wurde hinsichtlich der *VAS* die Kontrolle zum Zeitpunkt des erneut auftretenden Schmerzes durchgeführt. Diese Vorgehensweise erlaubt detaillierter Aussagen über die Wirkungsweise der Lokalanästhetika, als eine starre Vorgehensweise mit beispielsweise stündlicher Kontrolle. Analog zu den Studien zur Bestimmung der relativen Potenz der Lokalanästhetika, wurde das Schmerzniveau zum Zeitpunkt der Applikation erhoben. Auf eine *Basalrate* wurde bewusst verzichtet um eine genauere Aussage zur eigentlichen PCEA machen zu können. Eine Basalrate im Sinne einer CIEA führt unter Umständen zur Kumulation der Lokalanästhetika, erhöht die Gesamtdosis der applizierten Substanz und erschwert die Beurteilbarkeit. Schnittentbindungen galten als Ausschlusskriterium um Beeinflussung der Ergebnisse durch den Geburtsablauf zu vermeiden.

Fehlende Blindung und zu geringe Fallzahlen der Studienpopulationen hinsichtlich der VAS beim 4. und 5. Bolus, schränken die Aussagekraft der vorliegenden Studie ein.

4.7 Zusammenfassung

In einer prospektiv randomisiert durchgeführten Anwendungsbeobachtung verglichen wir den Effekt der epiduralen Gabe von 0.125%-igem Bupivacain (B) plus Sufentanil mit 0.125%-igem Ropivacain (R) plus Sufentanil auf den Schmerzverlauf im Rahmen vaginaler Entbindungen. Nach Anlage eines Epiduralkatheters in Höhe L_2/L_3 erhielten die Patientinnen primär einen Bolus von 10 ml 0.125%-igem Bupivacain bzw. 0.125%-igem Ropivacain. Danach wurde eine PCEA-Pumpe mit jeweils 0.125%-iger Konzentration der Wirkstoffe unter Zusatz von 0.5 µg/ml Sufentanil angeschlossen, die es den Patienten ermöglichte, sich bei Bedarf alle 15 Minuten einen Bolus von 6 ml zu verabreichen. Eine Basalrate wurde nicht verabreicht.

Neben den Daten zur Person (Alter, Gewicht und Größe) wurde die geburtsspezifische Ausgangssituation (Parität, Schwangerschaftswoche, Muttermundsweite und Wehentätigkeit) dokumentiert.
Die Bestimmung der Analgesiedauer (Zeit zwischen 2 epiduralen Injektionen), der angeforderten Dosismenge und der mittleren Applikationsintervalle unter PCEA erfolgte mit Hilfe des Ereignisspeichers der PCA-Pumpe.
Zur Beurteilung des maternalen und fetalen Kreislaufverhaltens unter PDA, ermittelten wir vor und nach Applikation der Wirkdosis die Herzfrequenz, den Blutdruck und die Baseline der fetalen Herzfrequenz. Nach der Injektion der Wirkdosis erfolgte die Messung des Blutdruckes und der Herzfrequenz in einem Messintervall von jeweils 5 Minuten über einen Zeitraum von insgesamt 20 Minuten. Die fetale Herzfrequenz wurde mittels eines Kardiotokographen kontinuierlich gemessen, die Baseline der fetalen Herzfrequenz jeweils vor Injektion der Wirkdosis und 20 Minuten danach abgelesen und vermerkt.
Anhand einer VAS Skala baten wir die Patientinnen vor Anlage der PDA und nach Einsetzen des analgetischen Effektes der epiduralen Injektion, ihr Schmerzniveau zu beurteilen. Zur Bestimmung der Anschlagzeit wurden die Gebärenden gebeten, nach erfolgter Bolusgabe den Zeitpunkt anzugeben, an dem ein VAS-Wert von < 3 cm erreicht wurde. Zusätzlich erfragten wir 10 Minuten nach Injektion der Wirkdosis das Patientenurteil hinsichtlich des analgetischen Effekts. Die Zufriedenheit mit dem Verfahren bewerteten die Patientinnen anhand einer 4-Punkte-Skala (0 = keine Schmerzreduktion, 1 = geringfügige Schmerzreduktion, Effekt jedoch nicht

ausreichend, 2 = Schmerzreduktion inkomplett aber zufriedenstellend, 3 = komplette Schmerzreduktion). Um eine direkte, patientengestützte Aussage über die Schmerzintensität während der PCEA zu ermöglichen, händigten wir den Kreißenden einen VAS-Erhebungsbogen aus, auf dem jeweils vor dem Auslösen der ersten 5 PCEA-Boli und 15 Minuten nach dem Auslösen der aktuelle VAS-Wert angekreuzt wurde.

Das Ausmaß der motorischen Blockade wurde anhand eines modifizierten Bromage-Scores (1 = komplette motorische Blockade, 2 = nahezu komplette Blockade, 3 = partielle motorische Blockade, Patient kann das Knie bewegen, 4 = Hüftflexion schwach möglich, Patient ist in der Lage, das gestreckte Bein zu heben aber nicht, es in dieser Position zu halten, 5 = Hüftbeugung komplett möglich, Patient kann gestrecktes Bein 10 Sekunden oder länger in dieser Position halten, 6 = keine motorische Blockade festzustellen, Kniebeugung bei gestrecktem Bein möglich) 20 Minuten nach Injektion der Wirkdosis erhoben.

Im Rahmen einer postpartalen Visite befragten wir die Frauen bezüglich folgender Nebenwirkungen während des gesamten Geburtsverlaufes: Juckreiz, Nausea, Erbrechen und Orthostase. Zusätzlich wurde die Art der Entbindung (Forceps- oder Vakuumextraktion, Episiotomie oder Sectio) notiert. Die Zufriedenheit mit dem Verfahren bewerteten die Patientinnen erneut anhand einer 4-Punkte-Skala (0 = schlecht, 1 = mäßig, 2 = gut, 3 = sehr gut).

In beiden Gruppen kam es mit einsetzender Analgesie zu einem Abfall der Herzfrequenz (von einer Herzfrequenz von R 90.3±9.9 vs. B 90.2±13.7 bpm, $p = 1.0$ nach 5 Minuten auf eine Herzfrequenz von R 89.4±11.2 vs. B 86.2±15.7 bpm, $p = 0.3$ nach 20 Minuten). In der Bupivacain-Gruppe zeigte sich eine signifikant stärkere Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes bei jeder Messung innerhalb der ersten 20 Minuten nach Bolusgabe im Vergleich zur Ropivacain-Gruppe (von einem MAD von R 93.1±8.4 vs. B 87.3±9.0 mmHg, $p < 0.01$ nach 5 Minuten auf einen MAD von R 89.5 ± 11.4 vs. B 80.9 ± 9.8 mmHg, $p < 0.001$ nach 20 Minuten). Es ergab sich zwischen den Studiengruppen kein Unterschied hinsichtlich der Inzidenz orthostatischer Dysregulation (R 10% vs. B 16%, $p = 0.5$), der fetalen Herzfrequenzbestimmung nach 20 Minuten (R 133.2 ± 7.3 vs. B 133.0 ± 9.0 bpm, $p = 0.9$), sowie der Inzidenz von Pruritus (R 41% vs. B 49%, $p = 0.7$), Nausea (R 23% vs. B 16%, $p = 0.6$) und Vomitus (R 15% vs. B 8%, $p = 0.5$).

Die motorische Blockade (Bromage Score R 5.6 ± 0.5 vs. B 5.7 ± 0.6, p = 0.1) und auch die Häufigkeit instrumenteller Interventionen, wie Forceps-Entbindungen (R 8% vs. B 0%, p = 0.2), Saugglocken-Entbindungen (R 5% vs. B 5%, p = 0.7) und Episiotomien (R 51% vs. B 70%, p = 0.1) unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht.
Die Anschlagzeit (R 356.2 ± 112.0 sec. vs. B 380.7 ± 101.7 sec., p = 0.4) und der analgetische Effekt nach der initialen Bolusgabe (Analgesie Score R 2.7 ± 0.5 vs. B 2.8 ± 0.4., p = 0.4) ergab zwischen beiden Gruppen ebenfalls keinen Unterschied. Im weiteren PCEA-Verlauf konnte bei den Patientinnen der Ropivacaingruppe ein signifikant höheres Schmerzniveau als bei Patientinnen der Bupivacaingruppe (VAS nach PCEA Bolus: R 3.5 ± 1.3 cm vs. B 1.9 ± 0.8 cm, p < 0.0001) ermittelt werden. Dementsprechend waren Patientinnen der Bupivacaingruppe zufriedener mit dem Verfahren als Patientinnen der Ropivacaingruppe (R 2.1 ± 0.6 vs. B 2.5 ± 0.6, p < 0.001). Der Gesamtverbrauch an Analgetika unterschied sich zwischen beiden Gruppen ebenso wenig (R 27.9 ± 8.2 mg vs. B 27.4 ± 8.0 mg, p = 0.78), wie der mittlere Zeitabstand zwischen den PCEA-Bolusgaben (R 46.4 min ± 14.5 vs. B 57.4 min ± 31.6, p = 0.06).

Die hier erhobenen Befunde können damit erklärt werden, dass Bupivacain in äquimolaren Dosierungen eine deutlich höhere analgetische Potenz besitzt als Ropivacain. Der Befund, dass initial eine identische Schmerzfreiheit in beiden Gruppen erzielt wurde, ist unseres Erachtens in erster Linie auf den hohen Sufentanilgehalt (1 µg/ml) des initialen 10 ml Bolus zurückzuführen. Im weiteren Verlauf der Untersuchung, d.h. im Rahmen der Patienten-kontrollierten Schmerztherapie, setzten wir geringere Sufentanilkonzentrationen ein (0.5 µg/ml). Diese waren sehr wahrscheinlich nicht mehr dazu in der Lage, die geringere analgetische Potenz von Ropivacain zu kompensieren. Der Befund, dass sich in beiden Patientengruppen der mittlere zeitliche Abstand zwischen angeforderten Boli, sowie die Gesamtdosis nicht unterschieden, ist damit zu erklären, dass das erreichte Analgesieniveau von Patientinnen beider Gruppen als ausreichend empfunden wurde, obwohl es sich signifikant unterschied.
Auf der Basis dieser Untersuchung lassen sich keine Gründe finden, das wesentlich teurere Ropivacain zur epiduralen Schmerztherapie bei vaginalen Entbindungen zu verwenden.

5. Literaturverzeichnis

[1] Ackerman B., Hellberg I.B., Trossvik C. (1988). Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine. Acta Anaesthesiol Scand **32**, 571-578

[2] Alahuhta S., Rasanen J., Jouppila P., Jouppila R., Hollmen A.I. (1993). Epidural sufentanil and bupivacaine for labor analgesia and Doppler velocimetry of the umbilical and uterine arteries. Anesthesiology **78**, 231-236

[3] Al-Kadri H., Sabr Y., Al-Saif S., Abulaimoun B., Ba´Aqeel H., Saleh A. (2003). Failed individual and sequential instrumental vaginal delivery: contributing risk factors and maternal-neonatal complications. Acta Obstet Gynecol Scand **82**, 642-648

[4] Bailey P.L., Streisand J.B., East K.A., East T.D., Isern S., Hansen T.W., Posthuma E.F., Rozendaal F.W., Pace N.L., Stanley T.H. (1990). Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. Anesth Analg **71**, 564-566

[5] Baumann P. (2002). Maßnahmen der Geburtserleichterung und Schmerzbekämpfung. In: Diedrich (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer, 234-236

[6] Baumann P. (2002). Pathologische Geburt. In: Diedrich (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer, 404-432

[7] Bernstein I.M., Catalano P.M. (1994). Examination of factors contributing to the risk of cesarean delivery in women with gestationel diabetes. Obstet Gynecol **83**, 462-465

[8] Biscoping J., Bachmann-Mennenga M.B. (2000). Lokalanästhetika: vom Ester zum Isomer. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth **35**, 285-292

[9] Boer F., Bovill J.G., Burm A.G., Hak A. (1994). Effect of ventilation on first-pass pulmonary tetention of alfentanil and sufentanil in patients undergoing coronary artery surgery. Br J Anaesth **73**, 458-463

[10] Bohm E., Floodmark S., Petersen I. (1959). Effect of lidocaine on seizure and interseizure electroencephalogramms in epileptics. Arch Neurol Psychiatry **85**, 550-556

[11] Borgeat A., Kalberer F., Jacob H., Ruetsch Y.A., Gerber C. (2001). Patient-controlled interscalene analgesia with ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.15% after major open shoulder surgery: the effects of hand and motor function. Anesth Analg **92**, 218-223

[12] Braga Ade F., Braga F.S., Poterio G.M., Pereira R.I., Reis E., Cremonesi E. (2003) Sufentanil added to hyperbaric bupivacaine for subarachnoid block in Caesarean section. Eur J Anaesthesiol **20**, 631-635

[13] Brandt L. (1997). Illustrierte Geschichte der Anästhesie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart

[14] Brockway M.S., Bannister J., McClure J.H., McKeown D., Wildsmith J.A. (1991). Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. Br J Anaesth **66**, 31-37

[15] Bromage P.R. (1961). Continuous lumbar epidural analgesia for obstetrics. Can Med Asoc J **85**, 1136-1140

[16] Brown W.U. Jr., Bell G.C., Alper M.H. (1976). Acidosis, local anesthetics, and the newborn. Obstet Gynecol **48**, 27-30

[17] Büch H.P., Rummel W. (1992). Lokalanästhetika. In Forth: Pharmakologie und Toxikologie, Urban und Fischer, 226-231

[18] Buist R., Brown J., McNamara T. (1999). For whom is the Caesarean section rate high?. N Z Med J **112**, 469-471

[19] Burmeister M.A., Gottschalk A., Wilhelm S., Schroeder F., Becker C., Standl T. (2001). Ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.125% plus sufentanil for continuous peridural analgesia following extended abdominal operations. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **36**, 219-223

[20] Camorcia M., Capogna G. (2003). Epidural levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour: a randomized trial. Eur J Anaesthesiol **20**, 636-639

[21] Capogna G., Celleno D., Fusco P., Lyons G., Columb M. (1999). Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labor. Br J Anaesth **82**, 371-373

[22] Capogna G., Parpaglioni R., Lyons G., Columb M., Celleno D. (2001). Minimum analgesic dose for first stage labor analgesia: a comparison between spontaneous and prostaglandin-induced labors in nulliparous women. Anesthesiology **94**, 740-744

[23] Capogna G., Camorcia M., Columb M.O. (2003). Minimum analgesic doses of fentanyl and sufentanil for epidural analgesia in the first stage of labor. Anesth Analg **96**, 1178-1182

[24] Chandler K.D., Bell A.W. (1981). Effects of maternal exercise on fetal and maternal respiration and nutrient metabolism in the pregnant ewe. J Dev Physiol **3**, 161-176

[25] Chestnut D.H., Vandewalker G.E., Owen C.L., Bates J.N., Choi W.W. (1987). The influence of continuous epidural bupivacaine analgesia on the second stage of labor and the method of delivery in nulliparous women. Anesthesiology **66**, 774-780

[26] Clarkson C.W., Hondeghem L.M. (1985). Mechanism for bupivacain depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology **62**, 396-405

[27] Clement H.J., Caruso L., Lopez F., Broison F., Blanc-Jouvan M., Derre-Brunet E., Thomasson A., Leboucher G., Viale J.P. (2002). Epidural analgesia with 0.15% ropivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1 versus 0.10% bupivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1 : a double blind comparison during labor. Br J Anaesth **88**, 809-813

[28] Collins K.M., Bevan D.R., Beard R.W. (1978). Fluid loading to reduce abnormalities of fetal heart rate and maternal hypotension during epidural analgesia in labor. Br Med J **2**, 1460-1461

[29] Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK (2001). Effect of low-dose mobile versus traditional techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. Lancet **358**, 19-23

[30] Crowhurst J.A. (1994). Analgesia for labour. Curr Opin Anaesthesiol **7**, 224-230

[31] Crowhurst J.A., Simmons S.W. (1994). Patient-controlled analgesia in pregnancy. Int Anesthesiol Clin **32**, 45-67

[32] D´Angelo R., James R.C. (1999). Is Ropivacaine less potent than bupivacaine? Anesthesiology **90**, 941-943

[33] Dahia P.L., Hayashida C.Y., Strunz C., Abelin N., Toledo S.P. (1994). Low cord blood levels of catecholamine from a newborn of a pheochromocytoma patient. Eur J Endocrinol **130**, 217-219

[34] Datta S. (1983). Differential sensitivities of mammalian nerve fibers during pregnancy. Anesth Analg **62**, 1070-1072

[35] Decocq G., Brazier M., Hary L., Hubau C., Fortaine M.R., Gondry J., Andrejak M. (1997). Serum bupivacaine concentrations and transplacental transfer following repeated epidural administrations in term parturients during labour. Fundam Clin Pharmacol **11**, 365-370

[36] Devoe L.D., Searle N.A., Ruedrich D.A., Castillo R.A., Mtheny W.P. (1989). The effects of vibroacustic stimulation on baseline heart rate, breathing activity, and body movements of normal term fetuses. Am J Obstet Gynecol **161**, 524-528

[37] Eddleston J.M., Holland J.J., Griffin R.P., Corbett A., Horsman E.L., Reynolds F. (1996). A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. Br J Anaesth **76**, 66-71

[38] Falkay G., Kovacs L. (1994). Expression of two alpha 2-adrenergic receptor subtypes in human placenta: evidence from direct binding studies. Placenta **15**, 661-668

[39] Feldman H.S., Covino B.G. (1988). Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. Anesth Analg **67**, 1047-1052

[40] Feldman H.S., Arthur R.G., Covino B.G. (1989). Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. Anesth Analg **69**, 794-801

[41] Fiedler M.A. (1997). AANA journal course: update for nurse ansthetists-improving the safety of subarachnoid and epidural blocks – Part A. AANA J **65**, 371-381

[42] Fischer C., Blanie P., Jaouen E., Vayssiere C., Kaloul I., Coltat J.C. (2000). Ropivacaine, 0.1%, plus sufentanil, 0.5 microg/ml, versus bupivacaine, 0.1%, plus sufentanil, 0.5 microg/ml, using patient-controlled epidural analgesia for labor: a double-blind comparison. Anesthesiology **92**, 1588-1593

[43] Gaiser R.R., Venkateswaren P., Cheek T.G., Persiley E., Buxbaum J., Hedge J., Joyce T.H., Gutsche B.B. (1997). Comparison of 0.25% ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia for labor and vaginal delivery. J Clin Anesth **9**, 564-568

[44] Gautier P., De Kock M., Van Steenberge A., Miclot D., Fanard L., Hody J.L. (1999). A double-blind comparison of 0.125% ropivacaine with sufentanil and 0.125% bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia. Anesthesiology **90**, 772-778

[45] Gianferri P., Clara M.E., Borghi B., Marzullo A., Voltolina M., De Polis P., Montone N. (2001). Sufentanil vs. morphine combined with ropivacaine for thoracic epidural analgesia in major abdominal surgery. Minerva Anestesiol **67**, 155-159

[46] Göbel H. (1995). Algesimetrie. In: Soyka D., Schmerz Pathophysiologie und Therapie, Schattauer, 55-74

[47] Gogarten W., Van de Velde M., Soetens E., Van Aken H., Brodner G., Gramke H.F., Soetenst M., Marcus M.A. (2004). A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labor. Eur J Anaesthesiol **21**, 38-45

[48] Graf B.M. (2001). Lokalanästhetika. In: Kochs E., Krier C, Buzello W., Adams H.A. Anästhesiologie. Thieme, 259-275

[49] Graf B.M. (2001). Wichtige und neue Gesichtspunkte zur Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth **36**, 170-174

[50] Graf B.M., Abraham I., Eberbach N., Kunst G., Stowe D.F., Martin E. (2002). Differences in cardiotoxicity of bupivacain and ropivacaine are the result of physiochemical and stereoselective properties. Anesthesiology **96**, 1427-1434

[51] Groban L., Deal D.D., Vernon J.C., Butterworth J.F. (2000). Cardiac resuscitation after graded local anesthetic LA infusions in anesthetized dogs: a comparative study. Anesth Analg **90**, 415

[52] Guillemette J., Fraser W.D. (1992). Differences between obstetricians in cesarean section rates and the management of labour. Br J Obstet Gynaecol **99**, 105-108

[53] Halpern S.H., Breen T.W., Campbell D.C., Muir H.A., Kronberg J., Nunn R., Fick G.H. (2003). A multicenter, randomized, controlled trial comparing bupivacaine with ropivacaine for labor analgesia. Anesthesiology **98**, 1431-1435

[54] Hollmen A.I., Jouppila R., Jouppila P. (1984). Regional anaesthesia and uterine blood flow. Ann Chir Gynaecol **73**, 149-152

[55] Hurley R.J., Feldman H.S., Latka C., Arthur G.R., Covino B.G. (1991). The effects of epinephrine on the anesthetic and hemodynamic properties of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. Reg Anesth **16**, 303-308

[56] Iida H., Watanabe Y., Dohi S., Ishiyama T. (1997). Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. Anesthesiology **87**, 75-81

[57] Irestedt L., Lagercrantz H., Belfrage P. (1984). Causes and consequences of maternal and fetal sympathoadrenal activation during parturition. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl **118**, 111-115

[58] Ivani G., Lampugnani E., Torre M., Calevo Maria G., De Negri P., Borrometi F., Messeri A., Calamandrei M., Lonnqvist P.A., Morton M.S. (1998). Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. Br J Anaesth **81**, 247-248

[59] Ivani G., Lampugnani E., De Negri P., Lonnqvist P.A., Broadman L. (1999). Ropivacaine vs. bupivacaine in major surgery in infants. Can J Anaesth **46**, 467-469

[60] Jansson T., Kristansson B., Qirbi A. (1987). Effect of khat alkaloid (+)norpseudoephedrine on uteroplacental blood flow in the guinea pig. Pharmacology **34**, 89-95

[61] Johnson R.F., Herman N., Arney T.L., Johnson H.V., Paschall R.L., Downing J.W. (1997). The placental transfer of sufentanil: effects of fetal pH, protein binding, and sufentanil concentration. Anesth Analg **84**, 1262-1268

[62] Johnson R.F., Cahana A., Olenick M., Herman N., Paschall R.L., Minzter B., Ramasubramanian R., Gonzalez H., Downing J.W. (1999). A comparison of the placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. Anesth Analg **89**, 703-708

[63] Jordan C. (1994). The potential role of neurokin1-antagonists in the control of emesis. In: Advances in optimising the control of emesis. Glaxo abstract book. Lisbon, 37-38

[64] Jovanovic-Micic D., Samardzic R., Beleslin D.B. (1995). The role of alpha-adrenergic mechanisms within the area postrema in dopamine-induced emesis. Eur J Pharmacol **272**, 21-30

[65] Junca A., Marret E., Goursot G., Mazoit X., Bonnet F. (2001). A comparison of ropivacaine and bupivacaine for cervical plexus block. Anesth Analg **92**, 720-724

[66] Justins D.M., Francis D., Houlton P.G., Reynolds F. (1982). A controlled trial of extradural fentanyl in labour. Br J Anaesth **54**, 409-414

[67] Kakimoto S., Saito H., Matsuki N. (1997). Antiemetic effects of morphine on motion- and drug-induced emesis in Suncus murinus. Biol Pharm Bull **20**, 739-742

[68] Kampe S., Tausch B., Paul M., Kasper S.M., Bauer K., Diefenbach C., Kiencke P. (2004). Epidural block with ropivacaine and bupivacaine for elective caesarean section: maternal cardiovascular parameters, comfort and neonatal well-being. Curr Med Res Opin **20,** 7-12

[69] Karinen J., Makarainen L., Alahuhta S., Jouppila R., Jouppila P. (1996). Single bolus compared with a fractionated dose injection technique of bupivacaine for extradural Caesarean section: effect on uteroplacental and fetal haemodynamic state. Br J Anaesth **77**, 140-144

[70] Kasten G.W., Martin S.T. (1986). Resuscitation from bupivacaine induced cardiovascular toxicity during partial inferior vena cava occlusion. Anesth Analg **65**, 341-344

[71] Khaw K.S., Ngan Kee W.D., Wong E.L.Y., Liu J.Y.W., Chung R. (2001). Spinal ropivacaine for caesarean section. Anesthesiology **95** , 1346-1350

[72] Kjellmer I. (1981). Fetal cardiovascular reactions during labour and asphyxia by adrenergic receptor agonists and antagonists. Ciba Found Symp **83**, 310-325

[73] Ko M.C., Lee H., Song M.S., Sobczyk-Kojiro K., Mosberg H.I., Kishioka S., Woods J.H., Naughton N.N. (2003). Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. J Pharmacol Exp Ther **305**, 173-179

[74] Lacassie H.J., Columb M.O., Lacassie H.P., Lantadilla R.A. (2002). The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. Anesth Analg **95**, 204-208

[75] Lalli A.F., Amaranth L. (1982). A critique on mortality associated with local anesthetics. Anesth Rev **9**, 29

[76] Langevin S., Lessard M.R., Trepanier C.A., Baribault J.P. (1999). Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology **91**, 1666-1673

[77] Larsen R. (1990). Lokalanästhetika. In : Larsen R., Anästhesie. Urban & Schwarzenberg, 309-334

[78] Larsen R. (1990).Periduralanästhesie. In : Larsen R., Anästhesie. Urban & Schwarzenberg, 365 – 395

[79] Lavrijsen K., Van Houdt J., Van Dyck D., Hendrickx J., Lauwers W., Hurkmans R., Bockx M., Janssen C., Meuldermans W., Heykants J. (1990). Biotransformation of sufentanil in liver microsomes of rats, dogs and humans. Drug Metab Dispos **18**, 704-10

[80] Le Guen H., Roy D., Branger B., Ecoffey C. (2001). Comparison of fentanyl and sufentanil in combination with bupivacaine for patient-controlled epidural analgesia during labor. J Clin Anesth **13**, 98-102

[81] Lefrant J.Y., Coussaye J.E. de la, Ripart J. (2001). The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. Anesth Analg **93**, 1598-1605

[82] Lerman J. (1992). Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth **69**, 24-32

[83] Lesser J.B., Sanborn K.V., Valskys R., Kuroda M. (2003). Severe bradycardia during spinal and epidural anesthesia recorded by an anesthesia information management system. Anesthesiology **99**, 859-866

[84] Lieberman E., O´donoghue C. (2002). Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. Am J Obstet Gynecol **186**, 31-68

[85] Liu P.L., Feldman H.S., Giasi R., Patterson M.K., Covino B.G. (1983). Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. Anesth Analg **66**, 1148-1150

[86] Lo W.K., Chong J.L., Chen L.H. (1999). Combined spinal epidural for labour analgesia-duration, efficacy and side effects of adding sufentanil or fentanyl to bupivacaine intrathecally vs. plain bupivacaine. Singapore Med J **40**, 639-643

[87] Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A. (1994). Taschenatlas der Pharmakologie. Lokalanästhetika. Thieme, 198 - 203

[88] Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A. (1994). Taschenatlas der Pharmakologie. Opioide. Thieme, 204 – 209

[89] Lyons G., Columb M.O., Wilson R.C., Johnson R.V. (1998). Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and recimic bupivacaine. Br J Anaesth 81, 899-901

[90] Lyons W.B., Rosenblum S., Grady I.P. (1989). Successful rescucitation of bupivacaine-induced cardiac arrest using cardiopulmonary bypass. Anesth Analg **69**, 403-406

[91] Madej T.H., Strunin L. (1987). Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. Anaesthesia **42**, 1156-1161

[92] Marcus M.A., Gogarten W., Vertommen J.D., Buerkle H., Van Aken H. (1998). Haemodynamic effects of repeated epidural test-doses of adrenaline in the chronic maternal-fetal sheep preparation. Eur J Anaesthesiol **15**, 320-323

[93] Marhofer P., Oismuller C., Faryniak B., Sitzwohl C., Mayer N., Kapral S. (2000). Three-in-one blocks with ropivacaine: evaluation of sensory onset time and quality of sensory block. Anesth Analg **90**, 125-128

[94] Martius G., Breckwoldt M., Pfleiderer A. (1994). Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme, 51 – 60

[95] Mattingly J.E., D´Alessio J., Ramanathan J. (2003). Effects of obstetric analgesics and anesthetics on the neonate: a review. Paediatr Drugs **5**, 615-627

[96] Maves T.J., Gebhardt G.F. (1992). Antinoceptive synergy between intrathecal morphine and lidocaine during visceral and somatic nociception in the rat. Anesthesiology **76**, 91-99

[97] Mc Donald S.B., Liu S.S., Kopacz D.J., Stephenson C.A. (1999). Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. Anaesthesiology **90**, 971-977

[98] McNamee D.A., McClelland A.M., Scott S., Milligan K.R., Westman L., Gustafsson U. (2002). Spinal anaesthesia: Comparison of plain ropivacaine 5 mg ml(-1) with bupivacaine 5 mg ml(-1) for major orthopaedic surgery. Br J Anaesth **89**, 702-706

[99] Meister G.C., D´Angelo R., Owen M., Nelson K.E., Gaver R. (2000). A comparison of epidural analgesia with 0.125% ropivacaine with fentanyl versus 0.125% bupivacaine with fentanyl during labor. Anesth Analg **90**, 632-637

[100] Melzack R. (1984). The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture). Pain **19**, 321-337

[101] Merskey H. (1986). Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Pain **3**, 1-226

[102] Moller R.A., Covino B.G. (1988). Cardiac electrophysiologic effects of lidocaine and bupivacaine. Anesth Analg **67**, 107-114

[103] Murphy D.B., Sutton J.A., Prescott L.F., Murphy M.B. (1997). Opioid-induced delay in gastric emptying: a peripheral mechanism in humans. Anesthesiology **87**, 765-770

[104] Nandakumaran M., Gardey C., Challier J.C., Olive G. (1983). Placental monoamine oxidase content and inhibition: effect of enzyme inhibition on maternofetal transfer of noradrenaline (norepinephrine) in the human placenta in vitro. Placenta **4**, 57-64

[105] Nath S., Haggmark S., Johanson G., Reiz S. (1986). Differential depressant and electrophysiologic cardiotoxicity of local anesthetics: an experimental study with special reference to lidocain and bupivacain. Anesth Analg **65**, 1263-1270

[106] Ngan Kee W.D., Lau T.K., Khaw K.S., Lee B.B. (2001). Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective caesarean section. Anesthesiology **95**, 307-313

[107] Niesel H.C., Eilingsfeld T., Hornung M., Kaiser H. (1993). Ropivacaine 1% versus bupivacaine 0.75% without a vasoconstrictor. A comparative study of epidural anesthesia in orthopedic surgery. Anaesthesist **42**, 605-611

[108] Oberdisse E., Kuschinsky K., Hackenthal E. (2002). Pharmakologie und Toxikologie. Springer, 223-254

[109] Ohmura S., Kawada M., Ohta T., Yamamoto K., Kobayashi T. (2001). Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levubupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. Anesth Analg **93**, 743-748

[110] Owen M.D., D´Angelo R., Gerancher J.C., Thompson J.M., Foss M.L., Babb J.D., Eisenach J.C. (1998). 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient controlled epidural infusion. Anesth Analg **86**, 527-531

[111] Palazzo M., Evans R. (1993). Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. Br J Anaesth **70**, 135-140

[112] Paulick R., Kastendieck E., Wernze H. (1985). Catecholamines in arterial and venous blood: placental extraction, correlation with fetal hypoxia, and transcutaneous partial oxygen tension. J Perinat Med **13**, 31-42

[113] Phillips G. (1988). Continuous infusion epidural analgesia in labour: the effect of adding sufentanil to 0.125% bupivacain. Anesth Analg **67**, 462-465

[114] Polley L.S., Columb M.O., Naughton N.N., Wagner D.S., Van de Ven C.J.M. (1999). Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor. Anesthesiology **90**, 944-950

[115] Porter J., Bonello E., Reynolds F. (1998). Effect of epidural fentanyl on neonatal respiration. Anesthesiology **89**, 79-85

[116] Pouzeratte Y., Delay J.M., Brunat G., Boccara G., Vergne C., Jaber S., Fabre J.M., Colson P., Mann C. (2001). Patient controlled epidural analgesia after abdominal surgery: ropivacaine versus bupivacaine. Anesth Analg **93**, 1587-1592

[117] Quinn A.C., Brown J.H., Wallace P.G., Asbury A.J. (1994). Studies in postoperative sequelae. Nausea and vomiting – still a problem. Anaesthesia **49**, 62-65

[118] Riley E.T., Hamilton C.L., Cohen S.E. (1998). Intrathecal sufentanil produces sensory changes without hypotension in male volunteers. Anesthesiology **89**, 73-78

[119] Rosenthal A.N., Paterson-Brown S. (1998). Is there an incremental rise in the risk of obstetric intervention with increasing maternal age?. Br J Obstet Gynaecol **105**, 1064-1069

[120] Ruetsch Y.A., Fattinger K.E., Borgeat A.(1999). Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhytmia after sciatic block, Anesthesiology **90**, 1784-1786

[121] Saarikoski S. (1983). Metabolic inactivation of noradrenaline in human placenta, umbilical cord and fetal membranes. Br J Obstet Gynaecol **90**, 525-527

[122] Santos A.C., Pedersen H., Harmon T.W., Morishima H.O., Finster M., Arthur G.R., Covino B.G. (1989). Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics?. Anesthesiology **70**, 991-995

[123] Santos A.C., Arthur G.R., Roberts D.J., Wlody D., Pedersen H., Morishima H.O., Finster M., Covino B.G. (1992). Effect of ropivacaine and bupivacaine on uterine blood flow in pregnant ewes. Anesth Analg **74**, 62-67

[124] Santos A.C., Arthur G.R., Wlody D., De Armas P., Morishima H.O., Finster M. (1995). Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesthesiology **82**, 734-740

[125] Santos A.C., Arthur G.R., Lehning E.J., Finster M. (1997). Comparative pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesth Analg **85**, 87-93

[126] Santos A.C., Karpel B., Noble G. (1999). The placental transfer and fetal effects of levobupivacaine, racemic bupivacaine, and ropivacaine. Anesthesiology **90**, 1698-1703

[127] Santos A.C., de Armas P.I. (2001). Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. Anaesthesiology **95**, 1256-1264

[128] Schaible H.G., Neugebauer V., Lücke T. (1995). Funktionelle Plastizität des nozizeptiven Systems und die Bedeutung exzitatorischer Aminosäuren und deren Rezeptoren. In: Soyka D., Schmerz Pathophysiologie und Therapie, Schattauer, 9-20

[129] Scholz J., Steinfath M., Schulz M. (1996). Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. Clin Pharmacokinet **31**, 275-292

[130] Schurg R., Biscoping J., Bachmann B., Jovanovic V., Hohmann M., Hempelmann G. (1989). Maternal and neonatal plasma levels in peridural anesthesia for relief of labor pain. Geburtshilfe Frauenheilkd **49**, 952-957

[131] Scott D.B. (1975) Evaluation of the toxicity of local anesthetics agents in man. Br J Anaesth **47**, 56-60

[132] Scott D.B., Lee A., Fagan D., Bowler G.M., Bloomfield P., Lundh R. (1989). Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. Anesth Analg **69**, 563-569

[133] Scott D.B. (1998). Techniken der Regionalanästhesie. Thieme, S. 16-20

[134] Scott J., Huskiss E.C. (1976). Graphic representation of pain. Pain **2**, 175-184

[135] Segal S., Csavoy A.N., Datta S. (1998). The tocolytic effect of catecholamines in the gravid rat uterus. Anesth Analg **87**, 864-869

[136] Shah M.K., Sia A.T., Chong J.L. (2000). The effect of the addition of ropivacaine or bupivacaine upon pruritus induced by intrathecal fentanyl in labor. Anaesthesia **55**, 1008-1013

[137] Sia A.T.H., Chong J.L., Chiu J.W. (1999). Combination of intrathecal sufentanil 10 µg plus bupivacaine 2.5 mg for labor analgesia: is half the dose enough?. Anesth Analg **88**, 362-366

[138] Silbernagl S., Despopoulos A. (2000). Taschenatlas der Physiologie – Vegetatives Nervensystem. Thieme, 78-88

[139] Skoldebrand A., Eklund J., Lunell N.O., Nylund L., Sarby B., Thornstrom S. (1990). The effect on uteroplacental blood flow of epidural anaesthesia containing adrenaline for caesarean section. Acta Anaesthesiol Scand **34**, 85-89

[140] Smith C.V., Rayburn W.F., Allen K.V., Bane T.M., Livezey G.T. (1996). Influence of intravenous fentanyl on fetal biophysical parameters during labor. J Matern Fetal Med **5**, 89-92

[141] Spencer J.A., Koutsoukis M., Lee A. (1991). Fetal heart rate and neonatal condition related to epidural analgesia in women reaching the second stage of labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **41**, 173-178

[142] Stienstra R., Jonker T.A., Bourdrez P., Kuijpers J.C., van Kleef J.W., Lundberg U. (1995). Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: a double-blind comparison. Anesth Analg **80**, 285-289

[143] Stienstra R. (2000). Patient-controlled epidural analgesia or continuous infusion: advantages and disadvantages of different modes of delivering epidural analgesia for labor. Curr Opin Anaesth **13**, 253-256

[144] Suzuki H., Suguwara J., Kimuru Y., Murakami T., Okumura K. (2003). Contribution of the fetal baroreceptor reflex to the low frequency component of fetal heart rate fluctuations. Gynecol Obstet Invest **55**, 156-161

[145] Tetzlaff J.E., Yoon H.J., O´Hara J., Stein D., Grimes-Rice M. (1990). Alkalization of mepivacaine accelerates the onset of interscalener block for shoulder surgery. Reg Anesth **15**, 242-244

[146] Tetzlaff J.E., Yoon H.J., Brems J., Javorsky T. (1995). Alkalinization of mepivacaine improves the quality of motor block associated with interscalene brachial plexus anesthesia for shoulder surgery. Reg Anesth **20**, 128-132

[147] Thacker S.B., Berkelman R.L. (1986). Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected antepartum fetal surveillance techniques. Obstet Gynecol Surv **41**, 121-141

[148] Thaler I., Manor D., Itskovitz J., Rottem S., Levit N., Timor-Tritsch I., Brandes J.M. (1990). Changes in uterine blood flow during human pregnancy. Am J Obstet Gynecol **162**, 121-125

[149] Thorp J.A., Hu D.H., Albin R.M., Mc Nitt J., Meyer B.A., Cohen G.R., Yeast J.D. (1993). The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial. Am J Obstet Gynecol **169**, 851-858

[150] Troop M. (1992). Negative aspiration for cerebral spinal fluid does not assure proper placement of epidural catheter. J Am Assoc Nurse Anesth **60**, 301-303

[151] Tsen L.C., Arthur G.R., Datta S., Horsteun M., Bader A.M. (1999) Estrogen induced changes in protein binding of bupivacaine during in vitro fertilization. Anesthesiology **72**, 662-665

[152] Tucker G. (1986). Pharmacokinetics of local anaesthesia. Br J Anaesth **58**, 717-731

[153] Umstad M.P., Ross A., Rushford D.D., Permezel M. (1993). Epidural analgesia and fetal heart rate abnormalities. Aust N Z J Obstet Gynaecol **33**, 269-272

[154] Vaghadia H., Chan V., Ganapathy S., Lui A., McKenna J., Zimmer K. (1999). A multicentre trial of ropivacaine 7.5 mg x ml(-1) vs. bupivacaine 5 mg x ml(-1) for supra clavicular brachial plexus anesthesia. Can J Anaesth **46**, 946-951

[155] Vandermeulen E.P., Vertommen J.D., Van Aken H. (1995). Labor pain relief using bupivacaine and sufentanil: patient controlled epidural analgesia versus intermittent injections. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **59**, 47-54

[156] Vercauteren M.P., Mertens E., Schols G., Mol I.V., Adriaensen H.A. (1999). Patient-controlled extradural analgesia after caesarean section: a comparison between tramadol, sufentanil and a mixture of both. Eur J Pain **3**, 205-210

[157] Vertommen J.D., Van Aken H., Vandermeulen E., Vangerven M., Devlieger H., Van Assche A.F., Shnider S.M. (1991). Maternal and neonatal effects of adding epidural sufentanil to 0.5% bupivacaine for cesarean delivery. J Clin Anesth **3**, 371-376

[158] Vertommen J.D., Vandermeulen E., Van Aken H. (1991). The effects of the addition of sufentanil to 0.125 % bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. Anesthesiology **74**, 809-814

[159] Vertommen J.D., Lemmens E., Van Aken H. (1994). Comparison of the addition of three different dosis of sufentanil to 0.125% bupivacain given epidurally during labor. Anaesthesia **49**, 678-681

[160] Vincent R.D. Jr., Chestnut D.H. (1998). Epidural analgesia during labor. Am Fam Physician **58**, 1785-1792

[161] Wang J., Nauss L., Thomas J. (1979). Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology **50**, 149-151

[162] Williams F.L., du V Florey C., Mires G.J., Ogston S.A. (1998). Episiotomy and perineal tears in low risk UK primigravidae. J Public Health Med **20**, 422-427

[163] Wojtczak J.A., Griffin R.M., Pratilas C., Kaplan J.A. (1985). Mechanism of arrhythmias during intoxication in rabbits. Anesth Analg **65**, 1263-1270

[164] Woodforde J.M., Merskey H. (1972). Some relationships between subjective measures of pain. J Psychosom Res **16**, 173-178

[165] Writer W.D.R., Stienstra R., Eddleston J.M. (1998). Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospektive metaanalysis. Br J Anaesth **81**, 713-717

[166] Yurth D.A. (1982). Placental transfer of local anesthetics. Clin Perinatol **9**, 13-28

[167] Zaaijman J.D., Slabber C.F. (1977). The effect of lumbar epidural analgesia on the fetal heart. S Afr Med J **52**, 1113-1114

[168] Zaric D., Nydahl P.A., Philipson L., Samuelsson L., Heierson A., Axelsson K. (1996). The effect of continuous lumbar epidural infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers: a double blind study. Reg Anesth **21**, 14-25

[169] Zondervan K.T., Buitendijk S.E., Anthony S., van Rijssel E.J., Verkerk P.H. (1995). Frequency and determinants of episiotomy in second-line obstetrics in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneeskd **139**, 449-452

6. Anhang

6.1. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1.	Seite 3	Verschiedene Skalen (VAS, NAS, VRS) zur Quantifizierung, Objektivierung und Vergleichbarkeit der Schmerzintensität.
Abbildung 2.	Seite 5	Die Schmerzleitung im ZNS, aus [128]
Abbildung 3.	Seite 6	Die Stadien des Geburtsverlaufes
Abbildung 4.	Seite 6	Die Wehenschmerzleitung in der Eröffnungsphase über die Dermatome Th_{10} bis L_1 und in der Austreibungsphase über die Fasern der Spinalsegmente S_2 bis S_4 (nach H. Kilian 1973) aus [48]
Abbildung 5.	Seite 8	Punktion des Periduralraumes in der „ loss of resistance“ – Technik, aus [48]
Abbildung 6.	Seite 9	Einführen des Katheters, aus [48]
Abbildung 7.	Seite 9	Lage des Katheters im Epiduralraum, aus [133]
Abbildung 8.	Seite 11	PC(E)A Perfusorpumpe® Modell P 5000 (Firma IVAC)
Abbildung 9.	Seite 12	Schematische Darstellung der Amid–Lokalanästhetika Struktur (aromatischer Ring – Alkylkette – tertiäres Amin)
Abbildung 10.	Seite 15	Strukturformel des Bupivacain
Abbildung 11.	Seite 17	Strukturformel des Ropivacain
Abbildung 12.	Seite 19	Strukturformel des Sufentanil
Abbildung 13.	Seite 29	Verhalten der Herzfrequenz nach Bolusgabe in den beiden Gruppen.
Abbildung 14.	Seite 29	Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks nach Bolusgabe in den beiden Gruppen
Abbildung 15.	Seite 32	Unterschied des VAS-Score vor Bolus und VAS-Score nach Bolus für Ropivacain-Gruppe und Bupivacain-Gruppe.
Abbildung 16.	Seite 34	VAS-Score vor PCEA-Bolusgabe
Abbildung 17.	Seite 34	VAS-Score nach Bolus

Abbildung 18.	Seite 35	Unterschied im mittleren Dosisbedarf im Rahmen der PCEA
Abbildung 19.	Seite 35	Unterschied der Zufriedenheit zwischen der Ropivacain-Gruppe und der Bupivacain-Gruppe unter der Geburt

6.2. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1.	Seite 25	Grund des Ausschlusses aus der Studie
Tabelle 2.	Seite 26	Studienpopulation
Tabelle 3.	Seite 28	Änderungen der hämodynamischen Parameter nach Bolusgabe
Tabelle 4.	Seite 30	Änderung der fetalen Herzfrequenz innerhalb der ersten 20 Minuten nach Bolusgabe
Tabelle 5.	Seite 31	Auswirkung der Bolusgabe auf Schmerzempfinden und Motorik
Tabelle 6.	Seite 33	VAS-Score vor und nach PCEA-Bolusgaben, Dosisbedarf und Zufriedenheit der Studiengruppen
Tabelle 7.	Seite 36	Nebenwirkungen
Tabelle 8.	Seite 37	Geburtsverlauf und Besonderheiten
Tabelle 9.	Seite 59	Studien zur Bestimmung der relativen Potenz von Bupivacain und Ropivacain zur epiduralen Applikation bei vaginalen Entbindungen
Tabelle 10.	Seite 60	Studien zum Vergleich von „low dose“ Bupivacain und Ropivacain unter Zusatz von neuroaxialem Opiat zur PCEA im Rahmen vaginaler Entbindungen und bei großen operativen Eingriffen

Für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Anfertigung der Dissertation danke ich Prof. Dr. med. P.J. Kulka, Dr. med. Marc Hartmann, den Ärzten und dem Pflegepersonal der Anästhesie und der Geburtshilfe, sowie den Hebammen des Evangelischen Krankenhauses Oberhausen.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Roland Issel
Wohnort:	Im Handbachtal 51
	46147 Oberhausen
	Telefon: 0208-6282675
Geburtstag:	01. Oktober 1967
Familienstand:	verheiratet, drei Kinder
Nationalität:	deutsch

Schulbildung:

09.1974-06.1978	Grundschule
08.1978-06.1987	Gymnasium
01.06.1987	Abitur

Zivildienst:

08.1987-03.1989	Pflegehelfer Chirurgie Städtische Kliniken Duisburg

Studienbegleitende Tätigkeiten:

07.92-06.97	Studentische Aushilfstätigkeit neurochirurgische Intensivstation Städtische Kliniken Duisburg
03.93-09.93	Urlaubssemester und Vollzeittätigkeit in der Intensivpflege der neurochirurgischen Intensivstation Städtische Kliniken Duisburg

Berufsausbildung:

08.1989-03.1996	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
22.04.1996	Beginn des Praktischen Jahres im EKN Duisburg – Fahrn
28.04.1997	3. Staatsexamen
01.07.1997-31.12.1997	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Marienhospital Wesel
01.01.1998-01.10.1998	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des EKN Duisburg – Fahrn
01.10.1998-01.01.1999	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des EKO - Oberhausen
01.01.1999	Approbation als Arzt
01.01.1999-17.07.2003	Tätigkeit als Assistenzarzt in Weiterbildung der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des EKO, Notarzt im Rettungsdienst Oberhausen Süd
17.07.2003	Facharzt für Anästhesiologie
17.07.2003-30.09.2004	Tätigkeit als Facharzt für Anästhesie der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des EKO, Notarzt im Rettungsdienst Oberhausen Süd
Seit dem 01.10.2004	Tätigkeit als Facharzt für Anästhesie in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Marienhospital Bottrop, Notarzt im Rettungsdienst Feuerwehr Bottrop