

# Einfluss von Akrinor®, Ephedrin und Etilefrin auf den uterinen Blutfluss des trächtigen Schafes

*Effects of cafedrine/theodrenaline, etilefrine, and ephedrine on uterine blood flow in chronically instrumented pregnant sheep*

W. Gogarten<sup>1</sup>, D. Strümper<sup>1</sup>, H. Van Aken<sup>1</sup>, G. Brodner<sup>1</sup> und M.A.E. Marcus<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie und Heimbeatmung, Universitätsklinikum Maastricht, Niederlande (Direktor: Prof. Dr. M. van Kleef)

## Zusammenfassung:

**Hintergrund und Fragestellung:** Bei Regionalanästhesieverfahren zur Sectio werden häufig Vasopressoren mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des mütterlichen arteriellen Drucks sowie der uteroplazentaren Perfusion verabreicht. Das in Deutschland verwendete Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) ist hinsichtlich seiner Effekte auf den fetalen Gasaustausch jedoch kaum untersucht.

**Methodik:** Chronisch instrumentierten trächtigen Schafen wurden jeweils zwei unterschiedliche Dosierungen der Vasopressoren Cafedrin/Theodrenalin, Etilefrin oder Ephedrin verabreicht und der Einfluss auf die mütterliche und fetale Hämodynamik, den uterinen Blutfluss sowie auf den fetalen Gasaustausch untersucht.

**Ergebnisse:** In höherer Dosierung führten alle verabreichten Substanzen zu einer Anhebung des mütterlichen arteriellen Drucks bei gleichzeitiger Abnahme des dopplersonographisch gemessenen uterinen Blutflusses, ohne dass es hierdurch zu einer relevanten fetalen Azidose kam. Die Abnahme des uterinen Blutflusses hatte in den angewendeten Dosierungen keine Beeinträchtigung der fetalen Hämodynamik zur Folge.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse legen nahe, dass es weniger auf die Auswahl eines geeigneten Vasopressors als vielmehr auf eine zurückhaltende Dosierung ankommt, um lang anhaltende Phasen einer verminderten uteroplazentaren Perfusion zu vermeiden, da trotz einer Anhebung des arteriellen Drucks eine fetale Minderperfusion auftreten kann.

## Summary:

**Background:** Vasopressors are often necessary to prevent or treat maternal hypotension after regional anaesthesia for Cesarean delivery in order to maintain uterine blood flow. Substances commonly used in Germany include cafedrine/theodrenaline (Akrinor®) and etilefrine. However, cafedrine/theodrenaline has not been properly studied in terms of its effects on uterine blood flow and fetal wellbeing.

**Methods:** In chronically instrumented pregnant ewes, two different doses of the vasopressors cafedrine/theodrenaline, etilefrine and ephedrine were applied, and the effects on maternal and foetal hemodynamics, uterine perfusion, and foetal acid base status studied.

**Results:** Higher doses of all three drugs effectively increased maternal mean arterial pressure, while doppler US showed significant reductions in uterine blood flow, which were not accompanied by relevant changes in foetal acid base status or foetal hemodynamics.

**Conclusion:** The results indicate that the choice of vasopressor is of less importance than the doses applied with higher doses leading to significant decreases in uteroplacental blood flow. These higher doses may subject the fetus to the risk of fetal distress by inducing placental malperfusion, although maternal blood pressure is restored.

**Schlüsselwörter:** Hypotonie – Sectio caesarea – Vaso-konstriktoren – Regionaler Blutfluss – Fetaler Distress

**Keywords:** Hypotension – Cesarean Section – Vaso-constrictor Agents – Regional Blood Flow – Foetal Distress.

## Einleitung

Eine wesentliche Komponente von Anästhesieverfahren in der Schwangerschaft ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten mütterlichen arteriellen Drucks, um eine ausreichende uteroplazentare Perfusion zu gewährleisten. Trotz Volumenzufuhr und sachgerechter Lagerung wird bei Spinalanästhesien zur Sectio eine hohe Hypotonie-Inzidenz beobachtet, welche je nach Definition mit 17 bis 85% angegeben wird [1, 2]. Die Ursache der Hypotonie ist sowohl in einer Sympathikolyse-bedingten Reduktion des systemvaskulären Widerstands als auch in einem venösen Pooling mit Abnahme des Herzminutenvolumens zu sehen. Während die Gabe von kristalloiden Lösungen einen Blutdruckabfall nicht verhindern kann, weisen kolloidale Lösungen einen

präventiven Effekt auf [3], der alleine jedoch nicht immer ausreichend ist. Da bereits wenige Minuten anhaltende Hypotonien zu einer fetalen Azidose führen können [4], werden Vasopressoren sowohl zur Therapie als auch präventiv vor Beginn der Sympathikolyse eingesetzt [5]. Bei der Auswahl geeigneter Vasopressoren wurden über lange Zeit Substanzen mit sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -mimetischen Eigenschaften bevorzugt, da sie zusätzlich zur systemischen Vaso-konstriktion zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens führen und somit die uteroplazentare Perfusion besser aufrechterhalten können. Ephedrin galt international als Mittel der Wahl. Es steigert in niedrigen Dosierungen den mütterlichen arteriellen Druck, ohne die uteroplazentare Perfusion zu beeinträchtigen, während höhere Dosierungen zu einer Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion führen

können [6]. Trotz der theoretischen Nachteile alleiniger  $\alpha$ -Vasokonstriktoren wurde in einer Metaanalyse ein verbessertes kindliches Outcome nach Gabe von Phenylephrin im Vergleich mit Ephedrin gezeigt [7]. Diese Ergebnisse rücken zum einen die Suche nach einem geeigneten Vasopressor wieder in den Mittelpunkt des Interesses, zum anderen sind sowohl Ephedrin als auch Phenylephrin auf dem deutschen Markt nicht eingeführt.

In Deutschland häufig verwendete Substanzen zur Blutdrucksteigerung sind unter anderem Etilefrin und das aus den Methylxanthinen Cafedrin und Theodrenalin bestehende Akrinor®. Etilefrin führt über eine Stimulation von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens und zu einer systemischen Vasokonstriktion, während Cafedrin/Theodrenalin über eine Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren sowie über eine Beeinflussung von zyklischem Adenosinmonophosphat das Herzminutenvolumen und den arteriellen Blutdruck steigert, ohne den systemvaskulären Widerstand wesentlich zu steigern [8, 9]. Nach der Gabe von Etilefrin wurde sowohl in Tierversuchen als auch beim Menschen eine Abnahme des uterinen Blutflusses beobachtet [10, 11]. Obwohl Cafedrin/Theodrenalin in Deutschland vielfach zur Anhebung des arteriellen Drucks bei Schwangeren verwendet wird, sind die Wirkung auf die uteroplazentare Perfusion und den kindlichen Gasaustausch kaum untersucht.

In der folgenden Studie wurden deshalb Cafedrin/Theodrenalin sowie Etilefrin oder Ephedrin bei chronisch instrumentierten trächtigen Schafen verabreicht und die Beeinflussung der uteroplazentaren Perfusion mittels Doppler gemessen. Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung des fetalen Säure-Basen-Status vor und nach Gabe der einzelnen Vasopressoren.

## Methoden

### Tiere und Instrumentierung

Nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission des Universitätsklinikums Münster wurden 10 trächtige Schafe mit einem Gewicht zwischen 44 und 76 kg und einem Gestationsalter von 120 Tagen (118 - 122 Tage, Termin 145 Tage) untersucht. Die Versorgung der Tiere erfolgte durch speziell geschulte Tierpfleger unter Aufsicht eines Veterinärmediziners. Nach einer Nahrungskarenz von 6 Stunden erfolgte eine Prämedikation mit 5 mg/kg Ketamin intramuskulär und eine anschließende Anästhesieeinleitung mit Halothan. Nach der Intubation erfolgte eine mechanische Beatmung (AV-1, Dräger-Werke, Lübeck) und Aufrechterhaltung der Anästhesie mit 1 - 1,5 Vol% Halothan in 50% Sauerstoff/Druckluft.

Unter sterilen Bedingungen wurden Katheter in die mütterliche A. carotis und in die V. cava superior eingeführt. Über eine Laparotomie wurde eine 20 MHz-Dopplersonde mit einem internen Durchmesser von 4 - 6 mm (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA) auf einem Ast der A. uterina platziert. Anschließend erfolgte eine Hysterotomie mit Exponierung der fetalen Hinterläufe. Mit Polyvinylkathetern wurden die fetale V. cava inferior über die V. tibialis

und die Aorta über die A. tibialis katheterisiert. Ein weiterer Polyvinylkatheter wurde in der Amnionhöhle platziert, die verlorene Amnionflüssigkeit mit warmer Kochsalzlösung ersetzt und die Hysterotomie sowie die Laparotomie nach subkutaner Tunnelung und Ausleitung der Katheter in der mütterlichen Flanke verschlossen.

Nach Beenden der Anästhesie erfolgte eine Stabilisierungsphase von mindestens 72 Stunden unter Gabe von Cefamandol und Gentamicin sowie täglicher Spülung der Katheter mit heparinisiertem Kochsalz.

### Studiendesign

Die Untersuchungen erfolgten am stehenden oder liegenden Schaf frühestens 3 Tage nach der Instrumentierung in einem speziellen Studienkäfig. Jeder Untersuchungsphase ging eine 30-minütige Periode zum Erhalt von Ausgangsparametern voraus. Die Messung des mütterlichen arteriellen Drucks, der mütterlichen Herzfrequenz, des Amniondrucks, des fetalen mittleren arteriellen Drucks sowie der fetalen Herzfrequenz erfolgten kontinuierlich invasiv (Eco Trans DPT-7003, pyb Medizintechnik, Kirchseeon, Germany). Der fetale mittlere arterielle Druck wurde um den Amniondruck korrigiert (FMAP-AP). Anschließend erhielten die Tiere 40 mg/2 mg bzw. 100 mg/5 mg Cafedrin/Theodrenalin, 2 oder 5 mg Etilefrin oder 10 bzw. 25 mg Ephedrin als Bolus intravenös. Zwischen 2 Injektionen von Vasopressoren wurden mindestens 4 Stunden abgewartet, um eine Normalisierung der Hämodynamik und des fetalen Gasaustausches zu gewährleisten. Es erfolgten maximal 2 Untersuchungen pro Tag, die Reihenfolge der einzelnen Vasopressoren und ihrer Dosierungen wurden variiert.

Nach Erheben der Ausgangswerte und Gabe der Vasopressoren wurden die hämodynamischen Veränderungen über einen Zeitraum von 10 Minuten kontinuierlich registriert. Die Analyse der fetalen arteriellen Blutgase erfolgte sofort nach der Entnahme (ABL 505, Radiometer Copenhagen, Dänemark). Das Blutgas-Analysegerät wurde täglich kalibriert.

### Statistik

Die statistische Auswertung der hämodynamischen Parameter erfolgte mittels Varianz-Analyse für wiederholte Messungen, gefolgt vom Dunnett t-Test. Ein  $P < 0,05$  wurde als signifikant erachtet. Bei Abweichungen von der Normalverteilung wurde ein Friedman-Test mit nachfolgender Posthoc-Analyse durchgeführt. Blutgasanalysen wurden mit einem T-Test für abhängige Stichproben ausgewertet. Die Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  SEM präsentiert.

## Ergebnisse

Es wurden 10 trächtige Schafe chronisch instrumentiert, hiervon mussten 2 Tiere bei einem Amnioninfektionssyndrom bzw. einer defekten Dopplersonde ausgeschlossen werden. In den verbleibenden 8 Tieren wurde jeder Vasopressor sowohl in niedriger als auch in hoher Dosierung im Abstand von mehr als 4 Stunden bzw. an verschiedenen Tagen einmalig verabreicht. Dabei diente jedes Tier als seine eigene Kontrolle (Abb. 1).





### Mütterliche und fetale hämodynamische Veränderungen

In niedriger Dosierung führten Ephedrin und Etilefrin zu einem für eine Minute anhaltenden Anstieg des mütterlichen arteriellen Drucks (MMAP). Nach niedrig dosiertem Cafedrin/Theodrenalin konnte kein Anstieg des MMAP beobachtet werden (Abb. 2a).

In höherer Dosierung wurde nach allen 3 Vasopressoren ein Anstieg des MMAP beobachtet, welcher nach Ephedrin und Etilefrin über den gesamten Beobachtungszeitraum anhielt. Der Blutdruckanstieg unter Cafedrin/Theodrenalin war hingegen nur in den ersten 6 Minuten nach Gabe signifikant. Der Blutdruck stieg nach Cafedrin/Theodrenalin maximal um  $14,2 \pm 3,2\%$ , nach Ephedrin um  $15,8 \pm 2,0\%$  und nach Etilefrin um  $26,8 \pm 4,9\%$  ( $P < 0,01$  versus Ausgangswerte). Der maximale Anstieg des arteriellen Drucks wurde nach allen 3 verwendeten Substanzen innerhalb der ersten 2 Minuten beobachtet (Abb. 2c).

In beiden Dosierungen führten Cafedrin/Theodrenalin und Etilefrin im Gegensatz zu Ephedrin zu einer mütterlichen Tachykardie. Die mütterliche Herzfrequenz (MHR) stieg unter Cafedrin/Theodrenalin in niedriger Dosierung von  $121,0 \pm 5$  auf maximal  $164,6 \pm 14,3$  Schläge/min ( $P < 0,01$ ) und in höherer Dosierung von  $118,5 \pm 5,2$  auf maximal  $183,0 \pm 15,0$  Schläge/min an ( $P < 0,01$ ). Etilefrin führte zu einem Anstieg der MHR von  $117,4 \pm 5,3$  auf  $132,0 \pm 4,3$  Schläge/min in niedriger Dosierung bzw. von  $108,3 \pm 2,9$  auf  $126,9 \pm 8,6$  Schläge/min in hoher Dosierung.

Alle 3 verwendeten Vasopressoren führten weder in niedriger noch in hoher Dosierung zu Veränderungen des fetalen arteriellen mittleren Blutdrucks oder der fetalen Herzfrequenz.

### Veränderungen des uterinen Blutflusses

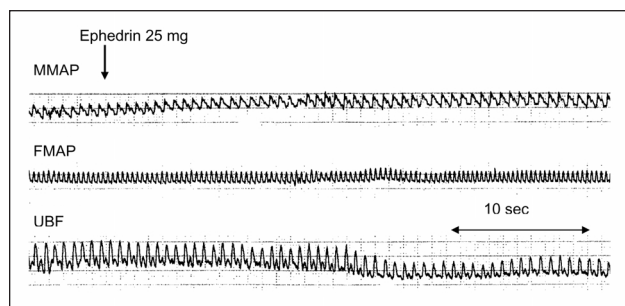
Die verabreichten Vasopressoren führten in niedriger Dosierung nicht zu einer Veränderung des uterinen Blutflusses, während es in höherer Dosierung zu einer Beeinträchtigung nach allen 3 Substanzen kam. Der uterine Blutfluss nahm nach Cafedrin/Theodrenalin um  $45,3 \pm 15,6\%$ , nach Ephedrin um  $40,4 \pm 10,2\%$  und nach Etilefrin um  $42,4 \pm 12,9\%$  ab ( $P < 0,01$  versus Ausgangswert) (Abb. 2b und d).

### Fetaler Säure-Basen-Status

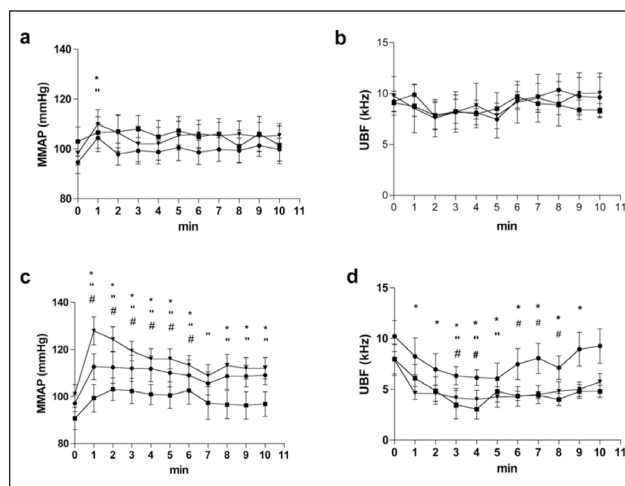
Weder in niedriger noch in hoher Dosierung wurden Veränderungen des fetalen Säure-Basen-Status beobachtet (Tab. 1 und 2).

## Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass in der Geburtshilfe häufig verwendete Substanzen wie Cafedrin/Theodrenalin, Etilefrin und Ephedrin in trächtigen Schafen in höherer Dosierung effektiv den arteriellen Mitteldruck steigern, dass hiermit jedoch eine Abnahme des uterinen Blutflusses einhergeht. Sie geben damit detailliertere Einsicht in die hämodynamischen Effekte von Cafedrin/Theodrenalin während der Schwangerschaft und zeigen erneut, dass der arterielle Druck als indirekter Parameter zur



**Abbildung 1:** Repräsentative Abbildung von mütterlichem arteriellem Druck (MMAP), fetalem arteriellem Druck (FMAP) und uterinem Blutfluss (UBF) nach Gabe von Ephedrin.



**Abbildung 2:** Änderung von mütterlichem arteriellem Mitteldruck (MMAP) und uterinem Blutfluss (UBF) nach Gabe von Cafedrin/Theodrenalin (Quadrate, #  $P < 0,05$ ), Ephedrin (Kreise, \*  $P < 0,05$ ) und Etilefrin (Dreiecke, \*  $P < 0,05$ ) in niedriger (a, b) und hoher Dosierung (c, d).

Beurteilung der uteroplazentaren Perfusion nur eingeschränkt verwendbar ist.

Trotz Unterschieden in der Plazenta werden trächtige Schafen häufig herangezogen, um physiologische Zusammenhänge in der Geburtshilfe zu untersuchen [6, 11 - 13]. Ein wesentlicher Vorteil des Tierversuchs ist die fest platzierte Dopplersonde mit der Möglichkeit zu wiederholten Messungen. Doppleruntersuchungen sind notwendig, da Vasopressoren in der Geburtshilfe weniger zur Stabilisierung des arteriellen Drucks der meist gesunden Patientinnen dienen, sondern vor allem die uteroplazentare Perfusion verbessern sollen. Aus Mangel an geeigneten Parametern wird in der klinischen Praxis eine mütterliche Normotension mit einer ausreichenden uteroplazentaren Perfusion gleich gesetzt, ohne dass diese Vorgehensweise gut belegt ist.

Die Abhängigkeit der uteroplazentaren Perfusion vom systemarteriellen Druck wurde in Schafen nachgewiesen [14] und lässt eine sofortige Therapie einer mütterlichen Hypotonie plausibel erscheinen. Lokale Mechanismen wie eine erhöhte Ausschüttung von Stickstoffmonoxid, Prostacyclin, atrialem natriuretischem Peptid sowie das veränderte hormonelle Milieu in der Schwangerschaft sorgen für eine relative Weitstellung der uterinen Gefäße im Verhältnis zum übrigen Systemkreislauf und somit für eine bevorzugte

**Tabelle 1:** Fetalen Säure-Basen-Status nach niedrig dosierter Gabe von Vasokonstriktoren.

	pH	BE (mmol/l)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)
Caf/Theo vorher	7,41 ± 0,01	3,6 ± 0,94	46,37 ± 2,6	16,83 ± 1,51
Caf/Theo nachher	7,39 ± 0,01	3,15 ± 1,22	46,87 ± 3,43	15,67 ± 1,19
Ephedrin vorher	7,40 ± 0,01	2,88 ± 0,66	46,47 ± 2,15	16,30 ± 1,20
Ephedrin nachher	7,40 ± 0,01	2,95 ± 0,72	46,28 ± 2,05	16,47 ± 0,90
Etilefrin vorher	7,39 ± 0,01	1,43 ± 0,66	43,57 ± 1,77	15,67 ± 0,73
Etilefrin nachher	7,39 ± 0,01	1,74 ± 0,76	44,07 ± 1,69	16,37 ± 1,09

**Tabelle 2:** Fetalen Säure-Basen-Status nach hoch dosierter Gabe von Vasokonstriktoren.

	pH	BE (mmol/l)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)
Caf/Theo vorher	7,40 ± 0,01	2,1 ± 0,54	44,42 ± 1,18	16,95 ± 2,26
Caf/Theo nachher	7,39 ± 0,01	1,75 ± 0,49	44,28 ± 1,44	15,70 ± 1,66
Ephedrin vorher	7,41 ± 0,01	1,88 ± 0,44	42,78 ± 1,33	16,37 ± 0,93
Ephedrin nachher	7,39 ± 0,01	1,85 ± 0,50	43,98 ± 1,07	16,30 ± 0,91
Etilefrin vorher	7,39 ± 0,01	2,07 ± 0,52	47,57 ± 2,30	14,03 ± 1,03
Etilefrin nachher	7,38 ± 0,01	1,95 ± 0,36	46,63 ± 1,52	13,83 ± 1,88

Perfusion [15 - 17]. Zusätzlich wird die Reagibilität des gesamten Gefäßsystems auf Vasopressoren im Vergleich mit Nichtschwangeren herabgesetzt. Da Ephedrin nicht nur zu einer Erhöhung des Herzminutenvolumens führt, sondern in vitro eine Steigerung der lokalen NO-Freisetzung an uterinen Gefäßen gemessen werden konnte [18], wurden ihm zusätzlich protektive Eigenschaften zugeschrieben. Diese protektiven Mechanismen konnten in vitro auch für Substanzen mit einer ausschließlich  $\alpha$ -sympathomimetischen Wirkung nachgewiesen werden [19] und erklären, warum es nach Phenylephrin im Vergleich mit Ephedrin nicht zu einer stärkeren kindlichen Azidose kommt [20]. Da die lokalen protektiven Mechanismen nur im niedrigen Dosisbereich wirksam sind, wurde eine dosisabhängige Reduktion der uteroplazentaren Perfusion nach Gabe von Vasopressoren trotz Anhebung des arteriellen Drucks sowohl in einer Vielzahl tierexperimenteller Studien als auch beim Menschen beschrieben [6, 11, 12, 21 - 23].

Weitere negative Effekte können unabhängig von der Beeinträchtigung des uterinen Blutflusses durch eine direkte fetale Beeinflussung hervorgerufen werden. So zeichnet sich Ephedrin durch eine hohe Plazentapassage mit Aktivierung des kindlichen Sympathikus aus [24]. Bei humanen Feten setzen eine gesteigerte myokardiale Kontraktilität und ein Anstieg der Noradrenalin Spiegel bereits wenige Minuten nach der mütterlichen Gabe von Ephedrin ein [11, 25]. Kindliche Tachykardien treten hingegen erst nach einem Zeitintervall von 20 - 30 Minuten auf [26] und waren somit in den vorliegenden Untersuchungen nicht zu erwarten. Die direkten fetalen Effekte von Ephedrin werden für die im Vergleich mit Phenylephrin beobachtete stärkere Azidose verantwortlich gemacht [7]. Die Plazentapassage von Phenylephrin, Etilefrin und Cafedrin/Theodrenalin ist bisher nicht untersucht, Vergleiche zwischen Ephedrin und Etilefrin zeigen aber, dass die fetale myokardiale Kontraktilität im Gegensatz zu Ephedrin nach Etilefrin nicht gesteigert wird [11]. Obwohl kindliche Azidosen bereits nach einer prophylaktischen Gabe von 15 mg Ephedrin beim Menschen

beobachtet werden [27], trat eine Azidose in den untersuchten Schafsfeten auch nach 25 mg Ephedrin nicht auf. *Ralston* und Mitarbeiter beobachteten selbst nach einer Reduktion des uterinen Blutflusses um 50 - 60% keine Azidose, Ergebnisse, die für eine relative Luxusperfusion im Schaf sprechen könnten [6].

Im Gegensatz zum Schaf geht die beim Menschen beobachtete Steigerung des Herzzeitvolumens und des arteriellen Drucks nach Cafedrin/Theodrenalin mit einer reflektorischen Senkung der Herzfrequenz einher [8]. Da es sich bei Cafedrin/Theodrenalin um ein Mischpräparat mit einer unterschiedlichen Pharmakodynamik und einer unterschiedlichen Beeinflussung der Herzfrequenz handelt, könnten die verwendeten Dosierungen von Cafedrin/Theodrenalin möglicherweise zu einer überwiegenden  $\beta$ -Stimulation mit hierdurch bedingter Tachykardie geführt haben. Eine ähnliche Spezies-spezifische Differenz wurde auch für Theophyllin beschrieben [8].



Die Dosierungen von Cafedrin/Theodrenalin, Ephedrin und Etilefrin wurden sowohl entsprechend der üblichen klinischen Praxis als auch ihrer relativen Potenzen gewählt [9]. Dennoch weisen die Blutdruckanstiege nach den einzelnen Vasopressoren darauf hin, dass die gewählten Dosierungen zumindest im Schaf nicht gleichermaßen wirksam sind, da der maximale Blutdruckanstieg unter Etilefrin ausgeprägter war. Auf einen direkten Vergleich der einzelnen Substanzen bezogen auf ihre Beeinflussung der uteroplazentaren Perfusion musste deshalb verzichtet werden.

Eine Limitierung unserer Untersuchung liegt in der zum Zeitpunkt der Vasopressorengabe fehlenden Hypotonie. Die Ergebnisse sind deshalb nur eingeschränkt auf die Normalisierung einer Sympathikolyse-bedingten Hypotonie übertragbar. Für Ephedrin und Etilefrin konnte jedoch auch bei Sectiones in Regionalanästhesie gezeigt werden, dass es trotz einer Wiederherstellung des mütterlichen arteriellen Drucks nicht zu einer Erholung der uteroplazentaren Perfusion kommt [11, 28], obwohl keine überschießende Hypertonie, sondern eine Normalisierung des arteriellen Drucks erreicht wurde.

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zeigt, dass mit ansteigenden prophylaktischen Dosierungen von Ephedrin zwar Hypotonien effektiv vermieden werden können, dass ansteigende Dosierungen von Ephedrin aber gleichzeitig zu einem erhöhten Risiko von überschießenden Hypertonien und fetalen Azidosen führen [27]. Da unsere Untersuchungen aufgrund der fehlenden rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Hypotonien am ehesten mit einer prophylaktischen Gabe von Vasopressoren vergleichbar sind, muss auch für Etilefrin und Cafedrin/Theodrenalin aufgrund der beobachteten Abnahme des uterinen Blutflusses abgeleitet werden, dass sie nur zurückhaltend zur Hypotonieprävention eingesetzt werden sollten.

Zusammenfassend legen die Untersuchungen nahe, dass die in Deutschland verwendeten Vasopressoren Etilefrin und Cafedrin/Theodrenalin zwar den mütterlichen arteriellen Druck steigern, eine gleichzeitige Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion jedoch nicht ausgeschlossen werden kann, während Veränderungen im fetalen Säure-Basen-Status oder in der fetalen Hämodynamik nicht beobachtet wurden. Da Cafedrin/Theodrenalin, Etilefrin und Ephedrin trotz Anhebung des mütterlichen arteriellen Drucks zu einer dosisabhängigen Abnahme des uterinen Blutflusses führten, wird bei ihrem Einsatz eine vorsichtige Titrierung empfohlen.

## Danksagung

Teile dieser Arbeit wurden auf der Tagung der European Society of Anaesthesiologists 2000 in Wien präsentiert und in Abstraktform publiziert. Eine finanzielle Unterstützung erfolgte durch die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Münster.

## Literatur

1. Riley ET, Cohen SE, Rubenstein AJ, Flanagan B. Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1995;81:838-42.
2. Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999;91:1571-6.
3. Morgan PJ, Halpern S, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001;92:997-1005.
4. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982;37:658-62.
5. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth* 2002;49:588-99.
6. Ralston DH, Shnider SM, deLorimier AA. Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine, and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1974;40:354-70.
7. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery. *Anesth Analg* 2002;94:920-6.
8. Sternitzke N, Schieffer H, Bette L. Der Einfluß von Akrinor auf die Herz-Kreislauf-Dynamik vor und nach Blockade der adrenergen Betarezeptoren durch Propranolol. *Z Kardiol* 1975;64:419-30.
9. Müller H, Brähler A, Börner U, Boldt J, Stoyanov M, Hempelmann G. Hämodynamische Veränderungen nach der Bolusgabe verschiedener Vasopressiva zur Blutdruckstabilisierung bei Periduralanästhesie. *Reg Anaesth* 1985;8:43-9.
10. Hohmann M, Kunzel W. Etilefrine and amezinium reduce uterine blood flow of pregnant guinea pigs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:173-81.
11. Räsänen J, Alahuhta S, Kangas-Saarela T, Jouppila R, Jouppila M. The effects of ephedrine and etilefrine on uterine and fetal blood flow and on fetal myocardial function during spinal anesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1991;1:3-8.
12. Marcus MA, Vertommen JD, Van Aken H, Wouters PF. Hemodynamic effects of intravenous isoproterenol versus epinephrine in the chronic maternal-fetal sheep preparation. *Anesth Analg* 1996;82:1023-6.
13. Strümpfer D, Gogarten W, Durieux ME, Hartleb K, Van Aken H, Marcus MAE. The effects of S(+)-ketamine and racemic ketamine on uterine blood flow in chronically instrumented pregnant sheep. *Anesth Analg* 2004;98:497-502.
14. Greiss FC. Pressure-flow relationships in the gravid uterine vascular bed. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:41-7.
15. Weiner C, Martinez E, Kang L, Ghodsi A, Chestnut D. In vitro release of endothelium-derived relaxing factor by acetylcholine is increased during the guinea pig pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1599-605.
16. Grunewald C, Nisell H, Jansson T, Kublickas M, Thornström S, Nyland L. Possible improvement in uteroplacental blood flow during atrial natriuretic peptide infusion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;84:235-9.
17. Magness RR, Rosenfeld CR, Hassan A, Shaul PW. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. I. Effects of ANG II on PGI<sub>2</sub> and NO in pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996;270:H1914-H23.
18. Li P, Tong C, Eisenach JC. Pregnancy and ephedrine increase the release of nitric oxide in ovine uterine arteries. *Anesth Analg* 1996;82:288-93.

19. Weiner CP, Martinez E, Chestnut DH, Ghodsi A. Effect of pregnancy on uterine and carotid artery response to norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine in vessels with documented functional endothelium. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1605-10.
20. Ramanathan S, Grant GJ. Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:559-65.
21. Hood DD, Dewan DM, James FM. Maternal and fetal effects of epinephrine in gravid ewes. *Anesthesiology* 1986;64:610-3.
22. Alahuhta S, Räsänen J, Jouppila P, Jouppila R, Hollmén AI. Ephedrine and phenylephrine for avoiding maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1992;1:129-34.
23. Thomas DG, Robson SC, Redfern N, Hughes D, Boys RJ. Randomized trial of bolus phenylephrine or ephedrine for maintenance of arterial pressure during spinal anaesthesia for cesarean section. *Br J Anaesth* 1996;76:61-5.
24. Hughes SC, Ward MG, Levinson G, Shnider SM, Wright RG, Gruenke LD et al. Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. *Anesthesiology* 1985;63:217-9.
25. LaPorta RF, Arthur GR, Datta S. Phenylephrine in treating maternal hypotension due to spinal anaesthesia for caesarean delivery: effects on neonatal catecholamine concentrations, acid base status and Apgar scores. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:901-5.
26. Wright RG, Shnider SM, Levinson G, Rolbin SH, Parer JT. The effect of maternal administration of ephedrine on fetal heart rate and variability. *Obstet Gynecol* 1981;57:734-8.
27. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A dose-response meta-analysis of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective Cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:483-90.
28. Wright PMC, Iftikhar M, Fitzpatrick KT, Moore J, Thompson W. Vasopressor therapy for hypotension during epidural anesthesia for cesarean section: effects on maternal and fetal flow velocity ratios. *Anesth Analg* 1992;75:56-63.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Wiebke Gogarten*  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
 operative Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum Münster  
 Albert-Schweitzer-Straße 33  
 D-48149 Münster  
 Tel.: 0251 / 8347255  
 Fax: 0251 / 8348667  
 E-Mail: [gogarten@anit.uni-muenster.de](mailto:gogarten@anit.uni-muenster.de)