

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin der Charité am Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kristalloide Volumensubstitution („coloadung“) und Vasopressorenverbrauch bei Anlage einer Spinalanästhesie zur elektiven Sectio caesarea

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antria Karekla
aus Zypern

Datum der Promotion : 17.09.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Kaufner, L., Karekla, A., Henkelmann, A., Welfle, S., von Weizsäcker, K., Hellmeyer, L., & von Heymann, C. (2019). Crystalloid coloadung vs. colloid coloadung in elective Caesarean section: postspinal hypotension and vasopressor consumption, a prospective, observational clinical trial. *Journal of anesthesia*, 33(1), 40–49. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2581-x>

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	5
2. Abkürzungsverzeichnis	5
3. Abstract	8
4. Einleitung	11
4.1 Spinalanästhesie	11
4.1.1 Wirkmechanismus der Spinalanästhesie	12
4.1.2 Spinalanästhesie in der Geburtshilfe	13
4.1.3 Spinalanästhesie zur Sectio caesarea	14
4.1.4 Lokalanästhetika und intrathekale Opiode	15
4.2 Spinalanästhesieinduzierte Hypotonie	18
4.2.1 Pathomechanismus der spinalanästhesieinduzierten Hypotonie	18
4.2.2 Prophylaxe/ Therapie der Hypotension	19
- Nicht pharmakologische Maßnahmen	
- Vasopressoren	
- Volumensubstitution:	
a) Kristalloide versus Kolloide	
b) Preloading (Pre-hydratation) versus Coloadung (Co-hydratation)	
5. Fragestellung der Arbeit	23
6. Material und Methoden	24
6.1 Studiendesign/ Fallzahlplanung	24
6.2 Studienteilnehmerinnen	25
6.3 Studienverlauf	25
6.4 Datenerhebung	27
6.5 Zielgröße	27
6.6 Statistische Auswertung	28
7. Ergebnisse	29
7.1 Flow Chart	30
7.2 Outcomes	32
7.3 Neugeborenes	34
7.4 Risikofaktoren für SAIH	35
7.5 Logistische Regression	37
7.6 Risikofaktoren für Bradykardie	38
8. Diskussion	39

8.1	Studienteilnehmerinnen	40
8.2	Outcomes	40
8.3	Neugeborenes	46
8.4	Risikofaktoren	46
8.5	Limitationen	48
9.	Abbildungen und Literaturverzeichnis	49
10.	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	65
11.	Lebenslauf	66
12.	Publikationsliste	69
13.	Danksagung	70

1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Rückenmarksverfahren	11
Abbildung 2: Spinalnervenzwurzel	13
Abbildung 3: Chemische Struktur von Lokalanästhetika	16
Abbildung 4: Flüssigkeits-kompartimente	22
Graphik 0: „Flow-chart“	30
Graphik I: Zusammenhang zwischen MAD-Abfall (Δ_{MAD}) und Coloading in der Kristalloid- und Kolloid-Gruppe	32
Graphik II: Pearson Korrelation BMI/ Δ_{MAD}	35
Graphik III: Pearson Korellation Ausgangs MAD/ Δ_{MAD}	35
Tabelle I: maternale Basischarakteristika	31
Tabelle II: Outcomes	33
Tabelle III: Parameter der Neugeborenen	34
Tabelle IV: Risikofaktoren für $\Delta_{MAD} > 25\%$	36
Tabelle V: Logistische Regression	38
Tabelle VI: Risikofaktoren für Bradykardie	39

2. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
BEL	Beckenendlage
BfArm	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Maß Index
bpm	Beats (Schläge) pro Minute (Herzfrequenz)
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosimmonophosphat

CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CRF	Case Report Form
CSE	combined spinal/epidural anesthesia (kombinierte Spinal-Periduralanästhesie)
CTG	Cardiotokogramm
CVK	Charité Virchow Klinikum
d.h.	das heißt
EMA	Europäischer Arzneimittelagentur
ESA	European Society of Anaesthesiology
et. al.	et alii (und andere eines Autorenkollektivs)
g	Gramm
G	Gauge
h	Stunde
H ₀	Nullhypothese
H ₁	Arbeitshypothese/ Haupthypothese
HELLP	Haemolysis, elevated Liver enzymes, Low Platelets
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzminutenvolumen / Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
iv	intravenös
J	Jahre
LA	Lokalanästhetikum
max.	Maximum
MAD	mittlere arterielle Druck
$\Delta_{MAD} / \Delta_{MAP}$	Differenz der mittleren arteriellen Druck/ mean arterial Pressure
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
L	Lumbal
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mg/ml	Milligramm pro Milliliter
ml/h	Milliliter pro Stunde

mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
min.	Minimum
n	Fallzahl
NaCl	NatriumChlorid
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PDA	Periduralanästhesie
PDPH	postpunktioneller Kopfschmerzen
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
r	Pearsons Korrelation Koeffizient
RCT	Randomised controlled trial
SAIH	Spinalanästhesie induzierte Hypotonie
SC	Sectio caesarea
SD	Standard Deviation
sog.	sogenannt
SOP	Standard Operating Procedure
SpA	Spinalanästhesie
SSW	Schwangerschaftswoche
SV	Schlagvolumen
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand (systemic vascular resistance)
Th	thorakale Wirbersäule bzw. thorakales Dermatome
w/v	weight per volume, Gewichtsprozent
z.B.	zum Beispiel
ZVD	zentral venöser Druck
µg	Mikrogramm
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
®	registrierte Warenmarke

3. Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Die Spinalanästhesie induzierte Hypotonie (SAIH) ist eine häufige Nebenwirkung der Spinalanästhesie (SpA) zur elektiven Sectio caesarea (1). Zur Vermeidung und Therapie der Hypotonie wird neben der Therapie mit Vasopressoren bis Juni 2013 regelhaft eine begleitende Volumensubstitution (sog. „Coloading“) mit Hydroxyethylstärke (HES) empfohlen. Die Sicherheit von HES wurde kontrovers diskutiert (2), daher haben wir in dieser Untersuchung prospektiv die Hypotonieinzidenz und den Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAD) eines balancierten kristalloiden Coloatings (1000 ml Lösung, Kristalloid-Gruppe) mit einem historischen Kollektiv, HES-Coloading (1000ml, Kolloid-Gruppe), verglichen.

Material und Methoden: Mit Beginn der SpA erhielten die Patientinnen ein Coloading von 1000 ml kristalloider oder 1000 ml kolloidaler Lösungen. Der primäre Endpunkt war die Differenz (Δ_{MAD}) zwischen Ausgangs-MAD und dem niedrigsten MAD (MAD_{minimum}) nach Anlage der SpA. Sekundäre Zielgrößen waren: Hypotonieinzidenz, Bedarf an Vasopressoren (ml), intraoperatives Infusionsvolumen (ml), Bradykardieinzidenz, geschätzter Blutverlust (ml), Apgar Score und Nabelarterien-pH. Bei Hypotonie (Abfall des systolischen Blutdrucks (BD) >20% des Ausgangswertes oder systolischer BD <100 mmHg) wurden Phenylephrin 0,1mg (bei Herzfrequenz >60/min) und/oder Akrinor[®]-Lösung 1mg Theodrenalin/ 20mg Cafedrin (bei Herzfrequenz <60/min) verabreicht. Darüberhinaus untersuchten wir unsere Daten und identifizierten Risikofaktoren, die zu einem ausgeprägten MAD-Abfall ($\Delta_{MAD}>25\%$) führten.

Ergebnisse: Die Daten von 345 Patientinnen (n=193 Kristalloid-Gruppe vs. n=152 Kolloid-Gruppe) wurden mit dem SPSS[®] Programm, Version 23.0, analysiert. Für den primären Endpunkt konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Δ_{MAD} und dem Coloading gezeigt werden (p<0,001). Die Hypotonieinzidenz (p:0,004), das Volumen zusätzlich intraoperativ infundierter Kristalloide in ml (p:0,001) und die Bradykardieinzidenz (p:0,012) traten in der Kristalloid-Gruppe signifikant häufiger auf. Der gesamte Vasopressorenverbrauch (p:0,191), der geschätzte intraoperative Blutverlust (p:0,108), der Apgar Score in der 1., 5., 10. Minute (p:0,747, p:0,666,

p:0,255) und der Nabelarterien-pH (p:0,963) waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Als mögliche Risikofaktoren für einen MAD-Abfall > 25% wurden der Body Mass Index (BMI) (p:0,042), der Ausgangs-MAD (p<0,001), Coloadung mit kristalloide (p<0,001) und die Barizität des Bupivacains (p:0,01) identifiziert.

Schlussfolgerungen: Die SAIH betraf fast alle Patientinnen unabhängig von der Coloadung Flüssigkeit. Kristalloides Coloadung war jedoch mit einem größeren Δ_{MAD} und einer höheren Hypotonieinzidenz assoziiert.

Abstract (Englisch)

Background: Maternal Hypotension is one of the most common side-effects of spinal anaesthesia (SpA) und it could have serious complications for the new-born if not treated properly (1). Until June 2013 Coload with Hydroxyethyl starch (HES) in addition to vasopressors therapy was suggested in order to avoid hypotension relevant to spinal anaesthesia for elective caesarean section (CS). Because currently HES safety is being controversially discussed (2), we analysed in our prospective study the incidence of hypotension and mean arterial pressure (MAP) drop using our clinic standard 1000ml crystalloid coload (Kristalloid-Group) und compared it with a historic collective that used 1000ml HES as coload (Kolloid-Group).

Methods: The patients received at the time of SpA either 1000 ml crystalloid or 1000ml colloid Infusion as coload. The primary endpoint war the difference between baseline MAP and MAP after coload and injection of SpA (Δ_{MAP}). Secondary endpoints were: Incidence of hypotension, vasopressor requirements (ml), intraoperative fluid requirements (ml), incidence of bradycardia, estimated blood loss, Apgar score, umbilical artery pH. When hypotension occurred (>20% decrease of the initial systolic pressure or decrease of systolic pressure < 100 mmHg) patients were treated either with 0.1mg Phenylephrine (cardiac pulse >60bpm) and/or Akrinor® 1mg Theoadrenaline/20mg Cafedrine (cardiac pulse <60bpm).

Results: We analysed the data of 345 patients (n=193 Kristalloid-Group vs. n=152 Kolloid-Group) with SPSS® Version 23.0 with Charité-Universitätsmedizin Berlin licence. A significant connection was found between our primary endpoint Δ_{MAP} and type of coload (p<0,001); The incidence of hypotension (p:0,004), and bradycardia (p:0,012) and the intraoperative fluid requirements in ml (p:0,001) was higher in the Kristalloid- in comparison to Kolloid-Group. The total requirements of vasopressors (p:0,191), the estimated blood loss (p:0,108), the Apgar score in the 1., 5., 10. minute (p:0,747, p:0,666, p:0,255) and the umbilical artery pH (p:0,963), did not show any significant statistical differences between the two groups. We identified Body Mass Index (BMI) (p:0,042), baseline-MAP (p<0,001), crystalloid coload (p<0,001) and the baricity of bupivacaine (p:0,01) as possible risk factors for a MAP drop > 25 %.

Conclusion: Sympathicolysis caused from spinal anaesthesia affected almost all the patients regardless of the type of fluid they received as coload. However, coload with crystalloids leads to a greater Δ_{MAP} and a higher incidence of hypotension compared to colloid coload.

4. Einleitung

4.1 Spinalanästhesie

Die Etymologie des Begriffes Spinalanästhesie (SpA) stammt aus dem lateinischen *spinalis*, zur Wirbelsäule/ Rückenmark gehörig und aus dem griechischen *an-* „nicht“ und *αἴσθησις / aisthesis/* „Wahrnehmung“. Bei der SpA wird das Lokalanästhetikum (LA) in den Subarachnoidalraum injiziert (Abbildung 1), eine Blockade der entsprechenden Spinalnerven der lumbalen Wirbelsäule wird damit erreicht (3).

Die erste SpA wurde im Jahr 1898 von dem deutschen Chirurg August Bier zur Amputation eines Fußes durchgeführt. Im Jahr 1899 veröffentlichte Bier seinen Artikel zum Thema „Versuche über Cocainisierung des Rückenmarks“ (4). Schon im gleichen Jahr wurden auch in den USA die ersten Operationen unter SpA durchgeführt, so dass diese mittlerweile ein weltweit akzeptiertes Verfahren für Operationen der unteren Körperhälfte darstellt.

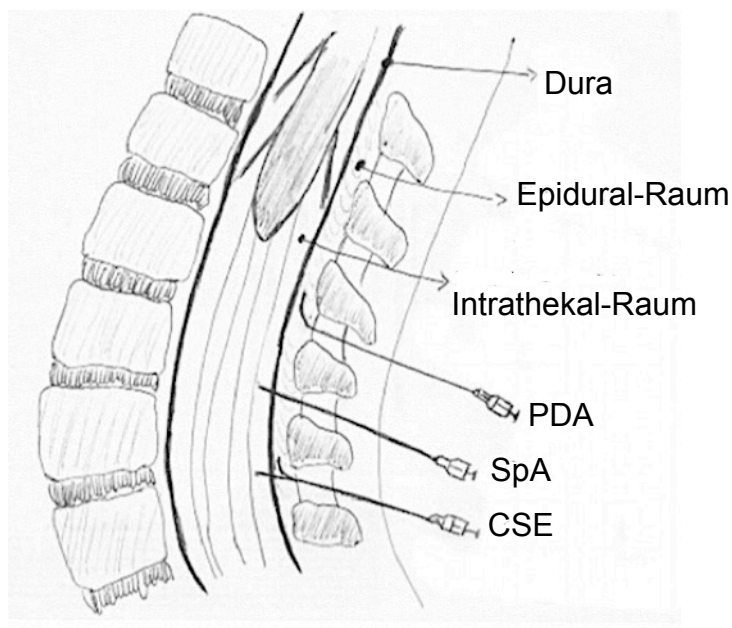


Abbildung 1 ^(A): Mögliche Rückenmarksverfahren; PDA: Periduralanästhesie, SpA: Spinalanästhesie, CSE: Kombinierte Spinal, Periduralanästhesie

4.1.1 Wirkmechanismus der Spinalanästhesie

Nach der Injektion vermischt sich das LA mit dem Liquor und entfaltet seine Wirkung als Blockade der posterioren (sensorische Blockade) und der anterioren Nervenwurzeln (motorische und sympathische Blockade) (Abbildung 2). Dabei werden die nicht myelinisierte sympathischen und die myelinisierte sensorischen und motorischen Nervenfasern blockiert (3, 5). Je nach Dicke der Nervenfasern weisen diese unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber dem LA auf. Die empfindlichen dünnen, nicht myelinisierten Nervenfasern werden im Vergleich zu den dicken myelinisierten Fasern schneller blockiert. Am Anfang werden die präganglionär sympathischen B-Fasern blockiert, somit kommt es zu einer Vasodilatation und einem Wärmegefühl in den Beinen. Als nächstes werden die C- und dann die A δ -Fasern blockiert, somit ist das Wärme-/Kälteempfinden ausgeschaltet. Weiter geht es mit der Blockierung von Druck und Berührung, die von den A β -Fasern geleitet werden. Als letztes werden die dicksten Fasern A α -Motorneurone blockiert, die für die Motorik verantwortlich sind (3, 5, 6).

Die Ausbreitung des intrathekal verabreichten LA, bzw. die Ausbreitung der anästhesiologischen Wirkung, wird von der Barizität des LA, sowie von der Dosierung bzw. dem Volumen und der Konzentration beeinflusst (5, 6, 8). Die Barizität (oder Dichte) des LA im Verhältnis zum Liquor (hypo-, hyper-, isobar) bestimmt die lageabhängige Verteilung des LA durch die Schwerkraft (6,7). Isobare Lösungen haben eine Barizität, die der des Liquors gleich oder ähnlich ist (Barizität=1), so dass die Verteilung unabhängig von der Schwerkraft erfolgt, hingegen lässt sich die Verteilung und damit die Ausbreitung der anästhesiologischen Wirkung bei hyperbaren (Barizität >1) als auch bei hypobaren (Barizität<1) Lösungen über die Lagerung der Patientin in gewissen Maßen steuern (Trendelenburg-Position führt bei hyperbaren Lösungen zur Ausbreitung nach kranial und bei hypobaren Lösungen nach kaudal (7, 8, 9)).

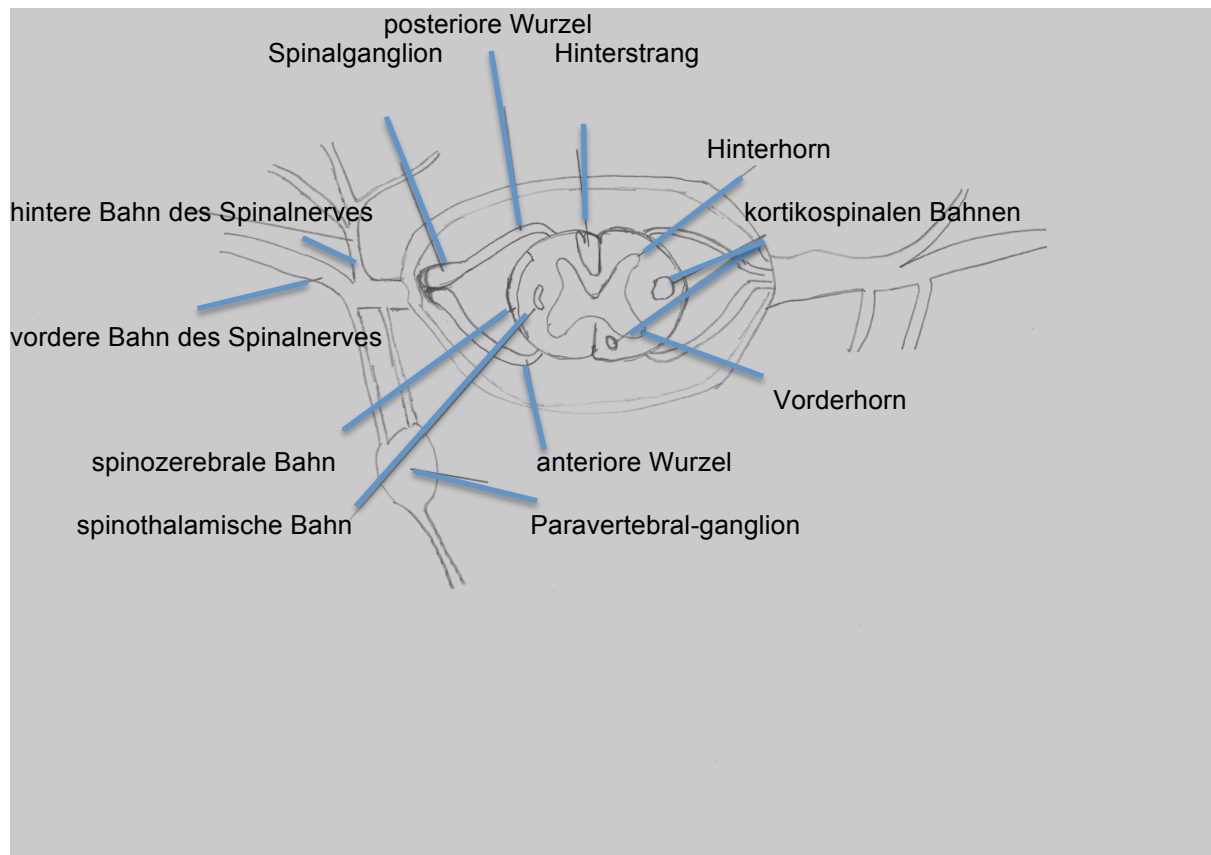


Abbildung 2 ^(B): Spinalnervenwurzel

4.1.2 Spinalanästhesie in der Geburtshilfe

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die SpA zur Schmerzlinderung in der Geburtshilfe angewendet (10). Hopkins hat bereits im Jahr 1902 eine Sectio caesarea unter SpA durchgeführt und Cleland hat die sensorische Innervation des Uterus im Jahr 1933 beschrieben (10). Die Mortalität der Sectio caesarea in SpA war damals extrem hoch, circa 1:139 (10, 11), weit höher im Vergleich zu der Mortalität der Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie. Die spartanische Überwachung, die mangelhafte Erfahrung mit der Methode und die hohe Inzidenz eines postpunktionellen Kopfschmerzes haben dazu geführt, dass die SpA keine breite Akzeptanz in der Geburtshilfe gefunden hat (10). Greenhill beschrieb die SpA sogar als die gefährlichste Analgesiemethode für die Schwangeren (12). Die darauf folgenden Jahre bis zu den 1950ern sind als die „dunklen Jahren der

geburtshilflichen Anästhesie“ bezeichnet worden, da keine Analgesie in der Geburtshilfe angeboten wurde (10, 12). Die Entwicklung neuer, nebenwirkungsärmerer intravenöser Anästhetika und Opiode hat nachfolgend dazu geführt, dass die SpA zunächst in Vergessenheit geraten ist (10, 11).

Erst in den 70er Jahren sind die rückenmarknahen Anästhesieverfahren aufgrund des verbesserten Sicherheitsprofils wieder in den Vordergrund getreten. Die SpA erfuhr Ende der 1970er-Jahre in der Geburtsmedizin eine Renaissance (10). Ausschlaggebend waren unter anderem die Entwicklung der „pencil-point“ Nadeln (Hart und Whitacre) und die modifizierte Nadel von Sprotte, die zu einer reduzierten Inzidenz des postpunktionellen Kopfschmerzens beigetragen haben (10). Darüber hinaus konnte die Entwicklung neuer Generationen LA mit geringerer Toxizität, geringerem Nebenwirkungsprofil und besserer Steuerbarkeit dazu beitragen, dass das rückenmarksnahe Anästhesieverfahren sicherer geworden ist (10). Gegenüber dem erhöhten Risiko für einen erschwerten Atemweg in der Schwangerschaft, der Aspiration als auch der plazentare Übertritt der Narkosemedikamente mit möglicher Beeinflussung des Feten (Apgar-Score, Nabelarterien-pH) ließen die SpA im Vergleich zur Allgemeinanästhesie zum führenden Anästhesieverfahren für die Sectio caesarea (SC) werden (13-16).

4.1.3 Spinalanästhesie zur Sectio caesarea

Die Inzidenz des Kaiserschnitts ist in den letzten Jahren Deutschlandweit als auch international deutlich angestiegen (61), so dass im Jahr 2018 ca. 29 % der Kindern operativ (Kaiserschnitt, Sectio caesarea) entbunden wurden (statistisches Bundesamt 2018). Infolgedessen ist die Notwendigkeit für ein standardisiertes und risikoarmes Anästhesieverfahren für Mutter und Kind essenziell. International sind drei Regionalanästhesie-Verfahren für Sectio caesarea verbreitet (Abbildung 1.), die Periduralanästhesie (PDA), die SpA und die kombinierte Spinal- und Periduralanästhesie (CSE), welche jede für sich unterschiedliche Vor- bzw. Nachteile aufweist.

Die SpA ist sowohl in Deutschland als auch weltweit das Standardverfahren für die SC (17,18). Gründe dafür sind die einfache und schnelle Durchführung, die kurze

Anschlagzeit, die ausgeprägte sensorische und motorische Blockade sowie die Kosteneffektivität (19). Darüber hinaus ist bei der SpA die Möglichkeit des Geburtserlebnisses gegeben. Ein Aspekt, der die Beliebtheit und die Akzeptanz unter den werdenden Müttern, im Vergleich zur Allgemeinanästhesie, deutlich steigern.

Für die Durchführung einer SC ist eine sensorische Blockade bis mindestens den thorakalen (Th) Dermatomen 5-6 anzustreben (3). Die Kombination eines intrathekalen Opioids, z.B. Sufentanil mit einem LA (iso- oder hyperbarem Bupivacain 0.5%) ermöglicht nicht nur eine rasche Ausbreitung der Blockade, sondern auch gleichzeitig eine hämodynamische Stabilität (19). Gleichzeitig weist die Kombination verschiedener Opiode bei intrathekaler Anwendung Vorteile für die postoperative Analgesiequalität auf (19, 20). Wie eine prospektiv-randomisierte Studie beschrieb: die intrathekale Applikation von 100 µg Morphin zusätzlich zu einer Standarddosis von 5µg Sufentanil zur SpA bei Sectio caesarea reduzierte signifikant die postoperativen Schmerzen in Ruhe und Bewegung im Vergleich zu PDA und CSE (20).

4.1.4 Lokalanästhetika und intrathekale Opiode

Die chemische Struktur des LA (Abbildung 3) besteht aus einer lipophilen aromatischen Ringstruktur, einer Zwischenkette und einer hydrophilen Aminogruppe. Nach der Zwischenkette differenzieren sich die Lokanästhetika in Aminoester („Ester-Typ“) und Aminoamide („Amid-Typ“) (3). Die Erregungsfortleitung der Nervenfasern wird durch die LA auf der Ebene der Natriumkanäle reversibel gehemmt (3). Ein Unterscheidungsmerkmal ist die Wirkungsdauer von LA, denn es kommen kurz- (Prilocain, Lidocain) und langwirksame LA (Tetracain, Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain) zum klinischen Einsatz (3).

Die Potenz eines LA wird primär von seiner Lipophilie bestimmt: je lipophiler ein LA ist, desto leichter ist die Diffusion durch Zellmembranen (3). In in-vitro Untersuchungen wurde eine gute Korrelation zwischen Lipophilie und Potenz gezeigt, in-vivo ist jedoch die Korrelation weniger präzise (21). Der pKa, definiert als

der pH-Wert, in dem das LA im Ausgleich der ionisierten (hydrophil) und nicht ionisierten (lipophil) Form existiert, beeinflusst die Anschlagzeit: je kleiner der pKa, bzw. je größer der nicht ionisierte-lipophile Anteil ist, desto schneller ist der Wirkungseintritt (22). Hinsichtlich der Wirkungsdauer ist vor allem die Affinität des LA für die Natriumkanal-Rezeptoren und die Fixierung an Plasmaproteine von wesentlicher Bedeutung (22).

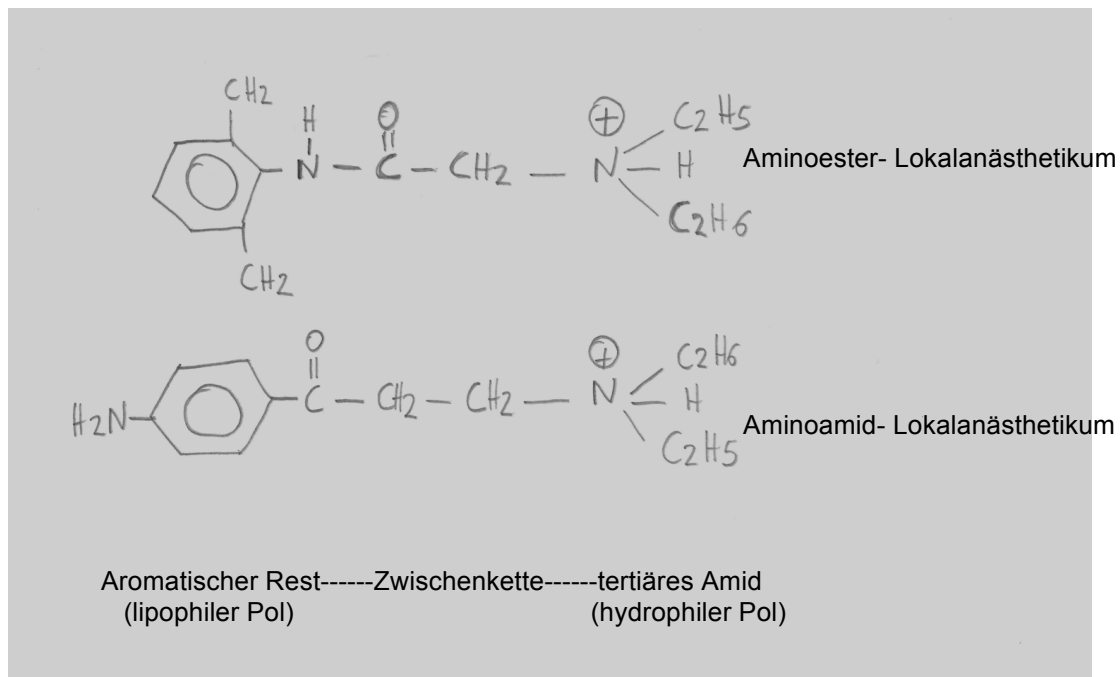


Abbildung 3 ^(C): Chemische Struktur von Lokalanästhetika

In der geburtshilflichen Anästhesie hat sich das Bupivacain seit 1982 gut etabliert und ist das am häufigsten verwendete, langwirksame LA (23). Es hat eine Anschlagzeit von acht Minuten und eine Wirkungsdauer von 210-240 Minuten (24). Bupivacain liegt sowohl in der isobaren als auch hyperbaren Form vor. Aufgrund seiner vergleichsweise größeren Kardiotoxizität, wenn größere Mengen appliziert werden oder bei akzidenteller intravasalen Injektion, wird es vor allem für die intrathekale Anwendung eingesetzt (24). Für die epidurale Gabe ist Ropivacain aufgrund seiner geringeren Kardiotoxizität und der gering ausgeprägten, motorischen Blockade, das LA der Wahl (25).

Mit zunehmender Popularität der SpA fokussierte sich das Interesse auf eine Anästhesie und Analgesie mit möglichst geringen Nebenwirkungsraten. Die Kombination eines LA mit Opioiden hat nicht nur die Gesamtmenge des benötigten LA (und die damit verbundenen Nebenwirkungen) reduzieren können, sondern hat auch die Qualität der Blockade verbessert, die Anschlagzeit verkürzt und die Wirkungsdauer verlängert (26).

Opioide entfalten ihre Wirkung über Opioidrezeptoren, vor allen im zentralen Nervensystem (Cortex cerebri, Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, Nuclei basales, Truncus cerebri, im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem) und im Rückenmark (28, 86). Die Opioidrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte, inhibitorische Rezeptoren (28). Intrathekal verabreichte Opioide wirken nicht nur direkt an dem Hinterhorn des Rückenmarks, sondern werden auch durch den Liquor nach supraspinal transportiert und regulieren absteigende inhibitorische Schmerzbahnen (89). Darüber hinaus diffundiert eine kleine Menge in den periduralen Raum und wird anschließend systemisch absorbiert, welches für einen zentralen analgetischen Effekt verantwortlich gemacht wird (87). Opioide, die intrathekal appliziert werden, werden im Liquor kaum metabolisiert, die Anschlagszeit und die Wirkungsdauer hängen von deren Lipidlöslichkeit ab (27). Opioide wie Sufentanil, die eine hohe Lipidlöslichkeit (Lipophilie) aufweisen, diffundieren schnell in das Rückenmark und binden sich prompt an die Hinterhornrezeptoren (μ -Rezeptoren). Dies führt zu einer schnellen Analgesie (2-3 Minuten nach intrathekaler Injektion, 4-6 Minuten nach epiduraler Injektion) mit geringer kranialer Ausbreitung und niedrigen Raten an Atemdepression (27-28). Im Gegensatz zu Sufentanil hat Morphin als hydrophiles Opioid eine niedrige Lipidlöslichkeit und bindet sich somit nur verzögert an die Hinterhornrezeptoren (27). Infolgedessen bietet Morphin eine verzögerte (15 Minuten nach intrathekaler Injektion und 30 Minuten nach epiduraler Injektion), aber länger andauernde (12-24 Stunden) Analgesie. Die erhöhte kraniale Ausbreitung des Morphins ist mit dem erhöhten Risiko einer späten Atemdepression verbunden (27,29,30). Noch ein wichtiger Begriff ist der sogenannte „Ceiling-Effekt“, der die Dosierung des Morphins bezeichnet, mit der die maximale analgetische Wirkung bezeichnet wird. Jede weitere Dosissteigerung würde lediglich die Nebenwirkungsrate erhöhen. Der „Ceiling-Effekt“ wird mit 100 μ g intrathekalem Morphin und mit 3.75mg epiduralem

Morphin erreicht (29,30). Sowohl die intrathekale als auch die epidurale Opioidgabe kann mit Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Sedierung und Atemdepression assoziiert sein (26).

4.2 Spinalanästhesie-induzierte Hypotonie

Die spinalanästhesieinduzierte Hypotonie (SAIH) ist eine ernsthafte Nebenwirkung des Verfahrens. Sie ist mit erheblichen Risiken für Mutter und Kind verbunden und kann unbehandelt zu einer höheren Rate an kindlichen Azidosen führen (31). Die Inzidenz einer SAIH ist mit ca. 70% hoch (32) und liegt deutlich höher im Vergleich zur Hypotonieinzidenz unter Periduralanästhesie oder Allgemeinanästhesie. Es besteht in der wissenschaftlichen Literatur keine einheitliche Definition der Hypotonie, sodass kleine Definitionsänderungen eine große Auswirkung auf der Hypotonieinzidenz aufweisen (33). Trotz des Fehlens einer allgemein akzeptierten Definition, wird die SIAH meistens als Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 20% des Ausgangswertes oder als systolischer Blutdruck unter 100 mmHg definiert (34).

Die Besonderheit der Sectio caesarea, im Vergleich zu den anderen Operationen, liegt daran, dass nicht nur auf das Wohlbefinden und die Versorgung der Mutter, sondern auch auf die unbeeinträchtigte Perfusion und Oxygenierung des Neugeborenen geachtet werden sollte. Eine verlängerte Hypotension kann als Auswirkung einen niedrigen Apgar-Score oder einen saureren pH haben (1). Virginia Apgar als erste aber auch weitere Studien zeigten, dass Kinder, deren Mutter SpA erhielten, einen besseren Apgar-Score zeigten, als Kinder deren Mutter Allgemeinanästhesie für die Sectio caesarea bekamen (90). Auch die Auswahl des richtigen Vasopressors ist wichtig, um eine möglichst unbeeinflusste uteroplazentare Perfusion zu erhalten.

4.2.1 Pathomechanismus der spinalanästhesieinduzierten Hypotonie

Im Rahmen einer SpA kommt es aufgrund der Sympathikolyse zu einem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands (SVR) und zu einer Volumenumverteilung in

den unteren Extremitäten (37-39). Der Verlust des vaskulären Tonus und die verminderte Rückkehr des Blutes in das rechte Ventrikel, ist der wichtigste Pathomechanismus der SIAH (37-39). Die Vasodilatation und das venöse Pooling führen zu einer Abnahme des uteroplazentaren Blutflusses, die fetale Zirkulation wird dabei reduziert (37-39). Die uteroplazentare Einheit verfügt über keinen Autoregulationsmechanismus der Durchblutung. Die Regulation des Gefäßtonus erfolgt primär über die Freisetzung von Prostazyklin, Stickstoffmonoxid und hormonelle Faktoren (37-39).

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist als Indikator der uteroplazentaren Perfusion im Vergleich zu dem arteriellen Druck überlegen (32). In erster Linie muss das intraoperative HZV und die uteroplazentare Perfusion erhalten bleiben, um eine ausreichende Perfusion des Kindes zu gewährleisten (32). Aktuell existieren wenige Studien, die das HZV während der Sectio caesarea in SpA untersucht haben (36, 46, 99,63). Die Methode hat sich, aufgrund des technischen Aufwands, noch nicht in der klinischen Praxis etabliert. Anhand von nicht invasivem oder minimal-invasivem HZV-Monitoring konnte gezeigt werden, dass die SAIH als Folge einer akuten Abnahme des systemisch vaskulären Widerstands (SVR) auftritt (35). Um den arteriellen Druck aufrechtzuerhalten, müssen entweder das Schlagvolumen (SV), die Herzfrequenz oder der SVR erhöht werden, so dass die Kombination von Volumen und Vasopressor bzw. Inotropika als adäquates Behandlungsschema gilt (36). Mercier publizierte in einem Review, dass die Kombination von Vasopressoren mit einem kolloidalen Preloading/Coloading oder einem kristalloidem Coloading die effektivste Methode zur Prävention einer maternalen Hypotonie nach SpA bei Sectio caesarea ist (55).

4.2.2 Prophylaxe/ Therapie der Hypotension

Nicht pharmakologische Maßnahmen

Es handelt sich um einfache Maßnahmen, die nach Studien eine Reduktion der Hypotonieinzidenz zeigten und auf einfachen physiologischen Grundlagen basiert sind, z.B. Kompression der unteren Extremitäten (34, 40, 41) und die Linksseitenlagerung zur Vermeidung des sogenannten Aortokavalensyndroms (42, 43).

Vasopressoren

Vasopressoren besitzen vielleicht die wichtigste Rolle in der Prophylaxe und Therapie der SAIH bei der Sectio caesarea, da der vaskuläre Tonus nach Anlage einer SpA durch die folgende Sympathikolyse reduziert ist (38). Das entscheidende Kriterium für den Einsatz eines Vasopressors im Kreißsaal ist, neben der guten Steuerbarkeit und schnellen Anschlagzeit, die Erhaltung sowohl der uteroplazentaren Perfusion als auch des Säure-Basen-Haushalts des Fetus (1,37,38).

Vasopressoren bzw. Inotropika wirken an den α -, oder an den β -Rezeptoren und können sich direkt an die Rezeptoren binden oder indirekt, über Noradrenalin-Ausschüttung, ihre Wirkung ausüben (47-49). Über eine agonistische Wirkung an den α_1 -Rezeptoren führen sie zu einer Vasokonstriktion und erhöhen den systemischen vaskulären Widerstand (Nachlast). An den β_1 -Rezeptoren wirken sie positiv inotrop und chronotrop (44).

Phenylephrin

Phenylephrin ist ein direkt wirkendes Sympatomimetikum. Es wirkt als selektiver α_1 -Rezeptoragonist, eine Wirkung an β -Rezeptoren ist in höheren Dosierungen möglich. Es kommt, durch die verursachte Vasokonstriktion, zu einer Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes (MAD) (44). Phenylephrin ist aufgrund seiner kurzen Anschlagzeit und Wirkungsdauer sehr gut steuerbar. Die reflektorische Bradykardie könnte negative chronotrope Effekte haben und ist teilweise therapiebedürftig. Das Phänomen der Tachyphylaxis kann aufgrund der down-Regulation der α -Rezeptoren beobachtet werden (44).

Cafedrin/Theodrenalin

In Deutschland kommt Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor[®]) am häufigsten als Vasopressor in der Anästhesie zum Einsatz und es wird seit über 50 Jahren für die Behandlung der anästhesie-induzierten Hypotonie angewendet (82).

Über die Stimulation von β -Rezeptoren (Steigerung des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP)) kommt es zu einer positiven Inotropie und Chronotropie, durch die Mobilisierung von Blutreserven aus dem kapazitiven Venensystem wird das Herzminutenvolumen gesteigert, der systemisch vaskuläre Widerstand bleibt jedoch unverändert (50). Die Sicherheit des Medikaments in der geburtshilflichen Anästhesie wurde bewiesen (50, 52, 19). Trotz der breiten Akzeptanz, liegen für das Medikament in der Geburtshilfe und dessen Einfluss auf der uteroplazentaren Perfusion, nur noch tierexperimentelle Studien. Eine Veränderung des kindlichen Säure-Basen-Haushalts wurde jedoch klinisch nicht beobachtet (53, 69).

Volumensubstitution

a) Kristalloide versus Kolloide

Kristalloide Lösungen sind reine Elektrolytlösungen, die leicht Kapillarmembranen übertreten und sich extravaskulär verteilen, hingegen enthalten kolloidale Lösungen Makromoleküle auf Stärke- oder Gelatinebasis, die gesunde Kapillarmembranen nicht überschreiten können, sondern intravasal verbleiben und somit einen kolloid-osmotischen Druck erzeugen (3) (Abbildung 4). Die kolloidalen Lösungen weisen darüberhinaus auch eine längere intravasale Verweildauer auf (54). Kristalloide als auch Kolloide sind in NaCl-haltigen oder balancierten Infusionslösungen verfügbar. Die balancierten Lösungen, im Gegensatz zu NaCl-basierten Lösungen, sind in Bezug auf den Elektrolytgehalt dem physiologischen Plasma näher.

In einer systematischen Review-Analyse, die 11 RCTs mit der Frage kolloidalem vs. kristalloidem Volumenersatz zur Sectio caesarea unter SpA untersucht hat, wird gezeigt, dass die Anwendung von Kolloiden im Vergleich zu Kristalloiden zu einer niedrigeren Hypotonieinzidenz führte (32). Allerdings wurde nur noch in einer der Studien der Volumenersatz während der Anlage der SpA (sog. Coloadung) verabreicht (36).

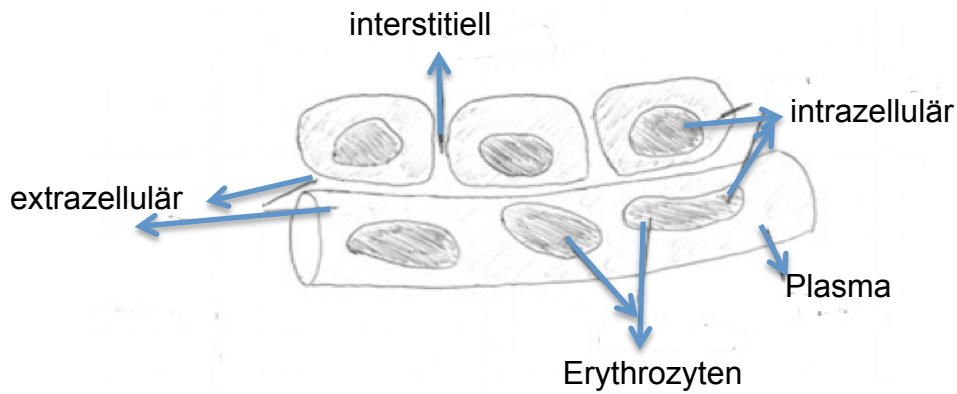


Abbildung 4 ^(D): Flüssigkeits-kompartimente

b) Preloading (Pre-hydration) versus Coloading (Co-hydration)

Preloading ist definiert als die Volumengabe vor der Anlage, Coloading ist die zügige Volumengabe gleichzeitig mit der Anlage einer SpA. Preloading mit Kristalloiden hat jahrelang zu den prophylaktischen Standardmaßnahmen gehört, um einer SAIH bei der SC vorzubeugen. Das Preloading mit Kristalloiden gilt jedoch aufgrund der schnellen Umverteilung der Flüssigkeit als nicht effektiv, im besten Fall als wenig effektiv zur Prävention einer SAIH zur SC (55, 56). Ewaldsonn publizierte dass die beste Strategie den zentralen Volumenraum im Körper zu füllen und somit die SAIH Inzidenz zu reduzieren, die sehr zügige Volumengabe direkt nach der Verabreichung des LA ist (57, 70).

Beim Preloading verbleibt, aufgrund der Volumenumverteilung und kurzen Verweildauer, nur noch eine kleine Menge der Kristalloide Infusionen in der Zeit der maximalen Vasodilatation intravaskulär (54,71). Ueyama et. al. konnten nachweisen, dass 30 Minuten nach Preloading mit 1,5 Liter, nur 28% Kristalloide versus 100% Kolloide intravaskulär verblieben sind (54).

Bei den kolloidalen Lösungen scheint der Zeitpunkt der Volumengabe keine große Rolle zu spielen. Coloading und Preloading mit kolloidalen Lösungen sind für die Prävention der SAIH bei Sectio caesarea gleich effektiv (58, 59, 74), sodass von einer Verzögerung der OP aufgrund des Preloadings abgeraten wurde (59). Erler

und Gogarten empfahlen im Jahr 2007 die Verwendung von kolloidalen gegenüber kristalloiden Lösungen, weil sie bei der Prävention von SAIH bei Sectio caesarea überlegen seien. Zusätzlich sollte die Gabe von Volumen während der Anlage der SpA als Co-loading bzw. als schnelle Kohydratation erfolgen (1).

In der aktuellen Literatur gibt es momentan nur wenige Studien, die das Coloadung mit Kristalloiden versus Kolloiden prospektiv-randomisiert untersucht haben. Die Ergebnisse sind kontrovers (36,60). Die Frage, ob die unterschiedlichen Infusionslösungen als gleichwertig effektiv in der Prävention der SAIH bei der Sectio caesarea sind, bleibt offen und müsste weiterhin untersucht werden.

5. Fragestellung der Arbeit

Seit Juni 2013 wird eine begleitende Volumensubstitution mit Hydroxyethylstärke (HES) während der Anlage einer SpA aufgrund des Nebenwirkungsrisikos von HES nicht mehr empfohlen. HES wurde nach den Stellungnahmen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Neubewertung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) von Juni 2013 bis Januar 2018 nur noch für den Volumenersatz bei akuten Blutungen empfohlen (2). Seit Januar 2018 hat die CMDh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) sowie PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), in Anbetracht des Risikos der Anwendung von HES-Infusionen, für deren Suspendierung entschieden. Nunmehr verbleiben balancierte kristalloide Lösungen für die Volumensubstitution und die Prophylaxe einer SAIH zur elektiven Sectio caesarea.

In unserer Klinik wird seitdem ein Coloadung mit balancierter kristalloider Lösung zur Vermeidung einer SAIH bei der elektiven Sectio caesarea angewendet. Die klinische Effektivität dieser Umstellung im Hinblick auf Veränderungen der maternalen Hypotonierate, MAD-Abfall, fetalem Outcome und Vasopressorenverbrauch ist bisher nicht hinreichend untersucht und die aktuelle Wissenslage daher noch lückenhaft. Da eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich eines kristalloiden mit einem kolloidalen Coloadung aufgrund der Risikobewertung von HES zur Zeit nicht möglich ist, wurde im Rahmen unserer prospektiven

Beobachtungsstudie der standardgemäße Einsatz eines Coloadings mit balancierter kristalloider Lösung bei SpA zur elektiven Sectio caesarea erfasst und mit einem historischen Vergleichskollektiv unter Coloadung mit HES 6% (Ethik.-Nr.: EA1/185/10) verglichen.

Haupthypothese/ Arbeitshypothese (H_1)

Bei der Anlage einer SpA zur elektiven SC ist das kristalloide, im Vergleich zur kolloidalen (HES) Coloadung, mit einer unterschiedlichen (bzw. erhöhten) Δ_{MAD} assoziiert. Δ_{MAD} ist die Differenz zwischen Ausgangs-MAD (MAD vor Coloadung) und dem niedrigsten MAD (MAD_{minimum}) nach Coloadung/ Anlage der SpA.

H_0 : Δ_{MAD} Kristalloid-Gruppe = Δ_{MAD} Kolloid-Gruppe

H_1 : Δ_{MAD} Kristalloid-Gruppe \neq Δ_{MAD} Kolloid-Gruppe

Sekundärhypothese

Die Hypotonieinzidenz in der Kristalloid-Gruppe ist unterschiedlich (bzw. höher) als in der Vergleichsgruppe, der Verbrauch an Vasopressoren und zusätzlichen intraoperativen Infusionslösungen zur Behandlung einer SAIH ist beim kristalloiden im Vergleich zum kolloiden Coloadung ebenfalls unterschiedlich (bzw. erhöht).

6. Material und Methoden

6.1 Studiendesign/ Fallzahlplanung

Das Studiendesign hat zum einen die Kristalloid-Gruppe, die prospektiv in die Beobachtungsstudie eingeschlossen worden ist (standardgemäße Einsatz eines Coloadings mit balancierter kristalloider Lösung bei SpA zur elektiven Sectio caesarea), und zum anderen die Kolloid-Gruppe (Standardvorgehen bis Juni 2013 Coloadung mit HES 6% zur elektiven Sectio caesarea), welche als unser historisches Vergleichskollektiv dient (Ethik.-Nr.: EA1/185/10) .

Die Studie erfolgte an zwei Studienzentren: Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum (CVK), (Studienzentrum 1) und Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie des Vivantes Klinikums im Friedrichshain (Studienzentrum 2). Die Genehmigung für die Durchführung unserer Studie wurde von der Ethikkommission der Charité erteilt (EA1/240/14). Alle durchgeführten Maßnahmen waren Bestandteil unserer aktuellen medizinischen Behandlungsstandards bzw. der in der Klinik hinterlegten Standard Operating Procedures (SOPs) und werden unabhängig von der Studie bei allen Patientinnen zur SpA bei elektiver SC durchgeführt.

6.2 Studienteilnehmerinnen

Im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgespräches sind alle Patientinnen zur elektiven SC hinsichtlich einer möglichen Studienteilnahme identifiziert (Ein- und Ausschlusskriterien) und über die Studie mündlich und schriftlich informiert worden. Die Zustimmung erfolgte nach Aufklärung per Unterschrift der Patientinnen auf einem separaten Einwilligungsförmular. Einschlusskriterien waren: Einwilligungsfähige, volljährige Patientinnen der Risikoklasse ASA (American Association of Anesthesiologists) II-III zur elektiven Kaiserschnittentbindung (jede primäre/ sekundäre Sectio caesarea mit Anästhesieaufklärung bis 24 h vor OP Beginn). Ausschlusskriterien waren: Ablehnung von Regionalanästhesieverfahren, Ablehnung der Studie, fehlende Einwilligungsfähigkeit, nicht geschäftsfähige Patientinnen, unzureichende Deutschkenntnisse, Frühgeburtlichkeit < 28 SSW, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus, psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese, Totgeburt des Kindes, Allergien gegen Lokalanästhetika, Blutungsneigung bzw. Blutgerinnungsstörungen im Sinne einer Kontraindikation für die Anlage einer Regionalanästhesie, Eklampsie und HELLP-Syndrom, sowie die Teilnahme an einer weiteren klinischen Studie.

6.3 Studienverlauf

Die präoperative Nüchternheit wurde laut der Empfehlung der European Society of Anaesthesiology (ESA) festgelegt: 2 Stunden für klare Flüssigkeit und 6 Stunden für

weitere Nahrungsprodukte. Die Standardüberwachung der Patientinnen erfolgte mit dem üblichen anästhesiologischen Basismonitoring wacher Patientinnen unter SpA bei Sectio caesarea laut Standard Operating Procedure (SOP): 1-minütliche nicht invasive Blutdruckmessung, Herzfrequenz, Elektrokardiogram, periphere Sauerstoffsättigung. Die Patientinnen erhielten bis zum Coloadung keine weiteren Infusionen. Nach Aufsetzen der Patientin und Identifizierung der Einstichstelle wurde unter sterilen Kautelen (Desinfektion der Haut, Abdecken mit einem sterilen Lochtuch, steriles Punktionsset und Handschuhe) die vorgesehene, nach Körpergröße bemessene, Menge an LA intrathekal appliziert:

1,60 cm: 1,6 ml Bupivacain 0,5% (8 mg) + 5 µg Sufentanil

1,60-1,80 cm: 1,8 ml Bupivacain 0,5% (9 mg) +5 µg Sufentanil

>1,80 cm: 2,0 ml Bupivacain 0,5% (10 mg) +5 µg Sufentanil.

Das Bupivacain konnte nach klinischer Einschätzung und Erfahrung des Anästhesisten in der iso- oder hyperbaren Form verabreicht werden. Eine zusätzliche intrathekale Morphingabe (100 µg) wurde nach Einschätzung des behandelnden Anästhesisten verabreicht und entsprechend dokumentiert.

Das Coloadung mit 1000 ml balancierter HES 130/0.4 in der historischen Vergleichsgruppe (Volulyte[®], Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) sowie der 1000 ml balancierter Kristalloidlösung (Sterofundin Iso[®], B.Braun, Melsungen, Deutschland) wurde über einen peripheren Venenzugang 18G mit Hilfe eines Druckbeutels innerhalb von 15 Minuten parallel zur Anlage der SpA appliziert.

Nach erfolgreicher Anlage der SpA wurden die Patientinnen mit Linksneigung, zur Vermeidung des aortokavalen Kompressions-syndroms, in die Rückenlage positioniert. Bei beginnender Hypotonie (definitionsgemäß Abfall des systolischen Blutdruckes >20% des Ausgangswertes oder systolischer Blutdruck <100 mmHg) ist bei einer Herzfrequenz >60 bpm 1 ml (0,1 mg) Phenylephrin oder bei HF<60 bpm 1 ml Akrinor[®] (1 mg Theodrenalin/20 mg Cafedrin) i.v. verabreicht worden.

Die segmentale sensorische Anästhesieausbreitung wurde mittels Kälte/ Pin-Prick Test 2 minütlich überprüft und dokumentiert. Bei Ausbreitung der Blockade in Höhe Th 5-6 erfolgte die anästhesiologische Freigabe für den Operationsbeginn.

Nach Abnabelung des Kindes wurden in Absprache mit dem Geburtshelfer 3 IE Oxytocin iv. verabreicht bzw. zusätzlich als Infusion 20 IE Oxytocin / 500 ml Vollelektrolytlösung mit 63 ml/h infundiert.

Am Ende der abdominell-operativen Entbindung verblieben die Patientinnen zur Überwachung der unmittelbaren postoperativen Phase, entsprechend den in den SOPs der Kliniken hinterlegten Abläufen, für 2 Stunden im Kreißsaal (Studienzentrum 2) bzw. im Aufwachraum der Frauenklinik (Studienzentrum 1).

6.4. Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde mittels Papier-basiertem CRF (Case Report Form) durchgeführt. Die pseudonymisierte Patientendaten wurden erfasst und auf dem entsprechend hinterlegten Studienordner auf dem Anästhesieserver im CVK abgespeichert. Nach Abschluss der Studie wurden die anonymisierten Daten im Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel gespeichert.

6.5 Zielgröße

Der primäre Endpunkt bestand in der Differenz (Δ_{MAD}) zwischen Ausgangs-MAD (vor Coloadung) und dem niedrigsten MAD ($\text{MAD}_{\text{minimum}}$) nach Coloadung mit balancierten kristalloiden Lösungen und Anlage der SpA.

Als sekundäre Zielgrößen haben wir in unserer Studie folgende Parameter erfasst: Hypotonieinzidenz (%), Vasopressorenverbrauch (ml) Cafedrin-Theoadrenalin/ Phenylephrin, Verbrauch an weiteren balancierten kristalloide Lösungen (ml) zusätzlich zum definierten Coloadung, geschätzter Blutverlust durch Operateur (ml), neonatales Outcome (Nabel pH/Apgar-Score).

Sowohl die primäre als auch die sekundäre Zielgröße ist mit dem historischen Vergleichskollektiv Kolloid-Gruppe verglichen worden.

Darüberhinaus haben wir in unserer Studie untersucht, ob die erfasste Basischarakteristika, der Ausgangs-MAD, die fetale Parameter, die Wahl des Coloadings, die SpA Durchführung und Wirkung, als Risikofaktoren dienen können, und ob diese mit einem ausgeprägten MAD Abfall > 25% verbunden sind.

Schließlich führten wir eine logistische Regression zur Risikofaktorenanalyse für einen $\Delta_{MAD} > 25\%$ durch.

6.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistik, Version 23.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) mit Lizenz von der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Für alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden die Befunde zunächst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Nachdem die Daten für Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest geprüft wurden, sind die Ergebnisse entweder als Mittelwert \pm Standardabweichung für die normalverteilte Daten, oder als Median (25%Perzentile;75% Perzentile) für die nicht normalverteilten Daten dargestellt. Die kategorischen Daten sind als absolute und relative Häufigkeit (Prozent) dargestellt worden.

Zur Prüfung der Haupthypothese ($H_1: \Delta_{MAD} \text{ Kristalloid-Gruppe} \neq \Delta_{MAD} \text{ Kolloid-Gruppe}$), Δ_{MAD} nach Coloadings/ Anlage der SpA zwischen den unabhängigen Kohorten, wurde ein Mann-Whitney-U-Test verwendet, für weitere Zusammenhänge bzw. sekundäre Hypothesen wurden entweder der Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilte Daten), der T-test bei unabhängigen Stichproben (normalverteilte Daten), oder der Chi-Quadrat-Test (kategorische Daten) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Als Grundlage der Fallzahlplanung diente die mittlere MAD-Differenz und deren

Standardabweichung, die aus einem Patientenkollektiv der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin CVK/CCM mit einem Mean (Mittelwert) von 26,435 (bei einer SD von 12,918) ermittelt wurde. Wir gingen von einer um 10% des Vergleichswertes höheren MAD-Differenz in der geplanten Patientengruppe aus, so folgt für die Fallzahl:

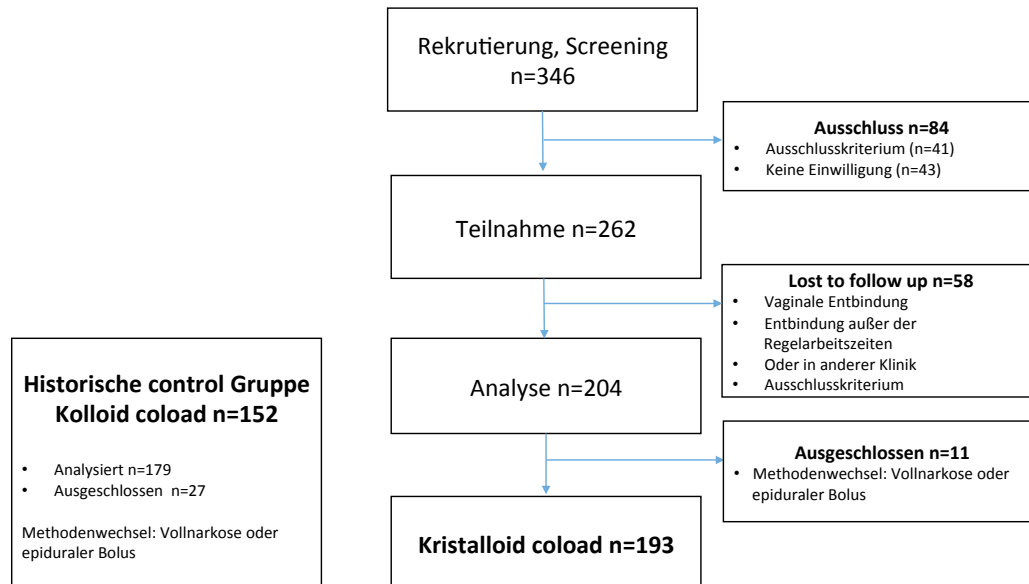
	10% Differenz
Test significance level, α	0,050
1 or 2 sided test?	2
Null hypothesis mean, m_0	26,435
Alternative mean, m_A	29,079
Standard deviation, s	12,918
Effect size, $d = m_A - m_0 / s$	0,205
Power (%)	80
n	190

D.h. es wären 190 Patientinnen für die geplante Studie einzuschließen (Berechnung mit nQuery Advisor® Release 7.0, Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland).

7. Ergebnisse

346 Frauen wurden für unsere Studie gescreent, 262 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien und sind in die Studie eingeschlossen worden. Von diesen haben 204 die vorgeschriebene Behandlung erhalten. 58 Patientinnen haben außerhalb der Regelarbeitszeit, vaginal oder in einer anderen Klinik entbunden, sodass bei diesen Patientinnen keine Datenerhebung vorgenommen wurde. Bei 11 Patientinnen erfolgte aufgrund einer unzureichenden Anästhesie eine Therapieumstellung (Konversion zur Allgemeinanästhesie oder im Fall einer CSE war eine zusätzliche Injektion über den periduralen Katheter notwendig), sodass die Daten von 193 Frauen in einer Datenbank erfasst und mit den Daten der historischen

Kontrollgruppe (kolloidales Coloadung, n=152) verglichen wurden. Die Durchführung der Studie dauerte insgesamt 8 Monate von November 2014 bis Juli 2015.



Graphik 0: „Flow-chart“

7.1. Studienteilnehmerinnen

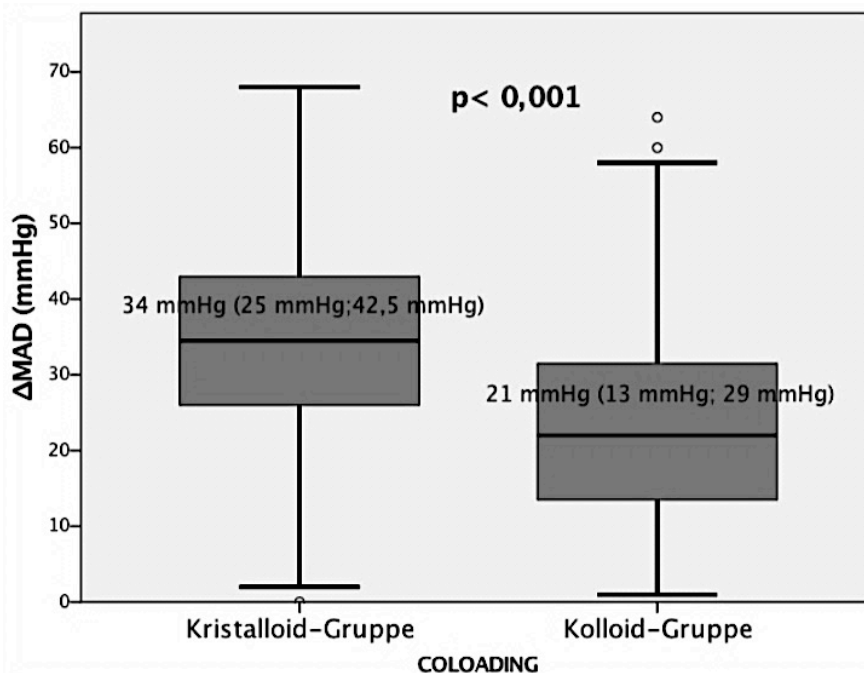
Die Basischarakteristika wie Alter, Body Mass Index (BMI), Graviddität, Parität, ASA Klassifikation, Zeitpunkt der Sectio caesarea waren in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Der Ausgangs-MAD lag in der Kristalloid-Gruppe im Vergleich zu der Kolloid-Gruppe, signifikant höher ($p=0,009$) (Tabelle I). Die Patientinnen in der Kristalloid-Gruppe haben im Vergleich zur Kolloid-Gruppe, signifikant häufiger isobares Bupivacain (94,8 % versus 88,8%) und intrathekales Morphin erhalten (50,8 % versus 36,2%) (Tabelle I). Die häufigsten Indikationen einer SC waren eine vorausgegangene Sectio und fetale Gründe, wie bspw. Makrosomie oder Beckenendlage (BEL).

Maternale Basischarakteristika	Gesamt (n)	Kristalloid-Gruppe (n=193)	Kolloid-Gruppe (n=152)	p-Wert
Alter (Jahre)	344	33(28;36)	32(27;36)	0,149 ^{*2}
BMI (kg/m ²)	345	28(25;32)	28(25;32)	0,531 ^{*2}
ASA, - II - III	345	190(98,4%) 3(1,6%)	151(99,3%) 1(0,7%)	0,440 ^{*3}
Gravidität (Zahl)	345	2(1;3)	2(1;3)	0,237 ^{*2}
Parität (Zahl)	345	1(0;1)	1(0;1)	0,980 ^{*2}
Schwangerschafts- woche, - 32-37 - 38-41 - fehlend	340	28 (14,5%) 165 (85,5%)	26 (17,1%) 121 (79,6%) 5 (3,3%)	0,427 ^{*3}
Gemini,	345	6(3,1%)	10(6,6%)	0,128 ^{*3}
Ausgangs-MAD (mmHg)	345	95,97±10,57	92,94 ±10,77	0,009 ^{*1}
Anlagehöhe, - L2-3 - L3-4 - L4-5	345	17(8,8%) 173(89,6%) 3(1,6%)	17(11,2%) 115(75,7%) 20(13,2%)	<0,001 ^{*3}
Med. Dosierung, - bis 160cm - 161-180cm - >180cm	345	35(18,1%) 155(80,3%) 3(1,6%)	22(14,5%) 126(82,9%) 4(2,6%)	0,536 ^{*3}
Bupivacain, - Hyperbar - Isobar	345	10(5,2%) 183(94,8%)	17(11,2%) 135(88,8%)	0,039 ^{*3}
Intrathekales Morphin, - Ja - Nein	345	98(50,8%) 95(49,2%)	55(36,2%) 97(63,8%)	0,007 ^{*3}

Tabelle I: maternale Basischarakteristika. Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Median (25%;75% Perzentile) oder Häufigkeit (Prozent). ^{*1}: T-test bei unabhängigen Stichproben, ^{*2}: Mann-Whitney-U-Test, ^{*3}: Chi-Quadrat-Test, n: Fallzahl.

7.2 Outcomes

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen MAD-Abfall (Δ_{MAD}) und Coloadung konnte nachgewiesen werden: Kristalloides zeigte gegenüber des kolloidalem Coloadung einen größeren Δ_{MAD} ($p < 0,001$) (Graphik I).



Graphik I: Zusammenhang zwischen MAD-Abfall (Δ_{MAD}) und Coloadung in der Kristalloid und Kolloid-Gruppe. Die Daten werden als Boxplot mit Median und 25%; 75% Interquartilsbereich dargestellt.

Die Hypotonieinzidenz war in der Kristalloid-Gruppe signifikant höher als in der Kolloid-Gruppe ($p=0,004$) (Tabelle II). Der minimale mittlere arterielle Druck (MAD_{minimum}) lag in der Kristalloid-Gruppe tiefer als der MAD_{minimum} in der Kolloid-Gruppe ($p < 0,001$) (Tabelle II).

Die zusätzlich zum Coloadung, intraoperativ infundierte Kristalloidmenge (ml), war in der Kristalloid-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu der Kolloid-Gruppe ($p:0,001$). Die gesamte Menge an Phenylephrin und der Cafedrin/Theodrenalin Bedarf in ml war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p:0,191$) (Tabelle II). Der Verbrauch an Phenylephrin war signifikant höher in der

Kolloid-Gruppe ($p < 0,001$) und der Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) Verbrauch war signifikant größer in der Kristalloid-Gruppe ($p < 0,001$) (Tabelle II). Die Bradykardieinzidenz war in der Kristalloid-Gruppe signifikant höher als in der Kolloid-Gruppe ($p = 0,012$) (Tabelle II)

Outcomes	Gesamt (n)	Kristalloid-Gruppe (n=193)	Kolloid-Gruppe (n=152)	p-Wert
Hypotension	345	180(93,3%)	127(83,6%)	0,004 ^{*3}
MAD _{minimum}	345	61,8 ±10,6	70,4±9,9	<0,001 ^{*1}
Sensorische Blockade	345			0,080 ^{*3}
- Th2-4		66(34,2%)	66(43,4%)	
- Th5-6		127(65,8%)	86(56,6%)	
Zeit Injektion-MAD _{minimum} (Minuten)	345	10(4;21)	9(5;15)	0,444 ^{*2}
Pulse Pressure (mmHg)	345	43(34;51,5)	40(36;48,75)	0,213 ^{*2}
Gesamtmenge Phenylephrin (ml)	345	3(1;6)	4(2;8)	<0,001 ^{*2}
Gesamtmenge Akrinor® (ml)	345	0(0;5)	0(0;0)	<0,001 ^{*2}
Gesamtmenge Phenylephrin&Akrinor® (ml)	345	5(3;10)	5(2;9)	0,191 ^{*2}
Bradykardie	345	38(19,7%)	15(9,9%)	0,012 ^{*3}
Geschätzter Blutverlust (ml)	345			0,108 ^{*3}
- bis 500		170(88,1%)	121(79,6%)	
- 501-1000		21(10,9%)	29(19,1%)	
- 1001-1500		2(1,0%)	1(0,7%)	
- 1501-2000		0(0%)	1(0,7%)	
Intraop. Kristalloide (ml)	345	600(500;800)	500(500;750)	0,001 ^{*2}
Minuten Schnitt-Naht	345	36 (30;43)	37 (32;49)	0,020 ^{*2}

Tabelle II: Outcomes. Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (± Standardabweichung), Median (25%;75% Perzentile) oder Häufigkeit (Prozent). *¹: T-test bei unabhängigen Stichproben, *²: Mann-Whitney-U-test, *³: Chi-Quadrat-Test, n: Fallzahl.

7.3 Neugeborenes

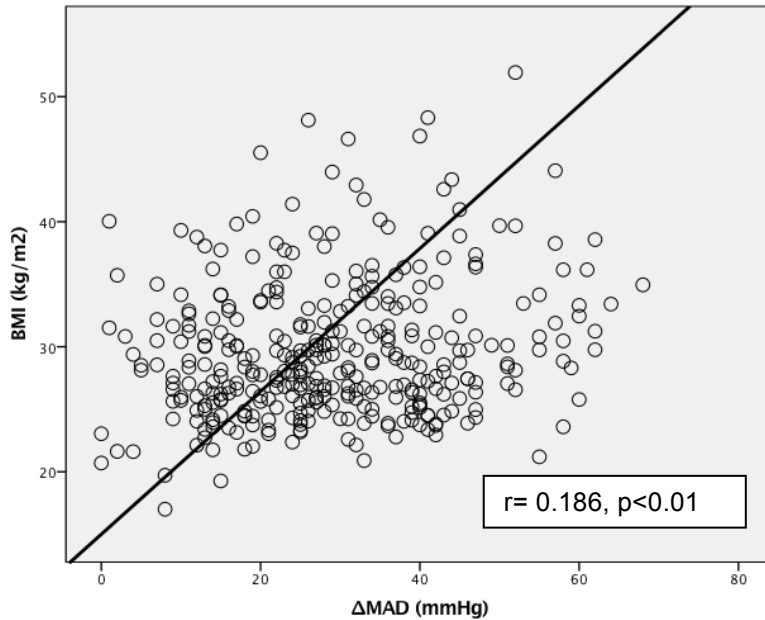
Tabelle III beschreibt die Ergebnisse der Neugeborenen in beiden Gruppen: Geschlecht, Gewicht und Zeit von Uterotomie bis zur Entbindung waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso wiesen der Nabelarterien-pH und die Apgar Scores 1, 5, und 10 Minuten keine statistischen Unterschiede auf.

Parameter	Gesamt	Kristalloid-Gruppe (n=193)	Kolloid-Gruppe (n=152)	p- Wert
Geschlecht	344			0,964 ^{*3}
- männlich		99(51,6%)	78(51,3%)	
- weiblich		93(48,4%)	74(48,7%)	
Gewicht (g)	342	3319,90±552,32	3215,79±569,29	0,089 ^{*1}
Minuten Uterotomie- Entbindung	345	1(1;2)	1(1;2)	0,220 ^{*2}
Nabel Arterie pH	319	7,29 (7,25;7,32)	7,28 (7,26;7,30)	0,963 ^{*2}
Apgar Score 1	340			0,747 ^{*3}
- 0-3		2(1,0%)	2(1,3%)	
- 4-6		3(1,6%)	4(2,7%)	
- 7-10		186(97,4%)	143(96,0%)	
Apgar Score 5	340			0,666 ^{*3}
- 0-3		1(0,5%)	0(0,0%)	
- 4-6		1(0,5%)	1(0,7%)	
- 7-10		189(99,0%)	148(99,3%)	
Apgar Score 10	339			0,255 ^{*3}
- 0-3		0(0,0%)	0(0,0%)	
- 4-6		0(0,0%)	1(0,7%)	
- 7-10		191(100%)	148(99,3%)	

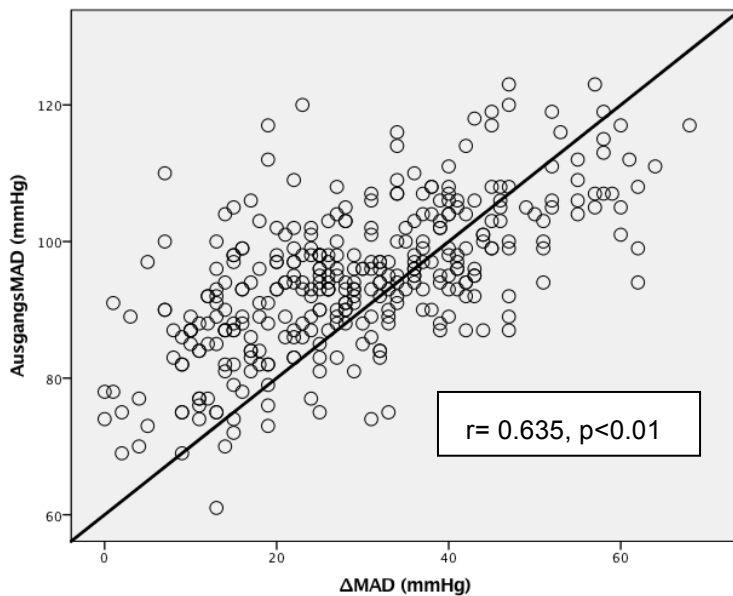
Tabelle III: Parameter der Neugeborenen. Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Median (25%;75% Perzentile) oder Häufigkeit (Prozent). ^{*1}: T-test bei unabhängigen Stichproben, ^{*2}: Mann-Whitney-U-test, ^{*3}: Chi-Quadrat-Test, n: Fallzahl, Apgar Score 1, 5, 10 Minute.

7.4 Risikofaktoren für SAIH

Eine signifikant positive Korrelation nach Pearson bestand sowohl zwischen BMI und Δ_{MAD} ($p < 0,01$) als auch zwischen Ausgangs-MAD und Δ_{MAD} ($p < 0,01$) (Graphik II,III).



Graphik II: Pearson Korrelation BMI/ Δ_{MAD}



Graphik III: Pearson Korrelation Ausgangs MAD/ Δ_{MAD}

Zwischen $\Delta_{MAD} > 25\%$ und BMI wurde in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang beobachtet ($p:0,042$). Ebenso scheint die Anlagehöhe der SpA mit dem Auftreten eines $\Delta_{MAD} > 25\%$ einen Zusammenhang zu haben ($p:0,024$). Je kranialer die Anlagehöhe, desto häufiger die Inzidenz einer $\Delta_{MAD} > 25\%$ (Tabelle IV). Beim kristalloiden Coloadung ist im Vergleich zum kolloiden Coloadung ein $\Delta_{MAD} > 25\%$ häufiger aufgetreten ($p < 0,001$) (Tabelle IV). Der Ausgangs-MAD lag höher in der Kategorie $\Delta_{MAD} > 25\%$ ($p < 0,001$). Hinsichtlich der Barizität des Bupivacains im Zusammenhang mit einem $\Delta_{MAD} > 25\%$ konnte eine Tendenz beobachtet werden ($p:0,010$, Tabelle IV). Beim Auftreten einer Bradykardie war die Inzidenz eines $\Delta_{MAD} > 25\%$ häufiger, der Zusammenhang zwischen $\Delta_{MAD} > 25\%$ und Bradykardie war allerdings nicht statistisch signifikant ($p:0,054$).

Alter, Parität, Graviddität, Schwangerschaftswoche, Ausbreitung der Blockade, kindliches Gewicht und Blutverlust zeigten in der univariaten Analyse keinen signifikanten Zusammenhang mit $\Delta_{MAD} > 25\%$. In Hinsicht auf die Gabe von rückenmarksnahem Morphin wurde ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit einem MAD-Abfall $> 25\%$ gesehen (Tabelle IV).

Risikofaktoren	Δ_{MAD} bis 25% (n=125)	$\Delta_{MAD} > 25\%$ (n=220)	p-Wert
Alter (J)	32(27;36)	32(28;36)	0,381 ^{*2}
BMI (Kg/m ²)	28(25;32)	29(26;33)	0,042 ^{*2}
Parität	1(0;1)	1(0;1)	0,446 ^{*2}
Graviddität	2 (1;3)	2 (1;3)	0,530 ^{*2}
Schwangerschafts- woche,			0,477 ^{*3}
- 32-37	22(17,6%)	32(14,5%)	
- 38-41	102(81,6%)	184(83,7%)	
- fehlend	1(0,8%)	4(1,8%)	
Ausgangs-MAD (mmHg)	88,91±10,57	97,89±9,43	<0,001 ^{*1}
Bupivacain			
- isobar	109(87,2%)	209(95,0%)	0,010 ^{*3}
- hyperbar	16(12,8%)	11(5,0%)	
1000 ml Coloadung			<0,001 ^{*3}
- kristalloide	36(28,8%)	157(71,4%)	
- kolloide	89(71,2%)	63(28,6%)	

Anlagehöhe			
- L2-3	11(8,8%)	23(10,4%)	0,011 ^{*3}
- L3-4	99(79,2%)	189(85,9%)	
- L4-5	15(12,0%)	8(3,6%)	
Bradykardie			0,054 ^{*3}
- ja	13(10,4%)	40(18,2%)	
- nein	112(89,6%)	180(81,8%)	
Ausbreitung der Blockade			0,465 ^{*3}
- Th2-4	51(40,8%)	81(36,8%)	
- Th5-6	74(59,2%)	139(63,2%)	
Intrath. Morphin			0,724 ^{*3}
- ja	57(45,6%)	96(43,6%)	
- nein	68(54,4%)	124(56,4%)	
Blutverlust (ml)			0,620 ^{*3}
- bis 500	105(84,0%)	186(84,6%)	
- 501-1000	18(14,4%)	32(14,5%)	
- 1001-1500	1(0,8%)	2(0,9%)	
- 1501-2000	1(0,8%)	0(0,0%)	
Gewicht Kind (g)	3215±465	3307±608	0,142 ^{*1}

Tabelle IV: Risikofaktoren für $\Delta_{MAD} > 25\%$. Die Daten werden dargestellt als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Median (25%;75% Perzentile) oder Häufigkeit (Prozent). *¹: T-test bei unabhängigen Stichproben, *²: Mann-Whitney-U-test, *³: Chi-Quadrat-Test, n: Fallzahl

7.5 Logistische Regression

Eine logistische Regression (Tabelle V) wurde durchgeführt, um die Wirkung von bekannten aus vorherigen Studien, Risikofaktoren (wie Alter, BMI, sensorische Ausbreitung, Bradykardie, kindliches Gewicht, Art des Coloadings, Ausgangs-MAD), auf die Wahrscheinlichkeit eines MAD-Abfalls $> 25\%$ festzustellen. Das untersuchte Modell der logistischen Regression war statistisch signifikant, $\chi^2 = 139,723$, $p < 0,001$; Nagelkerkes R-Quadrat 46,4%; mit einer Signifikanz von 0,633 im Hosmer-Lemeshow-Test und konnte 81,0% der Fälle korrekt klassifizieren. Patientinnen, die kristalloides Coloadung erhielten, haben eine größere Wahrscheinlichkeit einen MAD Abfall $> 25\%$ zu erleiden ($p < 0,001$, OR 8,89 [95% CI 4,62-17,11]). Der Ausgangs-MAD war ebenso signifikant ($p < 0,001$, OR 1,13 [95% CI 1,09-1,18]) (Tabelle V).

LOGISTISCHE REGRESSION $\Delta_{MAD} > 25\%$

	Regressions -KoeffizientB	Wald x^2	p-Wert	Odds Ratio	95%CI für EXP[B]
Alter	- 0,028	1,12	0,290	0,97	0,92-1,02
BMI	- 0,012	0,162	0,687	0,98	0,93-1,04
Gravidität	0,092	0,232	0,630	1,09	0,75-1,59
Parität	0,184	0,459	0,498	1,20	0,70-2,04
Schwangerscha- ftswoche 32-37	0,082	0,032	0,859	1,08	0,44-2,66
Anlagehöhe L2-3	0,301	0,180	0,671	1,35	0,33-5,43
Anlagehöhe L3-4	0,004	0,000	0,995	1,00	0,33-2,99
Bupivacain hyperbar	- 1,252	3,827	0,050	0,28	0,08-1,00
Ausbreitung Th2-4	0,045	0,021	0,886	1,04	0,56-1,93
Kristalloides Coloading	2,186	42,882	<0,001	8,89	4,62-17,11
keine Bradykardie	- 0,888	3,667	0,055	0,41	0,16-1,02
Intrathekales Morphin	- 0,344	1,195	0,274	0,71	0,38-1,31
Ausgangs-MAD	0,126	39,870	<0,001	1,13	1,09-1,18
Gewicht Kind	0,000	1,593	0,207	1,00	1,00-1,00

Tabelle V: Logistische Regression $\Delta_{MAD} > 25\%$

7.6 Risikofaktoren für Bradykardie

Im Hinblick auf Bradykardie-Risikofaktoren identifizierten wir in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen sensorischer Ausbreitung und Bradykardie ($p < 0,001$). (Tabelle VI), Patientinnen mit sensorischer Ausbreitung Th2-4 hatten eine größere Bradykardieinzidenz im Vergleich zu Patientinnen mit sensorischer Ausbreitung im Bereich Th5-6. Zwischen Alter und Bradykardie ist kein signifikanter Zusammenhang gefunden worden ($p: 0,351$). Zwischen 0,1mg intrathekalem Morphin und Bradykardie ist ebenso kein statistisch relevanter Zusammenhang gesehen worden ($p: 0,293$). Zudem haben wir eine Relation zwischen Anlagehöhe und Bradykardie untersucht, der Zusammenhang war nicht

statistisch signifikant (p:0,941). (Tabelle VI)

Risikofaktoren für Bradykardie	Fallzahl (n)	Bradykardie (n=53)	Keine Bradykardie (n=292)	p-Wert
sensorische Ausbreitung Th2-4 -Th5-6	345	32(60,4%) 21(39,6%)	100(34,2%) 192(65,8%)	<0,001 ^{*3}
Alter (Jahre)	345	33(28;37)	32(28;36)	0,351 ^{*2}
Anlagehöhe L2-3 - L3-4 - L4-5	345	5(9,4%) 45(84,9%) 3(5,7%)	29(9,9%) 243(83,3%) 20(6,8%)	0,941 ^{*3}
Intrathekales Morphin - ja - nein	345	27(50,9%) 26(49,1%)	126(43,2%) 166(56,8%)	0,293 ^{*3}

Tabelle VI: Risikofaktoren für Bradykardie. Die Daten werden dargestellt als Median (25%;75% Perzentile), Häufigkeit (Prozent). ^{*2}: Mann-Whitney-U-test, ^{*3}: Chi-Quadrat-test, n: Fallzahl

8. Diskussion

Die Haupthypothese ($H_1: \Delta_{MAD} \text{ Kristalloid-Gruppe} \neq \Delta_{MAD} \text{ Kolloid-Gruppe}$) unserer Arbeit konnte bestätigt werden: Coloadung mit balancierten kristalloiden Lösungen ist im Vergleich zum Hydroxyethylstärke Coloadung bei der Anlage einer SpA zur elektiven SC mit einer größeren Δ_{MAD} assoziiert. Ebenfalls war die Hypotonieinzidenz bei der Kristalloid-Gruppe größer. Das Volumen intraoperativ infundierter Kristalloide (ml) und die Bradykardieinzidenz war in der Kristalloid-Gruppe signifikant größer. Der gesamte Vasopressorenverbrauch, der geschätzte intraoperative Blutverlust, der

Apgar Score und der Nabelarterien-pH waren in den beiden Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Als Risikofaktoren für einen MAD-Abfall > 25% wurden der BMI, der Ausgangs-MAD, Kristalloides Coloadung und die Barizität des Bupivacains (isobar > hyperbar) identifiziert.

8.1 Studienteilnehmerinnen

Der Ausgangs-MAD lag in der Kristalloid-Gruppe im Vergleich zur Kolloid-Gruppe signifikant höher ($p:0,009$). Die Patientinnen hatten keinen bekannten Schwangerschaftshypertonus und erhielten keine medikamentöse antihypertensive Therapie, zudem war ein bekannter schwangerschaftsassoziierter Hypertonus ein Ausschlusskriterium unserer Studie. Der Unterschied im Ausgangs-MAD betrug ca. 3 mmHg, dessen klinische Relevanz ist eher als fraglich zu betrachten. Darüberhinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Barizität des angewendeten Bupivacains und in der Anwendung intrathekalen Morphins zwischen den beiden Gruppen. In der Studienplanung war, sowohl die Auswahl der Barizität des LA, als auch die Anwendung vom intrathekalen Morphin, von der klinischen Erfahrung des Anästhesisten abhängig. Ein Einfluss der Barizität des LA auf die Ausbreitung der Blockade bzw. die Hämodynamik, ist wissenschaftlich nicht eindeutig. Hingegen ist die Dosierung/ Menge des LA und die Lagerung des Patienten für die Blockadeausbreitung bei den hyperbaren LA von Bedeutung (6). Interessanterweise ist der Unterschied der sensorischen Ausbreitung der SpA zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (Tabelle I).

8.2 Outcomes

Der primäre Endpunkt unserer Untersuchung (Δ_{MAD}), die Differenz zwischen Ausgangs-MAD (MAD vor Coloadung) und dem MAD_{minimum} nach Coloadung/ Anlage der SpA, zeigte für ein Coloadung mit Kolloiden Vorteile, da der Blutdruckabfall, Δ_{MAD} , in der Kolloid-Gruppe signifikant kleiner war ($p<0,001$). Der MAD ist der Druck, der neben anderen physiologischen Größen für die Organperfusion entscheidend ist und

wird definiert als $MAD = (HZV \times SVR) + ZVD$. Der MAD ist direkt proportional sowohl zum HZV (Schlagvolumen (SV) x Herzfrequenz (HF)) als auch zum systemischen vaskulären Widerstand (39,62). Ein MAD von 60 mmHg gilt schon aufgrund observationaler Untersuchungen als der untere Grenzwert, ein $MAD < 60$ mmHg geht mit dem Risiko einer Minderperfusion und einer Hypoxie wichtiger Organen (Niere, Herz, Gehirn) einher (62). Aufgrund der SpA-induzierter Sympathikolyse sinkt der systemisch vaskuläre Widerstand, konsekutiv auch der MAD (77). Wird eine kritische Unterschreitung des MADs bei einer Schwangeren nicht rechtzeitig behandelt, kann es aufgrund der fehlenden utero-plazentaren Autoregulation zu einer Minderdurchblutung mit fetaler Hypoxie und Azidose kommen (1,31).

Die SAIH wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Klöhr und sein Team haben eine systematische Literaturrecherche über 10 Jahre (1999-2009) durchgeführt, um die unterschiedliche Hypotonie-Definitionen während Sectio caesarea zu identifizieren. 63 Publikationen, 7120 Patientinnen, 15 unterschiedliche Hypotonie-Definitionen (33). Folge der erheblichen Variation der Definition war eine hohe Varianz in der Hypotonieinzidenz (7,4%-74,1% je nach Definition), die vor allem den Vergleich zwischen den Studien erheblich erschwerte (33). Die häufigste Hypotoniedefinition, die wir für unsere Studie angewendet haben, ist der Abfall des systolischen Ausgangsblutdrucks $>20\%$ bzw. der Abfall des systolischen Drucks <100 mmHg (33,34,86).

In unserer Untersuchung war die Hypotonieinzidenz in der Kristalloid- im Vergleich zur Kolloid-Gruppe ($p:0,004$) signifikant höher, allerdings erlitten fast alle Patientinnen unabhängig von der Coloadung-Flüssigkeit (93,3% vs. 83,6%), einen Blutdruckabfall von $> 20\%$. Wie auch von anderen Studien bestätigt, zeigen unsere Ergebnisse, dass weder das kolloidale, noch das kristalloide Coloadung als einzige prophylaktische Maßnahme, bzw. als Monotherapie ausreichend für die Vorbeugung und Behandlung einer SAIH ist (1,34-38). Ein systematischer Review mit Metaanalyse publiziert von Ripolles-Melchor und seinem Team mit 11 kontrolliert-randomisierter, klinischen Studien, in denen über alle Studien 990 Patientinnen analysiert wurden, hat als primärem Endpunkt die Hypotonieinzidenz nach SpA bei elektiver Sectio caesarea. 10 von 11 Studien haben Preloading als Hydratationsmethode bei der Anlage der SpA für die Sectio caesarea untersucht. Die

Ergebnisse der Analyse zeigten, dass kolloidale im Vergleich zu kristalloider Volumentherapie eine signifikant niedrigere Hypotonieinzidenz zeigte (32). Limitationen dieser Metaanalyse sind die große Heterogenität zwischen den Studien, keinerlei Differenzierung zwischen Pre- und Coloadung und keine einheitliche Hypotoniedefinition. Auch wenn der methodische Unterschied zu unserer Studie im Zeitpunkt der Volumentherapie bestand, zeigen diese Ergebnisse einen deutlichen Vorteil für die Anwendung von kolloidalen Infusionen.

Die einzige Studie in der oben genannten Metaanalyse, die direkt kristalloides versus kolloidales Coloadung prospektiv randomisiert und verglichen hat, war die Studie von McDonald et. al. (36). Die 60 Patientinnen wurden doppelt blind in zwei Gruppen randomisiert. Sie erhielten entweder ein Kolloid-basiertes (6% w/v HES durchschnittliches Molekulargewicht von 70,000 Dalton; EloHAES 6% in 0.9% saline [Fresenius, Hamburg, Germany]) oder ein Kristalloid-basiertes (Ringer-lactat Lösung nach Hartmann) Regime. Beide Gruppen erhielten entsprechend 1 Liter Flüssigkeit, als Coloadung. Zusätzlich zum 1 Liter Coloadung, wurden die Patientinnen in beiden Gruppen mit Vasopressoren bei Bedarf behandelt. Eine Phenylephrin-Infusion (50 µg/ml oder 100 µg/ml) und Phenylephrin Boli (0,1 mg/ml), wurden angewendet, um den systolischen Ausgangsblutdruck aufrechtzuhalten. Primäres Outcome war das HZV, welches 5 minütlich für die ersten 20 Minuten nach Anlage der SpA, mittels einem suprasternalem Ultraschall Gerät, gemessen wurde. Das HZV stieg nach dem Volumenbolus in beiden Gruppen an, dieser Effekt hat allerdings länger in der Kolloidgruppe angehalten. Eine Tendenz zugunsten der Kolloidgruppe konnte in der Hypotonieinzidenz beobachtet werden, Kolloidgruppe 40% versus 60 % in der Kristalloidgruppe. Die Ergebnisse zeigten trotzdem keine signifikanten Unterschiede im HZV, Hypotonieinzidenz, Bradykardieinzidenz, Vasopressonverbrauch und hämodynamische Stabilität zwischen den Gruppen. Ein klinischer Vorteil für eine der beiden Studiengruppen konnte nicht gezeigt werden, sodass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass ein kristalloides Coloadung kombiniert mit Boli und Phenylephrin-Infusion als effektives Vorgehen zur Behandlung/Vermeidung einer SAIH gilt (36). Das HZV scheint im Vergleich zum maternalen MAD eine bessere Korrelation mit der uteroplazentären Perfusion zu zeigen (84), allerdings ist dessen Messung, aufgrund des technischen Aufwands, nicht als Standard Monitoring in der klinischen Routine etabliert.

Abweichende Ergebnisse zu der Studie von McDonald et. al. zeigte die Arbeitsgruppe von Bennis, die im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie 120 Patientinnen untersuchte, die eine SpA zur elektiven Sectio caesarea erhalten haben. In dieser Studie war das Coloadung mit 500ml HES 130/0.4 dem Coloadung mit 500ml NaCl 0,9% sowohl an Hypotonieinzidenz als auch an Vasopressorenverbrauch überlegen (60). Die Gabe von nur noch 500 ml als Coloadung-Bolus in der Studie von Bennis, könnte eine Erklärung für den erhöhten Vasopressorenverbrauch in der Kristalloidgruppe sein. Mercier schrieb in seinem Editorial von 2011, "kristalloides Coloadung scheint nur zum Teil effektiv zu sein, sein Vorteil ist inkonsequent und ist am ehesten von der Menge und der Geschwindigkeit der Volumenapplikation abhängig" (45, 56).

In unserer Untersuchung war der Vasopressorenverbrauch zwischen den beiden Gruppen nicht einheitlich und die Wahl des Vasopressors orientierte sich vorwiegend an der Herzfrequenz der Patientinnen. Der gesamte Verbrauch an Vasopressoren zeigte allerdings, wie in der Untersuchung (36) von McDonald. et.al., keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen ($p=0,191$).

Die Anwendung von Cafedrin/Theodrenalin wenn $HF < 60$ /min und Phenylephrin wenn $HF > 60$ /min, war ein effektives therapeutisches Vorgehen für die Behandlung der SAIH in unserer Studie. Der Bedarf an Phenylephrin war signifikant größer in der Kolloid-Gruppe, hingegen war der Bedarf an Cafedrin/Theodrenalin signifikant größer in der Kristalloid-Gruppe ($p < 0,001$). Eine Erklärung für den größeren Bedarf an Cafedrin/Theodrenalin in der Kristalloid-Gruppe war am ehesten die höhere Bradykardieinzidenz in der Kristalloid-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied in der dokumentierten sensorischen Blockade zwischen den beiden Gruppen, als Ursache der Bradykardie, konnte nicht festgestellt werden (Tabelle II, p: 0,08).

Nach Anlage der SpA kommt es aufgrund der Sympathikolyse und Vasodilatation, zu einer reduzierten Vorlast bzw. einem Abfall des systemischen vaskulären Widerstands (SVR) mit Folge der maternalen Hypotonie (77). Wie die Studie von Langesaeter zeigte, kommt es nach Anlage der SpA zu einer ausgeprägten und prompten SVR Reduktion. Sie wird zum Teil durch die Herzfrequenzerhöhung kompensiert, sodass das HZV möglichst unverändert bleibt (76). Seltener kommt es aufgrund der reduzierten Vorlast zu einer, durch komplex erklärte Mechanismen,

Bradykardie (sog. reverse Bainbridge-Reflex) (76).

Phenylephrin ist ein selektiver α_1 -Agonist, mit einer prompten Anschlagzeit und einer Wirkungsdauer von 5-10 Minuten. Es wird international sehr häufig in der geburtshilflichen Anästhesie angewendet (44). Die Anwendung und Sicherheit dieser Medikation in der geburtshilflichen Anästhesie ist ausreichend untersucht (1,50,68). Hinsichtlich des Pathomechanismus der SAIH ist Phenylephrin ein geeigneter Vasopressor, da es durch die venöse und arterielle Vasokonstriktion, zu einer Vorlast Steigerung kommt (75). Dosisabhängig hat Phenylephrin mögliche negative chronotrope Effekte im Sinne einer reflektorisch via einer Barorezeptoren gesteuerten Bradykardie (44).

Cafedrin/Theodrenalin (Akrinor®) hingegen entfaltet seine Wirkung überwiegend über β -Rezeptoren und wirkt positiv inotrop und chronotrop (68, 82). Die vasokonstriktorische über α -Rezeptoren Wirkung ist noch umstritten, Theodrenalin zeigt eine α -adrenerg-vasokonstriktorische Wirkung, jedoch wird dieser Effekt durch die vasodilatatorische Wirkung von Cafedrin neutralisiert (82, 78). Eine retrospektive Analyse von Clemens et al. zeigte, dass die Effektivität des Medikaments, gemessen an der Blutdruck-steigernden Wirkung, primär über die β -Rezeptoren erfolgt. Eine Wirkung auf den SVR über α -Rezeptoren konnte nicht bewiesen werden (68).

Die Patientinnen in unserer Studie erhielten bei Bedarf intraoperativ, zusätzlich zum definierten kristalloiden Coloadung, weitere balancierte kristalloide Flüssigkeiten. Der Bedarf war in der Kristalloid- im Vergleich zur Kolloid-Gruppe mit 100 ml signifikant höher ($p < 0,001$). Die Differenz ist als ein indirekter Hinweis der höheren Hypotonieinzidenz in der Kristalloid-Gruppe zu bewerten, neben der Vasopressorthherapie, verabreichten wir noch bei Hypotonie kristalloide Infusionen. Die zusätzliche, zum Coloadung, Volumengabe als Teil der Therapie einer SAIH ist nicht ausreichend untersucht worden, der Fokus liegt primär auf den Vasopressoren, entweder als kontinuierliche Infusion oder intermittierende Boli Gaben (36,60).

Neben der Aufrechterhaltung des maternalen Blutdrucks ist die Herzfrequenz eine weitere physiologische Stellgröße der kardiovaskulären Stabilität unter der Geburt. Als Bradykardie wird eine Herzfrequenz < 60 bpm definiert (3). In unserer Studie war die Bradykardieinzidenz in der Kristalloid- im Vergleich zur Kolloid-Gruppe signifikant

höher ($p=0,012$). Eine pathophysiologische Erklärung für die Bradykardie nach Anlage einer SpA ist eine hohe ($> Th4$) sensorische Blockade (64-66,90), allerdings ist kein signifikanter Unterschied in der dokumentierten sensorischen Blockade zwischen den beiden Gruppen festgestellt worden. Es gibt Hinweise, dass aufgrund der SAIH und der Sympathikolyse-induzierten erniedrigten Vorlast zu einer reflektorischen Bradykardie, dem sog. reverse Bainbridge-Reflex, kommen kann (79,90). Der Bainbridge-Reflex ist ein kompensatorischer Barorezeptor-Reflex, der zum Anstieg der Herzfrequenz bei plötzlicher Steigerung der kardialen Vorlast, führt (51). Anhand klinischer Beobachtungen hat die Bradykardie einen starken Zusammenhang mit dem MAD Abfall (90). Greene deutet darauf hin, dass der Bainbridge-Reflex der entscheidende Faktor für die Herzfrequenz während SpA sei (67). Wenn wir davon ausgehen, dass der Loading-Effekt von Kristalloiden im Vergleich zu den Kolloiden zumindest nicht so lange anhält (36), wäre der reverse Bainbridge-Reflex eine mögliche Erklärung für die signifikante Bradykardieinzidenz zwischen der Kristalloid- und der Kolloidgruppe.

Folgende Risikofaktoren einer Bradykardie sind uns, aus vorherigen Studien, bekannt: ASA I, Ausgangs-HF <60 bpm, Einnahme von beta-Blockern, Alter <50 J, sensorische Blockade $>Th6$, prolongiertes PR Intervall (64, 65, 66). Zudem wurde auch die intrathekale Gabe von 0,2 mg Morphin als Risikofaktor einer Bradykardie identifiziert (66). Inwieweit die, in unserer Studie intrathekal applizierte, Dosis von 0,1 mg Morphin zur Bradykardie beigetragen hat und ob hier ein Morphin-spezifischer und nicht dosis-abhängiger Effekt vorliegt, kann durch die parallele intrathekale Verabreichung von Morphin und Sufentanil nicht sicher beurteilt werden. In unserer Untersuchung konnten wir nur noch zwischen sensorischer Blockade und Bradykardie einen signifikanten Zusammenhang identifizieren (Tabelle VI). Die kardiale sympathischen Fasern, die an dem Plexus cardiacus beteiligt sind, stammen aus thorakalen Grenzstrangganglien (Th1-Th4) (90,72). Bradykardie im Rahmen einer Blockade, die sich höher als Th4 ausbreitet, könnte mit dem Pathomechanismus der geblockten Sympathikus Innervation erklärt werden, da nur noch der Vagus-Nerv einen Einfluss auf dem Sinusknoten hat (67, 72). Eine Bradykardie tritt allerdings auch bei Blockaden auf, welche sich unterhalb des Th4 Niveaus ausbreiten, sodass die sympathische Blockade der Herzinnervation nicht die einzige Ätiologie der Bradykardie sein kann (90).

8.3 Neugeborenes

In unserer Studie waren der Nabelarterien-pH-Wert, die Apgar-Scores nach 1, 5, und 10 Minuten in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zu den gleichen neonatalen Ergebnissen, trotz den nicht einheitlichen, bzgl. des primären Endpunktes, Ergebnissen sind auch die Arbeitsgruppen von McDonald (36) und Bannasr (60) gekommen.

8.4 Risikofaktoren für SAIH

Um unabhängige Risikofaktoren für eine ausgeprägte Hypotonie (definiert als $\Delta_{MAD} > 25\%$) zu identifizieren, führten wir sowohl eine univariate Analyse als auch eine logistische Regressionsanalyse durch. Das kristalloide Coloadung und der Ausgangs-MAD, waren die beiden Risikofaktoren für einen $\Delta_{MAD} > 25\%$, die eine hohe Signifikanz zeigten ($p: < 0,001$). Mittels der Pearson-Korrelation konnte zwischen Ausgangs-MAD und Δ_{MAD} ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang identifiziert werden (Graphik III).

Der Ausgangs-MAD in der Gruppe $\Delta_{MAD} > 25\%$ lag im Vergleich zu dem Ausgangs-MAD in der Gruppe Δ_{MAD} bis 25% signifikant höher (Tabelle IV). Die Datenlage ist diesbezüglich kontrovers. Einerseits identifizierte eine retrospektive Datenanalyse von 919 Frauen, die eine SpA zur elektiven SC erhielten, die präoperative Hypertension als Risikofaktor einer SAIH (83). Auf der anderen Seite zeigte eine retrospektive Analyse von 991 Patientinnen, die ebenfalls zur SC einer SpA bekommen haben, eine höhere Hypotonieinzidenz, bei einem systolischen Ausgangsblutdruck ≤ 120 mmHg (73).

Zwischen $\Delta_{MAD} > 25\%$ und BMI konnten wir einen signifikanten Zusammenhang finden (Tabelle IV). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Δ_{MAD} und BMI konnte auch mittels Pearson-Korrelation identifiziert werden (Graphik II). Für einen exakten Cut-off-Wert mussten weitere statistische Tests durchgeführt werden, um einen direkten Zusammenhang genauer zu untersuchen, sind weitere randomisierte doppelt blind klinische Studien erforderlich. Brenck und Hartmann analysierten im Jahr 2009 retrospektiv die Daten von 503 Patientinnen, die eine

SpA zur elektiven SC erhalten haben. In dieser Untersuchung wurde ein BMI ≥ 29 als unabhängiger Risikofaktor der Hypotension beschrieben (80). Ursächlich für den Zusammenhang zwischen Blutdruckabfall und BMI werden eine höhere Sympathikus-Aktivität, ein höheres 24h Blutdruckprofil und ein höheres Nacht/Tag Blutdruckverhältnis mit Anstieg des nächtlichen systolischen und diastolischen Blutdrucks und Veränderung der zirkadianen Blutdruckvariation diskutiert (80, 81). Bei Patientinnen mit einer höheren Sympathikus-Aktivität ist die SpA-induzierte Sympathikolyse und damit auch der folgende Blutdruckabfall möglicherweise ausgeprägter (81).

Die Barizität von Bupivacain zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang für das Auftreten eines MAD-Abfalls $>25\%$ (Tabelle IV). Patientinnen, die isobares Bupivacain erhielten, zeigten häufiger einen MAD Abfall $> 25\%$. Eine vor kurzem publizierte Studie, die prospektiv die Wirkung von isobarem versus hyperbarem Bupivacain auf die maternale Hämodynamik untersuchte, zeigte, dass sowohl die Inzidenz einer SAIH (82% vs. 60%; $p = 0.015$) als auch der Vasopressorenverbrauch (36% vs. 14%; $p = 0.011$) in der Gruppe des isobaren Bupivacain signifikant größer war (88), welches zumindest indirekt durch unsere Studienergebnisse unterstützt wird. Hingegen zeigte eine weitere doppelt-blind Studie, die isobares versus hyperbares Bupivacain bei der SpA zur SC verglichen hat, dass isobares Bupivacain mit mehr hämodynamischer Stabilität verbunden war (91). Eine dritte Studie, die ebenfalls SpA bei der SC untersuchte, zeigte keinen Einfluss der Barizität auf die SAIH Inzidenz (92). Inwieweit tatsächlich die Barizität als isolierter Faktor ein Risikofaktor für die SAIH und MAD-Abfalls $>25\%$ darstellt, müsste noch künftig untersucht werden.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Anlagehöhe der SpA und $\Delta_{MAD} >25\%$ konnte beobachtet werden (Tabelle IV). Anhand der Daten lässt sich vermuten, dass je kranialer die Punktionsstelle, desto häufiger die Inzidenz eines $\Delta_{MAD} >25\%$. Tuominen untersuchte im Jahr 1989 die sensorische Ausbreitung einer SpA bei 40 orthopädische Patienten. Die Injektion erfolgte entweder auf der Höhe L2-3 oder auf L4-5. Die Ergebnissen zeigten, dass Injektion des LA auf der Höhe L2-3 mit einer höheren sensorischen Blockade einhergeht (85). Bei der genannten Studie ist es allerdings fraglich, ob die Ergebnisse auf die geburtshilflichen Anästhesie zu

übertragen sind. Weitere Untersuchungen diesbezüglich müssen durchgeführt werden, um den Zusammenhang zu bestätigen.

Die Inzidenz eines $\Delta_{MAD} >25\%$ zeigte sich bei Patientinnen, die ein kristalloides Coloadung im Vergleich zum kolloidalen erhielten, doppelt so hoch und statistisch signifikant. Zusammengefasst sind die beiden bis jetzt existierenden Studien, von McDonald und Benassar (36,60), die prospektiv das Kristalloid versus Kolloid-Coloadung untersucht haben, in ihren Ergebnissen nicht eindeutig. Eine aktuell laufend, prospektiv-randomisierte Studie aus Japan, untersucht 100 Frauen, die bei der Anlage einer SpA zur Sectio caesarea, in 2 Gruppen eingeteilt werden, 1000 ml kristalloides versus 1000 ml kolloidales Coloadung. Primärer Endpunkt ist die Hypotonieinzidenz, definiert als Systolischer Blutdruck $< 80\%$ des Ausgangswertes (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03729076).

Weitere aus der Literatur bekannte Risikofaktoren (66,80) wie Alter, Parität, Gravidität, Schwangerschaftswoche, intrathekale Morphinapplikation, sensorische Ausbreitung, geschätzter Blutverlust und Gewicht des Neugeborenen zeigten in unserer Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit einem MAD Abfall $>25\%$.

8.5 Limitationen

Unsere Studie ist eine prospektive Studie mit einer historischen Kontrollgruppe und keine prospektiv-randomisierte, doppelt-blinde Studie. Mit den Einschränkungen der Zulassung für HES war ein solches Studiendesign zum Zeitpunkt der Studie nicht möglich. Die Unterschiede in den Basischarakteristika der Patientinnen, wie z.B. der Ausgangs-MAD, die Barizität von dem verabreichten LA, die Anwendung von Morphin, waren aufgrund des Studiendesigns nicht beeinflussbar und würden bei einer randomisierten Gruppenzuordnung wahrscheinlich nicht auftreten.

Die klinisch wahrscheinlich nicht relevante Differenz von etwa 3 mmHg des Ausgangs-MAD zwischen den beiden Gruppen, könnte eventuell die höhere Differenz des Δ_{MAD} in der kristalloiden Gruppe beeinflusst haben, sollte jedoch hinsichtlich der Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag mit großer Vorsicht bewertet werden. Um sicherzustellen, welche Auswirkungen die Infusionslösungen bzw. die unterschiedlichen Vasopressoren auf die Behandlung, das Outcome der

Patientinnen und der Neonaten haben, müssten prospektiv- randomisierte Studien durchgeführt werden.

Da der Blutdruck nicht invasiv gemessen wurde, erfolgte die Gabe eines Vasopressors während der Sectio nicht nur bei der definierten Hypotension, aber auch wenn es klinische Hinweise i.S. von Übelkeit oder Schwindel dafür gab. Hier könnten Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitoring, wie z.B. invasives Blutdruck- und Herzzeitvolumen-Monitoring, exaktere Messungen und Behandlungsindikationen ermöglichen.

Die Definition einer ausgeprägter Hypotension als $\Delta_{MAD} > 25\%$ für die Identifikation möglicher Risikofaktoren könnte weiter untersucht werden, eventuell genauer klassifiziert werden, $\Delta_{MAD} 20-30\%$, $\Delta_{MAD} > 30\%$.

9. Literaturverzeichnis

A: Mögliche Rückenmarksanästhesien, eigene Modifikation, Netter FH. Atlas der Anatomie des Menschen. 2nd ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2000.

B: Spinalnervenwurzel, eigene Modifikation, Netter FH. Atlas der Anatomie des Menschen. 2nd ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2000.

C: Eigene Modifikation: Chemische Struktur Lokalanästhetika, Stehr S., Christ T. (2017) Lokalanästhetika und Lipid Rescue. In: Wilhelm W. (eds) Praxis der Anästhesiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54568-3_26.

D: Flüssigkeitskompartimente, Ausgewählte Themen zur operativen Intensivmedizin 7. Auflage; 2017, mit freundlicher Genehmigung von Rudolf Deiml.

1. Erler I, Gogarten W. Hypotonieprophylaxe und Therapie bei Regionalanästhesien zur Sectio Caesarea. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42(3): 208-213, DOI: 10.1055/s-2007-974584.
2. Huber M, Broich K. Europäisches Risikobewertungsverfahren zu HES-haltigen Infusionslösungen. *Notfall+ Rettungsmedizin* 2013;16(6):427-8.
3. Hans Walter Striebel: Die Anästhesie – Band 1: Grundlagen, Formen der Allgemeinanästhesie, Lokal- und Regionalanästhesie, Besonderheiten, Narkoseprobleme – Band 2: Nebenerkrankungen, fachspezifische Anästhesie, Aufwachraum, lebensrettende Sofortmaßnahmen, DOI: 10.1055/b-0039-171135.
4. Hinnerk F. W. Wulf; The Centennial of Spinal Anesthesia . *Anesthesiology* 1998; 89:500–506 doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-199808000-00028>.
5. Tetzlaff J. E. (2010). Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(7), e51. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0230>.
6. Greene N. M. (1985). Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesthesia and analgesia*, 64(7), 715–730.
7. Horlocker, T. T., & Wedel, D. J. (1993). Density, specific gravity, and baricity of spinal anesthetic solutions at body temperature. *Anesthesia and analgesia*, 76(5), 1015–1018. <https://doi.org/10.1213/00000539-199305000-00018>.
8. Hocking, G., & Wildsmith, J. A. (2004). Intrathecal drug spread. *British journal of anaesthesia*, 93(4), 568–578. <https://doi.org/10.1093/bja/ae204>.

9. Hartwell, B. L., Aglio, L. S., Hauch, M. A., & Datta, S. (1991). Vertebral column length and spread of hyperbaric subarachnoid bupivacaine in the term parturient. *Regional anesthesia*, 16(1), 17–19.
10. Gogarten, W., & Van Aken, H. (2000). A century of regional analgesia in obstetrics. *Anesthesia and analgesia*, 91(4), 773–775. <https://doi.org/10.1097/00000539-200010000-00002>.
11. Franken H. Warum ist die Lumbalanästhesie beim Kaiserschnitt besonders gefährlich. *Zentralblatt Für Gynäkologie* 1934;58:2191-6.
12. Greenhill JP. Shall spinal anesthesia be used in obstetrics. *Anesthesiology* 1950;11(3):283-8.
13. Bonica JJ. Maternal anatomic and physiologic alterations during pregnancy and parturition. *Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995:45-82.
14. Olsson, G. L., Hallen, B., & Hambræus-Jonzon, K. (1986). Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 30(1), 84–92. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1986.tb02373.x>.
15. Hawkins, J. L., Koonin, L. M., Palmer, S. K., & Gibbs, C. P. (1997). Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology*, 86(2), 277–284. <https://doi.org/10.1097/00000542-199702000-00002>.

16. Kaufmann, M., Bremerich, D. H., & Dudziak, R. (2001). Geburtshilfliche Anästhesie–Von den Anfängen zu den modernen heutigen Verfahren: „Ladies, this is no humbug“. *Dtsch Arztebl*, 98(13).

17. Tawfik, M. M., Hayes, S. M., Jacoub, F. Y., Badran, B. A., Gohar, F. M., Shabana, A. M., Abdelkhalek, M., & Emara, M. M. (2014). Comparison between colloid preload and crystalloid co-load in cesarean section under spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *International journal of obstetric anesthesia*, 23(4), 317–323. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2014.06.006>.

18. Marcus, H. E., Behrend, A., Schier, R., Dagtekin, O., Teschendorf, P., Böttiger, B. W., & Spöhr, F. (2011). Anästhesiologisches Management der Sectio caesarea : Deutschlandweite Umfrage [Anesthesiological management of Caesarean sections : nationwide survey in Germany]. *Der Anaesthesist*, 60(10), 916–928. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1931-y>.

19. Gogarten W, Van Aken H, Kessler P, Wulf H, Vetter K, Marcus MAE, Bremerich D. Durchführung von Analgesie-und Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe. *Anästh Intensivmed* 2009;50:S502-7.

20. Kaufner, L., Heimann, S., Zander, D., Weizsäcker, K., Correns, I., Sander, M., Spies, C., Schuster, M., Feldheiser, A., Henkelmann, A., Wernecke, K. D., & VON Heymann, C. (2016). Neuraxial anesthesia for pain control after cesarean section: a prospective randomized trial comparing three different neuraxial techniques in clinical practice. *Minerva anesthesiologica*, 82(5), 514–524.

21. J. B. Whiteside, J. A. W. Wildsmith, Developments in local anaesthetic drugs, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 87, Issue 1, 1 June 2001, Pages 27–35, <https://doi.org/10.1093/bja/87.1.27>.

22. Becker, D. E., & Reed, K. L. (2006). Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia progress*, 53(3), 98–110. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2006\)53\[98:EOLAP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2006)53[98:EOLAP]2.0.CO;2).
23. Sia, A. T., Tan, K. H., Sng, B. L., Lim, Y., Chan, E. S., & Siddiqui, F. J. (2013). Use of hyperbaric versus isobaric bupivacaine for spinal anaesthesia for caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD005143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005143.pub2>.
24. Capogna, G., Celleno, D., Fusco, P., Lyons, G., & Columb, M. (1999). Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *British journal of anaesthesia*, 82(3), 371–373. <https://doi.org/10.1093/bja/82.3.371>.
25. Kuthiala, G., & Chaudhary, G. (2011). Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. *Indian journal of anaesthesia*, 55(2), 104–110. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.79875>.
26. Khangure N. Adjuvant agents in neuraxial blockade anaesthesia tutorial of the week 230 4th july 2011. (Zuletzt besucht 10.2018). <https://www.frca.co.uk/Documents/230%20Neuraxial%20adjuvants.pdf>.
27. Bernards C. M. (2002). Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 16(4), 489–505. <https://doi.org/10.1053/bean.2002.0255>.
28. Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, 115(6), 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>.

29. Palmer, C. M., Emerson, S., Volgoropolous, D., & Alves, D. (1999). Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*, 90(2), 437–444. <https://doi.org/10.1097/00000542-199902000-00018>.
30. Palmer, C. M., Nogami, W. M., Van Maren, G., & Alves, D. M. (2000). Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesthesia and analgesia*, 90(4), 887–891. <https://doi.org/10.1097/00000539-200004000-00021>.
31. Reynolds, F., & Seed, P. T. (2005). Anaesthesia for Caesarean section and neonatal acid-base status: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 60(7), 636–653. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2005.04223.x>.
32. Ripollés Melchor, J., Espinosa, Á., Martínez Hurtado, E., Casans Francés, R., Navarro Pérez, R., Abad Gurumeta, A., & Calvo Vecino, J. M. (2015). Colloids versus crystalloids in the prevention of hypotension induced by spinal anesthesia in elective cesarean section. A systematic review and meta-analysis. *Minerva anesthesiologica*, 81(9), 1019–1030.
33. Klöhr, S., Roth, R., Hofmann, T., Rossaint, R., & Heesen, M. (2010). Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 54(8), 909–921. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x>.
34. Chooi, C., Cox, J. J., Lumb, R. S., Middleton, P., Chemali, M., Emmett, R. S., Simmons, S. W., & Cyna, A. M. (2017). Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD002251. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002251.pub3>.

35. Mitra, J. K., Roy, J., Bhattacharyya, P., Yunus, M., & Lyngdoh, N. M. (2013). Changing trends in the management of hypotension following spinal anesthesia in cesarean section. *Journal of postgraduate medicine*, 59(2), 121–126. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.113840>.
36. McDonald, S., Fernando, R., Ashpole, K., & Columb, M. (2011). Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia*, 113(4), 803–810. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822c0f08>.
37. Kinsella, S. M., Carvalho, B., Dyer, R. A., Fernando, R., McDonnell, N., Mercier, F. J., Palanisamy, A., Sia, A., Van de Velde, M., Vercueil, A., & Consensus Statement Collaborators (2018). International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 73(1), 71–92. <https://doi.org/10.1111/anae.14080>.
38. Lee, J. E., George, R. B., & Habib, A. S. (2017). Spinal-induced hypotension: Incidence, mechanisms, prophylaxis, and management: Summarizing 20 years of research. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(1), 57–68. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.01.001>.
39. Sharwood-Smith, G., & Drummond, G. B. (2009). Hypotension in obstetric spinal anaesthesia: a lesson from pre-eclampsia. *British journal of anaesthesia*, 102(3), 291–294. <https://doi.org/10.1093/bja/aep003>.
40. Kaya, S., Karaman, H., Erdogan, H., Akyilmaz, A., & Turhanoglu, S. (2007). Combined use of low-dose bupivacaine, colloid preload and wrapping of the legs for preventing hypotension in spinal anaesthesia for caesarean section. *The Journal of international medical research*, 35(5), 615–625. <https://doi.org/10.1177/147323000703500506>.

41. Morgan, P. J., Halpern, S. H., & Tarshis, J. (2001). The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia*, 92(4), 997–1005. <https://doi.org/10.1097/00000539-200104000-00036>.
42. Lee, S. W., Khaw, K. S., Ngan Kee, W. D., Leung, T. Y., & Critchley, L. A. (2012). Haemodynamic effects from aortocaval compression at different angles of lateral tilt in non-labouring term pregnant women. *British journal of anaesthesia*, 109(6), 950–956. <https://doi.org/10.1093/bja/aes349>.
43. Kiefer, R. T., Ploppa, A., & Dieterich, H. J. (2003). Aortokavales Kompressionssyndrom [Aortocaval compression syndrome]. *Der Anaesthesist*, 52(11), 1073–1084. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0596-6>.
44. Nag, D. S., Samaddar, D. P., Chatterjee, A., Kumar, H., & Dembla, A. (2015). Vasopressors in obstetric anesthesia: A current perspective. *World journal of clinical cases*, 3(1), 58–64. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.58>.
45. Mercier, F. J., Augè, M., Hoffmann, C., Fischer, C., & Le Gouez, A. (2013). Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva anesthesiologica*, 79(1), 62–73.
46. Tamilselvan, P., Fernando, R., Bray, J., Sodhi, M., & Columb, M. (2009). The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia: a randomized trial. *Anesthesia and analgesia*, 109(6), 1916–1921. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181bbfdf6>.

47. Lin, F. Q., Qiu, M. T., Ding, X. X., Fu, S. K., & Li, Q. (2012). Ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section: an updated meta-analysis. *CNS neuroscience & therapeutics*, 18(7), 591–597. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00345.x>.

48. Lee, A., Ngan Kee, W. D., & Gin, T. (2002). A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*, 94(4), . <https://doi.org/10.1097/00000539-200204000-00028>.

49. Mohta, M., Aggarwal, M., Sethi, A. K., Harisinghani, P., & Guleria, K. (2016). Randomized double-blind comparison of ephedrine and phenylephrine for management of post-spinal hypotension in potential fetal compromise. *International journal of obstetric anesthesia*, 27, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.02.004>.

50. Heller, A. R., Heger, J., Gama de Abreu, M., & Müller, M. P. (2015). Cafedrine/theodrenaline in anaesthesia: influencing factors in restoring arterial blood pressure. *Der Anaesthesist*, 64(3), 190–196. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0005-y>.

51. Pakkam ML, Brown KN. Physiology, Bainbridge Reflex. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541017>.

52. Clemens KE, Quednau I, Heller AR, Klaschik E. Impact of cafedrine/theodrenaline (Akrinor®) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva Ginecologica*. 2010 Dec;62(6):515-524.

53. Gogarten W, Strümper D, Van Aken H, Brodner G, Marcus AE. Einfluss von

Akrinor®, Ephedrin und Etilefrin auf den uterinen Blutfluss des trächtigen Schafes. *Anaesthesiol Intensivmed* 2004;45:550-7.

54. Ueyama, H., He, Y. L., Tanigami, H., Mashimo, T., & Yoshiya, I. (1999). Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology*, 91(6), 1571–1576. <https://doi.org/10.1097/00000542-199912000-00006>.

55. Mercier F. J. (2012). Cesarean delivery fluid management. *Current opinion in anaesthesiology*, 25(3), 286–291. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283530dab>.

56. Mercier F. J. (2011). Fluid loading for cesarean delivery under spinal anesthesia: have we studied all the options?. *Anesthesia and analgesia*, 113(4), 677–680. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182245af4>.

57. Ewaldsson, C. A., & Hahn, R. G. (2001). Volume kinetics of Ringer's solution during induction of spinal and general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 87(3), 406–414. <https://doi.org/10.1093/bja/87.3.406>.

58. Carvalho, B., Mercier, F. J., Riley, E. T., Brummel, C., & Cohen, S. E. (2009). Hetastarch co-loading is as effective as pre-loading for the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. *International journal of obstetric anesthesia*, 18(2), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2008.12.006>.

59. Banerjee, A., Stocche, R. M., Angle, P., & Halpern, S. H. (2010). Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 57(1), 24–31. <https://doi.org/10.1007/s12630-009-9206-7>.

60. Bennasr, L., Ben Marzouk, S., Ajili, Z., Riahi, A., Jarraya, M. A., Massoudi, S., Jabri, H., & Maghrebi, H. (2014). Prévention de l'hypotension induite par la rachianesthésie au cours de la césarienne programmée : coremplissage par HEA 130/0,4 vs sérum salé isotonique [Prevention of hypotension during spinal anesthesia for elective caesarean section: coloadng with HAE 130/0.4 vs normal saline solution]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 33(12), 643–647. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2014.10.004>.
61. Mylonas, I., & Friese, K. (2015). Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(29-30), 489–495. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0489>.
62. Weyland, Andreas & Grüne, Frank. (2013). Intraoperative hypotension - Update on pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiologie und Intensivmedizin*. 54. 381-390.
63. Dyer, R. A., Reed, A. R., van Dyk, D., Arcache, M. J., Hodges, O., Lombard, C. J., Greenwood, J., & James, M. F. (2009). Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*, 111(4), 753–765. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b437e0>.
64. Pollard J. B. (2001). Cardiac arrest during spinal anesthesia: common mechanisms and strategies for prevention. *Anesthesia and analgesia*, 92(1), 252–256. <https://doi.org/10.1097/00000539-200101000-00050>.
65. Kyokong, O., Charuluxananan, S., Sriprajittichai, P., Poomseetong, T., & Naksin, P. (2006). The incidence and risk factors of hypotension and bradycardia associated

with spinal anesthesia. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 89 Suppl 3, S58–S64.

66. Somboonviboon, W., Kyokong, O., Charuluxananan, S., & Narasethakamol, A. (2008). Incidence and risk factors of hypotension and bradycardia after spinal anesthesia for cesarean section. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*, 91(2), 181–187.

67. Greene, N. M. (1958). *Physiology of spinal anesthesia*. The Williams & Wilkins.

68. Clemens, K. E., Quednau, I., Heller, A. R., & Klaschik, E. (2010). Impact of cafedrine/theodrenaline (Akrinor®) on therapy of maternal hypotension during spinal anesthesia for Cesarean delivery: a retrospective study. *Minerva ginecologica*, 62(6), 515–524.

69. Strümper, D., Gogarten, W., Durieux, M. E., Hartleb, K., Van Aken, H., & Marcus, M. A. (2005). Effects of cafedrine/theodrenaline, etilefrine and ephedrine on uterine blood flow during epidural-induced hypotension in pregnant sheep. *Fetal diagnosis and therapy*, 20(5), 377–382. <https://doi.org/10.1159/000086816>.

70. Ewaldsson, C. A., & Hahn, R. G. (2001). Volume kinetics of Ringer's solution during induction of spinal and general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 87(3), 406–414. <https://doi.org/10.1093/bja/87.3.406>.

71. Oh, A. Y., Hwang, J. W., Song, I. A., Kim, M. H., Ryu, J. H., Park, H. P., Jeon, Y. T., & Do, S. H. (2014). Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload. *BMC anesthesiology*, 14, 36. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-36>.

72. Greene N. M. (1981). Preganglionic sympathetic blockade in man: a study of spinal anesthesia. The Torsten Gordh Lecture, 1980. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 25(6), 463–469. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1981.tb01688.x>
73. Chumpathong, S., Chinachoti, T., Visalyaputra, S., & Himmunngan, T. (2006). Incidence and risk factors of hypotension during spinal anesthesia for cesarean section at Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 89(8), 1127–1132.
74. Siddik-Sayyid, S. M., Nasr, V. G., Taha, S. K., Zbeide, R. A., Shehade, J. M., Al Alami, A. A., Mokadem, F. H., Abdallah, F. W., Baraka, A. S., & Aouad, M. T. (2009). A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*, 109(4), 1219–1224. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b2bd6b>.
75. Richards E, Lopez MJ, Maani CV. Phenylephrine. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534801>.
76. Langesaeter, E., Rosseland, L. A., & Stubhaug, A. (2008). Continuous invasive blood pressure and cardiac output monitoring during cesarean delivery: a randomized, double-blind comparison of low-dose versus high-dose spinal anesthesia with intravenous phenylephrine or placebo infusion. *Anesthesiology*, 109(5), 856–863. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818a401f>.
77. Mavridou, Ioanna & Stewart, Adrienne & Fernando, Roshan. (2013). Maternal Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Current Anesthesiology Reports*. 3. 282-291. 10.1007/s40140-013-0036-3.

78. Sternitzke, N., Schieffer, H., Rettig, G., & Bette, L. (1984). Die Beeinflussung der Herz-Kreislauf-Dynamik durch die Theophyllin-Verbindung Cafedrin und Theodrenalin sowie durch ihre Kombination. *Herz Kreislauf*, 8, 401-412.

79. Carpenter, R. L., Caplan, R. A., Brown, D. L., Stephenson, C., & Wu, R. (1992). Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 76(6), 906–916. <https://doi.org/10.1097/00000542-199206000-00006>.

80. Brenck, F., Hartmann, B., Katzer, C., Obaid, R., Brüggmann, D., Benson, M., Röhrig, R., & Junger, A. (2009). Hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: identification of risk factors using an anesthesia information management system. *Journal of clinical monitoring and computing*, 23(2), 85–92. <https://doi.org/10.1007/s10877-009-9168-x>.

81. Esposito, K., Marfella, R., Galdiero, P., Carusone, C., Pontillo, A., Giugliano, G., Nicoletti, G., & Giugliano, D. (2003). Sympathovagal balance, nighttime blood pressure, and QT intervals in normotensive obese women. *Obesity research*, 11(5), 653–659. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.93>.

82. Bein, Berthold & Christ, Torsten & Eberhart, Leopold. (2017). Cafedrine/Theodrenaline (20:1) Is an Established Alternative for the Management of Arterial Hypotension in Germany—a Review Based on a Systematic Literature Search. *Frontiers in Pharmacology*. 8. [10.3389/fphar.2017.00068](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00068).

83. Maayan-Metzger, A., Schushan-Eisen, I., Todris, L., Etchin, A., & Kuint, J. (2010). Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(1), 56.e1–56.e565. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.07.012>.

84. Robson, S. C., Boys, R. J., Rodeck, C., & Morgan, B. (1992). Maternal and fetal haemodynamic effects of spinal and extradural anaesthesia for elective caesarean section. *British journal of anaesthesia*, 68(1), 54–59. <https://doi.org/10.1093/bja/68.1.54>.
85. Tuominen, M., Taivainen, T., & Rosenberg, P. H. (1989). Spread of spinal anaesthesia with plain 0.5% bupivacaine: influence of the vertebral interspace used for injection. *British journal of anaesthesia*, 62(4), 358–361. <https://doi.org/10.1093/bja/62.4.358>.
86. Šklebar, I., Bujas, T., & Habek, D. (2019). Spinal anaesthesia-induced hypotension in obstetrics: prevention and therapy. *Acta clinica Croatica*, 58(Suppl 1), 90–95. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.13>.
87. Cummings A, Fitzgerald BM. Intrathecal Morphine. [Updated 2019 Oct 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499880>.
88. Helill, S. E., Sahile, W. A., Abdo, R. A., Wolde, G. D., & Halil, H. M. (2019). The effects of isobaric and hyperbaric bupivacaine on maternal hemodynamic changes post spinal anesthesia for elective cesarean delivery: A prospective cohort study. *PloS one*, 14(12), e0226030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226030>.
89. Raft, J., Podrez, K., Baumann, C., Richebé, P., & Bouaziz, H. (2019). Postoperative Clinical Monitoring After Morphine Administration: A Retrospective Multicenter Practice Survey. *Current drug safety*, 14(2), 140–146. <https://doi.org/10.2174/1574886314666190306110434>.
90. Crystal, G. J., & Salem, M. R. (2012). The Bainbridge and the "reverse" Bainbridge reflexes: history, physiology, and clinical relevance. *Anesthesia and analgesia*, 114(3), 520–532. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182312e21>.

91. Atashkhoei, S., Abedini, N., Pourfathi, H., Znoz, A. B., & Marandi, P. H. (2017). Baricity of Bupivacaine on Maternal Hemodynamics after Spinal Anesthesia for Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *Iranian journal of medical sciences*, 42(2), 136–143.

92. Yurtlu, Bülent & Hanci, Volkan & Okyay, rahşan & Bostankolu, Selime & Erdoğan Kayhan, G. & Hakimoglu, Sedat & Ayoglu, Hilal & Arikan, Inan & Bayar, Ulku & Işıl, Özkoçak. (2012). Effects on hypotension incidence: Hyperbaric, isobaric, and combinations of bupivacaine for spinal anesthesia in cesarean section. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 42. 307-313. 10.3906/sag-1010-1258.

10. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antria Karekla, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Kristalloide Volumensubstitution („coloadung“) und Vasopressorenverbrauch bei Anlage einer Spinalanästhesie zur elektiven Sectio caesarea.

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

19.01.2021

Antria Karekla

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Antria Karekla hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Lutz Kaufner, A. Karekla, A. Henkelmann, S. Welfle, K. von Weizsäcker, L. Hellmeyer & C. von Heymann

"Crystalloid coloadung vs. colloid coloadung in elective Caesarean section: postspinal hypotension and vasopressor consumption, a prospective, observational clinical trial"

Journal of Anesthesia 33, pages40–49(2019)

Beitrag:

Datenerhebung der Kristalloide Gruppe im Vivantes Klinikum Friedrichshagen/ Datenbearbeitung, Analyse, statistische Auswertung für beide Gruppen, englischer Text.

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationsliste:

Kaufner, L., Karekla, A., Henkelmann, A., Welfle, S., von Weizsäcker, K., Hellmeyer, L., & von Heymann, C. (2019). Crystalloid coloadung vs. colloid coloadung in elective Caesarean section: postspinal hypotension and vasopressor consumption, a prospective, observational clinical trial. *Journal of anesthesia*, 33(1), 40–49. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2581-x>

13. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit als Assistenzärztin im Vivantes Klinikum im Friedrichshain in der Abteilung Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie. Im Zeitraum von 2014 bis 2020 arbeitete ich parallel zu meiner klinischen Tätigkeit und mütterlichen Rolle an dieser Doktorarbeit. Mein Ziel war, mit den Erkenntnissen dieser Arbeit einen positiven klinischen Beitrag für die Patientinnen zu leisten.

Die Vervollständigung dieser Arbeit war für mich nicht nur eine Herausforderung, sondern gleichzeitig eine lehrreiche und spannende Erfahrung. Einige Personen unterstützten mich auf vielfältigen Ebenen, denen möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken, ohne deren Hilfe wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Christian von Heymann, für seine hervorragende Unterstützung, seine Zeit, sein persönliches Engagement und seine Mühe bei der Betreuung dieser Arbeit. Durch seine konstruktiven Anmerkungen, Hinweise und Korrekturen hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Dr. Lutz Kaufner für seine Unterstützung, die nette und konstruktive Zusammenarbeit, die Planung, die Datenerhebung, die Publikation der Arbeit, ebenfalls bei Anne Henkelmann, die mir den Teil der Statistik und das SPSS Programm vereinfachte.

Ein herzlicher Dank gebührt weiterhin meinen Kollegen, besonders Frau Dr. Sabine Welfle und Herrn PD Dr. Lars Hellmeyer, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben. Ein ebenfalls großen Dank noch an Britta für ihre engagierte Grammatikprüfung.

Mein größter Dank gilt an dieser Stelle meiner Ehefrau Anna, die mich geduldig in diesen Jahren unterstützte, begleitete und mir immer wieder Zuversicht und Kraft gab, diese Arbeit ans Ziel zu führen.

Euch widme ich diese Arbeit.