

Aus dem Charité-Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte, Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ein prospektiv randomisierter doppelblinder Vergleich zwischen Ropivacain 0,05 % mit Clonidin und Sufentanil vs. Ropivacain 0,1 % und Sufentanil bei der geburtshilflichen CSE

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Jana Böldt
aus Stralsund

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
 2. Prof. Dr. med. W. Henrich
 3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Kranke

Datum der Promotion: 19.03.2010

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 Analgetische Verfahren	7
1.1.1 Epiduralanalgesie.....	7
1.1.2 Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie (PCEA)	7
1.1.3 Kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie (CSE)	8
1.2 Medikamente.....	10
1.2.1 Lokalanästhetika	10
1.2.2 Opioide	11
1.2.3 Clonidin	12
1.3 Studienziel.....	13
2 PATIENTEN UND METHODIK	14
2.1 Patienten	14
2.2 Material	14
2.3 Vorbereitung	15
2.4 Gruppeneinteilung.....	15
2.5 Durchführung.....	16
2.6 Demographische Daten	18
2.7 Parameter	18
2.7.1 Analgesie.....	18
2.7.1.1 Visuelle Analog-Skala (VAS).....	18
2.7.1.2 Verbale Schätzskala (VRS).....	19
2.7.1.3 Analgesiedauer.....	19
2.7.2 Analgetikaverbrauch	19
2.7.2.1 Verbrauch an Ropivacain	19
2.7.2.2 Boli-Anforderungen.....	20
2.7.3 Häodynamische Parameter.....	20
2.7.4 Atemfrequenz.....	20
2.7.5 Nebenwirkungen	20

2.7.5.1	Motorische Blockade	21
2.7.5.2	Pruritus	21
2.7.5.3	Sedierung	22
2.7.6	Zufriedenheit	22
2.7.7	Fetale Parameter	22
2.7.7.1	CTG-Beurteilung.....	22
2.7.7.2	Fetale Blutgasanalyse	23
2.7.8	Geburtshilfliche Parameter.....	24
2.7.8.1	Verbrauch an Oxytocin	24
2.7.8.2	Tokolyse	24
2.7.8.3	Dauer der Geburt (Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode)	24
2.7.8.4	Entbindungsmodus.....	24
2.7.9	Neonatale Parameter	24
2.7.9.1	Apgar-Score	24
2.7.9.2	Nabelschnurarterien-pH-Wert, Basenexzess	25
2.8	Statistische Analyse.....	26
3	ERGEBNISSE.....	28
3.1	Patientinnen	28
3.2	Demographische Daten	28
3.3	Ergebnisse der untersuchten Parameter	29
3.3.1	Analgesie.....	29
3.3.1.1	Visuelle Analogskala (VAS).....	29
3.3.1.2	Verbale Schätzskaala (VRS).....	31
3.3.1.3	Analgesiedauer.....	33
3.3.2	Analgetikaverbrauch	34
3.3.2.1	Verbrauch an Ropivacain	34
3.3.2.2	Boli-Anforderungen.....	35
3.3.3	Hämodynamische Parameter.....	36
3.3.4	Atemfrequenz	39
3.3.5	Nebenwirkungen	40
3.3.5.1	Motorische Blockade	40
3.3.5.2	Pruritus	41
3.3.5.3	Sedierung	42
3.3.6	Zufriedenheit	43
3.3.7	Fetale Parameter	43
3.3.7.1	CTG-Beurteilung.....	43

3.3.7.2	Fetale Blutgasanalyse	44
3.3.8	Geburtshilfliche Parameter.....	46
3.3.8.1	Verbrauch an Oxytocin	46
3.3.8.2	Tokolyse	46
3.3.8.3	Dauer der Geburt (Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode)	47
3.3.8.4	Entbindungsmodus.....	48
3.3.9	Neonatale Parameter	49
3.3.9.1	Apgar-Score	49
3.3.9.2	Nabelschnurarterien-pH-Wert, Basenexzess	50
4	DISKUSSION	52
4.1	Analgesie.....	52
4.1.1	Analgetikaverbrauch	52
4.1.2	Visuelle Analog-Skala	53
4.1.3	Analgesiedauer	54
4.2	Hämodynamische Parameter	55
4.3	Motorische Blockade	56
4.4	Zufriedenheit.....	58
4.5	Fetale Parameter.....	58
4.6	Schlussfolgerung	59
	Zusammenfassung.....	61
	Literaturverzeichnis	63
	Danksagung	72
	Lebenslauf.....	73
	Eidesstattliche Erklärung	74

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AP	Austreibungsperiode
ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Basenexzess (base excess)
BMI	body mass index
CSE	kombinierte Spinal-/ Epiduralanalgesie (combined spinal epidural)
CTG	Kardiotokographie/ Kardiotokogramm
EP	Eröffnungsperiode
FHF	fetale Herzfrequenz
HF	Herzfrequenz
ITB	Intrathekalbolus
LOR	Widerstandsverlustmethode (loss of resistance)
MAD	arterieller Mitteldruck
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
PCEA	Patienten-kontrollierte Epiduralanalgesie (patient-controlled epidural analgesia)
PDA	Periduralanalgesie
pH	pH-Wert
RRs	systolischer Blutdruck
RRd	diastolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung (standard deviation)
Spm	Schläge pro Minute
SSW	Schwangerschaftswoche
VAS	visuelle Analogskala
VRS	verbale Schätzsкала (verbal rating scale)

1 Einleitung

1.1 Analgetische Verfahren

1.1.1 Epiduralanalgesie

Die Epiduralanalgesie gilt heute als „Goldstandard“ in der geburtshilflichen Schmerztherapie. In Deutschland liegt die Rate an Epiduralanalgesien während der Geburt bei ca. 30 % [47,96]. Die Epiduralanalgesie ist eine effektive und wenig beeinträchtigende Methode der Analgesie unter der Geburt [54]. Durch die Verwendung dieser geburtshilflichen Analgesie kommt es zu einer Abnahme der zirkulierenden Katecholamine und damit zu einer geringeren Inzidenz von fetalen Azidosen. Dabei wird zusätzlich der Kreis Schmerz – Angst – Hyperventilation unterbunden [110]. Die Nebenwirkungen der Epiduralanalgesie sind bis auf die arterielle Hypotonie mit der Gefahr einer fetalen Hypoxie, dem postpunktionellen Kopfschmerz, einer Blutung in den Epiduralraum und der Gefahr einer Infektion abhängig von den applizierten Medikamenten [111]. Hypotone Episoden treten hauptsächlich nach Medikamentenapplikation auf. Aufgrund der mütterlichen Hypotonie kann der uterine Blutfluss reduziert werden mit daraus resultierenden fetalen Herzfrequenzänderungen. Um die Nebenwirkung der Hypotonie zu vermeiden, wird eine Prähydrierung vor Anlage einer Epiduralanalgesie empfohlen [61]. Eine unter der PDA auftretende Hypotonie erfordert eine sofortige Therapie mit Vasopressoren.

1.1.2 Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie (PCEA)

Die Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie in der Geburtshilfe wurde 1988 erstmalig durch Gambling et al. beschrieben [44]. In einer Meta-Analyse von 2002 wird die PCEA als eine effiziente und sichere Methode der geburtshilflichen Analgesie beschrieben [130]. Sie bietet eine an den individuellen Bedarf angepasste Analgesie. Die Kreißende erhält kontinuierlich eine Basisinfusion an analgetischen Medikamenten. Dadurch werden gleichmäßige, analgetisch wirksame Plasmaspiegel erzielt. Zusätzlich kann sich die Frau bei Zunahme der Schmerzintensität Boli selbst applizieren. Durch voreingestellte Sperrzeiten und Maximaldosen kann eine mögliche Überdosierung vermieden werden. Diese Form der geburtshilflichen Analgesie sorgt für eine weitgehende Unabhängigkeit der Gebärenden. Die Latenz zwischen Anforderung einer zusätzlichen Analgesie und Applikation durch einen Anästhesisten entfällt. Des

Weiteren wird den Frauen mit einer PCEA die Möglichkeit geboten, während der Geburt umherzugehen. Zu den weiteren Vorteilen der PCEA im Vergleich zur kontinuierlichen epiduralen Infusion zählen die Senkung des Verbrauchs an Lokalanästhetika und die Reduktion der motorischen Blockade bei gleicher Analgesiequalität [44,130]. Stienstra et al. [122] zeigten in einer Übersichtsarbeit eine Reduktion der Stundendosis von 17 bis 47 %. Andere Untersuchungen konnten keine Dosisreduktion mit der PCEA-Technik zeigen [40,83,134]. In einer Studie von Bremerich et al. [10] wurde festgestellt, dass eine PCEA mit kontinuierlicher Hintergrundinfusion effektiver in der Therapie des Wehenschmerzes ist als eine PCEA ohne Hintergrundinfusion. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass es zu keinem Anstieg des Anästhetikaverbrauchs kommt [10]. Studien belegen, dass Gebärende mit einer PCEA zufriedener sind als mit einer intravenösen Analgesie [43,55]. Die hohe Patientenzufriedenheit wird erreicht durch geringe Nebenwirkungen [25] sowie durch die Einbeziehung der Patienten in die Schmerzsteuerung, was die Angst und auch den subjektiv empfundenen Schmerz reduziert und damit zu einem geringeren Schmerzmittelbedarf führt [19,44]. Die Kontrolle über den eigenen Schmerz zu besitzen bezeichnen Owen et al. [103] als die wichtigste „nicht-pharmakologische Wirkung“ der PCEA. Die PCEA ist flexibel und passt sich dem analgetischen Bedarf der Patientinnen im Verlauf der Geburt an [26]. Als weiterer Vorteil zeigt sich eine Reduktion des Arbeitsaufwands durch die Selbstapplikation der Boli [130]. Die in der Literatur beschriebenen Nachteile dieser Technik beschränken sich auf das Risiko einer Überdosierung durch eine Fehlfunktion der Pumpe beziehungsweise durch zu häufige Boli-Abforderung bei persistierender inadäquater Analgesie oder Falschanwendung der Pumpe.

1.1.3 Kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie (CSE)

Die kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie verbindet die Vorteile der spinalen Analgesie (schneller Wirkungsbeginn bei minimaler Dosierung) und der epiduralen Analgesie (Aufrechterhaltung eines analgetischen Wirkspiegels). Diese Analgesiemethode unter der Geburt hat in den letzten Jahren zunehmende Popularität erfahren [120]. Bei intrathekalen Gabe kann durch die Kombination eines Opioids mit einem Lokalanästhetikum eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten erreicht werden, ohne dass dadurch die Qualität und die Dauer der Analgesie beeinträchtigt werden. Ein positiver Nebeneffekt ist die Reduktion der unerwünschten Wirkungen [46,59,131]. Jedoch fanden Nickells et al. [99] keinen statistisch signifikanten Unterschied im

Hinblick auf die Zeit bis zur ersten schmerzfreien Kontraktion zwischen CSE und epiduraler Analgesie. Andere Studien berichten von einem signifikant schnelleren Wirkungseintritt der Analgesie, einer erhöhten Patientenzufriedenheit und einem geringeren Verbrauch an Lokalanästhetika mit der CSE im Vergleich zur epiduralen Analgesie [64,75,120,129]. Die intrathekale Applikation von Sufentanil führt zu einer schnellen und nahezu kompletten Analgesie. Diese Schmerzlinderung ist jedoch nur während der Eröffnungsperiode wirksam und hält ca. 100 Minuten an [31]. Um während der gesamten Geburt eine gute Analgesie zu erreichen, muss die Analgesie mittels epiduraler Medikamentengabe aufrechterhalten werden. Um die Analgesiedauer zu verlängern und die Flexibilität der Analgesie zu erhöhen, wurde die kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie entwickelt [28]. Eine Erhöhung der intrathekalen Dosis bei der CSE führt nicht zu einer Wirkverstärkung, jedoch zu einer Zunahme von Nebenwirkungen, insbesondere der Atemdepression [84]. Eine retrospektive Untersuchung verglich die Nebenwirkungen, die bei der Verwendung von CSE, PDA und ohne Analgesie unter der Geburt auftraten. Pruritus und hypotone Episoden traten signifikant häufiger bei Frauen auf, die eine CSE erhielten. Weitere signifikante Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen sowie hinsichtlich des Entbindungsmodus wurden nicht gefunden [97]. Bei Verwendung einer Medikamentenkombination aus Lokalanästhetikum und Opioid zur intrathekalen Gabe erhöht sich deren analgetischer Effekt, auch wenn so geringe Dosen der Medikamente verwendet werden, dass diese allein nur einen geringen oder keinen Effekt haben. Analgesiedauer und -qualität werden verbessert, darüber hinaus kommt es durch die Verringerung der Dosen der Einzelmedikamente zu einem reduzierten Nebenwirkungsprofil [95,119]. In einer Übersichtsarbeit beschreibt Kuczkowski [73], dass die Gabe von einem niedrig konzentrierten Lokalanästhetikum in Kombination mit einem Opioid eine selektive sensorische Blockade mit minimaler motorischer Blockade bieten kann, was ein Umhergehen der Gebärenden erlaubt. In einer Studie von Capogna et al. [15] wurden die Wirkungen einer maternalen Analgesie auf den Neonaten untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass neuere analgetische Techniken (wie die CSE), neue gering dosierte Lokalanästhetika-Opioid-Konzentrationen und neue anästhetische Medikamente (z. B. Ropivacain) einen geringen oder keinen Effekt auf den Neonaten haben verglichen mit der traditionellen epiduralen Analgesie.

1.2 Medikamente

1.2.1 Lokalanästhetika

Bei der geburtshilflichen Epiduralanalgesie wird standardmäßig eine Medikamentenkombination von Lokalanästhetikum und Opioid verwendet [49]. Ein in der Geburtshilfe verwendetes Lokalanästhetikum sollte idealerweise eine kurze Anschlagzeit (Zeit bis zum Beginn der Analgesie), eine lange Wirkdauer, eine geringe mütterliche und fetale Toxizität sowie eine exzellente sensorische Blockade und eine geringe motorische Blockade besitzen. Die für die Lokalanästhetika charakteristische Nebenwirkung ist das Auftreten einer motorischen Blockade [111]. Diese sollte unter der Geburt vermieden werden, da sie zu einer Verlängerung der Austreibungsperiode, der eingeschränkten Fähigkeit umherzugehen, zu Pressen und dadurch zu einer erhöhten Inzidenz der instrumentellen Entbindungsrate führen kann [117]. Lange Zeit war Bupivacain das Lokalanästhetikum der Wahl. Dessen Hauptnachteil – seine Kardiotoxizität [126] – führte zu der Suche nach einem weniger toxischen Lokalanästhetikum. Das 1997 eingeführte Lokalanästhetikum Ropivacain verfügt neben einer geringeren motorischen Blockade über eine gute sensorische Blockade und eine lange Wirkdauer [85,88]. Es folgten mehrere Studien, die das neue Lokalanästhetikum Ropivacain mit Bupivacain im Hinblick auf Wirksamkeit und Toxizität bei der geburtshilflichen Epiduralanalgesie untersuchten [32,89,124]. Dabei zeigten sich hinsichtlich der Wirkung keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Medikamenten. Jedoch hat Ropivacain weniger zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen [72,114,115], sowie eine geringere Kardiotoxizität als Bupivacain [51,86,87,123,136]. Einige Studien zeigten eine geringere motorische Blockade mit Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain bei vergleichbarer Analgesie [11,53,70,74,81,90,123,138]. Andere Studien fanden keine Unterschiede im Hinblick auf die motorische Blockade zwischen den beiden Lokalanästhetika [32,42,89,98,124]. Auch durch den Zusatz von Opioiden wie Fentanyl gab es keinen Unterschied in Bezug auf geburtshilfliche Parameter und die motorische Blockade [23,30,37,38,39,45,90,104,105,113]. Capogna et al. [16] und Polley et al. [109] bestimmten die analgetische Potenz von Ropivacain und Bupivacain mit dem Ergebnis, dass Ropivacain weniger potent ist als Bupivacain. Jedoch konnten bei vergleichenden Studien beider Lokalanästhetika keine klinisch relevanten Analgesie-Unterschiede festgestellt werden [36,60,87,123]. Beide sind in der geburtshilflichen Schmerztherapie

in klinisch üblichen Konzentrationen äquipotent [9,118]. Eine weitere Studie an 104 schwangeren Frauen ergab, dass Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain bei gleichem Ausmaß der motorischen Blockade eine geringere instrumentelle Entbindungsrate hat [32]. Um die Inzidenz der motorischen Blockade und die der instrumentellen Entbindungsrate weiter zu senken, werden Lokalanästhetika mit Opioiden kombiniert. Diese Kombination ermöglicht eine signifikante Dosisreduktion des Lokalanästhetikums sowie eine Verbesserung der Analgesiequalität [133]. Aufgrund der geringeren Toxizität des Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain, ist Ropivacain in der geburtshilflichen Analgesie derzeit das Lokalanästhetikum der Wahl [51,72,86,87,114,115,123,136].

1.2.2 Opioide

Die Zugabe von Opioiden zu Lokalanästhetika in der geburtshilflichen Analgesie hat sich zu einem Standard in der Praxis entwickelt [48]. Die Opioide führen zu einer selektiven Analgesie ohne Blockade von motorischen oder sympathischen Nervenfasern. Die typischen Nebenwirkungen der Opioide sind Atemdepression, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen. Das Ausmaß der Nebenwirkungen ist zum einen von der Konzentration und zum anderen von der Lipophilie des Opioids abhängig [111]. Das lipophilere Sufentanil wird schneller aufgenommen und besitzt somit eine geringere Gefahr einer Atemdepression als das hydrophile Morphin. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 1998 [54] ergab, dass Neonaten nach epiduraler Gabe von Opioiden bessere Apgar-Werte zeigten als nach parenteraler Gabe. Werden Opioide als alleiniges Medikament verabreicht, bewirken sie eine gute Analgesie in der Eröffnungsperiode, jedoch ist die Analgesiequalität in der Austreibungsperiode unbefriedigend [18,137]. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass in der geburtshilflichen Analgesie der Zusatz von Opioiden zu Lokalanästhetika die Analgesiequalität verbessert und zu einem schnelleren Wirkungseintritt führt [108,121]. Durch diese Medikamentenkombination ist eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten möglich, was bei gleich guter bzw. verbesserter Analgesie zu einer Abnahme der Nebenwirkungen führt [49,59,112,133]. Campbell et al. [13] berichten von signifikant längerer Analgesie durch die Kombination von intrathekalem Sufentanil und epiduralem Bupivacain im Vergleich zu einer Einzelgabe beider Medikamente. Andere Studien zeigten eine signifikant längere Analgesiedauer mit intrathekalem Sufentanil verglichen mit intrathekalem Fentanyl [41,82]. Sufentanil besitzt von allen Opioiden die höchste analgetische Potenz (1000fach höher als Morphin). Es wurde gezeigt, dass die

Applikation von 5 µg Sufentanil intrathekal in der Geburtshilfe eine adäquate Analgesie bietet [62]. Beim Vergleich von 5 und 10 µg Sufentanil als intrathekale Gabe wurde eine ähnliche Dauer der Analgesie festgestellt [101]. Des Weiteren stellten Norris et al. [101] einen stärkeren Grad der Sedierung und einen größeren Abfall der Sauerstoffsättigung mit 10 µg Sufentanil fest. Einige Studien berichten sowohl von Fällen mit Atemdepressionen [24,56] oder Atemstillständen [52,57,68] nach intrathekaler Sufentanilgabe. Die im Klinikalltag gebräuchlichsten Dosen an intrathekalem Sufentanil sind 2,5 – 5 µg [1]. Konzentrationen von 0,5 µg/ml epiduralem Sufentanil bieten eine ausreichende Analgesie, es konnte kein Unterschied bezüglich der Analgesiequalität und der Nebenwirkungen im Vergleich zu 1 µg/ml nachgewiesen werden [35]. Durch die Kombination von Lokalanästhetikum und Opioid in der geburtshilflichen Schmerztherapie können bei adäquater Analgesie in allen Phasen der Geburt die Konzentrationen der Einzelkomponenten und damit auch die Nebenwirkungen reduziert werden.

1.2.3 Clonidin

Clonidin ist ein Alpha₂-Rezeptoragonist und wirkt auf spinaler Ebene antinozizeptiv. Als sicheres Antihypertensivum wird Clonidin bereits zur Therapie des Hypertonus bei Schwangeren eingesetzt ohne negativen Effekt auf den Feten [58,63,128]. Die epidurale und intrathekale Gabe von Clonidin hat eine analgetische Wirkung [125]. Die Wirksamkeit von Clonidin in der postoperativen Schmerztherapie wurde in mehreren Studien gezeigt [5,17,33,50,91,100,132]. In zahlreichen Untersuchungen wurde die Verstärkung und Verlängerung der Lokalanästhetika-Wirkung durch die Kombination mit einem Alpha-Adrenozeptoragonisten beschrieben [4,6,7,79,107]. Eisenach et al. [34] beschrieben eine größere Effektivität von Clonidin nach intrathekaler Gabe als nach epiduraler oder systemischer Gabe. Durch den Zusatz von Clonidin zu Sufentanil intrathekal bzw. zu einem Lokalanästhetikum und einem Opioid in der Geburtshilfe kommt es zu einer Verlängerung der Analgesie [20,22,27,71,92,94,102,107]. Diese Verlängerung der Analgesiedauer kann durch höhere Dosierungen von Clonidin intrathekal (100 bis 200 µg) nicht gesteigert werden [34].

Paech et al. [106] fanden keine signifikante Analgesieverlängerung durch den Zusatz von Clonidin intrathekal. Durch diese Medikamentenkombination kann eine Reduktion des Verbrauchs an Lokalanästhetika mit daraus resultierender Abnahme der

Nebenwirkungen erreicht werden [2,69,71,76]. Die Gabe von Clonidin unter der Geburt verursacht arterielle Hypotonien, die durch sofortige Therapie keinen negativen Effekt auf Mutter und Feten haben [69,76,106,107]. Die Inzidenz und das Ausmaß der Hypotonien sind dosisabhängig. Missant et al. [94] beschrieben auch negative Veränderungen der fetalen Herzfrequenz und eine Verschlechterung des neonatalen pH-Wertes nach Clonidin-Gabe. Andere Untersuchungen konnten bei dem Zusatz von Clonidin keinen Effekt auf die fetale Herzfrequenz, auf die Apgar-Werte und auf die neonatalen Blutgaswerte nachweisen [69,71,102,107].

Der Vergleich von normal konzentriertem Ropivacain und niedrig konzentriertem Ropivacain mit Clonidin in Bezug auf die Analgesie und die motorische Blockade unter Verwendung der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie sowie der Patientenkontrollierten Analgesie in der Geburtshilfe ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

1.3 Studienziel

Das Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie war es zu evaluieren, ob sich mit niedrig konzentriertem 0,05 %-igem Ropivacain und Sufentanil in Kombination mit Clonidin eine vergleichbare Analgesie wie mit höher konzentriertem 0,1 %-igem Ropivacain und Sufentanil erreichen lässt. Zusätzlich sollte die Frage beantwortet werden, ob es durch den Zusatz von Clonidin zu einer Reduktion des Verbrauchs an Ropivacain kommt und dadurch zu einer Minimierung der durch das Lokalanästhetikum hervorgerufenen motorischen Blockade.

Die Fallzahlberechnung ergab 15 Patienten pro Gruppe mit einer Power von 80 %. Diese Berechnung wurde mit Bezug auf die Studie von Fischer et al. durchgeführt [39]. Die Frauen erhielten 0,1 % Ropivacain mit 0,5 µg/ml Sufentanil mittels einer Patientenkontrollierten epiduralen Analgesie.

Sekundäre Endpunkte der vorliegenden Untersuchung waren mütterliche, fetale und neonatale Nebenwirkungen, die maternale Zufriedenheit sowie geburtshilfliche Parameter.

2 Patienten und Methodik

Die Durchführung dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Nummer des Ethikkommissionsvotums 1300/2000).

2.1 Patienten

Für die Teilnahme geburtshilflicher Frauen an der Studie mussten folgende Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sein:

Einschlusskriterien

- Wunsch nach Periduralanalgesie
- Einwilligungserklärung der Patientin
- ASA I oder II
- Muttermund ≤ 5 cm
- Kind in Schädellage

Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre
- Fähigkeit zur Aufklärung durch Schmerz eingeschränkt
- Zustand nach Sectio
- Gestose, belastete Anamnese
- Kontraindikation gegen Regionalanästhesie (insbesondere erhöhtes Blutungsrisiko)
- Zustand nach vorheriger Gabe von Analgetika (z.B. Pethidin)

2.2 Material

- sterile Handschuhe
- Desinfektionsmittel
- 1000 ml Vollelektrolytlösung (z. B. Thomaejonin®)
- 50-100 mg Lidocain 1 % zur Infiltration der Punktionsstelle
- Set für kombinierte Spinal/ Epiduralanästhesie: Durasafe™ Plus! der Firma Becton Dickinson mit:

- Touhy Weiss Epiduralkanüle 18 G
- Whitacre-Spinalnadel 27 G
- Periduralkatheter (closed end round catheter) 20 G mit Führungskanüle
- Tupfer und Kompressen
- Abdecktuch
- Kanülen und Spritzen zur Infiltration
- L.O.R.-Spritze
- Flachfilter (Bakterienfilter)
- PCEA-Pumpe (CADD-PCM™ Modell 5800R der Firma Deltec)
- NaCl 0,9 %
- Sufenta epidural® (Wirkstoff: Sufentanil)
- Catapresan® (Wirkstoff: Clonidin)
- Naropin® (Wirkstoff: Ropivacain)
- Pflaster
- CTG-Gerät (Corometrics Medical Systems, Inc. Serie 120)

2.3 Vorbereitung

Jede Frau, die im Kreißsaal vorstellig wurde, wurde durch den diensthabenden Anästhesisten über die Regionalanästhesieverfahren (PDA, CSE), sowie deren Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Sobald die Frau eine Erleichterung des Wehenschmerzes wünschte, wurde die Patientenakte bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, eine anästhesiologische Anamnese erhoben und das Aufklärungsgespräch um den Punkt der Teilnahme an der Studie erweitert. Die Frauen wurden über das Vorgehen und das Ziel der Studie informiert und über die hier verwendeten Medikamente und deren Nebenwirkungen aufgeklärt. Nach Aufklärung der Patientin wurde die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.4 Gruppeneinteilung

Die Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen und anhand der Randomisierungsliste einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeteilt.

- Gruppe 1: R_LC
niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin (*Ropivacain low, Clonidin*)
- Gruppe 2: R_LP
niedrig dosiertes Ropivacain und Placebo (*Ropivacain low, Placebo*) = Kontroll-Gruppe für Gruppe R_LC
- Gruppe 3: R_NP
normal dosiertes Ropivacain und Placebo (*Ropivacain normal, Placebo*)

2.5 Durchführung

Intrathekale Applikation

Die intrathekale Applikation von 2 ml der Studienlösung setzte sich je nach Gruppenzugehörigkeit wie folgt zusammen:

- Gruppe R_LC Sufentanil 5 µg (Sufenta epidural®) + Clonidin 30 µg (Catapresan®)
- Gruppe R_LP Sufentanil 5 µg (Sufenta epidural®) + NaCl 0,9 %
- Gruppe R_NP Sufentanil 5 µg (Sufenta epidural®) + NaCl 0,9 %

Epidurale Applikation

Die epidurale Applikation erfolgte über die PCEA-Pumpe mit einem Reservoir-Volumen von 100 ml. Die Zusammensetzung der epiduralen Studienlösung ergab sich entsprechend der Gruppenzugehörigkeit.

- Gruppe R_LC Ropivacain 0,05 % (Naropin® 2 mg/ml) + Sufentanil 0,5 µg/ml (Sufenta epidural®) + Clonidin 3 µg/ml (Catapresan®)
- Gruppe R_LP Ropivacain 0,05 % (Naropin® 2 mg/ml) + Sufentanil 0,5 µg/ml (Sufenta epidural®)
- Gruppe R_NP Ropivacain 0,1 % (Naropin® 2 mg/ml) + Sufentanil 0,5 µg/ml (Sufenta epidural®)

Die Kassetten der PCEA-Pumpe wurden jeweils mit NaCl 0,9 % auf 100 ml aufgefüllt.

Die CSE wurde bei allen Studienpatientinnen in gleicher Weise durch den diensthabenden Anästhesisten durchgeführt. Zunächst erhielten die Frauen einen

peripher venösen Zugang, über den die Prähydrierung mit 1000 ml Vollelektrolytlösung (z.B. Thomaejonin®) erfolgte. Die Punktion wurde in Linksseitenlage der Patientin durchgeführt, um das Vena-cava-Kompressionssyndrom zu vermeiden. Nach Desinfektion und sterilem Abdecken erfolgte die Stichkanalinfiltration mit 50-100 mg (10 ml) Lidocain 1,0 %. Mittels der „loss-of resistance“-Technik mit NaCl wurde mit einer Weiss-Epidural-Nadel (17 G) der Periduralraum in Höhe L 3/4 bzw. L 2/3 identifiziert und durch die Epidural-Nadel eine Whitacre-Spinalnadel (27 G) eingeführt. Nach Aspiration von Liquor, als Hinweis auf korrekte Lage der Nadel im Spinalraum, wurde über diese Spinalnadel der intrathekale Bolus von 2 ml Studienlösung in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit der Patientin injiziert. Der Zeitpunkt der Gabe des intrathekalen Bolus wurde als Zeitpunkt 0 definiert. Nach Entfernung der Spinalnadel wurde der Periduralkatheter (19 G) ca. 3-5 cm tief im Periduralraum platziert. Der Ausschluss einer intrathekalen oder intravasalen Lage des Katheters erfolgte durch den Aspirationsversuch von Liquor oder Blut. Der Periduralkatheter wurde mit einem Bakterienfilter verbunden, mit einem Pflaster befestigt und gesichert, um eine eventuelle Dislokation zu vermeiden. Anschließend wurde die PCEA-Pumpe an den Periduralkatheter angeschlossen (Abbildung 1). Für jede Studienpatientin galten die gleichen Voreinstellungen der Pumpe: Hintergrundinfusion mit 6 ml/h, 5 ml Bolus und ein Sperrintervall zwischen zwei Boli (lock-out-time) von 15 Minuten. Den Frauen wurde die Handhabung der Pumpe erklärt, ohne dabei genaue Angaben über die Voreinstellungen der Pumpe (insbesondere das Sperrintervall) zu machen. Sie erhielten den Druckknopf zur selbstständigen Applikation der Schmerzmedikation bei Wiederauftreten von Wehenschmerzen. Mit der Abnabelung des Kindes war die Studie beendet und die PCEA-Pumpe wurde dekonnektiert.



Abbildung 1: PCEA-Pumpe (ohne Reservoir)

2.6 Demographische Daten

Zu Beginn der Studie wurden die demographischen Daten Alter, Größe und Gewicht erfasst. Des Weiteren wurden allgemeine geburtshilfliche Daten protokolliert. Zu ihnen gehörten die Parität, das Schwangerschaftsalter, spontane oder induzierte Wehentätigkeit und die Muttermundweite zum Zeitpunkt des Studieneintritts der Frauen.

2.7 Parameter

2.7.1 Analgesie

Die Analgesie wurde mittels zweier Schmerz-Skalen [visuelle Analog-Skala (VAS) und verbale Schätzsкала (VRS)] evaluiert, bei denen die Patientinnen die Schmerzintensität selbst einschätzen sollten. Zu folgenden Zeitpunkten wurde die Analgesie erfasst: vor intrathekalen Gabe der Studienmedikation (Basiswert); 3, 6, 9, 15, 21 und 27 Minuten nach dem initialen Intrathekalbolus und dann im 1-Stunden-Intervall bis zur Geburt des Kindes.

2.7.1.1 Visuelle Analog-Skala (VAS)

Verwendet wurde hierbei ein Lineal mit einer Gradeinteilung von 0 bis 10 [65]. Die Patientinnen konnten, ohne die Gradeinteilung zu sehen, den Punkt auf dem Lineal kennzeichnen, welcher der Intensität ihres Schmerzes am ehesten entsprach. Der Grad der Schmerzintensität wurde von dem Untersucher auf der Rückseite des Lineals

abgelesen. Dabei entsprach die Gradeinteilung 0 auf der Skala „kein Schmerz“ und die Gradeinteilung 10 „maximal vorstellbarer Schmerz“. Als adäquate Analgesie wurde ein VAS-Wert von ≤ 3 definiert.

2.7.1.2 Verbale Schätzsкала (VRS)

Bei dieser Skala wurden den Patientinnen sechs Auswahlmöglichkeiten zur Beschreibung ihrer subjektiven Schmerzintensität geboten:

- 0 = kein Schmerz
- 1 = leichter Schmerz
- 2 = mittlerer Schmerz
- 3 = starker Schmerz
- 4 = sehr starker Schmerz
- 5 = unerträglich starker Schmerz

Aus diesen Möglichkeiten sollten die Frauen die für sie zutreffendste Beschreibung des Schmerzes auswählen. Eine adäquate Analgesie entsprach den Werten 0 und 1. Ließ sich mit der PCEA-Einstellung keine zufriedenstellende Analgesie (VAS > 3 bzw. VRS > 1) erreichen, wurden zusätzlich maximal 10 ml der Studienlösung als Bolus über den Periduralkatheter gegeben.

2.7.1.3 Analgesiedauer

Die Analgesiedauer wurde definiert als Zeitintervall von der intrathekalen Applikation der Studienlösung bis zur Anforderung der ersten epiduralen Bolus über die PCEA-Pumpe durch die Patientinnen.

2.7.2 Analgetikaverbrauch

2.7.2.1 Verbrauch an Ropivacain

Der Ropivacain-Verbrauch wurde am Ende der Studie (nach Abnabelung des Kindes) als Gesamtdosis des epidural applizierten Ropivacains (mg) für jede Patientin erfasst. Diese Angabe war von der Pumpe ablesbar. Ausgehend von der Gesamtdosis wurde der stündliche Verbrauch an Ropivacain (mg/h) berechnet.

2.7.2.2 Boli-Anforderungen

Nach Beendigung der Studie wurden sowohl alle Boli-Anforderungen für den gesamten Untersuchungszeitraum als auch die erfolgreichen (positiven) und frustranen (negativen) Boli-Anforderungen von der PCEA-Pumpe abgelesen. Diese Daten wurden auf die Zeit, an der die Patientin an der Studie teilnahm, bezogen (Boli/h).

2.7.3 Hämodynamische Parameter

Die Messung der Herzfrequenz und die nicht-invasive automatische Blutdruckmessung erfolgten über das CTG-Gerät. Die Zeitpunkte der Messungen waren jeweils: dreimal vor initialer Applikation der Studienlösung, nach dem Zeitpunkt 0 alle drei Minuten in den ersten 30 Minuten und nachfolgend alle 15 Minuten bis zur Geburt des Kindes. Die Basiswerte für die Herzfrequenz und den Blutdruck (systolischer, diastolischer und arterieller Mitteldruck) wurden als Mittelwert aus den ersten drei Messungen vor dem Zeitpunkt 0 ermittelt.

Bei einem systolischen Blutdruckabfall unter 100 mmHg und/ oder einem diastolischen Blutdruckabfall unter 45 mmHg, wurden 20 mg Ephedrin i.v. appliziert. Eine erneute Blutdruckmessung erfolgte drei Minuten nach der Ephedrin-Gabe. Gegebenenfalls wurden nochmals 20 mg Ephedrin i.v. bis zur Blutdrucknormalisierung verabreicht. Falls die Ephedrin-Wirkung nicht ausreichend war, stand Akrinor® (Cafedrin und Theodrenalin) als weiteres Medikament zur Therapie der Hypotonie zur Verfügung.

2.7.4 Atemfrequenz

Die Atemfrequenz wurde vor intrathekaler Bolusgabe und dann stündlich bis zur Abnabelung des Kindes erfasst. Hierbei wurden die Atemzüge der Patientinnen über eine Minute ausgezählt. Sank die Atemfrequenz unter 8 Atemzüge/min, was ein Hinweis auf eine Opioid-induzierte Atemdepression ist, wurde mit Naloxon i.v. und s.c. die Opioid-Wirkung antagonisiert.

2.7.5 Nebenwirkungen

Zu den in dieser Studie evaluierten Nebenwirkungen gehörten die motorische Blockade, der Pruritus und die Sedierung. Diese Parameter wurden jeweils vor dem Zeitpunkt 0 (Basiswert) und nachfolgend stündlich bis zur Geburt erfasst.

2.7.5.1 Motorische Blockade

Das Vorhandensein und das Ausmaß einer motorischen Blockade der unteren Extremitäten wurden anhand des modifizierten Bromage-Scores [77] und der Fähigkeit der Patientin zu stehen und zu gehen ermittelt.

Bromage-Score

Zur Feststellung der motorischen Blockade anhand der Bromage-Skala wurden die Patientinnen aufgefordert, in Rückenlage jeweils ein Bein gestreckt anzuheben. Dabei wurden vier Grade der motorischen Blockade unterschieden, vergleiche Tabelle 1.

Tabelle 1: Klassifizierung der motorischen Blockade nach Bromage

0 =	keine motorische Blockade
1 =	abgeschwächte Hüftbeugung, normale Bewegung in Knie und Fuß
2 =	abgeschwächte Bewegung in Hüfte und Knie, normale Fußbewegung
3 =	abgeschwächte Bewegung in Hüfte, Knie und Fuß

Fähigkeit zu stehen und zu gehen

Zu den Untersuchungszeitpunkten wurden die Frauen aufgefordert aufzustehen und umherzugehen. Erfasst wurde hierbei jeweils die Fähigkeit bzw. Unfähigkeit zu stehen und zu gehen.

2.7.5.2 Pruritus

Mit einer 4-Punkte-Skala wurden das Vorhandensein und die Intensität des Pruritus erfasst. Den Patientinnen wurden folgende Beschreibungen vorgegeben, aus denen sie die für sie zutreffendste auswählen sollten:

- 1 = kein Juckreiz
- 2 = mittlerer Juckreiz
- 3 = starker Juckreiz
- 4 = unerträglich starker Juckreiz

Ab einem Pruritus-Grad von 2 wurde auf Wunsch der Frauen der Juckreiz mit Nalbuphin (Nubain®) 10 mg i.v. und 10 mg s.c. therapiert.

2.7.5.3 Sedierung

Die Tiefe der Sedierung wurde anhand eines Sedierungsscores protokolliert.

- 0 = wach
- 1 = schläfrig
- 2 = Patientin schläft, ist erweckbar
- 3 = nicht erweckbar

2.7.6 Zufriedenheit

Die Zufriedenheit der Patientinnen mit der analgetischen Methode wurde mittels einer 5-Punkte-Skala erfasst. Den Frauen wurden folgende Definitionen vorgelegt:

- 0 = sehr zufrieden
- 1 = zufrieden
- 2 = weder noch
- 3 = unzufrieden
- 4 = sehr unzufrieden

Die Befragung der Frauen erfolgte zu Beginn der Studie vor dem Intrathekalbolus (Basiswert) und dann stündlich bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes.

2.7.7 Fetale Parameter

2.7.7.1 CTG-Beurteilung

Zur Überwachung der Feten unter der Geburt wurde die Kardiotokographie verwendet. Mit ihr wurden kontinuierlich die fetale Herzfrequenz und die Wehentätigkeit erfasst. Die Interpretation der Kardiotokogramme während der Geburt und die Ableitung therapeutischer Konsequenzen oblagen den Mitarbeitern der geburtshilflichen Abteilung. Zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenz wurde der FIGO-Score [66] (Tabelle 2) verwendet. Dabei wurde immer ein Zeitraum von 30 Minuten bewertet. Die Befundung erfolgte nach der Geburt des Kindes durch einen geburtshilflichen Kollegen

ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Mütter. Hierbei wurde unmittelbar vor intrathekaler Applikation der Studienlösung das CTG für insgesamt eine Stunde beurteilt. Eine weitere Bewertung anhand des FIGO-Scores erfolgte für zwei Stunden nach Anlage der CSE.

Tabelle 2: FIGO-Score zur Befundung der fetalen Herzfrequenz

	Definition
Normal	Basalfrequenz 110 - 150 Spm Bandbreite 5 - 25 Spm
Suspekt	Basalfrequenz 100 - 110 Spm oder 150 - 170 Spm Bandbreite 5 - 10 Spm für > 40 min oder > 25 Spm variable Dezelerationen
pathologisch	Basalfrequenz < 100 Spm oder > 170 Spm Bandbreite 5 Spm für > 40 min schwere variable Dezelerationen schwere wiederholte frühe Dezelerationen verlängerte Dezelerationen späte Dezelerationen sinusoidales Herzfrequenzmuster

2.7.7.2 Fetale Blutgasanalyse

Bei einem pathologischen CTG und Verdacht auf eine fetale Hypoxie oder Azidose wurde eine fetale Blutgasanalyse zur Bestätigung bzw. Widerlegung des Verdachtes durchgeführt. Je nach pH-Wert wurde unterschieden in:

normaler pH: $\geq 7,30$

Präazidose: $7,25 - 7,30$

Azidose: $\leq 7,25$

2.7.8 Geburtshilfliche Parameter

Folgende geburtshilfliche Daten wurden während der Studie protokolliert:

2.7.8.1 Verbrauch an Oxytocin

Der Einsatz von wehenfördernden Medikamenten wie z. B. Oxytocin wurde vor der Initiierung der Analgesie (Basiswert) und für den gesamten Untersuchungszeitraum dokumentiert.

2.7.8.2 Tokolyse

Während der Studie wurde die Gabe wehenhemmender Mittel wie Fenoterol (Partusisten®) und deren Indikation erfasst.

2.7.8.3 Dauer der Geburt (Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode)

Die Dauer der Eröffnungsperiode in dieser Untersuchung wurde definiert als Zeitintervall zwischen der intrathekalen Applikation der Studienlösung und dem Zeitpunkt der vollständigen Öffnung des Muttermundes. Die Dauer der Austreibungsperiode war das Zeitintervall vom Ende der Eröffnungsperiode bis zur Abnabelung des Kindes. Die Zeit vom initialen Intrathekalbolus bis zur Abnabelung des Kindes entspricht der gesamten Dauer der Geburt. Die Untersuchung der Muttermundweite wurde von den Hebammen bzw. Geburtshelfern nach den in der Klinik üblichen Zeitabständen vorgenommen.

2.7.8.4 Entbindungsmodus

Der Entbindungsmodus wurde am Ende der Studie dokumentiert. Dabei wurde unterschieden in Spontanpartus, vaginale instrumentelle Entbindung (Vakuumentraktion oder Forzeps) und Geburt durch Sectio.

2.7.9 Neonatale Parameter

Zu den in der Studie erfassten Parametern der Neugeborenen gehörten der Apgar-Score sowie der pH-Wert und Basenexzess der Nabelschnurarterie.

2.7.9.1 Apgar-Score

Nach der Geburt des Kindes wurde dessen Zustand anhand des Apgar-Scores

(Tabelle 3) beurteilt. Diese Untersuchung erfolgte eine, fünf und zehn Minute(n) postpartal. Dabei galten folgende Bewertungen:

8-10 Punkte: lebensfrisches Kind

5-7 Punkte: leichte Depression

0-4 Punkte: schwere Depression

Tabelle 3: Apgar-Schema

Punkte	0	1	2
Hautfarbe	blau oder weiß	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosig
Puls	fehlt	schwach (< 100/min)	kräftig (> 100/min)
Reflexe	keine	Grimassen	kräftiges Schreien, Husten, Niesen
Muskeltonus	keine Spontanbe- wegungen, schlaff	geringe Flexion der Extremitäten, träge	aktive Spontan- bewegungen
Atmung	keine	unregelmäßig, schnappend	regelmäßig

2.7.9.2 Nabelschnurarterien-pH-Wert, Basenexzess

Zur weiteren Beurteilung des kindlichen Zustandes wurden der pH-Wert und der Basenexzess (BE) aus dem Nabelschnurarterienblut durch die Mitarbeiter der geburtshilflichen Abteilung bestimmt. Die Bewertung des pH-Wertes erfolgte nach den in Tabelle 4 aufgelisteten Definitionen.

Tabelle 4: Bewertung des pH-Wertes des Nabelschnurarterienblutes

pH-Wert	Bewertung
normaler pH:	> 7,30
leichte Azidose:	7,20 - 7,29
mittelgradige Azidose:	7,10 - 7,19
fortgeschrittene Azidose:	7,00 - 7,09
schwere Azidose:	< 7,00

2.8 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogrammpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 10.0 für Windows, StatXact 5 und SAS (SAS Institute Inc. Carry NC USA, release 8.2). Zum Vergleich von ordinalen Daten oder metrischen, nicht normalverteilten Daten zwischen den drei Studiengruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Wurden statistisch signifikante Unterschiede gefunden, schlossen sich paarweise 2-Gruppen-Vergleiche mit dem Mann-Whitney-Test an. Für die Feststellung eines Zusammenhanges zwischen zwei kategorialen Merkmalen wurde der χ^2 -Test verwendet. Der statistische Vergleich der Kardiotokogramme vor und nach CSE-Anlage wurde mit dem Marginalhomogenitätstest durchgeführt. Die Untersuchung der Merkmale, die wiederholt über den gesamten Studienzeitraum erhoben wurden (maternale hämodynamische Parameter, Atemfrequenz, Analgesie-VAS und -VRS, CTG), erfolgte mit Hilfe der parametrischen Analyse für Daten mit Messwiederholungen nach E. Brunner [12]. Dieses Verfahren dient der Aufdeckung von Merkmalsunterschieden zwischen den Studiengruppen, von Unterschieden über die Zeit und von Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeit. Da diese Methode nur bei zufällig fehlenden Werten durchgeführt werden kann, erfolgte die Berechnung bis zur 5. Stunde für die Frauen, die noch nicht bis zur 5. Stunde entbunden wurden, so dass die Messwerte nur zufällig fehlten. Das Signifikanzniveau betrug für alle Tests $\alpha = 0,05$. Die grafische Darstellung erfolgte teilweise mittels Boxplots. Zur Erklärung der Einzelkomponenten des Boxplots siehe Abbildung 2.

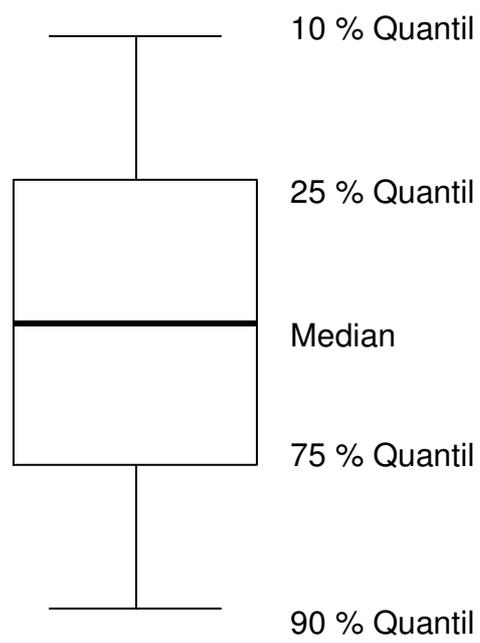


Abbildung 2: Boxplot

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen

In die Studie wurden 40 geburtshilfliche Patientinnen aufgenommen, fünf Patientinnen wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen. Die Gründe dafür waren eine Fehlfunktion des Spinalraums bei drei Patientinnen und eine defekte PCEA-Pumpe bei einer Patientin. Eine Patientin zog ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie zurück. Die verbliebenen 35 Studienpatientinnen verteilten sich wie folgt auf die drei Untersuchungsgruppen:

- Gruppe R_{LC} : 12 Patientinnen
- Gruppe R_{LP} : 11 Patientinnen
- Gruppe R_{NP} : 12 Patientinnen

3.2 Demographische Daten

Im Hinblick auf Alter, Größe, Gewicht und BMI bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: demographische Parameter

<i>Parameter</i>	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	<i>p</i>
Alter (Jahre)	30 (27 – 32)	30 (24 – 34)	33 (23 – 33)	0,978
Größe (cm)	166 (158 – 171)	169 (165 – 170)	166 (160 – 178)	0,756
Gewicht (kg)	76 (71 – 84)	78 (72 – 86)	80 (71 – 82)	0,916
BMI	29 (26 – 30)	28 (25 – 30)	28 (25 – 30)	0,881

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Die geburtshilflichen Daten (Parität, Schwangerschaftsalter, induzierte Wehen und Öffnung des Muttermundes) zu Beginn der Studie waren vergleichbar zwischen den drei Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: geburtshilfliche Daten zu Beginn der Studie

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Nulliparae	9/12 (75)	10/11 (91)	9/12 (75)	0,551
SSW (Wo)	40,7 (40,1 - 41,2)	40,7 (40,0 - 41,4)	40,6 (38,7 - 41,6)	0,774
Weheninduktion	4/12 (33,3)	4/11 (36,4)	5/12 (41,7)	0,913
Muttermund (cm)	2,5 (2,0 - 4,5)	3,0 (2,0 - 5,0)	3,0 (2,1 - 4,9)	0,709

Darstellung der Daten: Muttermundweite als Median (25. – 75. Perzentile); Nulliparae, Weheninduktion als Anzahl (Prozent); Wo = Wochen; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3 Ergebnisse der untersuchten Parameter

3.3.1 Analgesie

3.3.1.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS-Werte waren zu Beginn der Studie in allen drei Gruppen vergleichbar ($p = 0,787$). Die Medianwerte betragen 8,3 in der Clonidin-Gruppe (R_{LC}), 9,0 in der Gruppe mit niedrig dosiertem Ropivacain (R_{LP}) und 9,5 in der Gruppe mit normal dosiertem Ropivacain (R_{NP}) (Tabelle 7). Nach intrathekalen Gabe der Studienmedikation fielen die Werte der Schmerz-Scores in den drei Studiengruppen kontinuierlich ab. Zwischen den untersuchten Gruppen wurde kein Unterschied in der Zeit bis zum Beginn der Analgesie gefunden. Diese wurde definiert als Zeit vom Intrathekalbolus bis zum Beginn der Schmerzreduktion, das heißt erster Zeitpunkt eines niedrigeren VAS-Wertes im Vergleich zum Basiswert. Die maximale Analgesie während des Untersuchungszeitraumes mit einem medianen Wert von 0 wurde in den beiden Prüfgruppen (R_{LC} und R_{NP}) nach 27 Minuten erreicht. In der Kontrollgruppe (R_{LP}) wurde die maximale Analgesie mit einem medianen Wert von 0 nach 60 Minuten erreicht.

Im Verlauf der Untersuchungen stiegen die Schmerz-Scores wieder an, erreichten jedoch in den Gruppen R_{LC} und R_{NP} nicht wieder den Ausgangswert. In der Gruppe R_{LP} fiel eine Patientin auf ihren Basis-Schmerz-Score zurück, drei Patientinnen lagen am Ende der Studie über ihrem jeweiligen Ausgangswert, die übrigen Patientinnen lagen am Ende der Untersuchung unter ihrem VAS-Ausgangswert. Die drei untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der geäußerten

Schmerzintensität nach initialer Applikation der Studienmedikation ($p = 0,052$). Eine Tendenz zu höheren Werten war in der R_LP-Gruppe mit einem medianen Wert von 4,0 zu beobachten. Demgegenüber betragen die medianen Werte 1,0 in der Clonidin-Gruppe und 2,0 in der R_NP-Gruppe. Im zeitlichen Verlauf erfolgte eine signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zur initialen Schmerzintensität ($p < 0,001$). Diese war für alle Gruppen gleich stark ausgeprägt ($p = 0,34$). Die Abbildung 3 zeigt den Verlauf der ermittelten Schmerzscores der Gruppen.

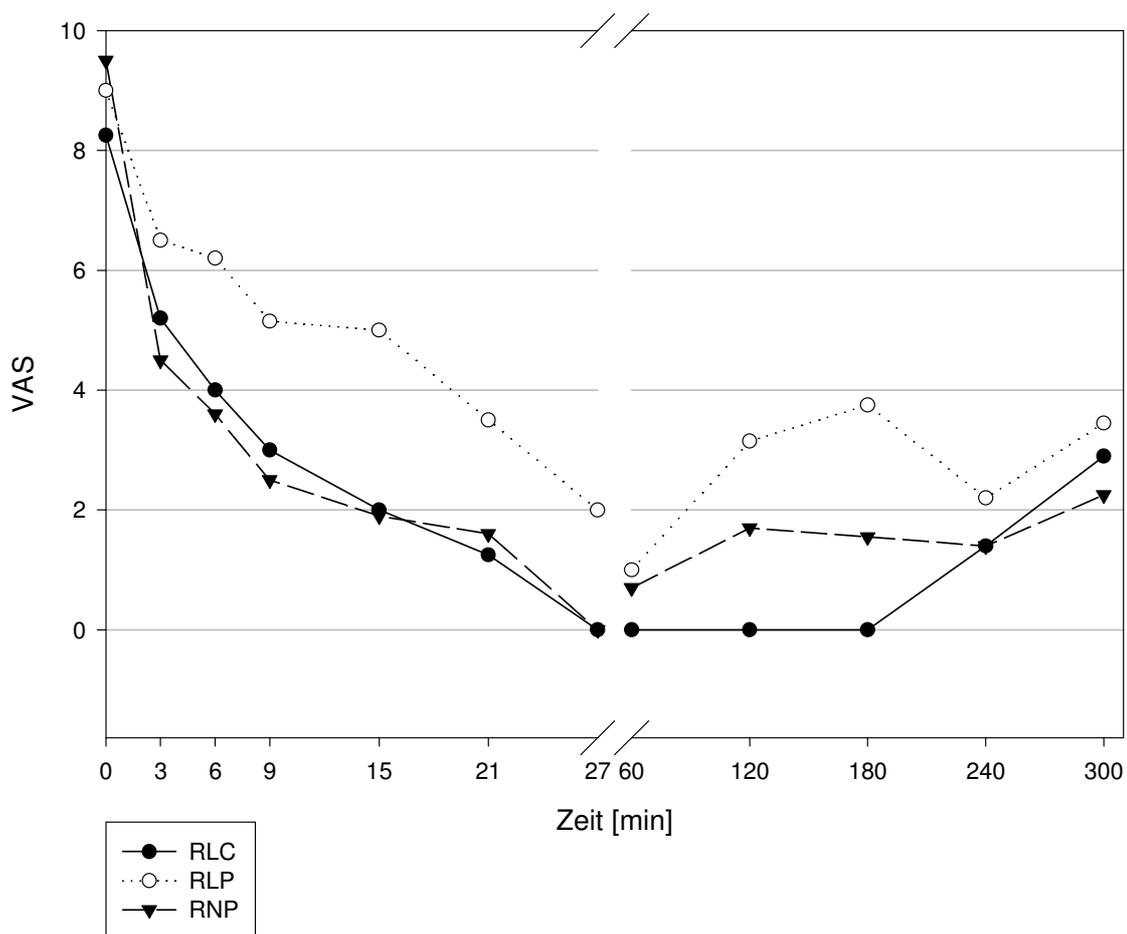


Abbildung 3: Analgesie – VAS; R_LC = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_LP = niedrig dosiertes Ropivacain; R_NP = normal dosiertes Ropivacain

Die Ergebnisse der Analgesie sind in der Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Analgesie – VAS

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
VAS Basiswert	8,3 (8 - 10)	9 (7,2 - 10)	9,5 (8 - 10)	0,787
VAS nach ITB	1,0 (0 - 3,0)	4,0 (0,9 - 6,5)	2,0 (0,9 - 4,0)	0,052
Zeit bis Beginn Analgesie (min)	3,0 (3,0 - 6,0)	3,0 (3,0 - 6,8)	3,0 (3,0 - 6,0)	0,777
max. Analgesie (VAS)	0 (0 - 0)	0 (0 - 4,0)	0 (0 - 1,6)	0,078
Zeit bis max. Analgesie (min)	27 (15 - 60)	60 (21 - 120)	27 (21 - 60)	0,405

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile); VAS nach ITB = mediane Schmerzintensität während des Studienzeitraumes; ITB = Intrathekalbolus; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.1.2 Verbale Schätzsкала (VRS)

Vor Gabe der Studienmedikation gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bezüglich der initialen Schmerzintensität ($p = 0,570$). Die Medianwerte des VRS betragen zu Beginn 4,5 in der R_{LC} -Gruppe und jeweils 5,0 in den beiden anderen Gruppen. Patientinnen der Gruppe R_{LP} benötigten bis zum Beginn der Analgesie (Zeit vom Intrathekalbolus bis zum Beginn der Schmerzreduktion im Vergleich zum Basiswert) im Median 7,5 Minuten. Demgegenüber begann die Schmerzreduktion in den beiden anderen Gruppen nach drei Minuten. Dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz ($p = 0,200$). Die Schmerzintensitäten (VRS) fielen im Median auf 1,0 in den Gruppen R_{LC} und R_{NP} und auf 2,0 in der Gruppe R_{LP} . Hier war ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe R_{LC} und der Gruppe R_{LP} zu ermitteln ($p = 0,004$). Die maximale Analgesie mit einem VRS-Wert von 0 erreichten alle drei Gruppen 27 Minuten nach Beginn der Studie. Im Untersuchungszeitraum wurde eine Schmerzreduktion im Vergleich zur initialen Schmerzintensität beobachtet ($p < 0,001$). Diese war für alle drei Gruppen gleich stark ausgeprägt ($p = 0,199$) (Abbildung 4).

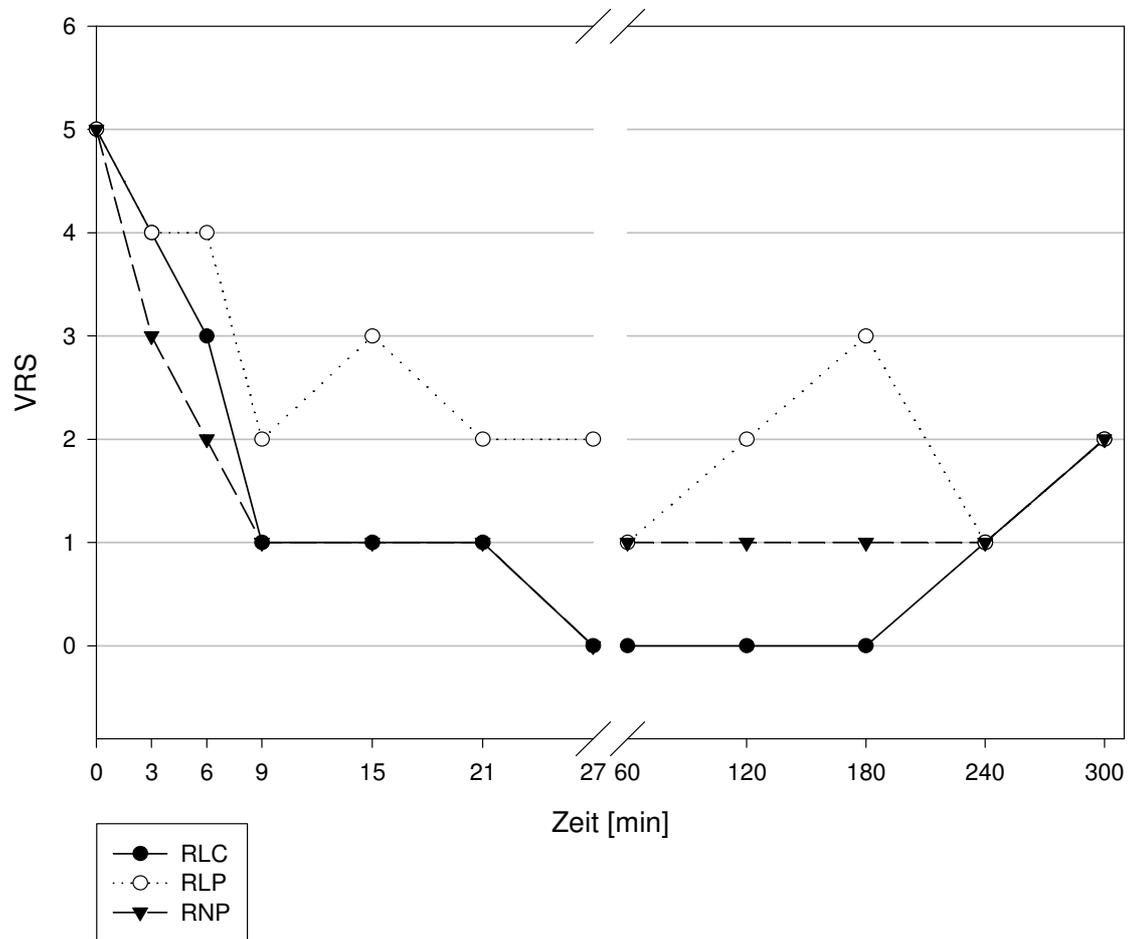


Abbildung 4: Analgesie – VRS; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Die Ergebnisse der VRS-Analgesie sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Analgesie – VRS

	<i>R_{LC}</i>	<i>R_{LP}</i>	<i>R_{NP}</i>	<i>P</i>
VRS Basiswert	4,5 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,3 - 5,0)	0,570
VRS nach ITB	1,0 (0,0 - 1,0)	2,0 (1,0 - 3,0)	1,0 (1,0 - 2,0)	0,036*
<i>R_{LC}</i> - <i>R_{LP}</i>				0,004*
<i>R_{LC}</i> - <i>R_{NP}</i>				0,228
<i>R_{LP}</i> - <i>R_{NP}</i>				0,101
Zeit bis Beginn Analgesie (min)	3,0 (3,0 - 6,0)	7,5 (3,0 - 9,0)	3,0 (3,0 - 6,0)	0,200
max. Analgesie (VRS)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,118
Zeit bis max. Analgesie (min)	27 (11 - 60)	27 (21 - 60)	27 (17 - 60)	0,658

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile); * = statistisch signifikant; VRS nach ITB = mediane Schmerzintensität während des Studienzeitraums; ITB = Intrathekalbolus, max. = maximale; *R_{LC}* = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; *R_{LP}* = niedrig dosiertes Ropivacain; *R_{NP}* = normal dosiertes Ropivacain

3.3.1.3 Analgesiedauer

Die Analgesiedauer wurde definiert als Zeit vom initialen Intrathekalbolus bis zur Anforderung des ersten epiduralen Bolus über die PCEA-Pumpe durch die Patientinnen. In der Gruppe *R_{LC}* fand sich die längste Analgesiedauer von 85 Minuten. In der Gruppe *R_{NP}* forderten sich die Patientinnen im Median nach 67 Minuten den ersten Bolus ab und in der *R_{LP}*-Gruppe nach 58 Minuten. Dieses zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,291$). Eine Patientin in der *R_{LC}*-Gruppe benötigte bis zum Partus keinen epiduralen Bolus bei einem Schmerzscore von 0. Sie wurde 190 Minuten nach Initialbolus entbunden. Auch in der Gruppe *R_{LP}* forderte eine Patientin keinen PCEA-Bolus ab, sie wurde 63 Minuten nach initialer Gabe der Studienmedikation entbunden. Zu diesem Zeitpunkt lag der Schmerzscore (VAS) bei 0. In der Abbildung 5 ist die Analgesiedauer jeder Studiengruppe grafisch dargestellt.

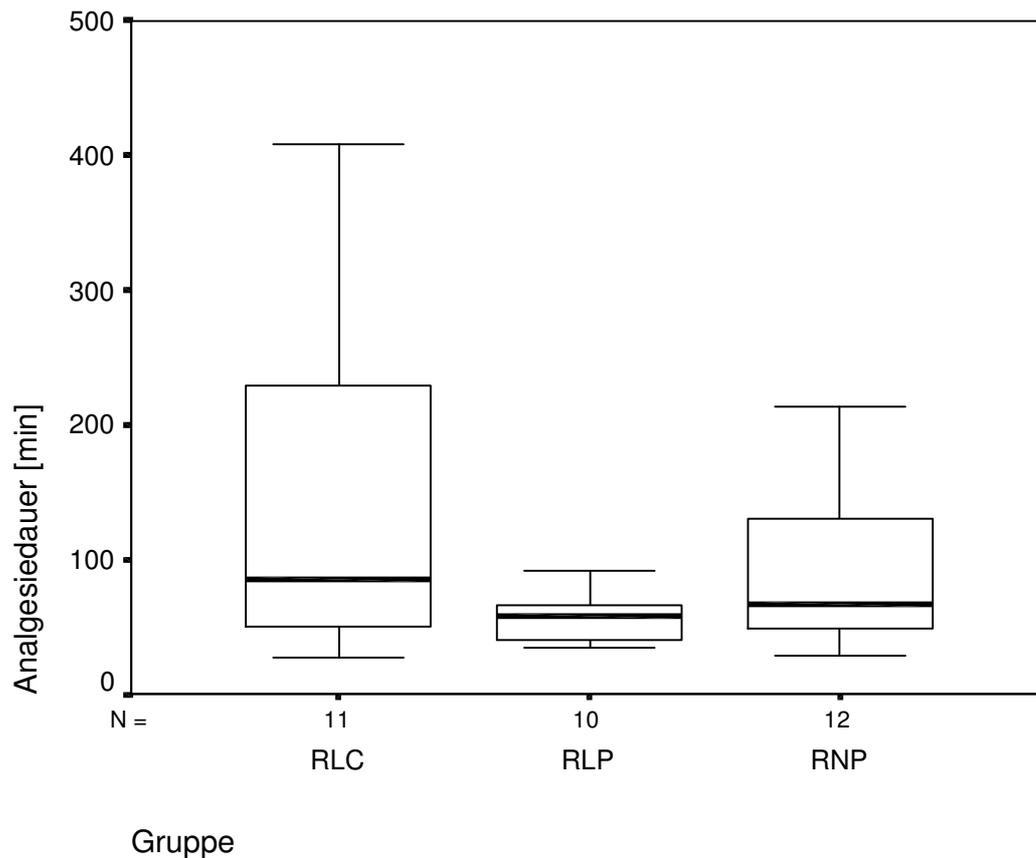


Abbildung 5: Analgesiedauer [min]; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.2 Analgetikaverbrauch

3.3.2.1 Verbrauch an Ropivacain

Der stündliche Verbrauch an epidural appliziertem Ropivacain unterschied sich signifikant zwischen den drei Studiengruppen ($p < 0,001$). Der geringste Verbrauch war in der Clonidin-Gruppe (R_{LC}) zu beobachten (Median: 5,17 mg/h). Die Patientinnen in der Gruppe mit dem niedrig dosierten Ropivacain (R_{LP}) verbrauchten im Median 6,47 mg/h bis zum Partus. Der Ropivacain-Verbrauch in der Gruppe mit normal dosiertem Ropivacain (R_{NP}) war mit 11,71 mg/h signifikant am höchsten im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen ($p < 0,001$) (Abbildung 6).

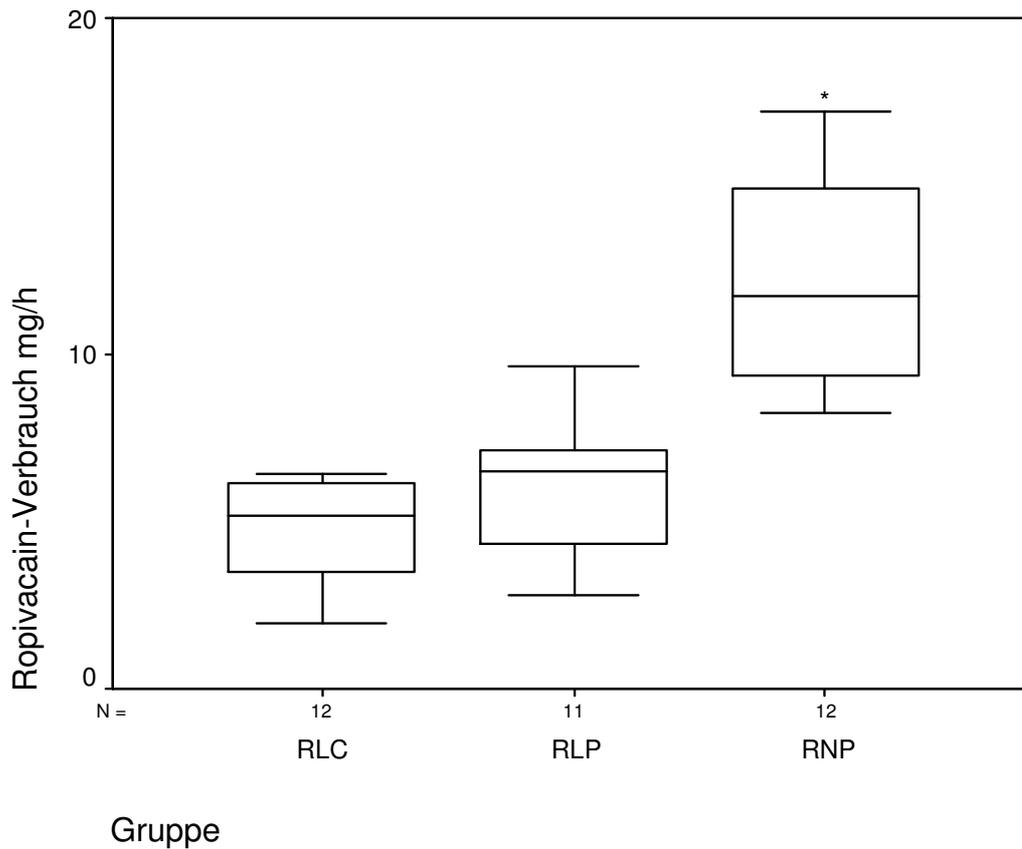


Abbildung 6: epiduraler Ropivacain-Verbrauch [mg/h]; * $p < 0,001$ R_NP vs. R_LC und vs. R_LP; R_LC = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_LP = niedrig dosiertes Ropivacain; R_NP = normal dosiertes Ropivacain

3.3.2.2 Boli-Anforderungen

Die Boli-Anforderungen über die PCEA-Pumpe wurden am Ende der Studie von der Pumpe abgelesen und auf den Untersuchungszeitraum bezogen (Boli/h). Im Median betragen die gesamten Boli-Anforderungen 1,3 Boli/h für die Gruppen R_LC und R_NP. In der Gruppe R_LP wurden 2,8 Boli/h angefordert. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht verzeichnet (Abbildung 7). Die Boli-Anforderungen, die mit der Verabreichung der Studienlösung beantwortet wurden (positive Boli), wurden ebenfalls auf die Zeit bezogen. Eine Signifikanz zwischen den Gruppen war nicht feststellbar ($p = 0,078$). Im Hinblick auf die unbeantworteten Boli-Anforderungen (negative Boli) ergab die statistische Überprüfung ebenfalls keine Signifikanzen ($p = 0,118$). Die Ergebnisse der stündlichen Boli-Anforderungen sind in der Tabelle 9 wiedergegeben.

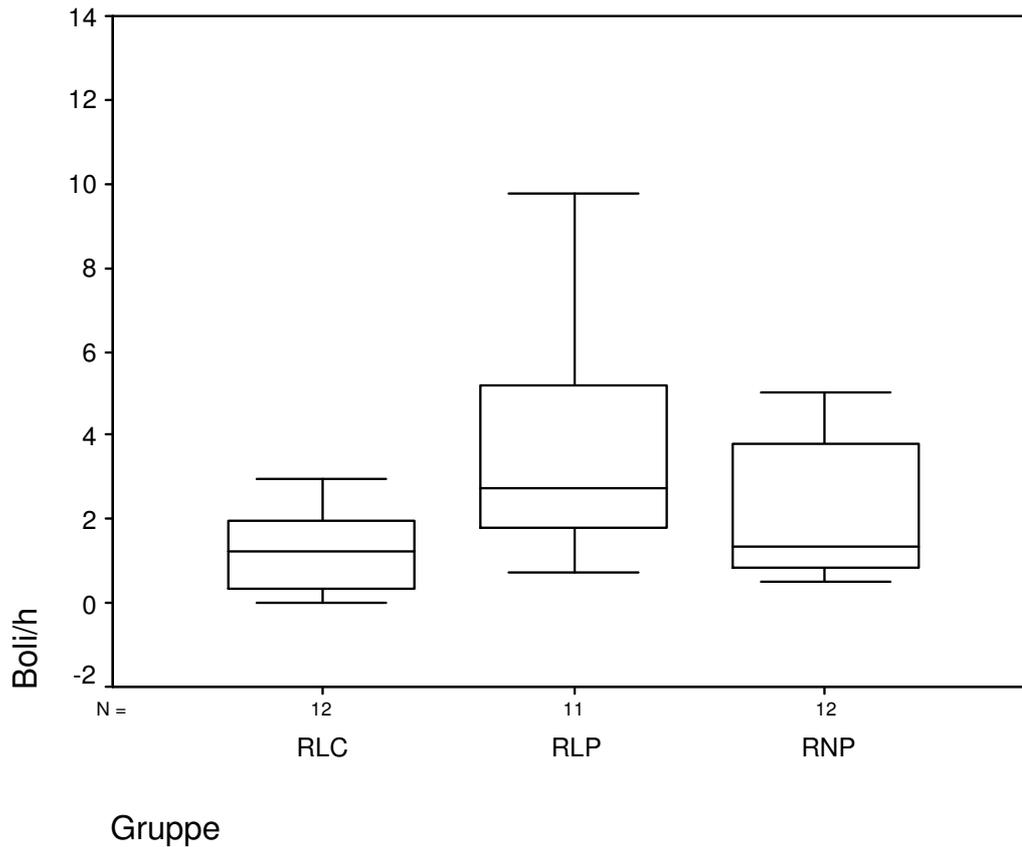


Abbildung 7: Boli-Anforderungen (gesamt) via PCEA-Pumpe [Boli/h]; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Tabelle 9: stündliche Boli-Anforderungen

	<i>R_{LC}</i>	<i>R_{LP}</i>	<i>R_{NP}</i>	<i>p</i>
positive Boli/h	0,9 (0,3 - 1,3)	1,4 (0,7 - 2,6)	1,1 (0,7 - 2,0)	0,078
negative Boli/h	0,1 (0,0 - 0,8)	1,4 (0,3 - 4,0)	0,3 (0,0 - 2,1)	0,118

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.3 Hämodynamische Parameter

Zu Untersuchungsbeginn waren die Gruppen hinsichtlich der Herzfrequenz vergleichbar ($p = 0,379$). Signifikante Unterschiede waren bei dem systolischen ($p = 0,011$), diastolischen ($p = 0,008$) und arteriellen Mitteldruck ($p = 0,002$) zu beobachten (Tabelle 10). Aufgrund dieser Unterschiede zwischen den Gruppen wurden alle weiteren Blutdruck-Werte im Untersuchungszeitraum auf den Ausgangswert bezogen

(Abbildung 8).

Nach Anlage der CSE wurden keine signifikanten Abweichungen bezüglich der hämodynamischen Parameter zwischen den Gruppen ermittelt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Hämodynamische Parameter

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
HF Basiswert	85 (74 - 93)	94 (81 - 105)	97 (74 - 110)	0,379
HF nach ITB	88 (77 - 98)	90 (82 - 102)	100 (82 - 112)	0,136
RRs Basiswert	127 (115 - 139)	145 (131 - 150)	124 (110 - 133)	0,011*
$R_{LC} - R_{LP}$				0,018*
$R_{LC} - R_{NP}$				0,506
$R_{LP} - R_{NP}$				0,006*
RRs nach ITB	113 (102 - 123)	130 (120 - 139)	120 (111 - 130)	0,122
RRd Basiswert	72 (57 - 80)	79 (73 - 84)	61 (56 - 70)	0,008*
$R_{LC} - R_{LP}$				0,069
$R_{LC} - R_{NP}$				0,193
$R_{LP} - R_{NP}$				0,002
RRd nach ITB	59 (49 - 69)	69 (59 - 76)	62 (54 - 74)	0,527
MAD Basiswert	91 (76 - 96)	100 (94 - 110)	83 (75 - 91)	0,002*
$R_{LC} - R_{LP}$				0,012*
$R_{LC} - R_{NP}$				0,225
$R_{LP} - R_{NP}$				0,001*
MAD nach ITB	75 (69 - 87)	89 (81 - 97)	82 (73 - 92)	0,241

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile); *: statistisch signifikant; HF/ RRs/ RRd/ MAD nach ITB = Median der Parameter während des Studienzeitraums; ITB = Intrathekalbolus, HF = Herzfrequenz, MAD = arterieller Mitteldruck, RRs/d = systolischer/ diastolischer Blutdruck; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

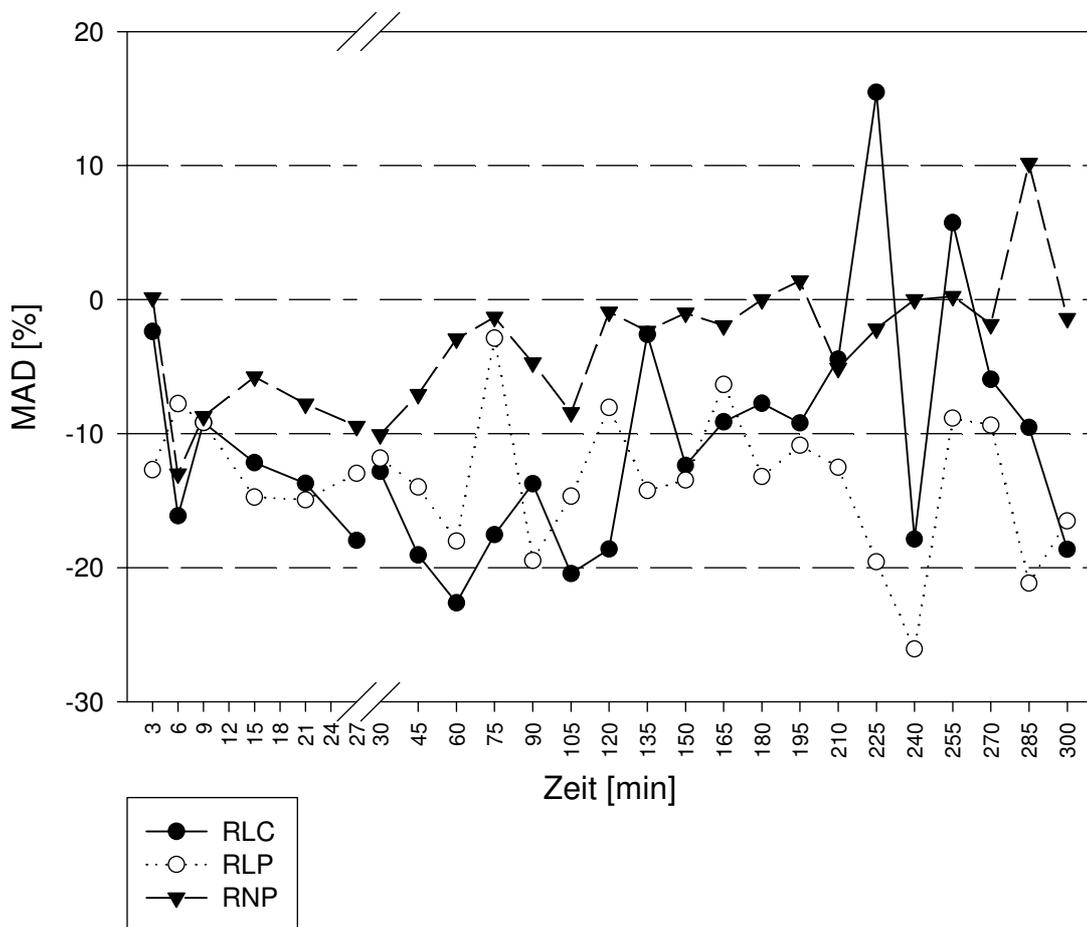


Abbildung 8: arterieller Mitteldruck (MAD) bezogen auf den Basiswert; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Für den gesamten Untersuchungszeitraum wurden keine signifikanten Unterschiede beim systolischen, diastolischen und arteriellen Mitteldruck sowie bei der Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Hämodynamische Parameter – Veränderungen über die Zeit

<i>Parameter</i>	<i>p</i>
HF	0,568
RRs	0,216
RRd	0,133
MAD	0,065

Einen Abfall des arteriellen Mitteldrucks um mindestens 20 % vom Ausgangswert wurde in der R_LC-Gruppe bei zehn, in der R_LP-Gruppe bei elf und in der R_NP-Gruppe bei neun Patienten beobachtet. Hierbei waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen ($p = 0,222$).

Der Ephedrin-Verbrauch zur Behandlung einer Hypotonie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen ($p = 0,556$). Acht Patienten in der Gruppe R_LC, fünf in der Gruppe R_LP und sechs in Gruppe R_NP wurden mit Ephedrin therapiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Hämodynamische Parameter – Hypotonie

	<i>R_LC</i>	<i>R_LP</i>	<i>R_NP</i>	<i>p</i>
MAD 20% Abfall	10 (83)	11 (100)	9 (75)	0,222
Ephedrin-Verbrauch [n(%)]	8 (67)	5 (46)	6 (50)	0,556
Ephedrin-Dosis (mg/h)	5,2 (0,0 - 12,4)	3,0 (0,0 - 2,1)	1,7 (0,0 - 8,1)	0,320

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent), Darstellung Ephedrin-Dosis als Median (25. - 75. Perzentile); R_LC = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_LP = niedrig dosiertes Ropivacain; R_NP = normal dosiertes Ropivacain

3.3.4 Atemfrequenz

Zwischen den untersuchten Gruppen zeigte sich im Hinblick auf die Atemfrequenz zu Beginn der Untersuchungen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,91$). Nach Applikation des initialen Intrathekalbolus wurde kein signifikanter Abfall der Atemfrequenz beobachtet (Tabelle 13), und bei keiner Patientin musste aufgrund einer Atemdepression mit Naloxon interveniert werden.

Tabelle 13: Atemfrequenz

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
AF Basiswert	25 (23 - 26)	23 (22 - 27)	25 (22 - 28)	0,911
AF nach CSE	22 (20 - 23)	22 (20 - 24)	21 (20 - 23)	0,435

Darstellung der Daten als Median (25. – 75. Perzentile), AF = Atemfrequenz; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.5 Nebenwirkungen

3.3.5.1 Motorische Blockade

Zur Beurteilung der motorischen Blockade als Nebenwirkung des Lokalanästhetikums Ropivacain wurde der Bromage-Score herangezogen, ebenso die Fähigkeit der Patientinnen zu stehen bzw. zu gehen. Dabei ging in die Berechnung der jeweils schlechteste Wert, den die Patientinnen während des gesamten Untersuchungszeitraums zeigten, ein.

Bromage-Score

Die Daten einer Patientin der Kontrollgruppe (R_{LP}) gingen nicht in die Auswertung der motorischen Blockade mittels des Bromage-Scores ein, da sie innerhalb von 60 Minuten nach CSE-Anlage entbunden wurde. Während des gesamten Untersuchungszeitraums war bei zehn Patientinnen der Clonidin-Gruppe (R_{LC}) und bei jeweils neun Patientinnen in den beiden anderen Gruppen keine motorische Blockade der unteren Extremität zu erkennen. Bei jeweils zwei Patientinnen in den Gruppen R_{LC} und R_{NP} und einer Patientin in der Gruppe R_{LP} wurde eine abgeschwächte Beweglichkeit im Hüftgelenk bei normaler Bewegung in Knie und Fuß festgestellt. Ein Bromage-Grad von II wurde nur bei einer Patientin (R_{NP} -Gruppe) beobachtet. Keine Patientin entwickelte eine motorische Blockade Grad III. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,699$). Eine Übersicht über den Grad der motorischen Blockade anhand des Bromage-Scores gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Grad der motorischen Blockade (Bromage)

	R_{LC} $n = 12$	R_{LP} $n = 10$	R_{NP} $n = 12$	p
0	10 (83,3)	9 (90,0)	9 (75,0)	0,699
I	2 (16,7)	1 (10,0)	2 (16,7)	
II	0	0	1 (8,3)	
III	0	0	0	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); 0: keine, I: abgeschwächte Hüftbeugung, normale Bewegung in Knie und Fuß; II: abgeschwächte Bewegung in Hüfte und Knie, normale Fußbewegung; III: abgeschwächte Bewegung in Hüfte, Knie und Fuß; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Fähigkeit zu stehen und zu gehen

Von der Beurteilung der Fähigkeit zu stehen und zu gehen wurden drei Patientinnen ausgeschlossen. Eine Patientin der R_{LP} -Gruppe wurde innerhalb von 60 Minuten nach Studienbeginn entbunden, eine Überprüfung auf Steh- und Gehfähigkeit konnte nicht mehr durchgeführt werden. In den Gruppen R_{LP} und R_{NP} war es jeweils einer Patientin aus geburtshilflicher Sicht nicht erlaubt aufzustehen. Jeweils eine Patientin in den Gruppen R_{LC} und R_{LP} war nicht imstande frei zu stehen und frei zu gehen. Die Gründe dafür waren Parästhesien in den Oberschenkeln. Dagegen waren drei Patientinnen in der R_{NP} -Gruppe unfähig zu stehen, und fünf Patientinnen waren nicht in der Lage ohne Hilfe zu gehen. Dabei gaben zwei Patientinnen ein Schwindelgefühl an, zwei weitere Patientinnen klagten über Gangunsicherheit und eine Patientin gab eine Parästhesie im linken Bein an. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren nicht nachweisbar (Tabelle 15).

Tabelle 15: Fähigkeit zu stehen und zu gehen

	R_{LC} $n = 12$	R_{LP} $n = 9$	R_{NP} $n = 11$	p
Stehen	11 (92)	8 (89)	8 (73)	0,416
Gehen	11 (92)	8 (89)	6 (55)	0,065

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.5.2 Pruritus

Ein Pruritus zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei jeweils acht Patientinnen in den

Gruppen R_{LC} und R_{LP} und bei elf Patientinnen in der Gruppe R_{NP}. Eine Signifikanz in der Inzidenz des Pruritus zwischen den Studiengruppen war nicht nachweisbar. Die Intensität des Pruritus gaben in den Gruppen R_{LC} und R_{LP} jeweils sieben Patientinnen mit Grad 2 und je eine Patientin mit Grad 3 an. In der Gruppe R_{NP} gaben alle Patientinnen mit Pruritus diesen mit Grad 2 an. Signifikante Unterschiede in der Pruritus-Intensität wurden nicht verzeichnet (Tabelle 16). Bei einer Patientin in der Kontrollgruppe (R_{LP}) und einer Patientin in der Clonidin-Gruppe R_{LC} wurde der Juckreiz mit Nalbuphin (Nubain®) therapiert.

Tabelle 16: Inzidenz und Grad des Pruritus

	R _{LC}	R _{LP}	R _{NP}	p
Inzidenz	8 (67)	8 (73)	11 (92)	0,316
1	4 (33)	3 (27)	1 (8)	0,420
2	7 (58)	7 (64)	11 (92)	
3	1 (8)	1 (9)	0	
4	0	0	0	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent)

1 = keiner, 2 = leicht/ erträglich, 3 = stark, 4 = unerträglich; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.5.3 Sedierung

Zu Beginn der Studie wurden alle Frauen befragt, wie viele Stunden sie vor Studieneintritt nicht geschlafen haben. Die Patientinnen in der Clonidin-Gruppe (R_{LC}) gaben mit 19 Stunden den höchsten Wert an. Im Median haben die Frauen der Gruppe mit normal dosiertem Ropivacain (R_{NP}) seit 16 Stunden nicht geschlafen, und die in der Gruppe mit niedrig dosiertem Ropivacain (R_{LP}) seit 13 Stunden. Hier ergaben sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen (Tabelle 17). Die Inzidenz der Sedierung ist in der Gruppe R_{LC} mit elf Gebärenden höher als in den Gruppen R_{LP} und R_{NP} mit jeweils sieben Frauen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 17).

Für den Grad der Sedierung wurde der schlechteste Wert, den eine Patientin während des gesamten Untersuchungszeitraumes zeigte, herangezogen. Zu keinem Zeitpunkt hatte eine Patientin einen Sedierungsgrad 3. Zwischen den drei Gruppen konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden (p = 0,045). In der R_{LC}-Gruppe hatten die Patientinnen einen signifikant höheren Grad der Sedierung als in den beiden anderen

Gruppen. Die Daten für die Sedierung sind in Tabelle 17 wiedergegeben.

Tabelle 17: Inzidenz und Grad der Sedierung

	<i>R_{LC}</i>	<i>R_{LP}</i>	<i>R_{NP}</i>	<i>p</i>
wach [h]	19 (12 - 36)	13 (7 - 27)	16 (12 - 19)	0,337
Inzidenz	11 (91,7)	7 (63,6)	7 (58,3)	0,154
0	1 (8)	4 (36)	5 (42)	0,045*
1	5 (42)	5 (46)	7 (58)	
2	6 (50)	2 (18)	0	
3	0	0	0	

Darstellung der Daten: wach [h] als Median (25. – 75. Perzentile); Inzidenz und Grad als Anzahl (Prozent); wach = Stunden, die die Frauen vor Studieneintritt nicht geschlafen haben 0 = wach, 1 = schläfrig, 2 = schläft, ist erweckbar, 3 = nicht erweckbar; *R_{LC}* = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; *R_{LP}* = niedrig dosiertes Ropivacain; *R_{NP}* = normal dosiertes Ropivacain

3.3.6 Zufriedenheit

Die Zufriedenheit der Patientinnen mit der analgetischen Methode ist in Tabelle 18 aufgeführt. Zwischen den Gruppen wurde ein signifikanter Unterschied ermittelt ($p = 0,046$). Die Frauen der Gruppe *R_{LC}* waren signifikant zufriedener mit der Analgesiemethode als Patientinnen der Gruppe *R_{LP}*.

Tabelle 18: Grad der Zufriedenheit

	<i>R_{LC}</i>	<i>R_{LP}</i>	<i>R_{NP}</i>	<i>p</i>
0	11 (91,7)	3 (27,3)	6 (50)	0,046
1	1 (8,3)	6 (54,5)	6 (50)	
2	0	1 (9,1)	0	
3	0	1 (9,1)	0	
4	0	0	0	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent) (rückblickend für den gesamten Studienzeitraum) 0 = sehr zufrieden, 1 = zufrieden, 2 = weder/ noch, 3 = unzufrieden, 4 = sehr unzufrieden; *R_{LC}* = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; *R_{LP}* = niedrig dosiertes Ropivacain; *R_{NP}* = normal dosiertes Ropivacain

3.3.7 Fetale Parameter

3.3.7.1 CTG-Beurteilung

Die CTG-Werte jeder einzelnen Patientin vor Gabe des intrathekalen Bolus wurden zusammengefasst, und der jeweils schlechteste Wert ging in die Beurteilung ein. Die

Werte unterschieden sich signifikant zwischen den drei Gruppen ($p = 0,029$). In der Gruppe R_{LC} wurden signifikant mehr Kardiotokogramme als normal und signifikant weniger Kardiotokogramme als suspekt beurteilt verglichen mit der Gruppe R_{NP} . Es gab keinen Fetus, der ein pathologisches CTG aufwies. Aus den CTG-Befundungen über zwei Stunden nach initialer Applikation der Studienmedikation wurde ebenfalls der schlechteste Wert für die Auswertung herangezogen. Zwischen den Studiengruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied von $p = 0,032$ nachgewiesen werden. Frauen aus der Gruppe R_{LP} hatten signifikant mehr normale und signifikant weniger suspekte Kardiotokogramme als Frauen aus der Gruppe R_{NP} . Nach der CSE-Initiierung wurden insgesamt vier Kardiotokogramme als pathologisch befundet, jeweils bei einer Patientin in der Gruppe R_{LC} und R_{LP} und bei zwei Patientinnen in der Gruppe R_{NP} . Die Verteilung der CTG-Befundungen auf die drei Studiengruppen vor und nach Anlage der CSE ist in der Tabelle 19 aufgeführt. Im zeitlichen Verlauf zeigten sich zwischen den drei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,004$; Brunner-Analyse). Dabei war bei allen Gruppen eine Verschlechterung nach intrathekaler Medikamentenapplikation zu verzeichnen. Die Kardiotokogramme der Patientinnen der Gruppe R_{NP} unterschieden sich signifikant von denen der Patientinnen der Gruppe R_{LC} ($p = 0,018$; Brunner-Analyse) und der Gruppe R_{LP} ($p = 0,0002$; Brunner-Analyse).

Tabelle 19: Grad der CTG-Befundung (FIGO)

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
CTG vor CSE				0,029
normal	11 (92)	8 (73)	5 (42)	
suspekt	1 (8)	3 (27)	7 (58)	
pathologisch	0	0	0	
CTG nach CSE				0,032
normal	7 (58)	9 (82)	2 (17)	
suspekt	4 (33)	1 (9)	8 (67)	
pathologisch	1 (8)	1 (9)	2 (17)	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.7.2 Fetale Blutgasanalyse

Eine fetale Blutgasanalyse wurde bei elf Patientinnen (91,7 %) in der Gruppe mit normal dosiertem Ropivacain (R_{NP}) durchgeführt. Dieses war statistisch signifikant zu den

beiden anderen Gruppen ($p = 0,038$) mit sechs Patientinnen (50 %) in der Clonidin-Gruppe (R_{LC}) und fünf Patientinnen (45,5 %) in der Gruppe mit niedrig dosiertem Ropivacain (R_{LP}). Dabei lagen die pH-Werte im Median in der Gruppe R_{LC} mit 7,29 niedriger als in der Gruppe R_{LP} mit 7,35 und niedriger als in der Gruppe R_{NP} mit 7,32. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen R_{LC} und R_{LP} ($p = 0,017$) (Abbildung 9). Bei der Einteilung der pH-Werte sub partu in normal, Präazidose und Azidose konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p = 0,194$) Die Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die fetale Blutgasanalyse.

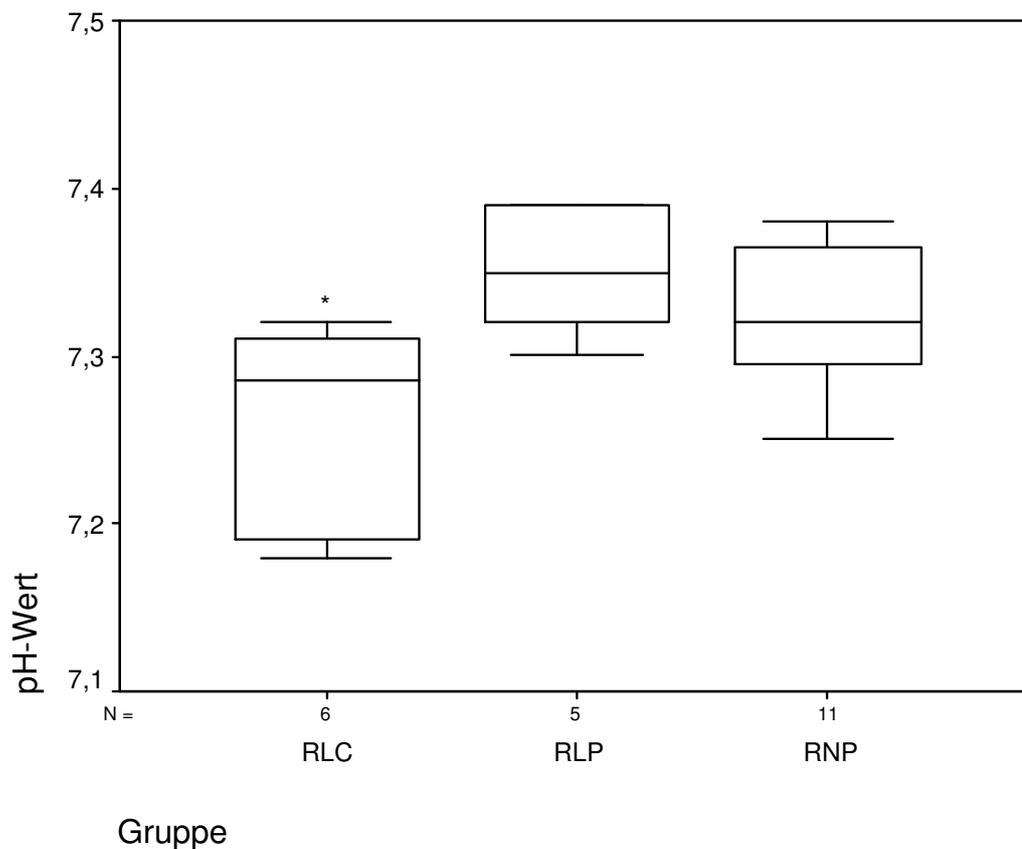


Abbildung 9: pH-Wert; * $p = 0,017$ zwischen Gruppe R_{LC} und R_{LP} ; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Tabelle 20: pH-Werte sub partu

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
pH	6 (50)	5 (45,5)	11 (91,7)	0,038
normal	2 (33,3)	5 (100)	8 (72,7)	0,194
Präazidose	2 (33,3)	0	2 (18,2)	
Azidose	2 (33,3)	0	1 (9,1)	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); normal: $\geq 7,30$; Präazidose: 7,25 - 7,30; Azidose: $\leq 7,25$; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.8 Geburtshilfliche Parameter

3.3.8.1 Verbrauch an Oxytocin

Zu Beginn der Studie war der Verbrauch von Oxytocin zwischen den drei Gruppen vergleichbar ($p = 0,905$). Nach intrathekaler Gabe der Studienmedikation nahm der Verbrauch an Oxytocin in allen drei Studiengruppen im Vergleich zum Basis-Gebrauch signifikant zu (R_{LC} : $p = 0,008$, R_{LP} : $p = 0,008$, R_{NP} : $p = 0,016$). Nach Initiierung der CSE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,779$) bezüglich des Oxytocin-Verbrauchs. Der stündliche Verbrauch an Oxytocin nach Anlage der CSE ergab ebenfalls keine Signifikanzen zwischen den Gruppen. Im Median erhielten die Patientinnen der R_{LC} -Gruppe 0,52 IE/h, der R_{LP} -Gruppe 0,46 IE/h und der R_{NP} -Gruppe 0,32 IE/h Oxytocin (Tabelle 21).

Tabelle 21: Oxytocin-Verbrauch

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Oxytocin Basis ja/ nein	3 (25)/ 9 (75)	2 (18)/ 9 (92)	3 (25)/ 9 (75)	0,905
Oxytocin ja/ nein	11 (92)/ 1 (8)	10 (91)/ 1 (9)	10 (83)/ 2 (17)	0,779
Oxytocin [IE/h]	0,52 (0,34 - 0,79)	0,46 (0,14 - 0,72)	0,32 (0,19 - 0,54)	0,528

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); Darstellung Oxytocin [IE/h] als Median (25. - 75. Perzentile), R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.8.2 Tokolyse

Eine Tokolyse mittels Fenoterol wurde während des gesamten Untersuchungszeitraums

bei acht Patientinnen in der Gruppe R_{LC}, bei sechs in der Gruppe R_{LP} und bei sieben Patientinnen in der Gruppe R_{NP} durchgeführt. Zwischen den Studiengruppen fand sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,830$). Die Indikationen für die Tokolyse der 21 Patientinnen sind in der Tabelle 22 aufgelistet.

Tabelle 22: Indikationen für die Tokolyse

	R _{LC}	R _{LP}	R _{NP}	p
Tokolyse	8 (67)	6 (55)	7 (58)	0,830
Bradykardie	1 (12,5)	3 (50,0)	3 (42,9)	
Dezelerationen	5 (62,5)	2 (33,3)	4 (57,1)	
Wehendystokie	1 (12,5)	1 (16,7)	0	
hoher Geradstand	1 (12,5)	0	0	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.8.3 Dauer der Geburt (Eröffnungsperiode, Austreibungsperiode)

In die Berechnung der Dauer der Eröffnungsperiode gingen die Patientinnen ein, bei denen es zu einer vollständigen Eröffnung des Muttermundes kam. Die Zeit vom Studieneinschluss bis zum Ende der Eröffnungsperiode war in der Gruppe R_{LC} mit 146 Minuten kürzer als in den Gruppen R_{LP} und R_{NP} mit 240 Minuten beziehungsweise 260 Minuten. Die statistische Überprüfung ergab keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,698$). Für die Bestimmung der Dauer der Austreibungsperiode wurden die Patientinnen herangezogen, die spontan entbunden wurden. In der Gruppe R_{LP} war eine längere Austreibungsperiode (120 min) als in Gruppe R_{LC} (78 min) bzw. Gruppe R_{NP} (70 min) festzustellen. Dieses war jedoch nicht signifikant ($p = 0,194$). Die Dauer der gesamten Geburt vom Zeitpunkt des initialen Intrathekalbolus wurde für die Patientinnen mit Spontangeburt ebenfalls berechnet. Signifikante Unterschiede waren hierfür nicht zu verzeichnen ($p = 0,387$) (Abbildung 10). In Tabelle 23 sind diese Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 23: Dauer Eröffnungs- und Austreibungsperiode

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Dauer EP (n)	8	9	9	0,698
Median [min]	146 (106 - 386)	240 (168 - 446)	260 (113 - 396)	
Dauer AP (n)	6	7	4	0,194
Median [min]	78 (23 - 128)	120 (99 - 150)	70 (31 - 115)	

Darstellung der Daten als Median (25. - 75. Perzentile); EP = Eröffnungsperiode; AP = Austreibungsperiode; n = Anzahl; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

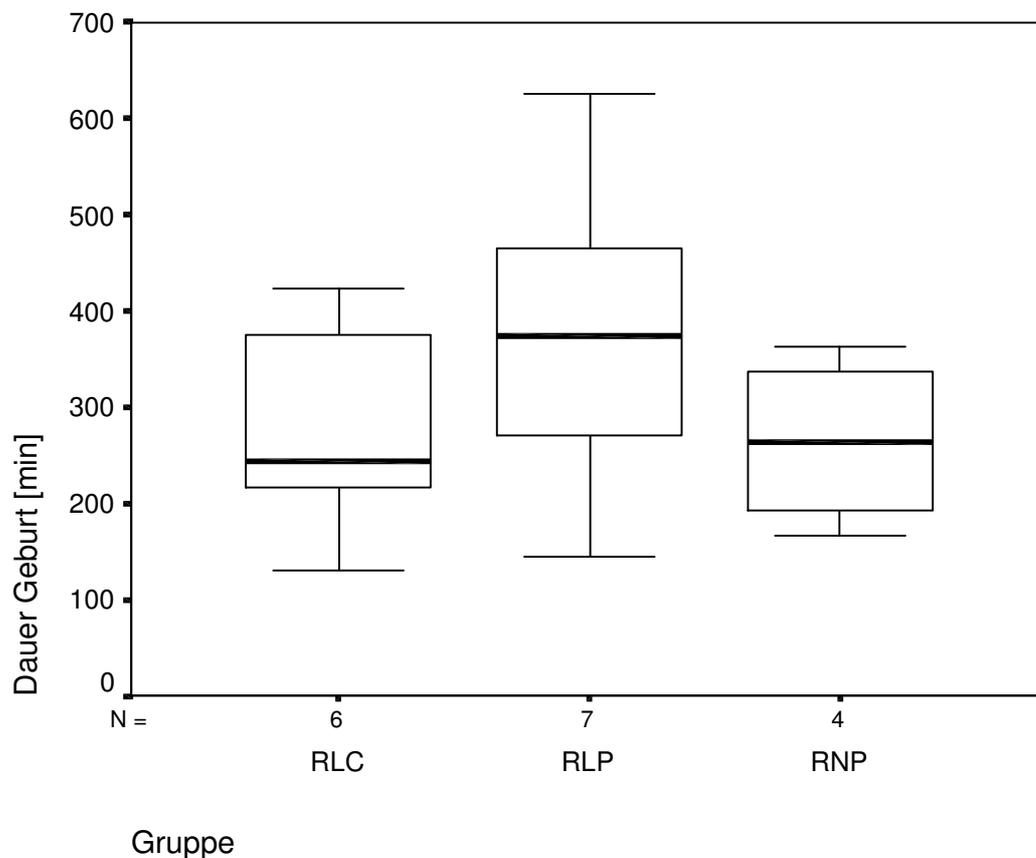


Abbildung 10: Dauer der gesamten Geburt [min] nach initialem Intrathekalbolus; R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.8.4 Entbindungsmodus

Bezüglich des Entbindungsmodus waren keine signifikanten Unterschiede zu ermitteln. In der Gruppe R_{LC} wurden sechs Patientinnen (50 %) spontan entbunden, in der Gruppe R_{LP} gab es sieben Spontangeburt (64 %) und in der Gruppe R_{NP} gab es vier

Spontangeburt (33 %). Eine Übersicht über die Entbindungsmodi gibt die Tabelle 24 wieder.

Tabelle 24: Entbindungsmodus

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
spontan	6 (50)	7 (64)	4 (33)	0,687
instrumentell	2 (17)	1 (9)	2 (17)	
Sectio	4 (33)	3 (27)	6 (50)	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.9 Neonatale Parameter

3.3.9.1 Apgar-Score

Die Apgar-Werte 1, 5 und 10 Minute(n) nach der Geburt unterschieden sich nicht signifikant zwischen den drei Studiengruppen (Tabelle 25). Kein Neonat hatte zu irgendeinem Zeitpunkt einen Apgar-Wert von 5 oder kleiner. Alle Neugeborenen hatten zehn Minuten nach der Geburt einen Apgar-Wert zwischen 8 und 10.

Tabelle 25: Apgar-Werte

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Apgar 1 min				0,311
6	1 (8)	0	2 (17)	
7	0	1 (9)	0	
8	0	2 (18)	2 (17)	
9	8 (67)	5 (46)	7 (58)	
10	3 (25)	3 (27)	1 (8)	
Apgar 5 min				0,803
6	1 (8)	0	0	
7	0	0	0	
8	1 (8)	1 (9)	2 (17)	
9	4 (33)	4 (36)	5 (42)	
10	6 (50)	6 (55)	5 (42)	
Apgar 10 min				0,591
8	1 (8)	0	1 (8)	
9	2 (17)	1 (9)	1 (8)	
10	9 (75)	10 (91)	10 (83)	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Anhand der Apgar-Werte wurde eine Einteilung in lebensfrisches Kind (Apgar 8 - 10),

Kind mit leichter Depression (Apgar 5 - 7) und mit schwerer Depression (Apgar 0 - 4) vorgenommen. Eine schwere Depression wurde bei keinem Neugeborenen beobachtet. Nach zehn Minuten wurden alle Kinder als lebensfrisch eingestuft. Zwischen den Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Tabelle 26).

Tabelle 26: Einteilung der Apgar-Werte 1 und 5 Minuten nach der Geburt

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Apgar 1 min lebensfrisch	11 (91,7)	10 (90,9)	10 (83,3)	0,779
Depression leicht	1 (8,3)	1 (9,1)	2 (16,7)	
schwer	0	0	0	
Apgar 5 min lebensfrisch	11 (91,7)	11 (100)	12 (100)	0,373
Depression leichte	1 (8,3)	0	0	
schwer	0	0	0	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

3.3.9.2 Nabelschnurarterien-pH-Wert, Basenexzess

Die pH-Werte aus dem Nabelschnurarterienblut betragen in der R_{LC} -Gruppe im Median 7,27, in der R_{LP} -Gruppe 7,23 und in der R_{NP} -Gruppe 7,28 (Tabelle 27). Die anhand der pH-Werte bestimmten Schweregrade der Azidose sind für jede Gruppe in Tabelle 28 wiedergegeben. Bei keinem Neugeborenen wurde eine fortgeschrittene oder schwere Azidose festgestellt. Sowohl in den pH-Werten ($p = 0,512$) als auch in den Schweregraden der Azidose ($p = 0,741$) waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Der Basenexzess war zwischen den Gruppen vergleichbar ($p = 0,692$). Er betrug im Median in der Gruppe R_{LC} -4,2 und in den Gruppen R_{LP} und R_{NP} jeweils -4,0 (Tabelle 27).

Tabelle 27: pH und BE des Neugeborenen

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
pH	7,27 (7,21 - 7,35)	7,23 (7,22 - 7,26)	7,28 (7,22 - 7,33)	0,512
BE	-4,2 [(-6,7) - (-2,02)]	-4,0 [(-5,5) - (-1,5)]	-4,0 [(-5,0) - (-1,3)]	0,692

Darstellung der Daten als Median (25. - 75. Perzentile); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

Tabelle 28: Schweregrad der Azidose anhand des pH-Wertes des Nabelarterienblutes

	R_{LC}	R_{LP}	R_{NP}	p
Normal	5 (41,7)	2 (18,2)	5 (41,7)	0,741
leichte Azidose	5 (41,7)	7 (63,6)	5 (41,7)	
mittelgradige Azidose	2 (16,7)	2 (18,2)	2 (16,7)	

Darstellung der Daten als Anzahl (Prozent); R_{LC} = niedrig dosiertes Ropivacain und Clonidin; R_{LP} = niedrig dosiertes Ropivacain; R_{NP} = normal dosiertes Ropivacain

4 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich erstmalig ein statistisch signifikant höherer Ropivacainverbrauch in der Gruppe R_NP im Vergleich zu R_LC und R_LP ($p < 0,001$).
2. Die Analgesiedauer und die anhand des VAS ermittelte Analgesie waren in allen Gruppen vergleichbar.
3. Es konnten keine Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer motorischen Blockade festgestellt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde erstmalig geprüft, ob die Verwendung von niedrig dosiertem Ropivacain mit Sufentanil und Clonidin im Vergleich zu höher dosiertem Ropivacain mit Sufentanil zu einer Reduktion des Ropivacainverbrauchs bei vergleichbarer Analgesie führt. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Verwendung von niedrig dosiertem Ropivacain eine Abnahme der motorischen Blockade bewirkt. In der Literatur ist der Vergleich von niedrig dosiertem Ropivacain mit Clonidin und normal dosiertem Ropivacain ohne Clonidin noch nicht beschrieben.

4.1 Analgesie

4.1.1 Analgetikaverbrauch

Patientinnen in der Gruppe R_NP hatten einen signifikant höheren Verbrauch an Ropivacain (11,71 mg/h) als Patientinnen der Gruppen R_LC (5,17 mg/g) und R_LP (6,47 mg/h). In der vorliegenden Studie war kein Unterschied zwischen den Gruppen R_LP und R_LC festzustellen. Ein Grund dafür könnte die zu geringe Patientinnenzahl sein. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen war in der Studie von Landau et al. [76] die totale Ropivacain-Dosis signifikant größer in der Kontrollgruppe ohne Clonidin gegenüber der Gruppe mit niedrig dosiertem Ropivacain und Clonidin, aber auch gegenüber der Gruppe mit normal dosiertem Ropivacain und Clonidin. Jedoch verwendeten Landau et al. 75 µg Clonidin. Die höhere Clonidin-Dosis führt wahrscheinlich zu einer Verlängerung der Analgesiedauer und somit zu einer Abnahme des Ropivacainverbrauchs. Durch den Zusatz von Opioiden wie Fentanyl oder Sufentanil und Clonidin zu dem Lokalanästhetikum Ropivacain konnte dessen Dosis und Verbrauch reduziert werden. Dieses wurde auch durch andere Studien belegt

[8,76]. Patientinnen der Gruppe R_NP benötigten zur Aufrechterhaltung ihrer Analgesie eine höhere Dosis an Ropivacain als Patientinnen der beiden anderen Gruppen. Dieser höhere Ropivacainverbrauch ist wahrscheinlich bedingt durch die höhere Konzentration an Ropivacain in dieser Gruppe. Durch die Medikamentenkombination kann bei gleicher Wirksamkeit eine signifikante Reduktion der Einzelkomponenten und damit auch eine Reduktion deren Nebenwirkungen erreicht werden.

4.1.2 Visuelle Analog-Skala

Die VAS-Werte vor der CSE-Initiierung waren zwischen den drei Gruppen vergleichbar. Nach intrathekalen Gabe der Studienmedikation kam es innerhalb von drei Minuten zu einer Schmerzreduktion in allen Gruppen. Alle Gruppen erreichten die maximale Analgesie mit einem medianen Wert von 0. Während des Untersuchungszeitraums zeigte sich eine Tendenz zu höheren VAS-Werten in der Gruppe R_LP im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Die Auswertung für den Parameter VAS erfolgte in unserer Untersuchung nur bis zur 5. Stunde nach Gabe des intrathekalen Initialbolus und auch nur für die Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt noch unter der Geburt waren. Dieser Zeitraum wurde gewählt, da die Mehrheit der Patientinnen noch unter der Geburt stand. Patientinnen, die vor der 5. Stunde schon geboren hatten, wurden aufgrund der statistischen Berechnung mit der Brunner-Analyse von der Auswertung ausgeschlossen.

In der vorliegenden Arbeit betrug die Zeit bis zum Beginn der Schmerzreduktion drei Minuten. Andere Arbeiten zeigten nach intrathekalen Gabe von 10 µg Sufentanil allein ähnliche Ergebnisse [24]. Möglicherweise kann durch eine Medikamentenkombination von Clonidin und Sufentanil der Beginn der Analgesie nicht signifikant verkürzt werden im Vergleich zu 10 µg spinalem Sufentanil allein. In der Studie von Mercier et al. [93] erreichten die Patientinnen eine effektive Analgesie (VAS ≤ 25 mm) 15 Minuten nach intrathekalen Gabe von 5 µg Sufentanil und 30 µg Clonidin. Übereinstimmend mit der vorliegenden Studie kam es bei dem Vergleich von 0,20 % Ropivacain epidural in Kombination mit verschiedenen Konzentrationen an Sufentanil innerhalb von fünf Minuten nach Gabe zu einer signifikanten Abnahme des VAS-Wertes [29]. Vergleichbar mit der vorliegenden Untersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede im VAS-Wert zwischen den Gruppen bezüglich des Basiswertes und über den Studienzeitraum nach Gabe intrathekalen Lösungen von Ropivacain und Sufentanil [80].

In einer Dosis-Findungsstudie von epiduralem Ropivacain wurde gezeigt, dass Patientinnen mit 0,20 % Ropivacain adäquater analgetisch versorgt wurden (92 % der Patientinnen mit keinem bzw. akzeptablem Schmerz während einer Wehe) als Patientinnen mit 0,10 % Ropivacain (33 %) [3]. In der vorliegenden Untersuchung hatten alle Frauen eine adäquate Analgesie, sowohl mit 0,10 % Ropivacain als auch mit 0,05 % Ropivacain in Kombination mit Sufentanil und mit oder ohne Clonidin. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der durchgeführten Untersuchung eine PCEA verwendet wurde, so dass sich die Frauen beim Wiederauftreten von Schmerzen ohne Zeitverzug einen Bolus geben konnten. Andererseits wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich Medikamentenkombinationen verwendet. Diese können die analgetische Wirksamkeit der Einzelkomponenten potenzieren, so dass auch niedrige Medikamentendosierungen eine adäquate Analgesie erzielen. Ebenfalls keine Unterschiede im VAS-Wert ergab die Studie von Boselli et al. [8], in der 0,15 % bzw. 0,10 % Ropivacain in Kombination mit Sufentanil verglichen wurden. Mit der Kombination von 0,1 % Ropivacain mit Sufentanil beziehungsweise 0,05 % Ropivacain mit Sufentanil und Clonidin unter Verwendung einer PCEA lässt sich eine effektive Analgesie erreichen. Unterschiede konnten in der durchgeführten Studie zwischen den beiden Gruppen (R_{NP} und R_{LC}) nicht festgestellt werden. Ursächlich dafür könnte eine zu geringe Patientinnenzahl sein.

4.1.3 Analgesiedauer

Patientinnen der Gruppe R_{LC} hatten mit 85 Minuten eine tendenziell längere Analgesiedauer als Patientinnen der beiden anderen Gruppen (R_{NP} 67 Minuten und R_{LP} 58 Minuten, $p = 0,291$). Dieser Unterscheid war statistisch nicht signifikant. In der Studie von Aveline et al. [2] wurde ebenfalls beim Vergleich von Ropivacain allein und unter Zusatz von 30 μg bzw. 60 μg Clonidin kein Unterschied bezüglich der Analgesiedauer gefunden. Studien, die verschiedene Dosen von Ropivacain mit oder ohne Zusatz von Sufentanil untersuchten, konnten keine Unterschiede in der Analgesiedauer feststellen [8,80]. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit. Im Gegensatz dazu zeigten Landau et al. [76] eine signifikant längere Analgesiedauer durch den Zusatz von 75 μg Clonidin zu 0,10 % und 0,20 % Ropivacain. Der Unterschied in der Analgesiedauer zu der vorliegenden Studie ist wahrscheinlich auf die Verwendung von höher dosiertem Clonidin (75 μg) zurückzuführen. Viscomi et al. [135] fanden heraus, dass die Dauer der Analgesie vom

Zeitpunkt der intrathekalen Medikamentenapplikation abhängig ist. So ist die Analgesiedauer signifikant geringer, wenn die intrathekale Injektion in der späten Eröffnungsperiode erfolgt im Vergleich zu einer frühen Eröffnungsperiode. Die Frauen in der durchgeführten Untersuchung erhielten die CSE in der frühen Eröffnungsperiode (Muttermundöffnung ≤ 5 cm). Der Zusatz von Clonidin zu Ropivacain und Sufentanil zeigte in der vorliegenden Arbeit eine tendenziell längere, aber nicht signifikante Analgesiedauer als ohne Clonidin-Zusatz. Möglicherweise ist das Patientenkollektiv dieser Untersuchung zu gering. Um eventuell vorhandene Unterschiede statistisch zu belegen, wäre eine höhere Studienpopulation erforderlich.

4.2 Hämodynamische Parameter

Zu Beginn der Studie bestand ein signifikanter Unterschied in den Blutdruck-Basiswerten zwischen den untersuchten Gruppen. Im Hinblick auf die Herzfrequenz war kein Unterschied nachweisbar. Nach Initiierung der Analgesie konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Herzfrequenz, des systolischen, diastolischen Blutdruckes und des arteriellen Mitteldruckes festgestellt werden. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Abweichungen dieser Parameter im Verlauf der Studie gegenüber ihren Basiswerten. Landau et al. [76] beschrieben ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Jedoch zeigte sich eine Tendenz zu mehr Ephedrin-Gaben in den Gruppen, die Clonidin und Ropivacain erhielten im Gegensatz zu der Gruppe mit Ropivacain ohne Clonidin. Allerdings wurde eine höhere Dosis an Clonidin (75 μg) verwendet im Vergleich zu 30 μg Clonidin. In der vorliegenden Studie war die Zahl der Frauen, die aufgrund von hypotonen Episoden mit Ephedrin behandelt wurden, zwischen den Gruppen vergleichbar. Auch Aveline et al. [2] beschrieben eine größere Inzidenz an Hypotonien bei Patientinnen, die Ropivacain und 60 μg Clonidin erhielten im Vergleich zu denen mit Ropivacain und 30 μg Clonidin. In der vorliegenden Untersuchung wurden nicht verschiedene Clonidin-Dosen miteinander verglichen, sondern die Frauen der entsprechenden Gruppe erhielten 30 μg Clonidin. Mercier et al. [93] belegten eine Zunahme der Hypotonie-Episoden durch den Zusatz von 30 μg Clonidin zu 5 μg intrathekalem Sufentanil verglichen mit 5 μg intrathekalem Sufentanil allein. Dieses zeigte sich auch in häufigeren Ephedrin-Gaben. Das steht im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Untersuchung, allerdings wurden bei uns ausschließlich Medikamentenkombinationen verwendet und keine alleinige Sufentanil-Gabe. Sia et al. [116] verglichen intrathekale Lösungen von 1,25 mg Bupivacain und 5 μg Sufentanil

ohne Zusatz von Clonidin oder mit Zusatz von 15 bzw. 30 µg Clonidin. Sie zeigten einen signifikanten Unterschied in der Inzidenz der Hypotonie durch Zusatz von 30 µg Clonidin im Vergleich zu 15 µg oder keinem Clonidin. In der Studie wurde ein größeres Patientenkollektiv ausgewertet. Zur Feststellung, ob die Kombination von Clonidin mit Ropivacain signifikante Unterschiede in der Hämodynamik bewirkt, sind weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl notwendig. In Übereinstimmung der Untersuchung von Parker et al. [107] mit epiduraler Infusion von Bupivacain mit oder ohne Clonidin waren auch in der vorliegenden Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Blutdruck feststellbar. Zwischen den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gruppen zeigten sich keine Unterschiede in der Herzfrequenz zu Beginn und im Verlauf der Studie. Im Gegensatz dazu war in der Untersuchung von Mercier et al. [93] die Herzfrequenz signifikant höher nach Gabe von 5 µg Sufentanil und 30 µg Clonidin intrathekal verglichen mit 5 µg Sufentanil allein. Die Messungen der Studie wurden jedoch nur bis zum Ende der intrathekalen Analgesie durchgeführt (125 bzw. 97 Minuten). In der vorliegenden Untersuchung wurden die Messungen hingegen bis zur fünften Stunde ausgewertet. Eine andere Arbeit zeigte bei dem Vergleich von 0,20 % Ropivacain mit verschiedenen Dosen Sufentanil keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks [29], was mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung übereinstimmt, allerdings wurde von Debon et al. [29] kein Clonidin als Zusatz verwendet. Lee et al. [78] stellten fest, dass die Dosis des epidural applizierten Ropivacains nicht mit Veränderungen der hämodynamischen Parameter assoziiert ist. Auch der Vergleich von 2 mg bzw. 4 mg Ropivacain mit 10 µg Sufentanil zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz der Hypotonie [80]. Aber auch in dieser Untersuchung wurde kein Clonidin verwendet. Insgesamt führte die intrathekale Gabe von 5 µg Sufentanil allein oder in Kombination mit 30 µg Clonidin nicht zu klinisch und statistisch signifikanten hämodynamischen Veränderungen.

4.3 Motorische Blockade

Im Hinblick auf die motorische Blockade zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Untersuchung von Mercier et al. [93] waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit 5 µg Sufentanil mit oder ohne 30 µg Clonidin intrathekal festzustellen. Auch in einer weiteren Studie [127] zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit Bupivacain und zwei verschiedenen Konzentrationen an Clonidin. Es muss jedoch berücksichtigt werden,

dass in den Studien von Mercier et al. [93] und von Tremlett et al. [127] Bupivacain als Lokalanästhetikum verwendet wurde. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit konnten Aveline et al. [2] keinen Bromage-Score > 1 nachweisen. Hierbei wurden Gruppen mit Ropivacain allein und mit $30 \mu\text{g}$ bzw. $60 \mu\text{g}$ Clonidin miteinander verglichen. Die Messzeitpunkte lagen jedoch nur 15 und 30 Minuten nach epiduraler Injektion. Möglicherweise später auftretende motorische Blockaden wurden also nicht erfasst. Der Vergleich von $0,20\%$ Ropivacain allein und $0,10\%$ bzw. $0,20\%$ Ropivacain mit $75 \mu\text{g}$ Clonidin zeigte keine Unterschiede bezüglich der motorischen Blockade in der ersten Stunde [76]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Arbeit war über den Zeitraum dieser Studie die Inzidenz der motorischen Blockade in der Gruppe ohne Clonidin-Zusatz signifikant erhöht. [76]. Die Gründe dafür könnten eine höhere Patientenzahl und die Verwendung von $75 \mu\text{g}$ Clonidin [76] sein. Sia et al. [116] konnten bei keiner Patientin eine motorische Blockade nach intrathekaler Gabe von Bupivacain und Sufentanil ohne oder mit Clonidin nachweisen. Jedoch endeten die Messungen bereits 30 Minuten nach der CSE, spätere motorische Blockaden wurden nicht erfasst. In einer Dosis-Findungs-Studie von epiduralem Ropivacain von Lee et al. [78] war die Inzidenz der motorischen Blockade gering und vergleichbar zwischen den Gruppen entsprechend unserer Untersuchung. Bei dem Vergleich verschiedener intrathekaler Lösungen mit Bupivacain, Ropivacain und Sufentanil war keine motorische Blockade feststellbar. Der Untersuchungszeitraum endete jedoch, sobald die Patientinnen eine zusätzliche Analgesie forderten [80]. Die möglicherweise nach der zusätzlichen Applikation aufgetretenen motorischen Blockaden wurden daher nicht erfasst. Keine signifikanten Unterschiede in der motorischen Blockade wurden bei dem Vergleich von $0,15\%$ oder $0,10\%$ Ropivacain mit Sufentanil festgestellt. Während der Studie entwickelten 63% bzw. 78% der Patientinnen, die $0,15\%$ bzw. $0,10\%$ Ropivacain erhielten, keine motorische Blockade [8]. Das entspricht den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich hinsichtlich der motorischen Blockade anhand des Bromage-Scores zwischen den Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine mögliche Erklärung könnte die Verwendung von geringen Ropivacaindosierungen sein. Das ist in Übereinstimmung mit früheren Studien. So hatten z. B. in einer Studie von Fischer et al. [39] $97,8\%$ der Patientinnen keine motorische Blockade (Bromage 0) bei Verwendung von $0,10\%$ Ropivacain und $0,5 \mu\text{g/ml}$ Sufentanil. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass eventuell vorhandene

motorische Blockaden anhand des Bromage-Scores nicht erfasst werden können. Andererseits waren die verwendeten Ropivacain-Konzentrationen so gering, dass klinisch messbare motorische Blockaden nicht auftraten. Um genauere Ergebnisse zu evaluieren wären elektrophysiologische Untersuchungen nötig.

4.4 Zufriedenheit

Die Patientinnen der Gruppe R_LC waren signifikant zufriedener mit der Analgesie als die Patientinnen der Gruppen R_LP und R_NP. Bei Untersuchungen mit verschiedenen Konzentrationen an Ropivacain mit oder ohne Sufentanil waren alle Patientinnen sehr zufrieden mit der Analgesie ohne signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen [8,78,80]. Jedoch wurde bei den Untersuchungen kein Clonidin als Adjuvans verwendet.

Die Schmerzerleichterung unter der Geburt allein verbessert nicht die mütterliche Zufriedenheit. Wichtige Einflussfaktoren auf die Zufriedenheit unter der Geburt sind Erfahrungen und vorgeburtliche Erwartungen [67]. In einer früheren Untersuchung von Capogna et al. [14] war die mütterliche Erwartung ein wichtiger Einflussfaktor auf die Zufriedenheit. Mütter, die starke Schmerzen unter der Geburt erwarteten, waren mit der Analgesie am zufriedensten. In einer Übersichtsarbeit von 2003 wurde gezeigt, dass die kombinierte spinale Epiduralanalgesie verglichen mit der Epiduralanalgesie zu einer höheren mütterlichen Zufriedenheit führt. Des Weiteren wurde eine kürzere Anschlagszeit einer effektiven Schmerzerleichterung mit der CSE beschrieben [64]. Dieses Ergebnis wurde bereits von Landau in einer früheren Übersichtsarbeit beschrieben [75].

4.5 Fetale Parameter

CTG-Beurteilung

In der vorliegenden Studie konnten nach Gabe des Initialbolus signifikant mehr suspekte Kardiotokogramme in der Gruppe R_NP festgestellt werden als in den beiden anderen Gruppen. Insgesamt war in allen Gruppen eine signifikante Verschlechterung der Kardiotokogramme nach CSE-Anlage zu verzeichnen. In keiner der Untersuchungsgruppen musste nach intrathekalen bzw. epiduralen Medikamentengabe auf ein pathologisches CTG mit einer dringlichen Sectio reagiert werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie fanden Missant et al. [94] nach Gabe von Ropivacain in Kombination mit Sufentanil und Clonidin statistisch signifikant mehr pathologische

Kardiotokogramme als nach der Gabe von Ropivacain und Sufentanil ohne Clonidin. Jedoch evaluierten Missant et al. [94] zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenz nur fetale Dezelerationen bzw. Bradykardien, andere Parameter gingen nicht in die Auswertung mit ein. Auch erfolgte die CTG-Beurteilung nur über einen Zeitraum von einer Stunde nach dem intrathekalen Bolus. Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung stellten Chiari et al. [21] keine Unterschiede bezüglich der fetalen Herzfrequenz nach intrathekalen Gabe von drei verschiedenen Clonidin-Konzentrationen fest. Chiari et al. [21] verwendeten jedoch nur Clonidin als alleiniges intrathekales Medikament und zogen in der Auswertung zur Beurteilung der fetalen Herzfrequenz nicht den FIGO-Score heran. Die CTG-Beurteilung erfolgte in der Studie von Chiari [21] über einen Zeitraum vom intrathekalen Bolus bis zum ersten epiduralen Bolus. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Kardiotokogramme bei allen Frauen über zwei Stunden nach intrathekalen Applikation beurteilt. Nach Initiierung der Analgesie war eine Verschlechterung der Kardiotokogramme nachweisbar, jedoch wurden diese nur über einen Zeitraum von zwei Stunden nach Initialbolus beobachtet. Eine spätere Verbesserung der fetalen Herzfrequenz ging nicht mehr in die Auswertung ein. Des Weiteren ging nur der jeweils schlechteste Wert von insgesamt vier Bewertungen pro Patientin in die Auswertung ein. Um eine genaue Aussage über die Auswirkungen der Medikamentenkombination auf die fetale Herzfrequenz treffen zu können, wäre eine Untersuchung mit einem anderen Studienziel und einer größeren Patientenzahl sowie eine Auswertung der Kardiotokogramme über den gesamten Geburtsverlauf notwendig.

In der vorliegenden Arbeit wurden in der Clonidin-Gruppe signifikant geringere fetale pH-Werte festgestellt. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Einteilung der pH-Werte in normal, Präazidose und Azidose. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Clonidin keinen negativen Effekt auf die fetale Blutgasanalyse hat.

4.6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass durch die Kombination von Ropivacain 0,05 % mit Clonidin und Sufentanil eine adäquate Analgesie unter der Geburt erreicht wird bei gleichzeitig signifikanter Reduktion des Ropivacainverbrauchs. Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Medikamentenkombination keinen negativen Effekt auf die fetalen Blutgaswerte hat und

dass die Patientinnen der Gruppe R_LC signifikant zufriedener mit der Analgesie während der Geburt waren als die Patientinnen der beiden anderen Gruppen. Statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Analgesie zwischen den Gruppen R_LC und R_NP wurden nicht verzeichnet.

Da es sich in der vorliegenden Studie um eine Pilotstudie handelt, sind weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv nötig, um eventuell vorhandene statistisch signifikante Unterschiede ermitteln zu können.

Während der vorliegenden Studie sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. Ebenso konnten keine fetalen sowie neonatalen negativen Auswirkungen verzeichnet werden.

Zusammenfassung

Als „Goldstandard“ in der geburtshilflichen Schmerztherapie gilt die Epiduralanalgesie mit der Kombination von Lokalanästhetikum und Opioid. Als Alternative zur Epiduralanalgesie verbindet die kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie die Vorteile der spinalen Analgesie (schneller Wirkungsbeginn bei minimaler Dosierung) und der epiduralen Analgesie (Aufrechterhaltung eines analgetischen Wirkspiegels). Bei intrathekalen Gabe kann durch die Kombination eines Opioids mit einem Lokalanästhetikum eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten erreicht werden, ohne dass dadurch die Qualität und die Dauer der Analgesie beeinträchtigt werden. Ein positiver Nebeneffekt ist die Reduktion der unerwünschten Wirkungen wie zum Beispiel die durch das Lokalanästhetikum hervorgerufene motorische Blockade. Durch den Zusatz von Clonidin zu Sufentanil intrathekal bzw. zu einem Lokalanästhetikum und einem Opioid in der Geburtshilfe kommt es zu einer Verlängerung der Analgesie [20,22,27,71,92,94,102,107].

Ziel und Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, ob sich mit niedrig konzentriertem 0,05 %-igem Ropivacain und Sufentanil in Kombination mit Clonidin eine gleichwertige Analgesie wie mit höher konzentriertem 0,1 %-igem Ropivacain und Sufentanil erreichen lässt. Zusätzlich sollte die Frage beantwortet werden, ob es durch den Zusatz von Clonidin zu einer Reduktion des Verbrauchs an Ropivacain kommt und dadurch zu einer Minimierung der durch das Lokalanästhetikum hervorgerufenen motorischen Blockade.

In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie wurden insgesamt 35 Patientinnen nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und schriftlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Es folgte die Randomisierung in drei Studiengruppen:

- R_LC (Ropivacain 0,05 %, Sufentanil, Clonidin),
- R_NP (Ropivacain 0,1 %, Sufentanil)
- R_LP (Ropivacain 0,05 %, Sufentanil.)

Verwendet wurden die kombinierte Spinal-Epiduralanalgesie und die Patientenkontrollierte Epiduralanalgesie. Zunächst erhielten alle Frauen 2 ml der Studienlösung intrathekal (R_NP und R_LP Sufentanil, R_LC Sufentanil und 30 µg Clonidin). Die weitere,

epidurale Medikamentenapplikation erfolgte über die PCEA-Pumpe (R_{LC}: Ropivacain 0,05 %, 3 µg/ml Clonidin und Sufentanil; R_{NP}: Ropivacain 0,1 % und Sufentanil; R_{LP}: Ropivacain 0,05 % und Sufentanil). Die Einstellungen der PCEA-Pumpe waren für alle Patientinnen gleich. Folgende Parameter wurden während der Untersuchung erhoben: die Analgesie (evaluiert mittels VAS und VRS), die Analgesiedauer, der Ropivacainverbrauch sowie die Inzidenz und der Grad der motorischen Blockade. In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig festgestellt werden, dass der Ropivacainverbrauch bei Patientinnen der Gruppe R_{NP} statistisch signifikant höher war (11,71 mg/h) im Vergleich zu Patientinnen der Gruppen R_{LC} (5,17 mg/h) und R_{LP} (6,47 mg/h) ($p = < 0,001$). Im Hinblick auf die analgetischen Parameter (Zeit bis zum Beginn der Analgesie, VAS-Analgesiewerte nach intrathekaler Medikamentenapplikation sowie die Analgesiedauer) waren die drei Studiengruppen vergleichbar. Bei allen Patientinnen kam es im Studienverlauf zu einem signifikanten Abfall der Schmerz-Scores (VAS und VRS). Bezüglich der motorischen Blockade (evaluiert mittels Bromage-Score, Steh- und Gehfähigkeit) bestand zwischen den drei Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass es durch den Zusatz von Clonidin zu Ropivacain und Sufentanil unter Verwendung der CSE und einer PCEA in der geburtshilflichen Schmerztherapie zu einer Reduktion des Ropivacainverbrauchs bei adäquater Analgesie kommt. Eine Verringerung der motorischen Blockade bei Gabe niedrigerer Ropivacainkonzentrationen konnte nicht nachgewiesen werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind während der Untersuchung nicht aufgetreten. Das bedeutet, dass Clonidin ein effektiver, dosissparender und für Mutter und Kind sicherer Zusatz in der geburtshilflichen Schmerztherapie ist.

Schlagwörter:

CSE, PCEA, Clonidin, Analgesie, motorische Blockade, Geburt

Literaturverzeichnis

- [1] Arkoosh, V. A.; Cooper, M.; Norris, M. C.; Boxer, L.; Ferouz, F.; Silverman, N. S.; Huffnagle, H. J.; Huffnagle, S. und Leighton, B. L. (1998): Intrathecal sufentanil dose response in nulliparous patients, *Anesthesiology* 89 [2], Seite 364-370.
- [2] Aveline, C.; El Metaoua, S.; Masmoudi, A.; Boelle, P. Y. und Bonnet, F. (2002): The effect of clonidine on the minimum local analgesic concentration of epidural ropivacaine during labor, *Anesth.Analg.* 95 [3], Seite 735-40, table.
- [3] Beilin, Y.; Galea, M.; Zahn, J. und Bodian, C. A. (1999): Epidural ropivacaine for the initiation of labor epidural analgesia: a dose finding study, *Anesth.Analg.* 88 [6], Seite 1340-1345.
- [4] Benhamou, D.; Thorin, D.; Brichant, J. F.; Dailland, P.; Milon, D. und Schneider, M. (1998): Intrathecal clonidine and fentanyl with hyperbaric bupivacaine improves analgesia during cesarean section, *Anesth.Analg.* 87 [3], Seite 609-613.
- [5] Bonnet, F.; Boico, O.; Rostaing, S.; Saada, M.; Loriferne, J. F.; Touboul, C.; Abhay, K. und Ghignone, M. (1989): Postoperative analgesia with extradural clonidine, *Br.J.Anaesth.* 63 [4], Seite 465-469.
- [6] Bonnet, F.; Buisson, V. B.; Francois, Y.; Catoire, P. und Saada, M. (1990): Effects of oral and subarachnoid clonidine on spinal anesthesia with bupivacaine, *Reg Anesth.* 15 [4], Seite 211-214.
- [7] Bonnet, F.; Diallo, A.; Saada, M.; Belon, M.; Guilbaud, M. und Boico, O. (1989): Prevention of tourniquet pain by spinal isobaric bupivacaine with clonidine, *Br.J.Anaesth.* 63 [1], Seite 93-96.
- [8] Boselli, E.; Debon, R.; Duflo, F.; Bryssine, B.; Allaouchiche, B. und Chassard, D. (2003): Ropivacaine 0.15% plus sufentanil 0.5 microg/mL and ropivacaine 0.10% plus sufentanil 0.5 microg/mL are equivalent for patient-controlled epidural analgesia during labor, *Anesth.Analg.* 96 [4], Seite 1173-7, table.
- [9] Breen, T. W.; Campbell, D. C.; Kronenberg, J. E.; Nunn, R. T. und Fick, G. H. (2000): The Clinically Relevant Potencies of Ropivacaine and Bupivacaine: A PCEA Study, *ASA Annual Meeting Abstracts*, Seite A-1101.
- [10] Bremerich, D. H.; Waibel, H. J.; Mierdl, S.; Meininger, D.; Byhahn, C.; Zwissler, B. C. und Ackermann, H. H. (2005): Comparison of continuous background infusion plus demand dose and demand-only parturient-controlled epidural analgesia (PCEA) using ropivacaine combined with sufentanil for labor and delivery, *Int.J.Obstet.Anesth.* 14 [2], Seite 114-120.
- [11] Brockway, M. S.; Bannister, J.; McClure, J. H.; McKeown, D. und Wildsmith, J. A. (1991): Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine, *Br.J.Anaesth.* 66 [1], Seite 31-37.
- [12] Brunner, E. und Langer, F (1999): Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten.
- [13] Campbell, D. C.; Camann, W. R. und Datta, S. (1995): The addition of bupivacaine to intrathecal sufentanil for labor analgesia, *Anesth.Analg.* 81 [2], Seite 305-309.
- [14] Capogna, G.; Alahuhtat, S.; Celleno, D.; De Vlieger, H.; Moreira, J.; Morgan, B.; Moore, C.; Pasqualetti, P.; Soetenst, M.; Van Zundertl, A. und Vertommen, J. D. (1996): Maternal expectations and experiences of labour pain and analgesia: a multicentre study of nulliparous women, *Int.J.Obstet.Anesth.* 5 [4], Seite 229-235.

- [15] Capogna, G. und Camorcia, M. (2004): Epidural analgesia for childbirth: effects of newer techniques on neonatal outcome, *Paediatr. Drugs* 6 [6], Seite 375-386.
- [16] Capogna, G.; Celleno, D.; Fusco, P.; Lyons, G. und Columb, M. (1999): Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour, *Br.J.Anaesth.* 82 [3], Seite 371-373.
- [17] Carabine, U. A.; Milligan, K. R. und Moore, J. (1992): Extradural clonidine and bupivacaine for postoperative analgesia, *Br.J.Anaesth.* 68 [2], Seite 132-135.
- [18] Carrie, L. E.; O'Sullivan, G. M. und Seegobin, R. (1981): Epidural fentanyl in labour, *Anaesthesia* 36 [10], Seite 965-969.
- [19] Chapman, C. R. (1992): Psychological aspects of postoperative pain control, *Acta Anaesthesiol. Belg.* 43 [1], Seite 41-52.
- [20] Chassard, D.; Mathon, L.; Dailler, F.; Golfier, F.; Tournadre, J. P. und Bouletreau, P. (1996): Extradural clonidine combined with sufentanil and 0.0625% bupivacaine for analgesia in labour, *Br.J.Anaesth.* 77 [4], Seite 458-462.
- [21] Chiari, A.; Lorber, C.; Eisenach, J. C.; Wildling, E.; Krenn, C.; Zavrsky, A.; Kainz, C.; Germann, P. und Klimscha, W. (1999): Analgesic and hemodynamic effects of intrathecal clonidine as the sole analgesic agent during first stage of labor: a dose-response study, *Anesthesiology* 91 [2], Seite 388-396.
- [22] Cigarini, I.; Kaba, A.; Bonnet, F.; Brohon, E.; Dutz, F.; Damas, F. und Hans, P. (1995): Epidural clonidine combined with bupivacaine for analgesia in labor. Effects on mother and neonate, *Reg Anesth.* 20 [2], Seite 113-120.
- [23] Clement, H. J.; Caruso, L.; Lopez, F.; Broisin, F.; Blanc-Jouvan, M.; Derre-Brunet, E.; Thomasson, A.; Leboucher, G. und Viale, J. P. (2002): Epidural analgesia with 0.15% ropivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml⁻¹ versus 0.10% bupivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml⁻¹: a double-blind comparison during labour, *Br.J.Anaesth.* 88 [6], Seite 809-813.
- [24] Cohen, S. E.; Cherry, C. M.; Holbrook, R. H., Jr.; el Sayed, Y. Y.; Gibson, R. N. und Jaffe, R. A. (1993): Intrathecal sufentanil for labor analgesia--sensory changes, side effects, and fetal heart rate changes, *Anesth. Analg.* 77 [6], Seite 1155-1160.
- [25] Curry, P. D.; Pacsoo, C. und Heap, D. G. (1994): Patient-controlled epidural analgesia in obstetric anaesthetic practice, *Pain* 57 [1], Seite 125-127.
- [26] D'Angelo, R. (2003): New techniques for labor analgesia: PCEA and CSE, *Clin. Obstet. Gynecol.* 46 [3], Seite 623-632.
- [27] D'Angelo, R.; Evans, E.; Dean, L. A.; Gaver, R. und Eisenach, J. C. (1999): Spinal clonidine prolongs labor analgesia from spinal sufentanil and bupivacaine, *Anesth. Analg.* 88 [3], Seite 573-576.
- [28] DeBalli, P. und Breen, T. W. (2003): Intrathecal opioids for combined spinal-epidural analgesia during labour, *CNS. Drugs* 17 [12], Seite 889-904.
- [29] Debon, R.; Allaouchiche, B.; Duflo, F.; Boselli, E. und Chassard, D. (2001): The analgesic effect of sufentanil combined with ropivacaine 0.2% for labor analgesia: a comparison of three sufentanil doses, *Anesth. Analg.* 92 [1], Seite 180-183.
- [30] Dresner, M.; Freeman, J.; Calow, C.; Quinn, A. und Bamber, J. (2000): Ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.1% with fentanyl: a double blind comparison for analgesia during labour, *Br.J.Anaesth.* 85 [6], Seite 826-829.
- [31] Dunn, S. M.; Connelly, N. R.; Steinberg, R. B.; Lewis, T. J.; Bazzell, C. M.; Klatt, J. L. und Parker, R. K. (1998): Intrathecal sufentanil versus epidural lidocaine with epinephrine and sufentanil for early labor analgesia, *Anesth. Analg.* 87 [2], Seite 331-

335.

- [32] Eddleston, J. M.; Holland, J. J.; Griffin, R. P.; Corbett, A.; Horsman, E. L. und Reynolds, F. (1996): A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour, *Br.J.Anaesth.* 76 [1], Seite 66-71.
- [33] Eisenach, J.; Detweiler, D. und Hood, D. (1993): Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine, *Anesthesiology* 78 [2], Seite 277-287.
- [34] Eisenach, J. C.; De Kock, M. und Klimscha, W. (1996): alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995), *Anesthesiology* 85 [3], Seite 655-674.
- [35] Eriksson, S. L.; Frykholm, P.; Stenlund, P. M. und Olofsson, C. (2000): A comparison of three doses of sufentanil in combination with bupivacaine-adrenaline in continuous epidural analgesia during labour, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 44 [8], Seite 919-923.
- [36] Evron, S.; Glezerman, M.; Sadan, O.; Boaz, M. und Ezri, T. (2004): Patient-controlled epidural analgesia for labor pain: effect on labor, delivery and neonatal outcome of 0.125% bupivacaine vs 0.2% ropivacaine, *Int.J.Obstet.Anesth.* 13 [1], Seite 5-10.
- [37] Fernandez-Guisasola, J.; Serrano, M. L.; Cobo, B.; Munoz, L.; Plaza, A.; Trigo, C. und Del Valle, S. G. (2001): A comparison of 0.0625% bupivacaine with fentanyl and 0.1% ropivacaine with fentanyl for continuous epidural labor analgesia, *Anesth.Analg.* 92 [5], Seite 1261-1265.
- [38] Finegold, H.; Mandell, G. und Ramanathan, S. (2000): Comparison of ropivacaine 0.1%-fentanyl and bupivacaine 0.125%-- fentanyl infusions for epidural labour analgesia, *Can.J.Anaesth.* 47 [8], Seite 740-745.
- [39] Fischer, C.; Blanie, P.; Jaouen, E.; Vayssiere, C.; Kaloul, I. und Coltat, J. C. (2000): Ropivacaine, 0.1%, plus sufentanil, 0.5 microg/ml, versus bupivacaine, 0.1%, plus sufentanil, 0.5 microg/ml, using patient-controlled epidural analgesia for labor: a double-blind comparison, *Anesthesiology* 92 [6], Seite 1588-1593.
- [40] Fontenot, R. J.; Price, R. L.; Henry, A.; Reisner, L. S. und Weinger, M. B. (1993): Double-blind evaluation of patient-controlled epidural analgesia during labor, *Int.J.Obstet.Anesth.* 2 [2], Seite 73-77.
- [41] Gaiser, R. R.; Cheek, T. G. und Gutsche, B. B. (1998): Comparison of three different doses of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia, *J.Clin.Anesth.* 10 [6], Seite 488-493.
- [42] Gaiser, R. R.; Venkateswaren, P.; Cheek, T. G.; Persiley, E.; Buxbaum, J.; Hedge, J.; Joyce, T. H. und Gutsche, B. B. (1997): Comparison of 0.25% ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia for labor and vaginal delivery, *J.Clin.Anesth.* 9 [7], Seite 564-568.
- [43] Gambling, D. R.; McMorland, G. H.; Yu, P. und Laszlo, C. (1990): Comparison of patient-controlled epidural analgesia and conventional intermittent "top-up" injections during labor, *Anesth.Analg.* 70 [3], Seite 256-261.
- [44] Gambling, D. R.; Yu, P.; Cole, C.; McMorland, G. H. und Palmer, L. (1988): A comparative study of patient controlled epidural analgesia (PCEA) and continuous infusion epidural analgesia (CIEA) during labour, *Can.J.Anaesth.* 35 [3 (Pt 1)], Seite 249-254.
- [45] Gautier, P.; De Kock, M.; Van Steenberge, A.; Miclot, D.; Fanard, L. und Hody, J. L. (1999): A double-blind comparison of 0.125% ropivacaine with sufentanil and 0.125%

bupivacaine with sufentanil for epidural labor analgesia, *Anesthesiology* 90 [3], Seite 772-778.

[46] Gautier, P. E.; Debry, F.; Fanard, L.; Van Steenberge, A. und Hody, J. L. (1997): Ambulatory combined spinal-epidural analgesia for labor. Influence of epinephrine on bupivacaine-sufentanil combination, *Reg Anesth.* 22 [2], Seite 143-149.

[47] Goecke, T.; Münster, T.; Weiss, D.; Kalisch, A.; Beckmann, M. W. und Hering, W. (2006): Regionalanästhesie in der Geburtshilfe-effektiv und sicher. Prospektive Befragung an einem Perinatalzentrum., *Geburtsh Frauenheilk* 67.

[48] Gogarten, W. und Van Aken, H. (2000): A century of regional analgesia in obstetrics, *Anesth.Analg.* 91 [4], Seite 773-775.

[49] Gomar, C. und Fernandez, C. (2000): Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics, *Eur.J.Anaesthesiol.* 17 [9], Seite 542-558.

[50] Gordh, T., Jr. (1988): Epidural clonidine for treatment of postoperative pain after thoracotomy. A double-blind placebo-controlled study, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 32 [8], Seite 702-709.

[51] Graf, B. M. (2001): The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine, *Curr.Top.Med.Chem.* 1 [3], Seite 207-214.

[52] Greenhalgh, C. A. (1996): Respiratory arrest in a parturient following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine, *Anaesthesia* 51 [2], Seite 173-175.

[53] Griffin, R. P. und Reynolds, F. (1995): Extradural anaesthesia for caesarean section: a double-blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine, *Br.J.Anaesth.* 74 [5], Seite 512-516.

[54] Halpern, S. H.; Leighton, B. L.; Ohlsson, A.; Barrett, J. F. und Rice, A. (1998): Effect of epidural vs parenteral opioid analgesia on the progress of labor: a meta-analysis, *JAMA* 280 [24], Seite 2105-2110.

[55] Halpern, S. H.; Muir, H.; Breen, T. W.; Campbell, D. C.; Barrett, J.; Liston, R. und Blanchard, J. W. (2004): A multicenter randomized controlled trial comparing patient-controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor, *Anesth.Analg.* 99 [5], Seite 1532-1538.

[56] Hamilton, C. L. und Cohen, S. E. (1995): High sensory block after intrathecal sufentanil for labor analgesia, *Anesthesiology* 83 [5], Seite 1118-1121.

[57] Hays, R. L. und Palmer, C. M. (1994): Respiratory depression after intrathecal sufentanil during labor, *Anesthesiology* 81 [2], Seite 511-512.

[58] Henderson-Smart, D. J.; Horvath, J. S.; Phippard, A.; Korda, A.; Child, A.; Duggin, G. G.; Hall, B. M.; Storey, B. und Tiller, D. J. (1984): Effect of antihypertensive drugs on neonatal blood pressure, *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 11 [4], Seite 351-354.

[59] Herman, N. L.; Calicott, R.; Van Decar, T. K.; Conlin, G. und Tilton, J. (1997): Determination of the dose-response relationship for intrathecal sufentanil in laboring patients, *Anesth.Analg.* 84 [6], Seite 1256-1261.

[60] Hofmann-Kiefer, K.; Saran, K.; Brederode, A.; Bernasconi, H.; Zwissler, B. und Schwender, D. (2002): Ropivacaine 2 mg/mL vs. bupivacaine 1.25 mg/mL with sufentanil using patient-controlled epidural analgesia in labour, *Acta Anaesthesiol.Scand.* 46 [3], Seite 316-321.

[61] Hofmeyr, G.; Cyna, A. und Middleton, P. (2004): Prophylactic intravenous preloading for regional analgesia in labour, *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [4], Seite CD000175.

[62] Honet, J. E.; Arkoosh, V. A.; Norris, M. C.; Huffnagle, H. J.; Silverman, N. S. und

- Leighton, B. L. (1992): Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine, and sufentanil for labor analgesia, *Anesth.Analg.* 75 [5], Seite 734-739.
- [63] Horvath, J. S.; Phippard, A.; Korda, A.; Henderson-Smart, D. J.; Child, A. und Tiller, D. J. (1985): Clonidine hydrochloride--a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy, *Obstet.Gynecol.* 66 [5], Seite 634-638.
- [64] Hughes, D.; Simmons, S. W.; Brown, J. und Cyna, A. M. (2003): Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour, *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [4], Seite CD003401.
- [65] Huskisson, E. C. (1974): Measurement of pain, *Lancet* 2 [7889], Seite 1127-1131.
- [66] International Federation of Gynaecology & Obstetrics (1987): Guidelines for the use of fetal monitoring, *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 25, Seite 159-167.
- [67] Kannan, S.; Jamison, R. N. und Datta, S. (2001): Maternal satisfaction and pain control in women electing natural childbirth, *Reg Anesth.Pain Med.* 26 [5], Seite 468-472.
- [68] Katsiris, S.; Williams, S.; Leighton, B. L. und Halpern, S. (1998): Respiratory arrest following intrathecal injection of sufentanil and bupivacaine in a parturient, *Can.J.Anaesth.* 45 [9], Seite 880-883.
- [69] Kayacan, N.; Arici, G.; Karsli, B.; Bigat, Z. und Akar, M. (2004): Patient-controlled epidural analgesia in labour: the addition of fentanyl or clonidine to bupivacaine, *Agri.* 16 [3], Seite 59-66.
- [70] Kerkkamp, H. E.; Gielen, M. J. und Edstrom, H. H. (1990): Comparison of 0.75% ropivacaine with epinephrine and 0.75% bupivacaine with epinephrine in lumbar epidural anesthesia, *Reg Anesth.* 15 [4], Seite 204-207.
- [71] Kizilarlan, S.; Kuvaki, B.; Onat, U. und Sagiroglu, E. (2000): Epidural fentanyl-bupivacaine compared with clonidine-bupivacaine for analgesia in labour, *Eur.J.Anaesthesiol.* 17 [11], Seite 692-697.
- [72] Knudsen, K.; Beckman, Suurkula M.; Blomberg, S.; Sjoval, J. und Edvardsson, N. (1997): Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers, *Br.J.Anaesth.* 78 [5], Seite 507-514.
- [73] Kuczkowski, K. M. (2004): Ambulation with combined spinal-epidural labor analgesia: the technique, *Acta Anaesthesiol.Belg.* 55 [1], Seite 29-34.
- [74] Lacassie, H. J.; Habib, A. S.; Lacassie, H. P. und Columb, M. O. (2007): Motor blocking minimum local anesthetic concentrations of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in labor, *Reg Anesth.Pain Med.* 32 [4], Seite 323-329.
- [75] Landau, R. (2002): Combined spinal-epidural analgesia for labor: breakthrough or unjustified invasion?, *Semin.Perinatol.* 26 [2], Seite 109-121.
- [76] Landau, R.; Schiffer, E.; Morales, M.; Savoldelli, G. und Kern, C. (2002): The dose-sparing effect of clonidine added to ropivacaine for labor epidural analgesia, *Anesth.Analg.* 95 [3], Seite 728-34, table.
- [77] Larsen, R. (1990): Periduralanästhesie, Larsen, R., *Anästhesie*, Seite 365-395, Urban und Schwarzenberg.
- [78] Lee, B. B.; Ngan Kee, W. D.; Wong, E. L. und Liu, J. Y. (2001): Dose-response study of epidural ropivacaine for labor analgesia, *Anesthesiology* 94 [5], Seite 767-772.
- [79] Lee, J. J. und Rubin, A. P. (1994): Comparison of a bupivacaine-clonidine mixture with plain bupivacaine for caudal analgesia in children, *Br.J.Anaesth.* 72 [3], Seite 258-262.

- [80] Levin, A.; Datta, S. und Camann, W. R. (1998): Intrathecal ropivacaine for labor analgesia: a comparison with bupivacaine, *Anesth.Analg.* 87 [3], Seite 624-627.
- [81] Lim, Y.; Ocampo, C. E. und Sia, A. T. (2004): A comparison of duration of analgesia of intrathecal 2.5 mg of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in combined spinal epidural analgesia for patients in labor, *Anesth.Analg.* 98 [1], Seite 235-9, table.
- [82] Lo, W. K.; Chong, J. L. und Chen, L. H. (1999): Combined spinal epidural for labour analgesia--duration, efficacy and side effects of adding sufentanil or fentanyl to bupivacaine intrathecally vs plain bupivacaine, *Singapore Med.J.* 40 [10], Seite 639-643.
- [83] Lysak, S. Z.; Eisenach, J. C. und Dobson, C. E. (1990): Patient-controlled epidural analgesia during labor: a comparison of three solutions with a continuous infusion control, *Anesthesiology* 72 [1], Seite 44-49.
- [84] Mardirosoff, C. und Dumont, L. (1999): Two doses of intrathecal sufentanil (2.5 and 5 microg) combined with bupivacaine and epinephrine for labor analgesia, *Anesth.Analg.* 89 [5], Seite 1263-1266.
- [85] Markham, A. und Faulds, D. (1996): Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia, *Drugs* 52 [3], Seite 429-449.
- [86] Mather, L. E. und Chang, D. H. (2001): Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice?, *Drugs* 61 [3], Seite 333-342.
- [87] McClellan, K. J. und Faulds, D. (2000): Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia, *Drugs* 60 [5], Seite 1065-1093.
- [88] McClure, J. H. (1996): Ropivacaine, *Br.J.Anaesth.* 76 [2], Seite 300-307.
- [89] McCrae, A. F.; Jozwiak, H. und McClure, J. H. (1995): Comparison of ropivacaine and bupivacaine in extradural analgesia for the relief of pain in labour, *Br.J.Anaesth.* 74 [3], Seite 261-265.
- [90] Meister, G. C.; D'Angelo, R.; Owen, M.; Nelson, K. E. und Gaver, R. (2000): A comparison of epidural analgesia with 0.125% ropivacaine with fentanyl versus 0.125% bupivacaine with fentanyl during labor, *Anesth.Analg.* 90 [3], Seite 632-637.
- [91] Mendez, R.; Eisenach, J. C. und Kashtan, K. (1990): Epidural clonidine analgesia after cesarean section, *Anesthesiology* 73 [5], Seite 848-852.
- [92] Mercier, F. J.; Boulay, G.; Ben Ayed, M. und Benhamou, D. (1996): [Combined spinal and epidural analgesia for labor. Prolongation by addition of a minidose of clonidine to sufentanil. An initial study], *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 15 [3], Seite 263-265.
- [93] Mercier, F. J.; Dounas, M.; Bouaziz, H.; Des Mesnards-Smaja, V.; Foiret, C.; Vestermann, M. N.; Fischler, M. und Benhamou, D. (1998): The effect of adding a minidose of clonidine to intrathecal sufentanil for labor analgesia, *Anesthesiology* 89 [3], Seite 594-601.
- [94] Missant, C.; Teunkens, A.; Vandermeersch, E. und Van, de, V (2004): Intrathecal clonidine prolongs labour analgesia but worsens fetal outcome: a pilot study, *Can.J.Anaesth.* 51 [7], Seite 696-701.
- [95] Morgan, B. (1995): Combined spinal and epidural blockade for analgesia in labour, *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 59 Suppl, Seite S59-S60.
- [96] Morr, A. K.; Broscheit, J.; Blissing, S.; Bernar, T. und Dietl, J. (2007): [Influence of socio-economic status on the utilization of epidural analgesia during labor], *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 211 [1], Seite 23-26.
- [97] Moschini, V.; Marra, G. und Dabrowska, D. (2006): Complications of epidural and

- combined spinal-epidural analgesia in labour, *Minerva Anesthesiol.* 72 [1-2], Seite 47-58.
- [98] Muir, H. A.; Writer, D.; Douglas, J.; Weeks, S.; Gambling, D. und Macarthur, A. (1997): Double-blind comparison of epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25%, for the relief of childbirth pain, *Can.J.Anaesth.* 44 [6], Seite 599-604.
- [99] Nickells, J. S.; Vaughan, D. J.; Lillywhite, N. K.; Loughnan, B.; Hasan, M. und Robinson, P. N. (2000): Speed of onset of regional analgesia in labour: a comparison of the epidural and spinal routes, *Anaesthesia* 55 [1], Seite 17-20.
- [100] Nishikawa, T. und Dohi, S. (1990): Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia, *Anesthesiology* 73 [5], Seite 853-859.
- [101] Norris, M. C.; Fogel, S. T. und Holtmann, B. (1998): Intrathecal sufentanil (5 vs. 10 microg) for labor analgesia: efficacy and side effects, *Reg Anesth.Pain Med.* 23 [3], Seite 252-257.
- [102] O'Meara, M. E. und Gin, T. (1993): Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125% bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour, *Br.J.Anaesth.* 71 [5], Seite 651-656.
- [103] Owen, H.; Mather, L. E. und Rowley, K. (1988): The development and clinical use of patient-controlled analgesia, *Anaesth.Intensive Care* 16 [4], Seite 437-447.
- [104] Owen, M. D.; D'Angelo, R.; Gerancher, J. C.; Thompson, J. M.; Foss, M. L.; Babb, J. D. und Eisenach, J. C. (1998): 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion, *Anesth.Analg.* 86 [3], Seite 527-531.
- [105] Owen, M. D.; Thomas, J. A.; Smith, T.; Harris, L. C. und D'Angelo, R. (2002): Ropivacaine 0.075% and bupivacaine 0.075% with fentanyl 2 microg/mL are equivalent for labor epidural analgesia, *Anesth.Analg.* 94 [1], Seite 179-83, table.
- [106] Paech, M. J.; Banks, S. L.; Gurrin, L. C.; Yeo, S. T. und Pavy, T. J. (2002): A randomized, double-blinded trial of subarachnoid bupivacaine and fentanyl, with or without clonidine, for combined spinal/epidural analgesia during labor, *Anesth.Analg.* 95 [5], Seite 1396-401, table.
- [107] Parker, R. K.; Connelly, N. R.; Lucas, T.; Serban, S.; Pristas, R.; Berman, E. und Gibson, C. (2007): Epidural clonidine added to a bupivacaine infusion increases analgesic duration in labor without adverse maternal or fetal effects, *J.Anesth.* 21 [2], Seite 142-147.
- [108] Phillips, G. (1988): Continuous infusion epidural analgesia in labor: the effect of adding sufentanil to 0.125% bupivacaine, *Anesth.Analg.* 67 [5], Seite 462-465.
- [109] Polley, L. S.; Columb, M. O.; Naughton, N. N.; Wagner, D. S. und van de Ven, C. J. (1999): Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic indexes, *Anesthesiology* 90 [4], Seite 944-950.
- [110] Reynolds, F.; Sharma, S. K. und Seed, P. T. (2002): Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia, *BJOG.* 109 [12], Seite 1344-1353.
- [111] Rossaint, R.; Werner, C. und Zwißler, B. (2004): *Die Anästhesiologie*, 1. Auflage, Springer Verlag, ISBN: 978-3-540-00077-8.
- [112] Russell, R. und Reynolds, F. (1996): Epidural infusion of low-dose bupivacaine and opioid in labour. Does reducing motor block increase the spontaneous delivery rate?, *Anaesthesia* 51 [3], Seite 266-273.
- [113] Sanchez-Conde, P.; Nicolas, J.; Rodriguez, J.; Garcia-Castano, M.; del Barrio, E.

- und Muriel, C. (2001): [Comparison of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia during labor], *Rev.Esp.Anesthesiol.Reanim.* 48 [5], Seite 199-203.
- [114] Santos, A. C.; Arthur, G. R.; Wlody, D.; De Armas, P.; Morishima, H. O. und Finster, M. (1995): Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes, *Anesthesiology* 82 [3], Seite 734-740.
- [115] Scott, D. B.; Lee, A.; Fagan, D.; Bowler, G. M.; Bloomfield, P. und Lundh, R. (1989): Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine, *Anesth.Analg.* 69 [5], Seite 563-569.
- [116] Sia, A. T. (2000): Optimal dose of intrathecal clonidine added to sufentanil plus bupivacaine for labour analgesia, *Can.J.Anaesth.* 47 [9], Seite 875-880.
- [117] Sia, A. T.; Chong, J. L.; Tay, D. H.; Lo, W. K.; Chen, L. H. und Chiu, J. W. (1998): Intrathecal sufentanil as the sole agent in combined spinal-epidural analgesia for the ambulatory parturient, *Can.J.Anaesth.* 45 [7], Seite 620-625.
- [118] Smith, T.; Thomas, J. A.; Owen, M. D.; Harris, L. C. und D'Angelo, R. (2000): 0.075% Epidural Ropivacaine and Bupivacaine Produce Indistinguishable Labor Analgesia, *ASA Annual Meeting Abstracts*, Seite A-1066.
- [119] Soni, A. K.; Miller, C. G.; Pratt, S. D.; Hess, P. E.; Oriol, N. E. und Sarna, M. C. (2001): Low dose intrathecal ropivacaine with or without sufentanil provides effective analgesia and does not impair motor strength during labour: a pilot study, *Can.J.Anaesth.* 48 [7], Seite 677-680.
- [120] Stacey, R. G.; Watt, S.; Kadim, M. Y. und Morgan, B. M. (1993): Single space combined spinal-extradural technique for analgesia in labour, *Br.J.Anaesth.* 71 [4], Seite 499-502.
- [121] Steinberg, R. B.; Dunn, S. M.; Dixon, D. E.; Rehm, K. L.; Pastides, H. und Hu, X. (1992): Comparison of sufentanil, bupivacaine, and their combination for epidural analgesia in obstetrics, *Reg Anesth.* 17 [3], Seite 131-138.
- [122] Stienstra, R. (2000): Patient-controlled epidural analgesia or continuous infusion: advantages and disadvantages of different modes of delivering epidural analgesia for labour., *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 13 [3], Seite 253-256.
- [123] Stienstra, R. (2001): Clinical application of ropivacaine in obstetrics, *Curr.Top.Med.Chem.* 1 [3], Seite 215-218.
- [124] Stienstra, R.; Jonker, T. A.; Bourdrez, P.; Kuijpers, J. C.; van Kleef, J. W. und Lundberg, U. (1995): Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: a double-blind comparison, *Anesth.Analg.* 80 [2], Seite 285-289.
- [125] Tamsen, A. und Gordh, T. (1984): Epidural clonidine produces analgesia, *Lancet* 2 [8396], Seite 231-232.
- [126] Thorburn, J. und Moir, D. D. (1984): Bupivacaine toxicity in association with extradural analgesia for caesarean section, *Br.J.Anaesth.* 56 [5], Seite 551-553.
- [127] Tremlett, M. R.; Kelly, P. J.; Parkins, J.; Hughes, D. und Redfern, N. (1999): Low-dose clonidine infusion during labour, *Br.J.Anaesth.* 83 [2], Seite 257-261.
- [128] Tuimala, R.; Punnonen, R. und Kauppila, E. (1985): Clonidine in the treatment of hypertension during pregnancy, *Ann.Chir Gynaecol.Suppl* 197, Seite 47-50.
- [129] Van, de, V; Mignolet, K.; Vandermeersch, E. und Van Assche, A. (1999): Prospective, randomized comparison of epidural and combined spinal epidural analgesia during labor, *Acta Anaesthesiol.Belg.* 50 [3], Seite 129-136.
- [130] van, der, V; Halpern, S. und Joseph, G. (2002): Patient-controlled epidural

analgesia versus continuous infusion for labour analgesia: a meta-analysis, *Br.J.Anaesth.* 89 [3], Seite 459-465.

[131] Vercauteren, M.; Bettens, K.; Van Springel, G.; Schols, G. und Van Zundert, J. (1997): Intrathecal labor analgesia: can we use the same mixture as is used epidurally?, *Int.J.Obstet.Anesth.* 6 [4], Seite 242-246.

[132] Vercauteren, M.; Lauwers, E.; Meert, T.; De Hert, S. und Adriaensen, H. (1990): Comparison of epidural sufentanil plus clonidine with sufentanil alone for postoperative pain relief, *Anaesthesia* 45 [7], Seite 531-534.

[133] Vertommen, J. D.; Vandermeulen, E.; Van Aken, H.; Vaes, L.; Soetens, M.; Van Steenberge, A.; Mourisse, P.; Willaert, J.; Noorduin, H.; Devlieger, H. und . (1991): The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries, *Anesthesiology* 74 [5], Seite 809-814.

[134] Viscomi, C. und Eisenach, J. C. (1991): Patient-controlled epidural analgesia during labor, *Obstet.Gynecol.* 77 [3], Seite 348-351.

[135] Viscomi, C. M.; Rathmell, J. P. und Pace, N. L. (1997): Duration of intrathecal labor analgesia: early versus advanced labor, *Anesth.Analg.* 84 [5], Seite 1108-1112.

[136] Wang, R. D.; Dangler, L. A. und Greengrass, R. A. (2001): Update on ropivacaine, *Expert.Opin.Pharmacother.* 2 [12], Seite 2051-2063.

[137] Writer, W. D.; James, F. M., III und Wheeler, A. S. (1981): Double-blind comparison of morphine and bupivacaine for continuous epidural analgesia in labor, *Anesthesiology* 54 [3], Seite 215-219.

[138] Writer, W. D.; Stienstra, R.; Eddleston, J. M.; Gatt, S. P.; Griffin, R.; Gutsche, B. B.; Joyce, T. H.; Hedlund, C.; Heeroma, K. und Selander, D. (1998): Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis, *Br.J.Anaesth.* 81 [5], Seite 713-717.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. C. Spies für die Überlassung des Themas sowie für die fachliche und intensive Unterstützung zur Fertigstellung der Promotion.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. M. Schenk für die engagierte Betreuung und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Frau Dr. B. Wegner danke ich für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Für die Befundung der Kardiotokogramme sowie für die wertvollen Ratschläge aus geburtshilflicher Sicht danke ich Frau Dr. med. A. Machlitt.

Weiterhin bin ich den anästhesiologischen und geburtshilflichen Kollegen sowie den Hebammen der Medizinischen Fakultät der Charité Campus Charité Mitte, die durch ihre Unterstützung die Durchführung der Arbeit ermöglichten, zu Dank verpflichtet.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Durch deren moralische und motivierende Unterstützung sowie kritische Korrektur des Manuskriptes wurde die Fertigstellung der Arbeit erst ermöglicht.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jana Böldt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Ein prospektiv randomisierter doppelblinder Vergleich zwischen Ropivacain 0,05 % mit Clonidin und Sufentanil vs. Ropivacain 0,1 % und Sufentanil bei der geburtshilflichen CSE“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Jana Böldt