

Ondansetron zur Prävention der Hypotonie bei Spinalanästhesie im Rahmen einer Sectio caesarea

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Cornelia Margarete Lore Heik-Guth

aus Hamburg

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Klaschik
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.01.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Mark Coburn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.	Einleitung	7
1.1.	Narkoseverfahren zur Sectio caesarea.....	7
1.2.	Physiologische Veränderungen der Schwangerschaft.....	11
1.3.	Pathophysiologie der Hypotonie und Bradykardie während der Spinalanästhesie	14
1.4.	Bezold-Jarisch-Reflex.....	16
1.5.	Auswirkungen der Hypotonie und Bradykardie auf Kind und Mutter	17
1.6.	Prophylaxe und Therapie der Hypotonie	18
1.7.	5-HT ₃ -Antagonisten	22
1.8.	Zielsetzung.....	23
2.	Material und Methoden	25
2.1.	Allgemeines.....	25
2.2.	Patientenkollektiv	25
2.3.	Ausschlusskriterien.....	25
2.4.	Datenerhebung und Intervention.....	26
2.5.	Statistische Analyse.....	30
3.	Ergebnisse	31
3.1.	Analyse der Gesamtkohorte.....	31
3.2.	Analyse des Blutdrucks	33
3.2.1.	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	33
3.2.2.	Systolischer Blutdruck.....	36
3.2.3.	Diastolischer Blutdruck.....	38
3.2.4.	Herzfrequenz	41
3.2.5.	Vasopressor.....	43
3.2.6.	Kindliches Outcome	45
3.3.	Subgruppenanalyse BMI 30	46
3.3.1.	Mittlerer arterieller Blutdruck.....	48
3.3.2.	Systolischer Blutdruck.....	51

3.3.3.	Diastolischer Blutdruck.....	54
3.3.4.	Herzfrequenz	57
3.3.5.	Vasopressor.....	59
3.3.6.	Kindliches Outcome	61
3.4.	Subgruppenanalyse ODS-Applikation nach Zeit	63
3.4.1.	Mittlerer arterieller Blutdruck	65
3.4.2.	Systolischer Blutdruck.....	67
3.4.3.	Diastolischer Blutdruck.....	69
3.4.4.	Herzfrequenz	71
3.4.5.	Vasopressor.....	73
3.4.6.	Kindliches Outcome	74
4.	Diskussion.....	76
4.1.	Auswahl des 5-HT ₃ -Antagonisten	79
4.2.	Dosis des 5-HT ₃ -Antagonisten	80
4.3.	Klinische Nebenwirkungen durch Ondansetrongabe	80
4.4.	Standard Operating Procedures (SOP)	82
4.5.	Vasopressorgebrauch	83
4.6.	Definition von Hypotonie und Bradykardie.....	84
4.7.	Gruppengröße.....	87
4.8.	Andere mögliche Faktoren als Ursachen für Hypotension.....	87
4.9.	Auswertung der Subgruppe BMI unter bzw. über 30 kg/m ²	88
4.10.	Auswertung des Applikationszeitpunkts von Ondansetron	90
4.11.	Limitationen und Ausblick.....	91
5.	Zusammenfassung.....	93
6.	Abbildungsverzeichnis	95
7.	Tabellenverzeichnis	98
8.	Literaturverzeichnis	101
9.	Danksagung	112

Abkürzungsverzeichnis

AA	Allgemeinanästhesie
ADH	Antidiuretisches Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
AZV	Atemzugvolumen
BE	Base Excess
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BJR	Bezold-Jarisch-Reflex
BMI	Body Mass Index
Bpm	beats per minute (dt.: Schläge pro Minute)
CSE	kombinierte Spinal epiduralanästhesie
DIA	diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
ERV	expiratorisches Reservevolumen
FRC	funktionelle Residualkapazität
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
5-HT	5-Hydroxytryptamin
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
ICM	Integrated Care Manager
ILC	inspiratorische Lungenkapazität
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
KI	Kontraindikationen
LWK	Lendenwirbelkörper

MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
ODS	Ondansetron
PDA	Periduralanästhesie
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
RSI	Rapid-sequence-Induction, dt.: Blitzeinleitung
RV	Reservevolumen
SC	Sectio caesarea
SOP	Standard Operating Procedure
SpA	Spinalanästhesie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SYS	systolischer Blutdruck
VC	Vitalkapazität
ZVD	Zentraler Venendruck

1. Einleitung

Die durch eine spinale Anästhesie bedingte intra- und postoperative Hypotonie stellt im Klinikalltag und vor allem in der Geburtshilfe eine weit verbreitete Komplikation dar. In dieser Arbeit wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse untersucht, ob bei Entbindungen per Kaiserschnitt durch eine prophylaktische Applikation des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron vor der Spinalanästhesie Blutdruckabfälle und Bradykardien reduziert werden können, wie z.B. von Heesen et al. (2015) vermutet.

1.1. Narkoseverfahren zur Sectio caesarea

In der Geburtshilfe wird eine elektive Kaiserschnittentbindung (Sectio caesarea) heutzutage meist in Spinalanästhesie durchgeführt, da diese im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie risikoärmer und mit weniger schweren Nebenwirkungen für Mutter und Kind behaftet ist. Die Vorteile ergeben sich vor allem aus einer reduzierten Gabe von Medikamenten, die die Plazentaschranke passieren - somit kommt es zu weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen - und der Tatsache, dass die Gebärende die Geburt ihres Kindes bei Bewusstsein erleben kann (Afolabi und Lesi, 2012). Zudem muss bei Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie bei der Sectio stets eine Blitzeinleitung (Rapid-sequence-Induction, RSI) durchgeführt werden, da Schwangere als nicht nüchtern zu betrachten sind. An der Universitätsklinik Bonn gilt eine Schwangere ab der 13. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bis 14 Tage postpartal als nicht nüchtern (Anästhesie SOP „Präoperative Evaluation und Dokumentation“). In der Schwangerschaft besteht aufgrund einer verlagerten Magenachse, einer Tonusreduktion des Magen- und Ösophagussphinkters und eines gesteigerten intragastralen und intraabdominellen Drucks ein erhöhtes Aspirationsrisiko (Raimann et al., 2015). Vor der endotrachealen Intubation sind dabei zur Einleitung verwendete Substanzen ein Hypnotikum (Propofol oder Thiopental) und ein Muskelrelaxans (Succinylcholin). Das Opioid wird in der Regel erst nach Abnabelung des Kindes verabreicht, da bei Passage der Plazentaschranke eine postpartale Atemdepression beim Neugeborenen auftreten kann. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie werden volatile Inhalationsanästhetika (Sevofluran, Isofluran, Desfluran) mit hohem Sauerstofffluss oder intravenös Propofol eingesetzt. In der Notfallsituation ist die Allgemeinanästhesie immer noch das schnellste

und etablierteste Verfahren (Wallenborn, 2017). Es wird bei der sogenannten Notsectio angewandt, wenn die Geburt des Kindes innerhalb von 10 bis maximal 20 Minuten nach Indikationsstellung gewährleistet sein muss. In diesen Fällen, oder auch beim Vorliegen etwaiger Kontraindikationen für eine Spinalanästhesie, wird immer eine Intubationsnarkose durchgeführt (Bremerich et al., 2020; Feige, 2013). Dabei ist stets auch das Risiko der Aspiration, des Bronchospasmus und der Awareness (engl. Wachheit) zu beachten und nicht zu unterschätzen. Besonders Letzteres tritt bei der Sectio caesarea häufiger auf als bei anderen chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie (Pandit et al., 2014; Sumikura et al., 2016; Wallenborn, 2017). Durch die Inhalationsanästhetika kann zusätzlich eine dosisabhängige Uterusrelaxation verursacht werden, die möglicherweise zu einer Uterusatonie und einer Hämorrhagie führen kann (Yoo et al., 2006).

Studien wie die von Solangi et al. (2012) und die Metanalyse von Kim et al. (2019) weisen bei Allgemeinanästhesien auf niedrigere Apgar-Werte und einen niedrigeren pH der Umbilikalarterie im Vergleich zur Spinalanästhesie hin und lassen demnach ein schlechteres kindliches Outcome nach Allgemeinanästhesie vermuten. Allerdings beschreiben Afolabi und Lesi (2012) in einer umfangreichen Cochrane-Analyse multipler Studien auch, dass die rückenmarksnahen Verfahren hinsichtlich der mütterlichen Mortalität und des neonatalen Outcomes, gemessen am Nabelschnur-pH und den Apgar-Scores, der Allgemeinanästhesie wahrscheinlich nicht überlegen seien. Laut aktueller praktischer Leitlinien in der geburtshilflichen Anästhesie (Bremerich et al., 2020; Apfelbaum et al., 2016) sollte derzeit bei den meisten Sectiones die Spinalanästhesie einer Allgemeinanästhesie vorgezogen werden.

Die Anlage der Spinalanästhesie bei geplanter Sectio caesarea erfolgt nach regelrechter Aufklärung und Untersuchung sowie dem Ausschluss von Kontraindikationen (Koagulopathie, erhöhter intrakranieller Druck oder Liquorabflussstörung, Hypovolämie, Infektionen im Anästhesieareal oder bestimmte anatomische Anomalien). Nach Anlage eines großlumigen venösen Zugangs und Etablierung des hämodynamischen Monitorings wird die Punktion in sitzender Position oder in Seitenlage durchgeführt (Nixon und Leffert, 2020). Um eine maximale Erweiterung des Raums zwischen den Dornfortsätzen zu gewährleisten, muss die Wirbelsäule maximal flektiert werden (sog. „Katzenbuckel“). Dazu werden die Knie in vornübergebeugter Haltung mit den Armen umschlungen oder

die Hände locker in den Schoß gelegt. Nach sorgfältiger Hautdesinfektion erfolgt die Punktion in Höhe LWK 2/3 oder LWK 3/4 der Wirbelsäule, als Landmarke dienen dabei die Cristae Iliacae des Beckens. Auf dieser Höhe ist im Wirbelkanal nur noch die Cauda equina, die die dorsalen und ventralen Spinalwurzeln zusammenfasst, vorhanden, sodass es zu keiner akzidentiellen Verletzung des Rückenmarks durch die Nadel kommen kann. Zunächst wird zur Lokalanästhesie der Punktionsstelle eine subkutane Quaddel durch Infiltration mit 1%-igem Lidocain gesetzt. Danach wird eine Hohlnadel („Introducer“) benutzt, in den darauffolgend eine atraumatische 24 - 27 Gauge Pencilpoint-Nadel eingeführt wird. Diese durchsticht zunächst das Ligamentum flavum und darauf den Epiduralraum bevor sie durch die Dura mater und Arachnoidea den Subarachnoidalraum erreicht. Die Nadel liegt korrekt, wenn nach Entfernen des Mandrins klarer Liquor austritt. Darauffolgend wird die Kombination eines Lokalanästhetikums und eines Opioids in den Subarachnoidalraum appliziert, welche eine Anästhesie der aus dem Rückenmark austretenden Spinalnerven bewirkt und für eine neuroaxiale Blockade sowohl des Sympathikus und Parasympathikus aber auch der motorischen und sensiblen Nerven unterhalb des Anästhesielevels sorgt (DeLeon und Wong, 2020). Für die Sectio caesarea wird dies bis zur Ausdehnung auf Th 4 präferiert. Die Höhe der Analgesie wird durch die Ausbreitung der applizierten Substanzen im Subarachnoidalraum bestimmt und lässt sich unter anderem durch die jeweilige Dichte des ausgewählten Lokalanästhetikums beeinflussen (Nixon und Leffert, 2019). Medikamente der Wahl sind hyperbares Bupivacain 0,5% und Sufentanil in „Low-Dose-Technik“ (Arzola und Wieczorek, 2011; Bremerich et al., 2020). Durch die synergistische Wirkung der beiden Substanzen wird die intraoperative Analgesie optimiert. Die motorische Blockade und potenzielle Nebenwirkungen können durch die niedrigere Dosis der genutzten Medikamente weiter reduziert werden. Ebenfalls gibt es Hinweise darauf, dass durch den intrathekalen Opioidzusatz das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen verringert werden kann (Bremerich et al., 2020). Die Barizität der Lokalanästhetika spielt eine relevante Rolle: sogenannte hyperbare Substanzen, die eine höhere Dichte besitzen als die Liquorflüssigkeit, wirken schneller und ziehen eine weiter ausgeprägte sensorische Blockade nach sich, die allerdings kürzer anhält als bei isobaren Substanzen (Chambers et al., 1981; Khaw et al., 2002). Hyperbare Lokalanästhetika sind Mittel der Wahl bei der Sectio caesarea, da durch die Lagerung der Patientin die Ausbreitung der Analgesie

beeinflusst werden kann. Zum Erreichen des für die OP notwendigen Anästhesieniveaus von Th 4 sollte sich die Patientin nach Applikation auf den Rücken legen, da das hyperbare Lokalanästhetikum sonst aufgrund seiner Dichte eher absinken und nur einen tieferen, z.B. perinealen / sakralen, Block verursachen würde. Isobare Lösungen werden meist für Prozeduren verwendet, bei denen ein Anästhesielevel von unter Th 10 ausreichend ist, wie z.B. Knie- oder Hüftoperationen (DeLeon und Wong, 2020). Hypobare Substanzen steigen im Liquor eher auf. Typisch ist deren seltener Einsatz z.B. für perianale Prozeduren in Bauchlage (Craß et al., 2016).

Im Universitätsklinikum Bonn wird die schwangere Patientin nach Entfernung der Nadel und sterilem Abkleben für die Operation in eine leichte Linksseitenlage positioniert, um dem aortokavalen Kompressionssyndrom vorzubeugen. Das Anästhesielevel wird mit Hilfe von Kältespray mehrmals getestet.

Die Spinalanästhesie ist aufgrund der höheren Sicherheit für Mutter und Kind das präferierte Verfahren. Daneben ist es der Mutter möglich, die Geburt ihres Kindes mitzuerleben und die Mutter-Kind-Beziehung durch das Anlegen des Neugeborenen an die Brust (Bonding) unmittelbar zu stärken (Ninke und Andergassen, 2015). Vorteile ergeben sich außerdem aus der minimierten intraoperativen systemischen Applikation von Medikamenten und der Vermeidung des Übertritts dieser in den Blutkreislauf des Fetus und natürlich auch aus der Vermeidung einer endotrachealen Intubation. Laut Guglielminotti et al. (2019) gibt es zudem Hinweise darauf, dass sich durch den Einsatz der Spinalanästhesie, im Gegensatz zu der Allgemeinanästhesie, das Risiko für perioperative venöse Thrombembolien reduzieren lässt.

Ebenfalls ist die Spinalanästhesie mit einem geringeren Blutverlust assoziiert (Afolabi und Lesi, 2012). Warum dies der Fall und inwiefern dies klinisch relevant ist, ist noch nicht vollständig geklärt. Es mag mit einer durch die volatilen Anästhetika ausgelösten Uterusatonie, der stärkeren Hypotonie bei neuroaxialer Blockade, einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Risikofaktoren, die die Auswahl des Verfahrens beeinflussen oder auch anderen Umständen zusammenhängen (Afolabi und Lesi, 2012; Heesen et al., 2013).

Andererseits ist auch die spinale Anästhesie nicht frei von jeglichem Risiko. Besonders bei einer Sectio caesarea ist das Risiko der Hypotonie erhöht: es beträgt in diesem Fall bis zu 70 - 80 Prozent (Mercier et al., 2013), im Gegensatz zu nicht-geburtshilfflichen

Eingriffen, bei denen nur circa 33 % (Liu und McDonald, 2001) der Patient*innen von einer postspinalen Hypotension betroffen sind. Auch aus diesem Grund wurde diese Risikokohorte für vorliegende Arbeit ausgewählt. Als Risikofaktor bei Sectiopatientinnen spielt z.B. die Höhe der sensorischen Blockade auf Th 4/5, die für die Operation notwendig ist, eine Rolle, ebenso wie die zunehmende aortokavale Kompression durch den graviden Uterus.

Zusätzlich stellt eine Bradykardie, in diesem Fall definiert als eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute (beats per minute, bpm), eine gefährliche Nebenwirkung der Spinalanästhesie dar. Diese tritt in ungefähr 13 Prozent der Fälle auf, wobei Patienten unter 50 Jahre, mit einer Ausgangsherzfrequenz von unter 60 bpm, mit einem ASA-Status von 1 (d.h. einem normalen, gesunden Patienten), einem Block kranial von Th6, einem verlängerten PR-Intervall im EKG und unter β – Blockertherapie besonders gefährdet sind (Carpenter et al., 1992). Seltener kann es auch zu respiratorischem und kardialem Arrest kommen. Letzteres kann mit dem Bezold-Jarisch-Reflex (BJR; siehe 1.5) zusammenhängen (Martinek, 2004), kommt aber vorwiegend bei Eintreten einer hohen Spinalanästhesie durch ein zu hohes Aufsteigen des Lokalanästhetikums vor. Eine solche oder ähnlich ernste Komplikation tritt laut D'Angelo et al. (2014) in ungefähr 1:3000 der Fälle auf.

Weitere seltenere Nebenwirkungen der rückenmarksnahen Anästhesietechnik umfassen beispielsweise Herzrhythmusstörungen und den Post-Punktions-Kopfschmerz.

Die im Rahmen einer Spinalanästhesie zur elektiven Sectio caesarea auftretende Hypotension und Bradykardie und die potentielle Prävention dieser durch die Blockade von 5-HT₃-Rezeptoren sollen den Schwerpunkt dieser Arbeit bilden.

1.2. Physiologische Veränderungen der Schwangerschaft

Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft stellen bei der Durchführung einer Anästhesie eine relevante Herausforderung dar. Vor allem durch die gesteigerte Freisetzung der Hormone Östrogen und Relaxin kommt es über eine endothelseitig gesteigerte Stickstoffmonoxid(NO)- Synthese zur Vasodilatation und zu einer Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstands. Die reduzierte kardiale Nachlast wird durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen kompensiert, um eine ausreichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der uteroplazentaren Einheit gewährleisten zu

können. Es entwickelt sich ein ventrikuläres Remodeling, sodass das Schlagvolumen um bis zu 40 Prozent angehoben wird. Außerdem steigt die arterielle Compliance und die Herzfrequenz erhöht sich um 10 bis 20 Schläge pro Minute im Vergleich zu Nicht-Schwangeren. Um den erhöhten Sauerstoffbedarf auszugleichen wird eine Steigerung des Atemminutenvolumens um bis zu 40 bis 50 Prozent bewirkt. Dieses resultiert hauptsächlich aus einer Vergrößerung des Atemzugvolumens, das vor allem durch die erhöhte Progesteronfreisetzung vermittelt wird. Im Laufe der Schwangerschaft kommt es durch das zunehmende Wachstum des Uterus dazu, dass das Zwerchfell etwa fünf Zentimeter kranialer zu liegen kommt als es sonst der Fall ist und dies resultiert in einer Reduktion des Residualvolumens. In Kombination mit dem verminderten expiratorischen Reservevolumen, das Folge des hohen Atemzugvolumens ist, senkt dies die funktionelle Residualkapazität der Schwangeren um 15 bis 20 Prozent. Die Sauerstoffreserven sind schneller aufgebraucht, was besonders bei der Einleitung einer Allgemeinanästhesie im Sinne einer verringerten Apnoetoleranz zu beachten ist. Zusätzlich zu dem verkürzten zeitlichen Rahmen kann die Intubation auch durch ein ausgeprägtes interstitielles Ödem erschwert sein, das durch die gesteigerte Durchblutung entstehen kann. Es kann zum schnelleren Anschwellen der Schleimhäute der oberen Atemwege, Verletzungen und Blutungen führen und die Sicht bei der Intubation erschweren. Des Weiteren ist die Aspirationsgefahr bei Schwangeren durch die Kompression des Uterus auf den Magen und den damit höheren abdominellen Druck und den vermehrten gastralen Reflux gesteigert. Andere Veränderungen betreffen den Wasserhaushalt der Mutter. Durch eine vermehrte, Vasopressin (Antidiuretisches Hormon, ADH) vermittelte Natrium- und Wasserretention kommt es zur Plasmavolumenexpansion und einer hypoosmolaren Hypervolämie. Bis zu acht Liter Flüssigkeit können dadurch zusätzlich im Körper eingelagert werden. Ab Mitte der Schwangerschaft wird eine Gegenregulation eingeleitet und die Plazenta beginnt vermehrt Vasopressinase zu produzieren um das ADH zu inaktivieren.

Für die Anlage einer Spinalanästhesie können Veränderungen des Gerinnungssystems von Bedeutung sein. Insbesondere im dritten Trimester der Schwangerschaft fällt die Thrombozytenkonzentration. Dies bezeichnet man als Gestationsthrombozytopenie, diese erweist sich aber als klinisch kaum relevant. Wichtig für die Regionalanästhesie ist hier vor allem die Gerinnungsanamnese und die Dynamik kurzfristiger Veränderungen

und nicht die absolute Anzahl der Thrombozyten. Außerdem werden während der Gestation vermehrt Gerinnungsfaktoren synthetisiert (v.a. I, II, VII, VIII und X), wobei die Konzentrationen der endogen produzierten Inhibitoren des Gerinnungssystems, wie Protein S und Antithrombin, abnehmen. Konsequenz ist eine eher gesteigerte Koagulation, die zum Beispiel vor einer peripartalen Koagulopathie oder zu starkem Blutverlust schützt (Kohlhepp et al., 2018). Ebenso relevant ist, dass sich bei Schwangeren die intrathekal applizierten Medikamente leichter verteilen und eine geringere Dosis von diesen benötigt wird. Dies ist Folge epiduraler Venenstauung und Veränderungen in der Permeabilität des Nervengewebes für die Lokalanästhetika, die durch die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft entstehen (Taylor et al., 2019). Zur Veranschaulichung einiger physiologischer Veränderungen während der Schwangerschaft siehe Abbildung 1 und Tabelle 1.

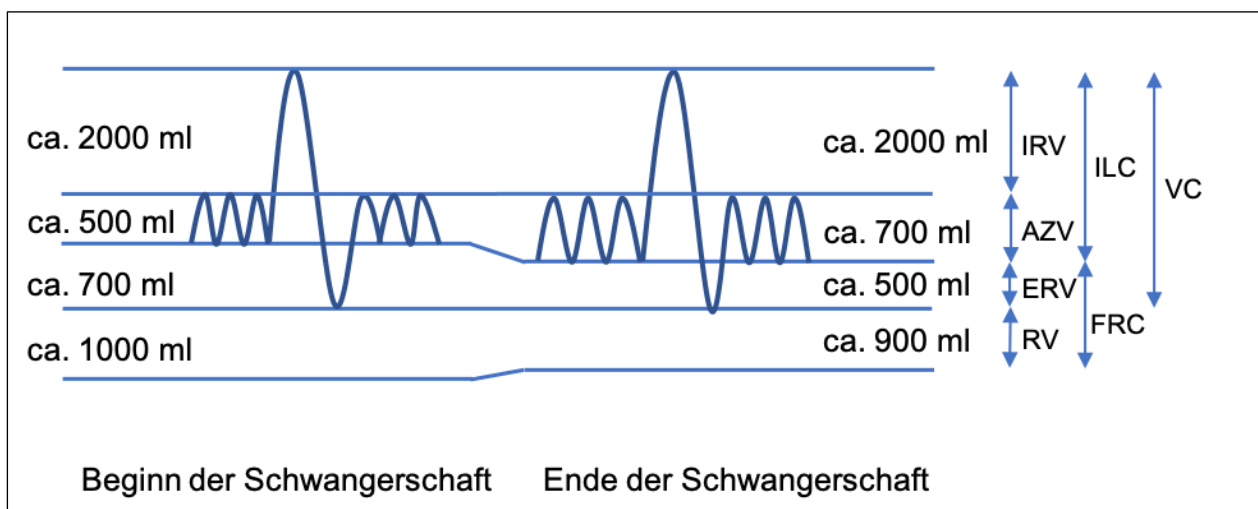


Abb. 1: Veränderungen der Lungenvolumina und -kapazitäten während der Schwangerschaft. AZV = Atemzugvolumen. ERV = expiratorisches Reservevolumen. FRC = funktionelle Residualkapazität. ILC = inspiratorische Lungenskapazität. IRV = inspiratorisches Reservevolumen. RV = Reservevolumen. VC = Vitalkapazität. Modifiziert nach Kohlhepp et al., 2018.

Tab. 1: Kardiovaskuläre Veränderungen während der Schwangerschaft, bei Adipositas und kombiniert

Parameter	Schwangerschaft	Adipositas	Kombiniert
Herzfrequenz	↑	↑↑	↑↑
Schlagvolumen	↑↑	↑	↑
HZV	↑↑	↑↑	↑↑↑
Blutvolumen	↑↑	↑	↑
MAD	↑	↑↑	↑↑
Systolische Funktion	↔	↔↓	↔↓
Diastolische Funktion	↔	↓	↓
Systemischer Gefäßwiderstand	↓↓	↑	↔↓
ZVD	↔	↑	↑↑
Pulmonale Hypertension	Fehlend	möglich	möglich
Präeklampsie	↔		↑↑

HZV = Herzzeitvolumen. MAD = mittlerer arterieller Druck. ZVD = Zentraler Venendruck. Modifiziert nach Saravanakumar et al. (2006).

1.3. Pathophysiologie der Hypotonie und Bradykardie während der Spinalanästhesie

Die Spinalanästhesie verhindert über die Applikation des Lokalanästhetikums einen Natriumeinstrom in die Zelle und damit eine Weiterleitung eines Aktionspotenzials. Die resultierende sympathische Blockade geht mit einer Überaktivierung des Parasympathikus einher und führt durch den Abfall des systemischen Widerstands zu systemischer Vasodilatation und Vorlastsenkung sowie zu reduzierter Herzaktion (Reiz, 1986). Es folgt typischerweise eine Hypotension und Bradykardie, häufig umgehend nach der spinalen Applikation des Lokalanästhetikums. Der verminderte venöse Rückstrom zum Herzen, der durch die Weitung der venösen Kapazitätsgefäße entsteht, wird durch die bei Schwangeren erhöhte aortokavale Kompression durch den Uterus verstärkt. Außerdem ursächlich für die häufig schwerwiegenderen Blutdruckabfälle der Kaiserschnittgebärenden ist das hierfür benötigte Anästhesieniveau auf Höhe Th 4 bis Th 5. Bei tieferen spinalen Blockaden kann eine Vasokonstriktion in der oberen Körperhälfte dem Blutdruckabfall entgegenwirken (Carpenter et al., 1992). Risikofaktoren sind außerdem ein erhöhtes kindliches Geburtsgewicht, Alter über 35 Jahre und präoperative

Hypertension (Maayan-Metzger A et al., 2010) sowie ein Body Mass Index (BMI) über 25 kg/m² (Nani und Torres, 2011). Es wird vermutet, dass durch erhöhten intraabdominellen Druck und epidurales Fett (Adipositas, Schwangerschaft) der Durasack komprimiert und die Liquormenge reduziert wird (Hogan et al., 1996). Laut Carpenter et al. haben Übergewichtige gegenüber der Kontrollgruppe ungefähr 10 ml Liquor weniger und verfügen damit über ein niedrigeres Liquorverteilungsvolumen, was mit einer verlängerten Wirkdauer der bei der Anästhesie in den Liquor injizierten Medikamente und einer veränderten Blockadehöhe korreliert (Carpenter et al., 1998). Die Studienlage ist diesbezüglich bislang uneinheitlich, u.a. Hocking und Wildsmith (2004) und Taylor et al. (2019) kommen zu dem Schluss, dass bei Patientinnen mit erhöhtem Körpergewicht keine Dosisänderung der Lokalanästhetika vorgenommen werden muss.

Die physiologischen Veränderungen, die mit zunehmender Fettleibigkeit einhergehen, sind z.B. eine Reduktion des expiratorischen Reservevolumens, der Vitalkapazität und der funktionellen Residualkapazität. Außerdem kommt es zu hämodynamischen Umstellungen wie einem zunehmenden Blutvolumen und erhöhtem kardialen Auswurf. Herzfrequenz, Schlagvolumen, mittlerer arterieller Blutdruck steigen ebenso (Rao und Rao, 2010; s. Tabelle 1). Laut der neuesten deutschen Leitlinie zur geburtshilflichen Anästhesie von Bremerich et al. (2020) korreliert die Höhe des BMI positiv mit der Wahrscheinlichkeit zur Durchführung einer Sectio caesarea. Fest steht, dass die Geburt bei adipösen Patientinnen mit erschwerter Anlage der Spinalanästhesie, längeren Prozeduren und mehr Komplikationen (u.a. Präeklampsie, Thrombembolien, peripartale Blutungen, Wundinfektionen) einhergeht. Morbidität und Mortalität sind erhöht, die respiratorische Reservekapazität ist noch weiter eingeschränkt. Das Risiko eines Verfahrenswechsels auf eine balancierte Allgemeinanästhesie steigt, weil die anfänglich gesetzte neuroaxiale Blockade nicht von ausreichender Wirkdauer sein kann (Taylor et al., 2019; Wallenborn, 2017). Patientinnen, bei denen eine solche Umstellung des Anästhesieverfahrens nötig war, wurden bei vorliegender Studie ausgeschlossen. Alle anderen Patienten mit einem BMI von über 30 kg/m² wurden jedoch in einer Subgruppenanalyse ausgewertet. Diese untersucht den Einfluss des Körpergewichtes u.a. im Hinblick auf Operationsdauer, Blutverlust, Vasopressorgebrauch und Blutdruck- bzw. Herzfrequenzverhalten. Eine Übersicht über die kardiovaskulären Veränderungen bei Adipositas und Schwangerschaft kann Tabelle 1 (Seite 14) entnommen werden.

Die spinalanästhesie-induzierte Bradykardie wird sowohl durch direkte als auch durch indirekte Mechanismen ausgelöst: Direkt über die Hemmung von sympathischen, die Herzaktion beschleunigenden Fasern und indirekt vermittelt über Druckrezeptoren im rechten Atrium und der Vena Cava (Bainbridge-Reflex), Mechanorezeptoren im linken Ventrikel (BJR) und eine durch Vorlastreduktion verringerte Dehnung der myokardialen Schrittmacherzellen (Craß et al., 2016; Pollard, 2002).

Es gibt in Studien zum Thema der spinalanästhesie-induzierten Hypotonie bei Sectio caesarea keine einheitlich festgelegten Grenzwerte zur Definition einer Hypotension. Diese wird sowohl mit absoluten Werten des systolischen Blutdrucks zwischen 80 und 100 mmHg als auch in prozentualem Anteil (0 bis 30 Prozent) zum Ausgangsblutdruck (sog. Baseline-Blutdruck) beschrieben (Klöhr et al., 2010). In vorliegender Arbeit wird eine Hypotonie als ein systolischer Blutdruck von mindestens 30 Prozent unter dem ursprünglichen Baseline-Blutdruck definiert. Zusätzlich wird der mittlere arterielle Blutdruck miteinbezogen, da durch diesen eine Beurteilung der Organperfusion besser möglich ist. Dabei wird ein MAD von 60 mmHg als Grenzwert zur Hypotonie festgelegt. Eine Bradykardie wird als eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute definiert (siehe Material & Methoden, Seite 29).

1.4. Bezold-Jarisch-Reflex

In den letzten Jahren wiesen Ergebnisse einiger Studien (u.a. Karacaer et al., 2018; Owczuk et al., 2008; Rashad und Farmawy, 2013; Trabelsi et al., 2015; Wang et al., 2014) darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten vor der Spinalanästhesie durch eine Hemmung des sogenannten Bezold-Jarisch-Reflexes (BJR) positiven Einfluss auf die hämodynamische Stabilität der Patientinnen nehmen könnte. Dieser Reflex stellt einen Teil der grundlegenden Pathophysiologie der spinalen Hypotension und Bradykardie dar (Campagna und Carter, 2003).

Der BJR sorgt, ausgelöst über Dehnung aktivierter Mechanorezeptoren, für eine reflektorische Bradykardie, Vasodilatation und arterielle Hypotonie, im Sinne einer Kardioprotektion. Vermittelt wird dieser Reflex u.a. über die Aktivierung von inhibitorisch wirksamen Rezeptoren im Ventrikelmyokard, deren Afferenz aus unmyelinisierten vagalen Typ-C-Fasern bestehen. Eine Deaktivierung andererseits soll zu erhöhtem Sympathikotonus mit gegenteiligen Effekten führen (Mark, 1983; Whalen et al., 2000).

Zuerst beschrieben wurde dieses Phänomen 1867 von v. Bezold und Hirt und wurde später durch Jarisch und Richter in den 1930er Jahren bestätigt (von Bezold und Hirt, 1867; Jarisch und Henze, 1937; Jarisch, 1940). Verantwortlich sind sensorische Rezeptoren der inferoposterioren Wand des linken Ventrikels. Diese haben einen inhibitorischen Effekt und werden sowohl durch Dehnung als auch durch chemische Substanzen (von Bezold nutzte hier Veratrum-Alkaloide) oder Pharmaka stimuliert, was zu Reflexbradykardie, Vasodilatation und Hypotension führt. Des Weiteren sollen sie Einfluss auf die Renin- und Vasopressinfreisetzung nehmen. Im Rahmen der spinalen Hypotension ist der BJR allerdings nicht primär Ursache, sondern vermittelt kompensatorisch eine protektive Reduktion der Herzfrequenz (Campagna und Carter, 2003). Yamano et al. (1995) untersuchten anästhesierte Ratten und folgerten, dass der BJR über Acetylcholin vermittelt wird, dessen Freisetzung der Exzitation oben beschriebener vagaler Nervenendigungen durch 5-HT₃-Rezeptoren geschuldet ist. Eine Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren durch Antagonisten zur Verhinderung der postspinalen Hypotension und Bradykardie liefert laut Studien bis jetzt keine eindeutigen Ergebnisse. Die Metaanalyse von Heesen et al. (2016) ergab moderat signifikante Ergebnisse in einigen untersuchten Subgruppen, während Terkawi et al. (2016), gleichfalls in einer Metaanalyse mehrerer Studien, den oben genannten Effekt nicht bestätigen konnten. Fazit beider Arbeiten ist jedoch auch, dass vor allem größer angelegte Studien zu diesem Thema folgen müssen, um besser verwertbare und nachvollziehbare Resultate erhalten zu können.

1.5. Auswirkungen der Hypotonie und Bradykardie auf Kind und Mutter

Etwaige hämodynamische Auswirkungen der Spinalanästhesie bedeuten für die Gebärende zunächst ein vermehrtes Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Angstgefühl. Wenn ausreichende Perfusion und adäquater Sauerstofftransport durch einen erniedrigten Blutdruck und/oder eine niedrige Herzfrequenz nicht gewährleistet sind, können Organischämie und Gewebeuntergang die Folge sein. So können Übelkeit und Erbrechen durch eine nicht genügende Durchblutung des Brechzentrums in der Medulla oblongata entstehen, Bewusstseinsstörungen können zu pulmonaler Aspiration führen (Ortiz-Gomez et al., 2014). Bei schwerwiegenden Hypotonien können zudem auch lebenswichtige Organe wie Herz, Gehirn und Niere der Mutter geschädigt werden.

Insbesondere das Gehirn und die Nieren können ihre Durchblutung noch lange in einem bestimmten Druckbereich (MAD 60 - 160 bzw. 150 mmHg) konstant halten und sind deshalb nur bei starken Blutdruckabfällen gefährdet. Dieser Autoregulationsmechanismus wird durch myotone Tonusregulation vermittelt, ohne dass Gefäßnerven daran beteiligt sind (sog. Bayliss-Effekt; Book et al., 2017). Die Plazenta verfügt über keinen solchen Mechanismus und ist daher anfälliger für Schwankungen des Blutdrucks, was in der Folge zu einer Minderversorgung und Gefährdung des ungeborenen Kindes führen kann. Eine Bradykardie kann zwar asymptomatisch bleiben, dennoch besteht die Gefahr, dass sich aus dieser Schwindel, Synkopen, Herzinsuffizienz oder ein plötzlicher Herzstillstand durch das stark reduzierte Herzzeitvolumen entwickeln (Kinsella und Tuckey, 2001; Paul et al., 2019).

Die wichtigste Nebenwirkung der maternalen Hypotension ist die reduzierte uteroplazentare Perfusion mit gestörtem Gasaustausch im fetalen Kreislauf. Folgen sind ein erniedrigter Sauerstoff- und ein erhöhter Kohlenstoffdioxidpartialdruck, resultierend in fetaler Azidose durch das in der anaeroben Glykolyse anfallende Laktat. Für das Kind kann dies unter Umständen eine Asphyxie mit Minderdurchblutung des Gehirns und zentralnervösen Schäden bedeuten. Gefürchtet ist hier insbesondere die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE), aber auch andere Organfunktionsstörungen können auftreten (Flemmer et al., 2013)

1.6. Prophylaxe und Therapie der Hypotonie

Schon seit einiger Zeit hat sich die milde Linksseitenlage von 15° bei der Operation schwangerer Patientinnen bewährt, um ein aortokavales Kompressionssyndrom zu verhindern und den systolischen Blutdruck sowie die kardiale Auswurfleistung zu optimieren (Kinsella et al., 2018). Eine Studie von Higuchi et al. (2015) gab sogar an, dass Schwangere hinsichtlich eines Vena-cava-Kompressionssyndroms noch mehr von einer 30°-Linksseitenlagerung profitieren könnten, sodass diese letztere Methode nun auch in neuere Empfehlungen aufgenommen und in klinischer Praxis etabliert wurde (Wallenborn, 2017). Die physikalische Kompression venöser Kapazitätsgefäße, vorwiegend durch Weichteilkompression der unteren Extremität, ist in diesem Zusammenhang noch nicht hinreichend belegt (Eberhart und Bein, 2017).

Es gibt einige medikamentöse Ansätze, die zur hämodynamischen Stabilität beitragen: Seit Jahren wird versucht, die Mengen der intrathekal für den neuroaxialen Block verabreichten Pharmaka weiter zu reduzieren. Ergebnis sind die sogenannten Niedrigdosis (Lowdose) - Spinalanästhesien, bei denen die synergistisch wirkende Kombination des hyperbaren Lokalanästhetikums Bupivacain mit einem Opioid (25-50 µg Fentanyl oder 5 µg Sufentanil) zu einer rascheren Anschlagszeit und einer kürzeren Wirkdauer führt und somit weniger Hypotensionen auftreten (Bürkle, 2011). Hierbei lässt sich unter anderem die oben genannte bessere Steuerbarkeit der Lokalanästhetika mit hoher Barizität nutzen.

Die Volumentherapie, in ihrer Art und Verabreichung (Kolloide versus Kristalloide als Preload oder Coload) viel diskutiert, wird grundlegend zur Stabilisierung des Kreislaufs genutzt. Dabei wird bei normovolämen Patientinnen derzeit empfohlen, auf einen Volumenpreload zu verzichten, wenn dadurch die Anlage der regionalen Anästhesie verzögert wird. Stattdessen soll ein Volumencoload, das heißt ein rascher Beginn der Volumenapplikation während der Punktion zur Spinalanästhesie, erfolgen (Apfelbaum et al., 2016; Bremerich et al., 2020). Dabei sind Kolloide, wie Hydroxyethylstärke (HES) oder Gelatine, in Pre- sowie Coload vermutlich effizienter als Kristalloide, aber potenziell auch nebenwirkungsreicher und kostenaufwendiger. In Europa existiert ein sogenannter „Rote-Hand-Brief“ mit der starken Empfehlung zur Anwendungsbeschränkung von HES (BfArM, 2018). Aufgrund dessen wird am Uniklinikum Bonn im seltenen Fall der kolloidalen Flüssigkeitssubstitution die Verwendung von Gelatine bevorzugt. Eine sichere abschließende Aussage lässt sich zu diesem Thema noch nicht treffen und weitere umfangreiche multizentrische Studien und Metaanalysen mit großen Datensätzen werden empfohlen (Chooi et al., 2017; Loubert, 2012). Laut S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie (2014) beim Erwachsenen sollten periinterventionell balancierte kristalloide oder kolloidale Lösungen appliziert werden, wobei der Einsatz von Kolloiden insbesondere bei Schwangeren oder Stillenden kritisch betrachtet wird. In der neuen Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2020) hat die Leitliniengruppe ihre Empfehlung deutlich geändert. Hiernach sollten dennoch bei einem Preloading kolloidale Lösungen verwendet werden, vor allem auf Grund des praktikableren Gebrauchs. Bei kristalloider Flüssigkeitssubstitution muss auf Grund der geringeren intravasalen Verweildauer ein

höheres Volumen in sehr kurzer Zeit appliziert werden. Risiken für das Neugeborene durch die Verwendung kolloider Substanzen werden nach aktuellem Kenntnisstand nicht bestätigt (Mercier et al., 2014; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2020).

Unverzichtbar für die Therapie der akuten Hypotension im Rahmen einer Spinalanästhesie sind kurzwirksame sympathomimetische Vasopressoren. Empfohlen wird in Deutschland der Kreislaufstabilisator Akrinor[®], ein Gemisch aus 200 mg Cafedrinhydrochlorid und 10 mg Theodrenalinhydrochlorid (Bremerich et al., 2020). Er entfaltet seine Wirkung hauptsächlich über die Stimulation von β – Rezeptoren. Diskutiert wird eine zusätzliche Verstärkung des antihypotensiven Effektes durch eine gleichzeitige Hemmung der Phosphodiesterase. Theodrenalin sorgt für einen schnellen Wirkeintritt mit Steigerung der Inotropie, des Blutdrucks, des Schlagvolumens, des Herzminutenvolumens und des peripheren Widerstands. Cafedrin besitzt eine ähnliche Wirkung, die aber im Vergleich langsamer einsetzt und den peripheren Widerstand nicht erhöht. Gemeinsam wird somit eine anhaltende Blutdrucksteigerung mit weitgehend unwesentlicher Steigerung der Herzfrequenz und des systemischen Widerstands gewährleistet (Bein et al., 2017). Die Mixtur aus Cafedrin und Theodralin ist ausschließlich in Deutschland zugelassen, wird jedoch schon seit 1963 mit guten Erfahrungen verwendet. Das Präparat zeichnet sich vor allem durch seinen schnellen Wirkeintritt und seine verhältnismäßig langanhaltende blutdrucksteigernde Wirkung aus. Außerdem ist es durch die bevorzugte Applikation als Bolus relativ kosteneffektiv. Ein negativer Effekt auf den Nabelschnur-pH- oder Apgar-Wert scheint unwahrscheinlich (Chappell et al., 2019). Ein weiterer etablierter Vasopressor, Phenylephrin, bewirkt als direkter α - adrenerger Agonist eine systemische arterielle Vasokonstriktion, aus der eine Erhöhung des peripheren Widerstands und damit auch des diastolischen und systolischen Blutdrucks resultiert (Lexicomp[®], 2021). Als Vorteile gegenüber Ephedrin, einem indirekten α - und β - Agonisten, sind eine niedrigere Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen, kein nachweisbar erhöhtes Risiko für fetale Azidose und ein schnellerer Wirkeintritt zu nennen (Nixon und Leffert, 2020). Dieses Medikament wird international momentan zur Therapie von Blutdruckabfällen während einer Sectio unter Spinalanästhesie empfohlen und ist zurzeit am besten diesbezüglich untersucht. Allerdings ist die Gefahr einer maternalen Bradykardie bei Einsatz des Phenylephrins zu beachten. Diese tritt vor allem bei höheren

Dosen auf, ist Barorezeptor-vermittelt und kann so die Auswurfleistung des mütterlichen Herzens vermindern. Im Falle von Hypotensionen in Kombination mit einer Bradykardie kann zur Behandlung auf die Alternativsubstanz Ephedrin zurückgegriffen werden, die allerdings plazentagängig ist und so zu einer Reduktion des neonatalen pH-Wertes führen kann (Kinsella et al., 2018).

Es existieren bedauerlicherweise nicht viele umfangreiche Studien, in denen die Vasopressoren Ephedrin, Phenylephrin und Akrinor® zur Behandlung intraoperativer Hypotonien gegenübergestellt werden. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass diese Substanzen in ihrer Wirksamkeit durchaus vergleichbar sind (Bein et al., 2017; Chappell et al., 2019). Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse von Chappell et al. (2019) zeigte sich in einem Vergleich der drei Kreislaufstabilisatoren der ausgeprägteste Blutdruckanstieg nach der Applikation von Akrinor®. Eine groß angelegte multizentrische Studie von Eberhart et al. (2020) verglich den Nutzen von Ephedrin und Akrinor® bei 1496 Patienten und Patientinnen und bestätigte die Ergebnisse von Chappell et al. (2019). In der Akrinor®-Gruppe mussten außerdem weniger zusätzliche Boli appliziert und weniger zusätzlich kreislaufunterstützend interveniert werden, die Therapiezufriedenheit der behandelnden Ärzte stellte sich als höher heraus.

Die Art der Applikation und die Dosis der verschiedenen Vasopressoren werden in der Literatur sehr unterschiedlich beurteilt. Bremerich et al. (2020) raten in der aktuellen Leitlinie zur geburtshilflichen Anästhesie allerdings von einer prophylaktischen Applikation von Vasopressoren ab, da durch sie der uteroplazentare Blutfluss verringert werden kann. In großen Teilen Deutschlands und auch im Universitätsklinikum Bonn wird auf die prophylaktische Gabe eines Vasopressors in laufender Infusion oder mittels Perfusor aufgrund des Hypertonie- und Bradykardierisikos verzichtet. Stattdessen wird der Kreislaufstabilisator Akrinor® in zuvor vorbereiteten Spritzen zur Therapie der akuten arteriellen Hypotonie verwendet. Dabei wird eine Ampulle (2 ml) Akrinor® mit 8 ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung auf 10 ml verdünnt, verabreicht werden dann je 2 oder 3 ml pro Applikation. In jedem Fall empfohlen ist die rechtzeitige Intervention bereits ab einem systolischen Blutdruck von unter 100 mmHg (Wallenborn, 2017), bzw. bei subjektiven Beschwerden der Patientin wie Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel.

Zur intraoperativen Therapie akuter Bradykardien wird in der Regel das Parasympatholytikum Atropin verwendet.

1.7. 5-HT₃-Antagonisten

Hochselektive Serotonin(5-Hydroxytryptamin) - Rezeptorantagonisten (Setrone) zeichnen sich durch die Inhibition des 5-HT₃-Rezeptors aus, der als ligandengesteuerter Kationenkanal für Kalium, Natrium und Kalzium zur Depolarisation von Nervenzellen führt. Eine Wirkung an 5-HT₁- oder 5-HT₂-Rezeptoren bleibt vornehmlich aus. Vorrangig sind diese Serotoninantagonisten als Antiemetika z.B. im Rahmen des Chemo- oder Strahlentherapie-induzierten Erbrechens oder der postoperativen Übelkeit (postoperative nausea and vomiting; PONV) indiziert (Kolter, 2013).

Das serotoninähnliche Ondansetron, ((±)-9-Methyl-3-(2-methyl-1H-imidazol-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-carbazol-4-on), war das zuerst entwickelte seiner Art. Es bindet u.a. auch an 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α₁-adrenerge und μ-Opioidrezeptoren und wird in der anästhesiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn in einer Dosierung von 4 mg gegebenenfalls in Kombination mit 4 mg Dexamethason als Standard zur Prävention und Therapie von PONV eingesetzt. Die Plasmakonzentration der Substanz ist bei intravenöser Applikation nach 7,2 min maximal, die Halbwertszeit beträgt ca. 3,5 Stunden und es besitzt einen raschen Wirkeintritt (Heber und Imming, 2016b).

Neuere Vertreter dieser Substanzklasse sind z.B. Granisetron und Ramosetron, die zum Teil andere pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Chemisch-strukturell sind sie im Gegensatz zu Ondansetron reine 5-HT₃-Antagonisten mit einer höheren Affinität für den Rezeptor. Ob sich diese Eigenschaften und strukturellen Unterschiede der 5-HT₃-Antagonisten auf klinische Effektivität oder Nebenwirkungen auswirken ist fraglich. Granisetron (HWZ ca. 3-4 Stunden) und Ramosetron (HWZ ca. 9 Stunden) haben eine höhere Potenz und eine längere Wirkdauer. Ob sie Ondansetron hinsichtlich ihres antiemetischen Effekts überlegen sind, ist noch nicht vollständig klar. Studien zeigen, dass sie als mindestens gleichwertig, wenn nicht sogar als effektiver angesehen werden können (Gregory und Ettinger, 1998; Yokoi et al., 2017; Heber und Imming, 2016a).

Mögliche Nebenwirkungen der Serotoninantagonisten sind u.a. Kopfschmerzen, Unwohlsein, Fatigue und Obstipation. Als sehr selten (weniger als 1 Prozent) gelten EKG-Veränderungen wie QT- oder PT-Verlängerungen, die klinische Relevanz dieser ist jedoch nicht bekannt (Theriot und Ashurst, 2019). Dennoch sollten Einzeldosen von maximal 16 mg nicht überschritten und das Medikament stets langsam intravenös infundiert werden (Maucher und Alnouri, 2019).

Für die Beurteilung der Wirkung auf die hier behandelte Fragestellung der spinalen Hypotonie gibt es bislang wesentlich mehr Studien zu Ondansetron als zu den neueren Substanzen. Zu den wenigen Arbeiten, die in diesem Kontext die prophylaktische Gabe von neueren 5-HT₃-Antagonisten untersuchen, zählen zum Beispiel die Studien von Eldaba und Amr (2015), Rashad und Farmawy (2013) sowie Shin et al. (2015).

Die applizierte Dosis bezüglich der postspinalen Hypotension reicht in Studien von 2 mg bis 12 mg, mit unterschiedlichen Ergebnissen (Heesen et al., 2016). In vorliegender Arbeit wurde ein Untersuchungszeitraum von Mai 2017 bis Dezember 2018 ausgewählt, nachdem im Universitätsklinikum Bonn im März 2018 eine klinikinterne Umstellung auf die prophylaktische Gabe des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron vor Anlage der Spinalanästhesie stattgefunden hatte. Die Dosis betrug 8 mg des Medikaments Ondansetron. Dies geschah vor dem Hintergrund der damals aktuellen Studienlage, da in dieser Dosierung ein möglichst guter präventiver Effekt bei zugleich möglichst wenig unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten war. Zusätzlich gibt es zur Verwendung von 8 mg Ondansetron vor Anlage der Spinalanästhesie mehrere Studien (z. B. Ortiz-Gomez et al., 2014; Marciniak et al., 2015; Terkawi et al., 2015; Wang et al., 2014), die einen Vergleich der von uns erhobenen Daten ermöglichen.

1.8. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, ob die prophylaktische Applikation des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron im Kontext einer Spinalanästhesie bei Sectio caesarea zur hämodynamischen Stabilität der Mutter beiträgt, wie in einigen Studien vermutet, und ob diese somit einen Benefit für die Schwangere bzw. das Neugeborene aufweist.

Aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften sollen 5-HT₃-Antagonisten zur hämodynamischen Stabilität der Mutter unmittelbar nach Einsetzen der Wirkung einer Spinalanästhesie beitragen können (s. Kapitel 1.4). Hierzu soll im Nachfolgenden die retrospektive Auswertung von Patientinnendaten des Universitätsklinikums Bonn erfolgen. Untersucht und verglichen wurden Daten von insgesamt 160 schwangeren Patientinnen, unterteilt in eine Verumgruppe (8 mg Ondansetron) und eine Kontrollgruppe (kein Ondansetron), vor allem im Hinblick auf die primären Endpunkte Herzfrequenz und Blutdruck unmittelbar nach Anlage der Spinalanästhesie. Sekundäre Endpunkte stellten

etwa die Applikation eines Vasopressors, Volumensubstitution und das kindliche Outcome dar. Zusätzlich wurden das Gewicht der Schwangeren und der Zeitpunkt der Ondansetrongabe als mögliche Einflussfaktoren näher betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeines

Da es sich in vorliegender Studie um eine retrospektive Auswertung von im Rahmen der Routinebehandlung erhobener Daten handelt, hat die Ethikkommission gemäß § 15 der Berufsordnung für nordrheinische Ärztinnen und Ärzte keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Bedenken erhoben.

Grund für die retrospektive Analyse war eine im März 2018 stattgefundenene klinikinterne Umstellung auf die prophylaktische Gabe von 8 mg Ondansetron vor Anlage der Spinalanästhesie bei Sectio caesarea aufgrund von kleineren Studien mit erfolgsversprechenden Ergebnissen (Heesen et al., 2016).

2.2. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 160 Patientinnen eingeschlossen. Es handelte sich um gesunde Frauen (ASA-Risikoklassifikation 1 und 2) im Alter von 18 bis 45 Jahren, bei denen eine primäre – elektive – Sectio caesarea in Spinalanästhesie im Zeitraum von Mai 2017 bis Dezember 2018 im Universitätsklinikum Bonn durchgeführt wurde. Der Altersmedian der Patientinnen betrug 34 Jahre.

2.3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien stellten kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel die schwangerschafts-induzierte Hypertonie (SIH), die Einnahme von Selektiven Serotonin- (Noradrenalin-) Wiederaufnahmehemmern (SSRI bzw. SSNRI), Antidepressiva oder serotonin-verwandte Migränemedikation, z. B. Triptane (Wirkmechanismus über Agonismus am 5-HT_{1B/1D/1F}-Serotoninrezeptor), sekundäre und Notsectiones, Multiparität, ein Blutverlust über 1000 ml während der Operation oder der Verfahrenswechsel auf eine balancierte Allgemeinanästhesie oder totale intravenöse Anästhesie (TIVA) dar. Außerdem wurden Schwangere, bei denen die Durchführung einer Spinalanästhesie oder die Gabe von Ondansetron aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich war, nicht einbezogen. Insgesamt erhielten 969 Patientinnen im angegebenen Studienzeitraum eine Sectio caesarea. Aufgrund der oben genannten Kriterien wurden 419 Patientinnen in der

Kontrollgruppe und 390 Patientinnen der Ondansetron-Gruppe ausgeschlossen, Details können untenstehender Graphik entnommen werden (s. Abbildung 2).

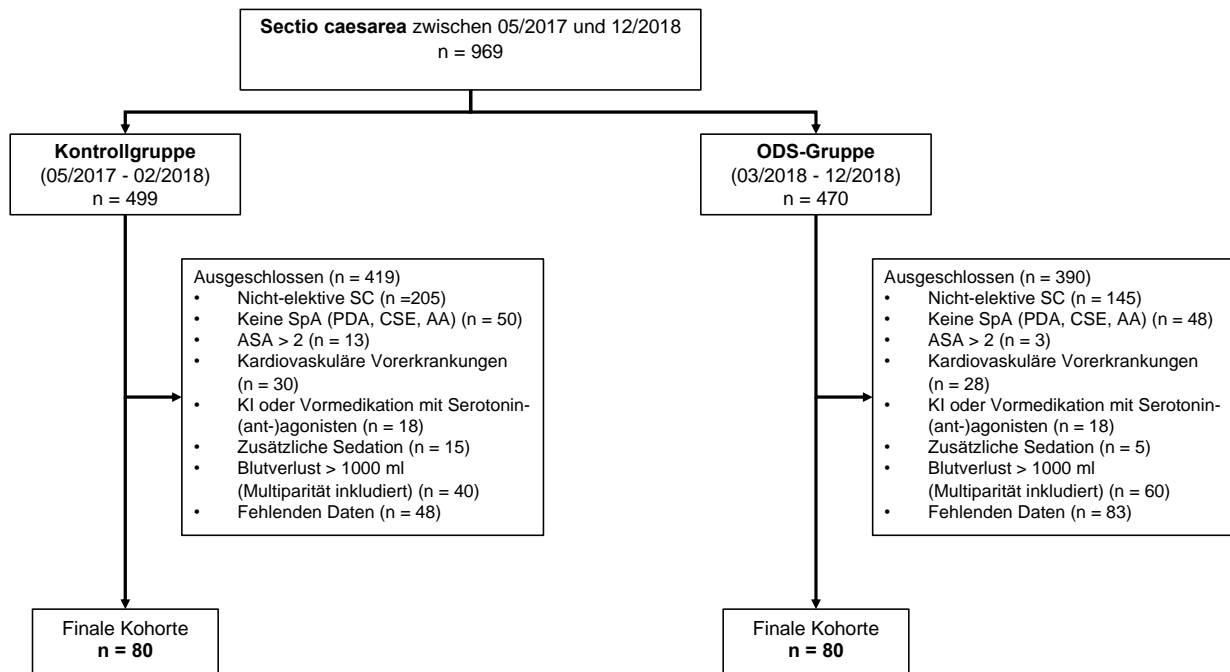


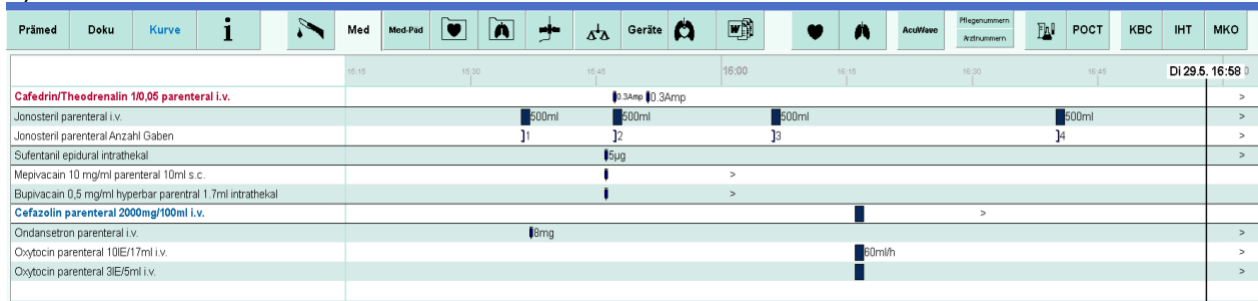
Abb. 2: retrospektives Studiendesign und Patienten-Flow-Chart. SC = Sectio caesarea. SpA = Spinalanästhesie. PDA = Periduralanästhesie. CSE = kombinierte Spinal epiduralanästhesie. AA = Allgemeinanästhesie. ASA = American Society of Anesthesiologists physical status score. KI = Kontraindikationen. Modifiziert nach Neumann et al., 2020.

2.4. Datenerhebung und Intervention

Die Recherche erfolgte in Datenbanken des Universitätsklinikums Bonn. Das Programm ORBIS® (Klinikinformationssystem der Firma AGFA HealthCare, Bonn) dient als digitale Patientenakte, in der jegliche Befunde, wie auch der Geburtsbericht, zusammengetragen werden. Außerdem wird in den Operationssälen der Geburtshilfe des Universitätsklinikums das sogenannte Patientendatenmanagementsystem (PDMS) ICM (Integrated Care Manager, Dräger®, Lübeck) benutzt, das die herkömmliche handschriftliche Anästhesiedokumentation ersetzt. Vitalparameter wie u.a. Blutdruck und Herzfrequenz werden in Echtzeit vom Monitor der Patientinnen in das Patientendokumentationssystem übertragen und unter der Fallnummer der Patientin gespeichert (s. Abbildung 3). Somit vernetzt das Programm diese Daten mit der

elektronischen Patientenakte, sodass diese stationsübergreifend abgerufen werden können.

a)



b)

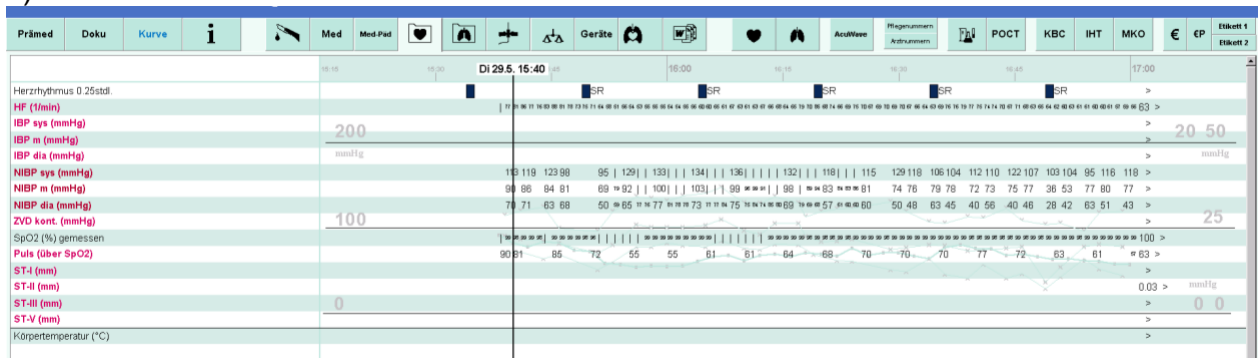


Abb. 3: Beispiel zur Darstellung der elektronischen Dokumentation von Medikamentenapplikation (a) und Vitalwerten (b) im ICM

Zusätzlich werden noch weitere die Operation betreffende Daten dokumentiert, u.a. auch die Anwesenheiten des Fachpersonals, die Operationsdauer und die Medikamentenapplikation. Die papierdokumentierten Prämedikationsprotokolle sind eingescannt im Programm ANDOK (Anästhesie-Dokumentationssystem, Datapec®, Pliezhäuser) digital verfügbar.

Aus diesen Programmen wurden nach den oben genannten Kriterien Patientinnen gefiltert und in zwei Gruppen gegliedert: 80 Patientinnen, die 8 mg Ondansetron (Zofran®, eine Ampulle (4 ml) Injektionslösung, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München) vor der Spinalanästhesie als langsame intravenöse Injektion erhalten hatten (im Nachfolgenden ODS), und 80 Patientinnen, denen kein Ondansetron (ODS) verabreicht worden war. Diese galten dementsprechend als Kontrollgruppe.

Neben der Fallnummer wurden dazu demographische Daten, wie Name, Vorname (beides im Verlauf anonymisiert), Geburtsdatum, Größe und Gewicht tabellarisch

festgehalten, aus denen später u.a. auch der Body Mass Index (BMI) berechnet wurde. Außerdem wurden die Indikation zur operativen Entbindung, ggf. weitere Diagnosen und Medikamenteneinnahmen und die Schwangerschaftswoche bei Geburt dokumentiert. Zur Operation selbst wurde Datum, Dauer (Schnitt-Naht-Zeit), der Blutverlust, ggf. die Gabe von Blutprodukten, das Flüssigkeitsmanagement (vor Schnitt und insgesamt, in [ml]) und die Menge der zur spinalen Anästhesie notwendigen Medikamente verzeichnet. Alle Patientinnen erhielten mindestens 1000 ml einer Kristalloid-Infusion (Jonosteril®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) über einen peripheren Zugang. Die Spinalanästhesie erfolgte stets, nach klinikinternem Standard, mit 0,5%iger hyperbarer Bupivacain-Lösung (0,1 ml/ 10 cm Körpergröße) unter Zusatz von 5 µg Sufentanyl auf Höhe LWK 2/3 bzw. LWK 3/4.

Ebenso wurde protokolliert wann der 5-HT₃-Antagonist Ondansetron appliziert wurde (0-30 min vor SpA).

Zum Standardmonitoring gehörten ein 3-Kanal-EKG, eine nicht-invasive Blutdruckmessung und ein Pulsoxymeter. Systolischer (SYS), diastolischer (DIA) und mittlerer arterieller (MAD) Blutdruck sowie die Herzfrequenz (HF) wurden jeweils initial und darauf die ersten 15 Minuten nach der Spinalanästhesie alle 1 - 2 Minuten gemessen. Für die später folgende Auswertung wurden die Werte in 5-Minuten-Intervallen aus dem Verzeichnis des ICM extrahiert. Im Verlauf werden diese als Intervall 1 bis 3 (0 - 5 Minuten, 6 - 10 Minuten und 11 - 15 Minuten nach Spinalanästhesie) bezeichnet. Dabei wurde im Rahmen der retrospektiven Analyse stets der niedrigste Wert in diesem Zeitraum ausgewertet. Zusätzlich wurde der insgesamt über die Operation tiefste Wert dokumentiert. Analog zur Aufzeichnung der Vitalwerte wurde die Gabe des routinemäßig eingesetzten Kreislaufstabilisators Akrinor® (200 mg Cafedrinhydrochlorid + 10 mg Theodrenalinhydrochlorid, Ratiopharm GmbH, Ulm) vor und zu den Zeitpunkten 5, 10 und 15 Minuten nach erfolgter Spinalanästhesie sowie die kumulative Dosis dokumentiert.

Sowohl die Volumensubstitution als auch die Verwendung von Akrinor®, um eine auftretende Hypotension zu behandeln, oblag stets der Einschätzung des verantwortlichen Anästhesisten.

Zuletzt wurden auch Daten des Neugeborenen nach Geburt analysiert und verglichen: diese beinhalteten Gewicht, Länge, Apgar-Score, pH, Base Excess (BE) und Geschlecht. Der Apgar-Score, 1953 erstmals von Dr. Virginia Apgar vorgestellt, wird zur ersten

orientierenden Evaluation des klinischen Zustands des Neugeborenen direkt nach der Geburt verwendet. Beurteilt werden die Kriterien Herzfrequenz, Atemarbeit, Muskeltonus, Reflexe und Hautkolorits eine, fünf und zehn Minuten post partum. Diese werden mit jeweils null, einem oder zwei Punkten bewertet (s. Tabelle 2). Dieser Score hat alleine wenig Aussagekraft und muss immer in Zusammenschau aller Befunde betrachtet werden. Allerdings gelten Werte von sieben oder höher als physiologisch, anhaltend niedrigere Werte sind mit zunehmender Mortalität und Morbidität assoziiert (Herting et al., 2012; McKee-Garrett et al., 2020; Razaz et al., 2019; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee, 2015).

Tab. 2: Beispielhafte Tabelle zur Beurteilung des Apgar-Scores. Modifiziert nach American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee, 2015).

Zeichen	0	1	2
Aussehen	Blau, blass	Akrozyanose	Gesamter Körper rosig
Herzfrequenz	Fehlend	< 100 bpm	> 100 bpm
Reflexerregbarkeit	Keine	Grimassieren	Kräftiges Schreien, Husten, Niesen
Muskeltonus	Schlaff	Leichte Beugung der Extremitäten	Aktive Bewegung
Respiration	Keine	Unregelmäßig, flach	Regelmäßig, Kind schreit

Bpm = beats per minute, dt. Schläge pro Minute.

Primärer Endpunkt war die Auswertung der der Spinalanästhesie folgenden Werte von Blutdruck und Herzfrequenz. Dabei wurden im Verlauf sowohl die absoluten Werte in [mmHg] bzw. [bpm] als auch die relativen Werte, jeweils in Relation zum initialen Wert vor der Spinalanästhesie, verglichen. Zusätzlich wurde das Auftreten von Hypotension und Bradykardie analysiert. Definiert wurde eine Hypotonie als MAD unter 60 mmHg, systolischer Blutdruck unter 70 Prozent des initialen Werts (= 30 % Abfall vom Ausgangswert) und diastolischer Blutdruck unter 75 Prozent des Baseline-Wertes (= 25 % Abfall vom Ausgangswert). Als Bradykardie wurde ein Abfall der Herzfrequenz unter 50

Schläge pro Minute (beats per minute, bpm) definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Applikation des Vasopressors, die Gabe von Kristalloiden sowie das postnatale Outcome des Neugeborenen.

Zusätzlich wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt: Die Gabe des 5-HT₃-Antagonisten Ondansetron erfolgte nicht gewichtsadaptiert, sondern stets in einer Dosis von 8 mg. Zur genaueren Analyse wurde die Gesamtkohorte in zwei Kontroll- und Verumgruppen eingeteilt, je mit einem BMI unter bzw. über 30 kg/m². Des Weiteren sollte der Einfluss des Zeitpunktes der Ondansetron-Applikation näher untersucht werden. Dafür wurde die ODS-Gruppe in Gruppen unterteilt, in denen die Patientinnen Ondansetron 0-9 Minuten bzw. 10-30 Minuten vor der Spinalanästhesie erhalten hatten. Danach erfolgte in den erwähnten Subgruppen ebenfalls die Auswertung hinsichtlich der oben genannten Endpunkte.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe von Microsoft® Excel (Version 16.16.11, 2018) und dem Statistikprogramm IBM SPSS™ Statistics Version 23. Graphiken wurden mit Graphpad Prism™ (Version 8.4.3 (471), 2020) und mit Microsoft® Excel (Version 16.16.11, 2018) erstellt. Bevor auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen getestet wurde, wurden die Daten auf ihre Normalverteilung geprüft. Dafür wurde auf graphische Darstellung (Histogramme, Q-Q-Diagramme, Boxplots) und den Shapiro-Wilk-Test zurückgegriffen. Da größtenteils nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt und die Daten mit Median, 25 und 75 Perzentilen dargestellt.

Die demographischen Daten der Patientinnen wurden erschlossen und auf signifikante Differenzen geprüft, um die Vergleichbarkeit abhängiger Variablen (z.B. mittlerer arterieller Blutdruck, Akrinor®-Applikation) gewährleisten zu können. Die Blutdruck- und Herzfrequenzwerte vor und nach der Spinalanästhesie wurden mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Gleichheit der zentralen Tendenz geprüft, um eine signifikante Veränderung zu detektieren. Kategorische Variablen wurden mit Hilfe eines Chi²-Tests ausgewertet. Bei einer erwarteten Zelhäufigkeit kleiner 5 wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Analyse der Gesamtkohorte

Insgesamt wurden 160 Patientinnen, die per Sectio caesarea in Spinalanästhesie entbunden wurden, in die Studie inkludiert. 80 Patientinnen stellen die Kontrollgruppe dar und erhielten kein Ondansetron vor Anlage der Spinalanästhesie, 80 weiteren Patienten wurde vor der Anästhesie der 5-HT₃-Antagonist Ondansetron appliziert (Verumgruppe). Bei nachfolgenden statistischen Angaben wird stets, falls nicht anders bezeichnet, zuerst die Kontrollgruppe und dann die ODS-Gruppe genannt (Kontroll- vs. ODS-Gruppe).

Die Gebärenden waren in beiden Gruppen im Mittel 34 Jahre alt (siehe Tabelle 3, 31 - 37,75 vs. 30,25 - 37 Jahre, $p = 0,74$) und hatten ein Gewicht von etwa 79 kg (siehe Tabelle 3, 68,4 - 88 vs. 71,1 - 92 kg, $p = 0,62$). Der BMI der Frauen bei Geburt betrug durchschnittlich ungefähr 29 kg/m² (siehe Tabelle 3, 26,23 - 32,74 vs. 25,86 - 33,34 kg/m², $p = 0,98$). Es wurden nur Frauen mit einer American Society of Anesthesiologists (ASA) - Klassifikation 1 oder 2 eingeschlossen. Demnach wurden normale, gesunde Patientinnen und solche mit milder systemischer Erkrankung, die jedoch keine funktionelle Beeinträchtigung (z.B. Hypothyreose, Gestationsdiabetes) mit sich bringt, in die Analyse miteinbezogen (American Society of Anesthesiologists, 2019). Es wiesen 52,5 % ($n = 42$; Kontrollgruppe) vs. 53,75 % ($n = 43$; ODS-Gruppe) einen ASA-Score von 1 auf ($p = 0,874$). Die Mütter gebären im Median in der 38. (37,18 - 39) vs. 39. (38,0 - 39,0) Schwangerschaftswoche (SSW), $p = 0,174$.

Die demographischen Daten wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf ($p > 0,05$). Details sind der untenstehenden Tabelle 3 zu entnehmen, mitaufgeführt sind auch Daten zu Gewicht und BMI, die zu Beginn der Schwangerschaft aufgenommen wurden: Das Gewicht der Patientinnen nahm demnach während ihrer Gravidität um 18,8 % (12,5 kg) bzw. 20,6 % (13,5 kg) zu.

Tab. 3: Übersicht über die demographischen Daten der Kontroll- und ODS-Gruppe

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Alter [Jahre]	34 (31,0 - 37,75)	34 (30,25 - 37,0)	0,740
Körpergröße [m]	1,65 (1,6 - 1,71)	1,65 (1,61 - 1,7)	0,670
Gewicht zu Anfang der SS [kg]	66,5 (57,7 - 77,88)	65,5 (57,25 - 80,0)	0,673
BMI zu Anfang der SS [kg/m ²]	24,16 (21,31 - 27,09)	23,71 (21,22 - 28,45)	0,908
Gewicht bei Entbindung [kg]	79 (68,4 - 88,0)	79 (71,1 - 92,0)	0,623
BMI bei Entbindung [kg/m ²]	28,86 (26,23 - 32,74)	28,96 (25,86 - 33,34)	0,979
SSW	38,29 (37,18 - 39)	38,71 (38,0 - 39,0)	0,174

BMI = Body Mass Index. SS = Schwangerschaft. SSW = Schwangerschaftswoche. N = 80 pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. Modifiziert nach Neumann et al. 2020.

Um die Dauer der Operation nachvollziehen und vergleichen zu können, wurde die Schnitt-Naht-Zeit dokumentiert. Diese betrug für die beiden Kohorten circa 41 Minuten ($p = 0,635$). Weiterhin dokumentiert wurde der Blutverlust (circa 500 ml in beiden Gruppen ($p = 0,6$)) und das Flüssigkeitsmanagement der Kristalloide: bis Schnitt war dies in beiden Gruppen im Median 1000 ml ($p = 0,34$), insgesamt betrug die Volumengabe zwischen 1500 und 2000 ml ($p = 0,039$). Kolloide (Gelafundin 4%) wurden in der Kontrollgruppe nur zweimal (je 500 ml) und in der ODS-Gruppe viermal (ebenfalls je 500 ml), ($p = 0,405$; Chi²-Test, siehe Tabelle 4).

Die Applikation von Blutprodukten war in keiner der Gruppen notwendig.

Tab. 4: Überblick über Details während der Operation der Kontroll- und ODS-Gruppe

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Bupivacain [ml]	1,7 (1,6 - 1,7)	1,7 (1,6 - 1,79)	0,945
Operationsdauer [min]	40,5 (33,0 - 49,7)	41,0 (34,3 - 51,5)	0,635
Kristalloide vor Schnitt [ml]	1000 (1000 - 1000)	1000 (1000 - 1000)	0,34
Kristalloide total [ml]	2000 (1500 - 2000)	1500 (1500 - 2000)	0,039*
Blutverlust [ml]	500 (400 - 600)	500 (400 - 600)	0,601

N = 80 pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = signifikant ($p < 0,05$).

3.2. Analyse des Blutdrucks

Im Folgenden werden die hämodynamischen Parameter (MAD, Systole, Diastole und Herzfrequenz) der beiden Gruppen aufgeführt und verglichen. Dazu wurden die ersten 15 Minuten nach der Spinalanästhesie in drei Intervalle unterteilt (Intervalle 1: 0 - 5 Minuten, Intervall 2: 6 - 10 Minuten und Intervall 3: 11 - 15 Minuten). In diese wurde der jeweils niedrigste Wert analysiert, sodass nach der initialen Messung insgesamt drei vergleichbare Werte entstanden.

3.2.1. Mittlerer arterieller Blutdruck

Die Betrachtung des Verlaufs des MAD nach der Spinalanästhesie und während der Operation ist insofern wichtig und vorrangig, da durch diesen Wert Rückschlüsse auf die Organperfusion der Patientin und damit der uteroplazentaren Einheit möglich sind. Zunächst erfolgte die Auswertung der absoluten Werte des MAD (mmHg) der ersten 15 Minuten. In beiden Gruppen sanken dieser im Vergleich zu seinem Ausgangswert vor Beginn der Spinalanästhesie (Baseline-MAD) signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Der initiale Blutdruck in den Gruppen unterschied sich jedoch nicht signifikant (105 (97 - 113; Kontrolle) mmHg vs. 106 (100 - 117,75; ODS) mmHg; $p = 0,128$). Auch bei den folgenden Zeitpunkten wurde jeweils die Kontrollgruppe mit der ODS-Gruppe verglichen. Der niedrigste Druck betrug innerhalb der ersten fünf Minuten nach Spinalanästhesie (SpA) 84 (69,0 - 90,75, Kontrolle) mmHg vs. 77 (68 - 90, ODS) mmHg ($p = 0,279$). Innerhalb der letzten beiden Intervalle näherte sich der mittlere Blutdruck der beiden Gruppen wieder: 6-10 Minuten nach der Spinalanästhesie 74 (60,25 - 82,75, Kontrolle) mmHg vs. 75 (66,25 - 83,5, ODS) mmHg ($p = 0,266$) und 11-15 Minuten

danach 77 (69 - 87, Kontrolle) mmHg vs. 79,5 (72,25 - 87,75, ODS) mmHg ($p = 0,401$). Ein Überblick ist in Abbildung 4 zu finden.

Der tiefste dokumentierte MAD während der gesamten Operation betrug 61,5 (56 - 70,75; Kontrolle) mmHg vs. 60,0 (54,25 - 67,0; ODS) mmHg ($p = 0,275$). Dieser trat 12 min (6 - 33; Kontrolle) vs. 18,5 (7 - 35,75; ODS) min ($p = 0,335$) nach Applikation der Regionalanästhesie auf. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Blutdruckwerte der ersten 15 Minuten nach erfolgter Spinalanästhesie in Relation zum jeweiligen initialen Blutdruck gesetzt, und der Blutdruckabfall in Prozent (%) des ursprünglichen MAD berechnet. Im ersten Intervall konnte eine tendenziell höhere Abnahme in der ODS-Gruppe berechnet werden (auf 78,38 (68,44 - 87,62; Kontrolle) % vs. 74,27 (60,66 - 85,12; ODS) %), diese Beobachtung stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus ($p = 0,075$). Details sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

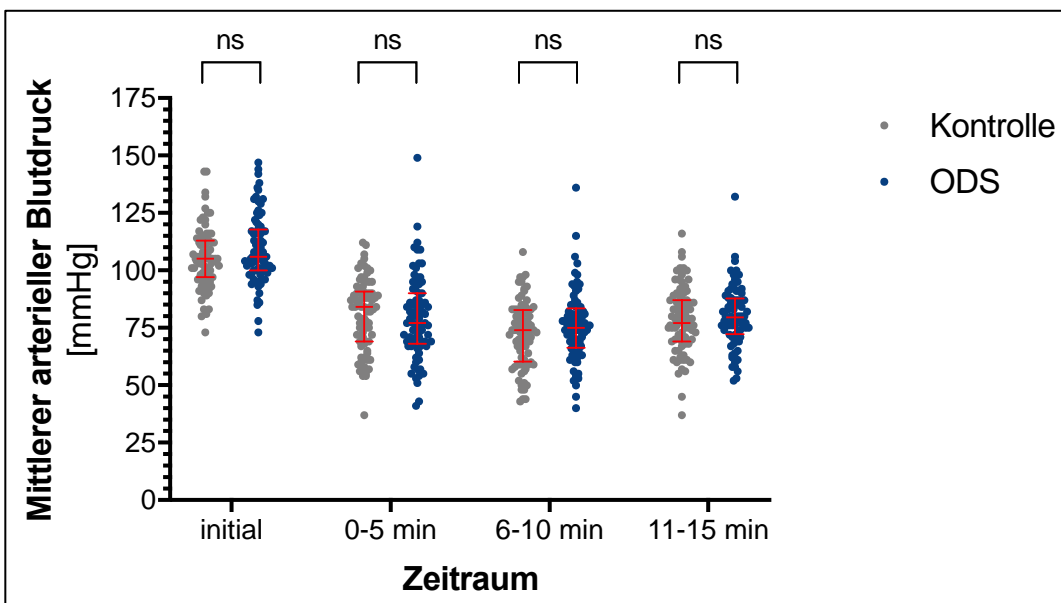


Abb. 4: Verteilung der individuellen absoluten Werte des MAD initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Kontrollgruppe (graue Punkte) und ODS - Gruppe (blaue Punkte). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant. Modifiziert nach Neumann et al. 2020.

Tab. 5: Veränderungen im mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
MAD-Abfall 0 - 5 min [%]	78,38 (68,44 - 87,62)	74,27 (60,66 - 85,12)	0,075
MAD-Abfall 6 - 10 min [%]	71,5 (59,37 - 79,59)	69,19 (62,55 - 76,92)	0,918
MAD-Abfall 11 - 15 min [%]	74,64 (62,42 - 84,84)	74,44 (65,89 - 83,94)	0,916
Tiefster MAD-Abfall [%]	59,7 (51,3 - 67,5)	54,9 (50,2 - 63,6)	0,05

Prozent des niedrigsten MAD im Vergleich zum Ausgangsdruck in 5-Minuten-Perioden. N = 80 pro Gruppe. MAD = mittlerer arterieller Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. Modifiziert nach Neumann et al. 2020.

Zur Analyse des MAD wurde für diesen ein Wert von unter 60 mmHg als Hypotension definiert. Die Angaben zur Inzidenz werden diesbezüglich immer zunächst in Prozent (%) mit nachfolgender absoluter Zahl in Klammern (n) gemacht. Es wurde dazu der Chi²-Test verwendet. Genannt werden im Folgenden immer zuerst die Kontrollgruppe und dann die ODS-Gruppe. Hierbei zeigte sich nur in der zweiten Periode, nach 6 - 10 Minuten, ein signifikant häufigeres Auftreten einer Hypotension des MAD in der Kontrollgruppe: 23,75 % (n = 19) vs. in der ODS-Gruppe 11,25 % (n = 9), (p = 0,037). In der übrigen Zeit fielen keine signifikanten Differenzen auf (im ersten Intervall 11,25 % (n = 9) vs. 12,5 % (n = 10), p = 0,807, und im dritten 6,25 % (n = 5) vs. 6,25 % (n = 5), p = 1). Der tiefste verzeichnete mittlere arterielle Blutdruck lag bei 40,0 % (n = 32) vs. 45,0 % (n = 36) der Patientinnen unter 60 mmHg, p = 0,522. Dies trat zu 28,75 % (n = 23) vs. 23,75 % (n = 19) in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie auf, p = 0,472.

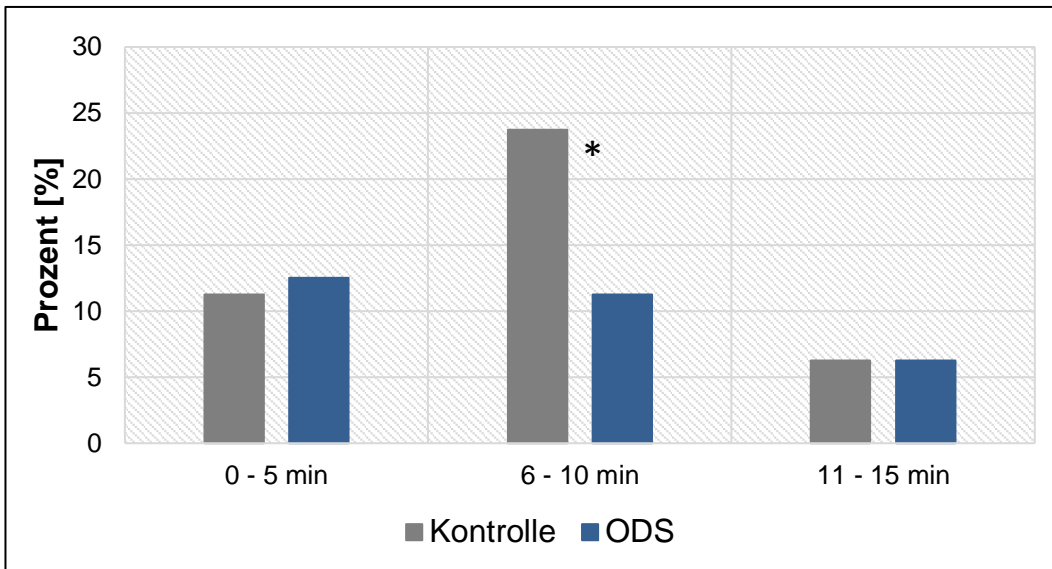


Abb. 5: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) kleiner als 60 mmHg zwischen Kontrollgruppe und der ODS-Gruppe in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie. Chi²-Test. * = signifikant, $p = 0,037$.

3.2.2. Systolischer Blutdruck

Auch in dieser Analyse kam es jeweils zu einem signifikanten Abfall des Blutdrucks nach der Spinalanästhesie ($p < 0,001$, Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Bei Auswertung der systolischen Druckwerte wiesen auch die initial festgehaltenen Drücke keinen relevanten Unterschied von Kontroll-Gruppe (133,5 (126 - 144) mmHg vs. ODS-Gruppe 139 (128,25 - 146) mmHg, $p = 0,107$) auf. Im folgenden ersten und im dritten Intervall (0-5 min und 11-15 min nach SpA) wurden die Werte sehr ähnlich ermittelt: 111 (98 - 119,75) mmHg vs. 109,5 (96,5 - 121,75) mmHg, $p = 0,932$, und 110,5 (98,25 - 121) mmHg vs. 111 (101,5 - 121,75) mmHg, $p = 0,451$. Im zweiten Intervall (6-10 min) nach der Spinalanästhesie war die Systole der Gruppe, die ODS erhalten hatte, etwas höher (102 (92 - 113) mmHg vs. 106,5 (99 - 115) mmHg ($p = 0,076$)). Dies erwies sich aber ebenfalls als nicht signifikant. Der tiefste ermittelte Wert unterschied sich in beiden Gruppen auch nur unwesentlich (92,0 (83,25 - 100,75) mmHg vs. 94,0 (84,0 - 101,0) mmHg, $p = 0,629$). Der tiefste Abfall ließ sich als 70,1 (60,3 - 77,3) % bzw. 67,8 (60,9 - 73,4) %, $p = 0,231$, des Anfangswertes quantifizieren. Im Median trat der tiefste systolische Blutdruck zur selben Zeit in beiden Gruppen auf: 12,0 (6,25 - 26,5) min vs. 12,0 (6 - 32,75) min, $p = 0,851$.

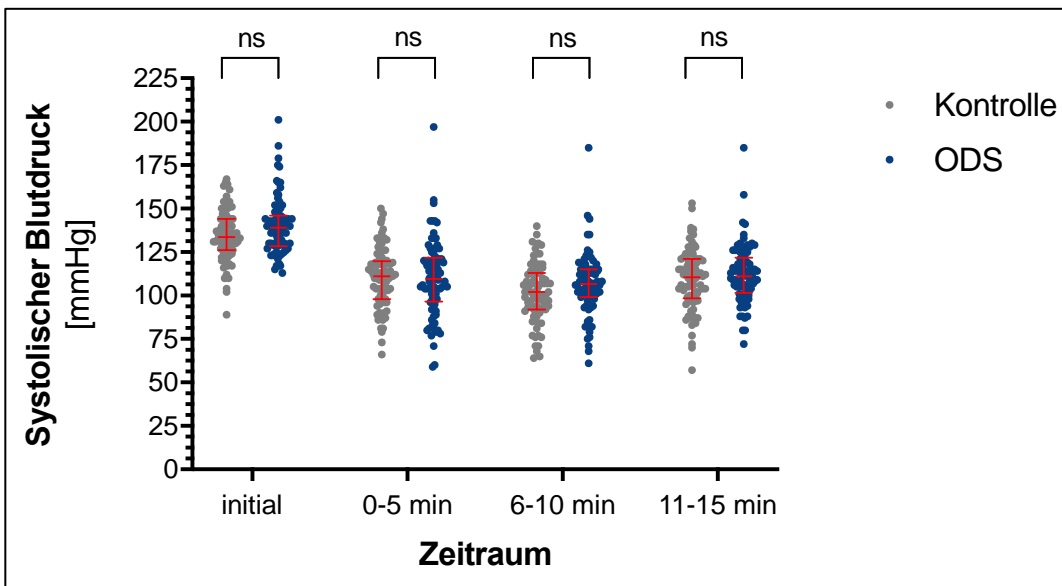


Abb. 6: Verteilung der individuellen absoluten Werte des systolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Kontrollgruppe (graue Punkte) und ODS - Gruppe (blaue Punkte). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant.

Es wurde das Verhältnis des Blutdrucks zum Baseline-Druck für den ersten 15 Minuten errechnet, diese waren in keinem Fall signifikant unterschiedlich: Im Intervall 1 fiel der systolische Blutdruck auf 81,9 (75,05 - 90,7) % vs. 80,8 (71,8 - 88,0) % der initialen Systole, $p = 0,192$. Im zweiten Intervall auf 77,54 (67,56 - 86,85) % vs. 75,9 (70,6 - 82,9) %, $p = 0,809$, und im dritten auf 82,69 (72,47 - 89,76) % vs. 80,85 (73,05 - 88,59) %, $p = 0,789$.

Tab. 6: Veränderungen im systolischen Blutdruck (SYS) der Kontroll- und der ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
SYS-Abfall 0 - 5 min [%]	81,9 (75,0 - 90,7)	80,8 (71,8 - 88,0)	0,192
SYS-Abfall 6 - 10 min [%]	77,5 (67,6 - 86,9)	75,9 (70,6 - 82,9)	0,809
SYS-Abfall 11 - 15 min [%]	82,7 (72,5 - 89,8)	80,9 (73,1 - 88,6)	0,789
Tiefster SYS-Abfall [%]	70,1 (60,3 - 77,3)	67,8 (60,9 - 73,4)	0,231

Prozent des niedrigsten systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangsdruck in 5-Minuten-Perioden. N = 80 pro Gruppe. SYS = systolischer Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Zur Analyse des systolischen Blutdrucks wurde ein Abfall der Systole um 30 Prozent des initialen Werts als Hypotension definiert.

Im ersten Intervall erfolgte ein derartiger Abfall bei 15 % (12) der Patientinnen der Kontrollgruppe und 22,5 % (18) derjenigen der ODS-Gruppe ($p = 0,224$). Danach ergaben sich Inzidenzen der so definierten Hypotension von 28,75 % (23) vs. 21,25 % (17), $p = 0,273$, und 21,25 % (17) vs. 15 % (12), $p = 0,305$, im zweiten und dritten Messintervall. Keine der Auswertungen lässt signifikante Unterschiede erkennen. Der tiefste verzeichnete systolische Blutdruck betrug bei 50 % (40) vs. 60 % (48) der Patientinnen unter 70 Prozent des Ausgangswertes, $p = 0,204$. Dieser trat zu 35 % (28) vs. 38,75 % (31) in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie auf, $p = 0,623$.

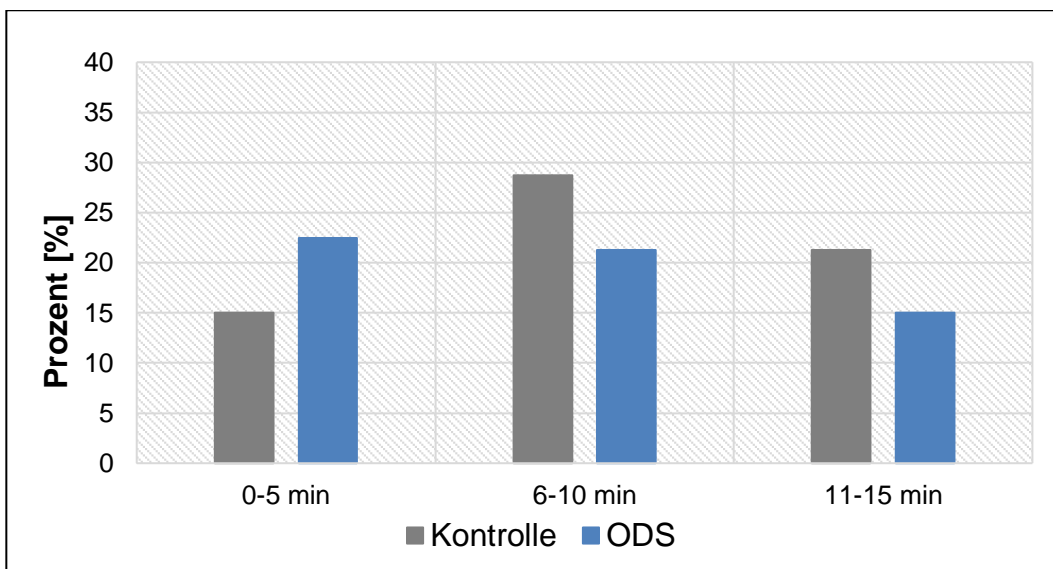


Abb. 7: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einer Systole (SYS) unter 70% des Ausgangswertes (= 30 % Abfall vom Ausgangswert) zwischen der Kontroll- und der ODS-Gruppe. SpA = Spinalanästhesie. Chi²-Test. Keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,05$).

3.2.3. Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck fiel ebenfalls in beiden Gruppen nach dem regionalanästhetischen Eingriff signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Der initiale diastolische Blutdruck betrug 85,0 (77,0 - 91,0) mmHg in der Kontrollgruppe und 85,5 (80,25 - 96) mmHg in der ODS-Gruppe ($p = 0,183$). 64,5 (47,25 - 73,5) mmHg vs. 60,0 (49,25 - 73,75) mmHg ($p = 0,598$) wurden im ersten Zeitintervall erreicht. Darauf

folgten Blutdrücke 55,5 (44 - 65,75) mmHg vs. 56,5 (47 - 64,75) mmHg ($p = 0,294$) nach 6-10 Minuten und 60,5 (49,5 - 70,75) mmHg vs. 62,0 (49,25 - 70) mmHg ($p = 0,978$) nach 11-15 Minuten. Der tiefste ermittelte Wert betrug im Median 47,0 (40 - 56,0) mmHg vs. 48 (41,25 - 56,75) mmHg, $p = 0,724$, und trat im Mittel 12,0 (6,25 - 26,5) Min vs. 12,0 (6 - 32,75) Minuten nach Setzen der Spinalanästhesie auf, $p = 0,851$. Keiner der Werte erwies sich als signifikant, für eine graphische Darstellung siehe Abbildung 8.

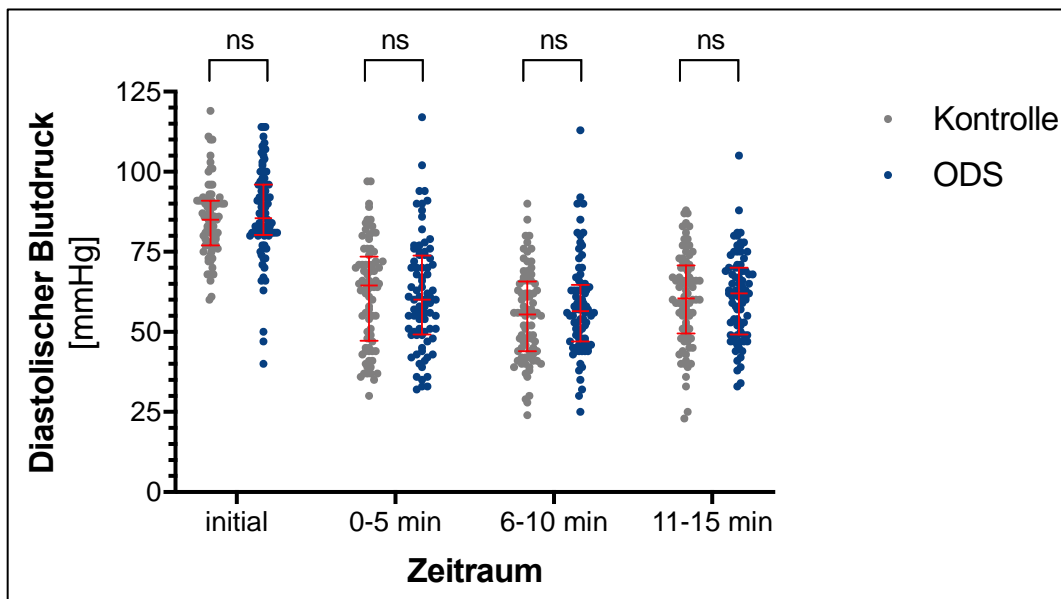


Abb. 8: Verteilung der individuellen absoluten Werte des diastolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Kontrollgruppe (graue Punkte) und ODS - Gruppe (blaue Punkte). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant.

Auch die diastolischen Blutdruckabfälle in dieser Zeit wichen nicht signifikant voneinander ab. Der diastolische Blutdruck fiel in der ODS-Gruppe stets etwas deutlicher, die größte Differenz fand sich im ersten Intervall mit 76,4 (59,6 - 88,3) Prozent vs. 69,4 (56,5 - 85,5) Prozent, $p = 0,309$.

Tab. 7: Veränderungen im diastolischen Blutdruck (DIA) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
DIA-Abfall 0 - 5 min [%]	76,4 (59,6 - 88,3)	69,4 (56,5 - 85,5)	0,309
DIA-Abfall 6 - 10 min [%]	67,3 (52,8 - 78,8)	65,5 (55,3 - 79,9)	0,626
DIA-Abfall 11 - 15 min [%]	73,6 (59,7 - 85,1)	72,7 (59,4 - 85,1)	0,672
Tiefster DIA-Abfall [%]	54,7 (47,3 - 68,1)	53,1 (45,4 - 69,0)	0,852

Prozent des niedrigsten diastolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangsdruck in 5-Minuten-Perioden. N = 80 pro Gruppe. DIA = diastolischer Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Eine diastolische Hypotonie (s. Abbildung 9), hier als 25%-iger Abfall des Anfangsdruckes der Diastole festgelegt, trat insbesondere in den ersten fünf Minuten in der ODS-Gruppe signifikant häufiger auf: In diesem Zeitraum in 43,75 % (n = 35) in der Kontrollgruppe vs. 61,25 % (n = 49) der Fälle in der ODS-Gruppe (p = 0,027). Im darauffolgenden Fünf-Minuten-Intervall waren es 68,75 % (n = 55) vs. 67,5 % (n = 54), p = 0,865. In den letzten fünf Minuten der Dokumentation hatte eine diastolische Hypotension eine Inzidenz von 53,75 % (n = 43) vs. 60,0 % (n = 48), p = 0,425. Der tiefste verzeichnete diastolische Blutdruck betrug bei 87,5 % (n = 70) vs. 86,25 % (n = 69) der Patientinnen unter 75 Prozent des Ausgangswertes, p = 0,815. Dieser trat zu 53,75 % (n = 43) vs. 50,0 % (n = 40) in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie auf, p = 0,635.

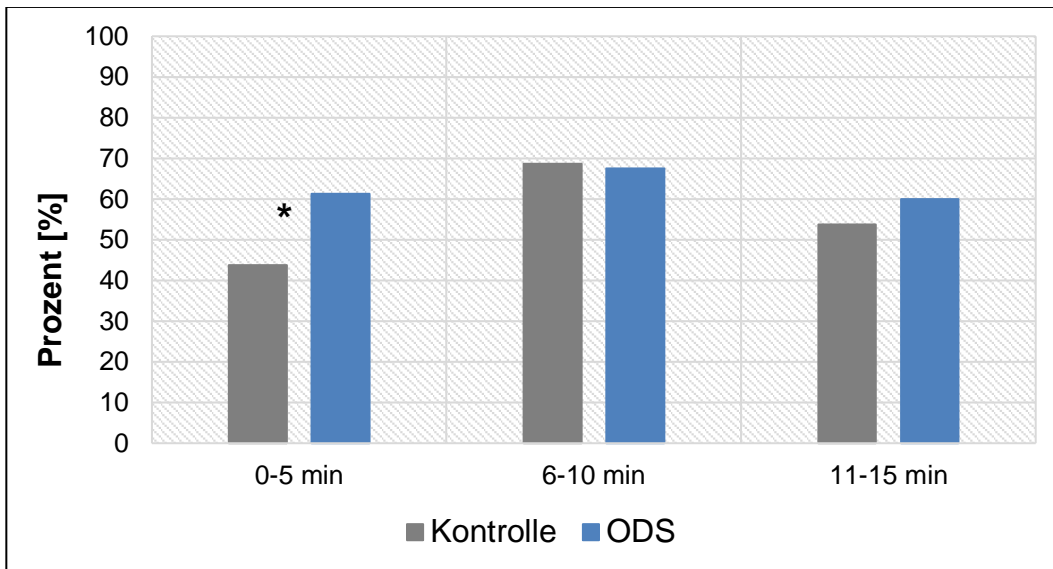


Abb. 9: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einer Diastole (DIA) unter 75 % des Ausgangswertes (= 25 % Abfall des Ausgangswertes) zwischen der Kontroll- und der ODS-Gruppe in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie. Chi²-Test. * = signifikant ($p = 0,027$).

3.2.4. Herzfrequenz

Auch die Herzfrequenz (HF bzw. bpm) sank in beiden Gruppen signifikant zu ihrem Ausgangswert ($p < 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). In den ersten 15 Minuten gab es keine signifikanten Abweichungen. Bei den Patientinnen, die Ondansetron erhalten hatten, zeigte sich nach der Spinalanästhesie stets eine etwas niedrigere Herzfrequenz, jedoch ebenfalls ohne signifikanten Unterschied. Dies spiegelt sich sowohl in den absoluten als auch in den relativen Werten wider. Lediglich beim Abfall der Herzfrequenz innerhalb der ersten fünf Minuten ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Kontrollgruppe (89,8 (81,7 - 97,0) % vs. der ODS-Gruppe 85,8 (78,8 - 93,3) % der Ausgangsfrequenz, $p = 0,045$). Details dazu siehe in der Abbildung 10 und Tabelle 8. Als tiefste Herzfrequenz wurde im Median ein Wert von 62 (55,25 - 67,75) bpm vs. 60,5 (56 - 68) bpm ($p = 0,936$) zu einem Zeitpunkt um 17,0 (12,0 - 31,75) min vs. 15,0 (11,0 - 29,75) min nach Spinalanästhesie ($p = 0,421$) festgestellt. Dies entspricht einem Abfall auf 66,5 (58,9 - 78,6) % vs. 67,5 (59,7 - 74,5) % ($p = 0,936$) des ursprünglichen Wertes. Demnach gibt es auch in dieser Kategorie keine signifikanten Differenzen zwischen der Kontroll- und der Ondansetron-Gruppe.

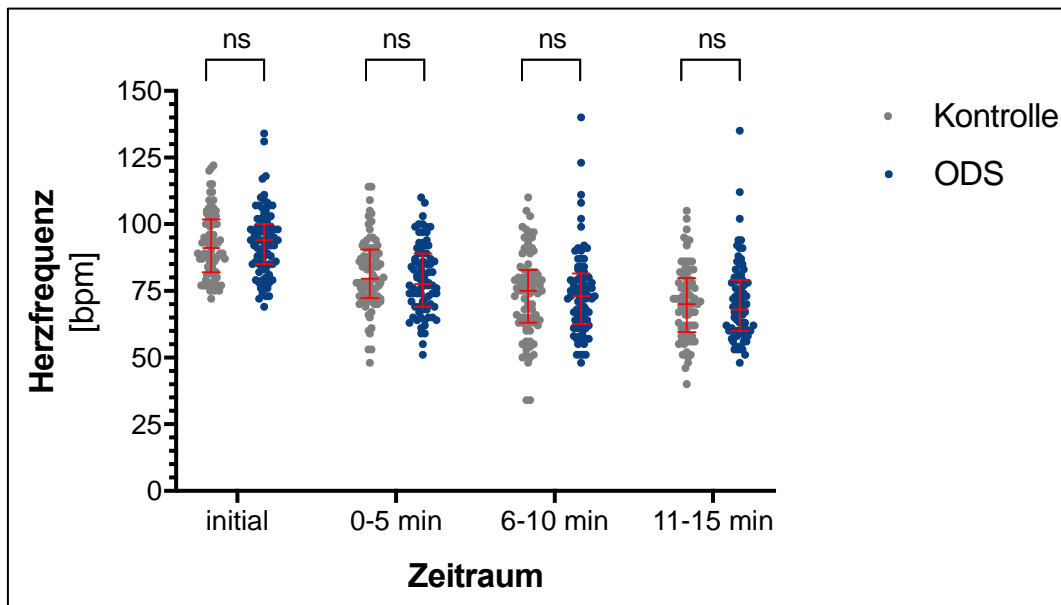


Abb. 10: Verteilung der individuellen absoluten Werte der Herzfrequenz (HF) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Kontrollgruppe (graue Punkte) und ODS - Gruppe (blaue Punkte). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. Bpm = Schläge pro Minute. ns = nicht signifikant. Modifiziert nach Neumann et al. 2020.

Tab. 8: Veränderungen in der Herzfrequenz (HF) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
HF-Abfall 0 - 5 min [%]	89,81 (81,67 - 96,98)	85,79 (78,75 - 93,36)	0,045*
HF-Abfall 6 - 10 min [%]	81,85 (66,67 - 94,25)	81,64 (69,55 - 86,28)	0,599
HF-Abfall 11 - 15 min [%]	77,35 (63,64 - 89,72)	74,84 (65,14 - 84,36)	0,467
Tiefster HF-Abfall [%]	66,5 (58,9 - 78,6)	67,5 (59,7 - 74,5)	0,936

Prozent der niedrigsten Herzfrequenz im Vergleich zu ihrem Ausgangswert in 5-Minuten-Perioden. HF = Herzfrequenz. bpm = beats per minute, Schläge pro Minute. N = 80 pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U - Test. * = signifikant ($p < 0,05$).

Das Auftreten einer Bradykardie (hier: Herzfrequenz < 50 bpm) war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar häufig. In den ersten 5 Minuten trat ein Abfall der HF lediglich einmal in der Kontrollgruppe auf. In den darauffolgenden zwei Messintervallen war dies in der Kontrollgruppe je dreimal und in der ODS-Gruppe je einmal der Fall (3,75 % vs. 1,25 %, $p = 0,62$). Die tiefsten Werte stellten sich um einen Median von 17 (12 - 31,75) min bzw. 15 (11 - 29,75) min dar, $p = 0,421$. In den ersten 15 Minuten wurde in 6,25 % ($n = 5$)

vs. 1,25 % (n = 1) der Fälle eine Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute verzeichnet (p = 0,105). Insgesamt ergab sich eine Bradykardie-Rate von 10 % (n = 8) vs. 6,25 % (n = 5), dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,564). Eine Übersicht über die Bradykardie-Inzidenz in den ersten 15 Minuten stellt Abbildung 11 dar. Als Notfallmedikament wurde in je zwei Fällen pro Gruppe (2,5 %) das Anticholinergikum Atropin verabreicht. Dies ist ein Standardmedikament, welches z.B. im Rahmen von blutdruckrelevanten Bradykardien in der Anästhesie verwendet wird (Klein, 2019).

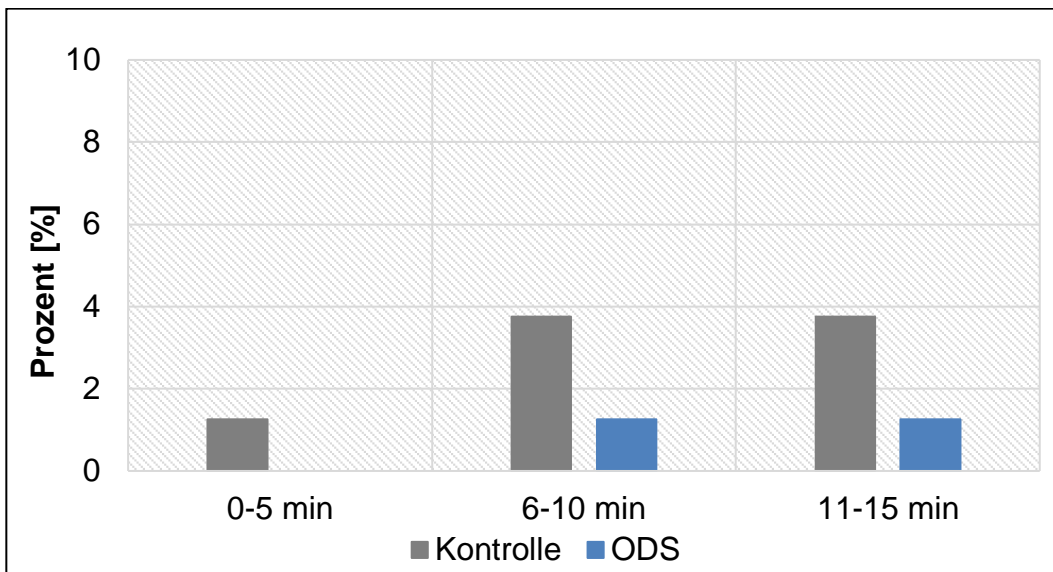


Abb. 11: Vergleich des Auftretens einer Bradykardie (HF < 50 bpm) zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie. Unterschied ist nicht signifikant (p > 0,05). Chi²-Test.

3.2.5. Vasopressor

Bei Betrachtung der Applikation des Vasopressors Akrinor[®] (ein Gemisch aus Cafedrinhydrochlorid + Theodrenalinhydrochlorid) konnte ein insgesamt signifikant höherer Verbrauch des Medikaments in der ODS-Gruppe festgestellt werden. Akrinor[®] wird in Kochsalzlösung verdünnt und per Boli appliziert. Dazu werden 2 ml Akrinor[®] mit 8 ml Kochsalz-Lösung in eine 10ml-Spritze aufgezogen. Nachfolgend bezieht sich die Angabe in Millilitern (ml) auf die Applikation dieser Mischsubstanz, siehe dazu Tabelle 9. Vor der Spinalanästhesie (SpA) wurden nur geringe Mengen des Medikaments verabreicht (4 vs. 3 Patientinnen, p = 0,97). Über die gesamte Operation erhielten die Patientinnen der ODS-Gruppe eine signifikant höhere kumulative Dosis Akrinor[®] (0,4 (0 - 0,575, Kontrolle) ml vs. 0,4 (0,2 - 0,8, ODS) ml, p = 0,011). Ebenso wurde der Vasopressor

in der ODS-Gruppe signifikant öfter appliziert (2 (0 - 3) Gaben vs. 2 Gaben (1 - 3,75), $p = 0,007$). Insgesamt erhielten signifikant mehr Patientinnen der ODS-Gruppe Akrinor®: 54 Patientinnen in der Kontrollgruppe und 66 Patientinnen in der ODS-Gruppe (67,5 % vs. 82,5 %, $p = 0,028$) benötigten das kreislaufstabilisierende Medikament, davon 49 bzw. 59 (61,25 % vs. 73,75 %, $p = 0,091$) in den ersten 15 Minuten nach Anlage der Spinalanästhesie. Eine detailliertere Übersicht über den Anteil der Patientinnen, die in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie den Vasopressor erhielten siehe Abbildung 12.

Tab. 9: Gebrauch des Vasopressors Akrinor® der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Akrinor® 0 - 5 min [ml]	0 (0 - 0,175)	0 (0 - 0,2)	0,047*
Akrinor® 6 - 10 min [ml]	0 (0 - 0,2)	0 (0 - 0,2)	0,302
Akrinor® 11 - 15 min [ml]	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,2)	0,232
Akrinor® 0 - 15 min [ml]	0,2 (0 - 0,5)	0,3 (0 - 0,4)	0,141
Akrinor® insgesamt [ml]	0,4 (0 - 0,575)	0,4 (0,2 - 0,8)	0,011*

Gebrauch des Vasopressors Akrinor® vor und bis zu 15 min nach Spinalanästhesie und gesamter Gebrauch über die Anästhesiezeit. N = 80 pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U - Test. * = signifikant ($p < 0,05$). Modifiziert nach Neumann et al. 2020.

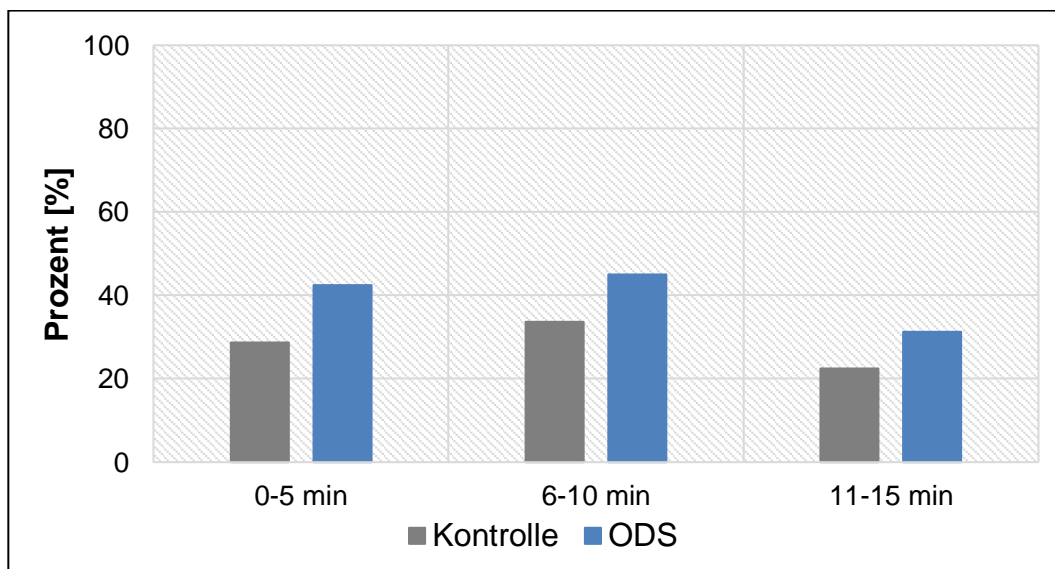


Abb. 12: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe, die in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielten in %. Chi²-Test. Nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.6. Kindliches Outcome

Um einen möglichen Einfluss des Medikaments auf das Neugeborene zu bewerten, wurden Apgar-Werte, pH und Base Excess (BE) ausgewertet. Eine Übersicht der Details kann den untenstehenden Tabelle 10 und Tabelle 11 entnommen werden. Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen bezüglich Geschlechtsverteilung, Geburtsgröße oder Geburtsgewicht. Eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ist somit gegeben.

Tab. 10: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen von Müttern der Kontroll- und ODS-Gruppe

	Kontrollgruppe		ODS - Gruppe		p - Wert
Geschlecht [%]	w 43,75 (n = 35)	m 56,25 (n = 45)	w 48,75 (n = 39)	m 51,25 (n = 41)	0,526
Geburtslänge [cm]	50,0 (48,0 - 52,0)		51,0 (49,0 - 53,0)		0,353
Geburtsgewicht [g]	3137,5 (2850,0 - 3503,75)		3220,0 (2905,0 - 3520,0)		0,535
Nabelschnur pH	7,35 (7,32 - 7,37)		7,33 (7,29 - 7,37)		0,291
Nabelschnur BE	-0,95 (-1,7 - 0,275)		-1,2 (-2,4 - -0,1)		0,190

w = weiblich, m = männlich, BE = Base Excess. N = 80 Patientinnen pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U - Test.

Wie unten in Tabelle 11 dargestellt, zeigten sich in der Beurteilung des klinischen Zustands des Neugeborenen fünf Minuten nach der Geburt in der Kontrollgruppe signifikant öfter schlechtere Apgar - Werte. Dieses Phänomen konnte allerdings in der Kontrolle nach zehn Minuten nicht mehr bestätigt werden. Pro Gruppe fehlten die Daten der Apgar-Werte für je ein Kind, diese wurden daher in dieser Analyse ausgeschlossen.

Tab. 11: Vergleich der Apgar-Werte der Neugeborenen von Müttern der Kontroll- und ODS-Gruppe

Apgar-Wert	1 min			5 min			10 min		
	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p
10	4	4	> 0,99	45	60	0,011*	67	70	0,482
9	49	59	0,087	27	12	0,006*	10	7	0,441
8	17	9	0,086	5	5	> 0,99	1	1	> 0,99
7	5	3	0,468	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99
6	1	1	> 0,99	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99
5	1	1	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
4	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
3	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
2	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
1	0	1	> 0,99	0	1	> 0,99	0	1	> 0,99
0	0	0	> 0,99	1	0	> 0,99	1	0	> 0,99

N = 79 pro Gruppe. Chi² - Test. * = signifikant (p < 0,05).

3.3. Subgruppenanalyse BMI 30

Ein BMI über 25 kg/m² gilt u.a. als Risikofaktor für eine Hypotonie nach Applikation der Spinalanästhesie (Nani und Torres, 2011). Um dies auch in vorliegender Studie beleuchten zu können, erfolgte eine Subgruppen-Analyse der Patientinnen nach dem Kriterium BMI unter bzw. über 30 kg/m² in jeweils eine Kontrollgruppe (keine Ondansetronmedikation) und eine ODS-Gruppe (8 mg Ondansetron). Die Grenze wurde hier bei 30 kg/m² gesetzt, da dieser Wert den Beginn Adipositas definiert und da in der Kohorte dieser Studie das Gewicht der Patientinnen, bedingt durch ihre Gravidität, ohnehin erhöht war.

Im Folgenden werden zuerst die Kontrollgruppe (n = 46) und ODS-Gruppe (n = 47) mit einem errechneten BMI < 30 kg/m² gegenübergestellt. Danach erfolgt dementsprechend der Vergleich der Kontrollgruppe (n = 33) und der ODS-Gruppe (n = 33) mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Eine Patientin wurde bei dieser Analyse ausgeschlossen, da kein aktuelles Gewicht dokumentiert worden war. Einen Vergleich der demographischen Daten und der detaillierteren Parameter der Operation und Spinalanästhesie demonstrieren Tabelle 12 und 13. Außer einer signifikant höheren Kristalloidinfusion über die gesamte Zeit der

Operation ($p = 0,027$) in der Kontrollgruppe der Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m^2 , stellten sich keine anderen signifikanten Unterschiede dar.

Tab. 12: Übersicht über die demographischen Daten der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m^2 nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m^2 . N = 46 vs. 47

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Alter [Jahre]	34 (30 - 37,25)	34 (31 - 37)	0,767
Körpergröße [m]	1,65 (1,60 - 1,71)	1,65 (1,61 - 1,69)	0,829
Gewicht zu Anfang der SS [kg]	58,5 (52,75 - 65,0)	60,0 (55,0 - 65,0)	0,543
BMI zu Anfang der SS [kg/m^2]	21,89 (20,28 - 23,44)	21,72 (20,31 - 23,66)	0,830
Gewicht bei Entbindung [kg]	70,45 (65,88 - 77,8)	72,0 (67,0 - 77,5)	0,729
BMI bei Entbindung [kg/m^2]	26,5 (24,6 - 28,48)	26,06 (24,46 - 28,39)	0,628
SSW	38,21 (37,11 - 39,0)	38,71 (38,0 - 39,14)	0,068

b) BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. N = 33 pro Gruppe

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Alter [Jahre]	34 (31,0 - 38,0)	34 (29,0 - 35,5)	0,344
Körpergröße [m]	1,65b (1,61 - 1,71)	1,67 (1,64 - 1,74)	0,555
Gewicht zu Anfang der SS [kg]	79,0 (68,5 - 95,7)	85,2 (73,0 - 97,0)	0,505
BMI zu Anfang der SS [kg/m^2]	29,96 (25,25 - 34,59)	30,16 (26,03 - 35,07)	0,677
Gewicht bei Entbindung [kg]	93,0 (85,0 - 104,3)	93,2 (88,45 - 108,65)	0,278
BMI bei Entbindung [kg/m^2]	33,30 (31,03 - 38,67)	35,25 (32,31 - 37,91)	0,356
SSW	38,29 (37,43 - 39,0)	38,57 (37,86 - 38,93)	0,969

BMI = Body Mass Index. SS = Schwangerschaft. SSW = Schwangerschaftswoche. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Tab. 13: Überblick über Details während der Operation der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m² nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Bupivacain [ml]	1,7 (1,6 - 1,7)	1,7 (1,6 - 1,75)	0,847
Operationsdauer [min]	40,02 (32,75 - 47,49)	40,02 (31,98 - 45,0)	0,536
Kristalloide vor Schnitt [ml]	1000 (500 - 1000)	1000 (500 - 1000)	0,986
Kristalloide total [ml]	2000 (1500 - 2000)	1500 (1500 - 2000)	0,420
Blutverlust [ml]	500 (400 - 600)	500 (400 - 600)	0,586

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Bupivacain [ml]	1,7 (1,6 - 1,78)	1,7 (1,6 - 1,8)	0,920
Operationsdauer [min]	40,98 (35,49 - 50,49)	48,0 (37,5 - 55,5)	0,154
Kristalloide vor Schnitt [ml]	1000 (1000 - 1250)	1000 (1000 - 1000)	0,136
Kristalloide total [ml]	2000 (1500 - 2000)	1500 (1500 - 2000)	0,027*
Blutverlust [ml]	500 (500 - 600)	500 (400 - 600)	0,174

Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = Signifikant (p < 0,05).

3.3.1. Mittlerer arterieller Blutdruck

Patientinnen mit einem BMI unter 30 kg/m² wiesen einen initialen MAD von 104,5 (97,0 - 113,0) vs. 105,0 (99,0 - 117,0) mmHg (p = 0,491) auf. In den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie unterschieden sich die Werte der beiden Gruppen nicht signifikant: Der dokumentierte mittlere Druck im Zeitraum der ersten fünf Minuten nach SpA war 83,5 (71,75 - 90,0) in der Kontrollgruppe vs. 77,0 (67,0 - 91,0) mmHg in der ODS-Gruppe (p = 0,391). Darauf folgten ebenfalls wenig differierende Werte von 75,0 (59,75 - 83,0) vs. 75,0 (66,0 - 84,0) mmHg (p = 0,539) im zweiten Zeitabschnitt und 77,5 (66,5 - 88,25) vs. 80 (75,0 - 87,0) mmHg (p = 0,435) nach 11-15 Minuten. Der tiefste verzeichnete mittlere arterielle Blutdruck betrug 62,0 (55,75 - 71,0) vs. 60,0 (53,0 - 67,0) mmHg (p = 0,465). Dieser trat 14 (7 - 37) min vs. 26 (7 - 36) min (p = 0,982) nach Applikation der Spinalanästhesie auf und entspricht einem Abfall auf 58,6 (53,0 - 66,0) vs. 56,1 (52,0 -

62,2) % ($p = 0,152$) des ursprünglichen Wertes. Es gab somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei einem BMI unter 30 kg/m^2 .

Bei den Patientinnen, die einen BMI über 30 kg/m^2 aufwiesen, lag der mittlere arterielle Blutdruck initial bei $105,0$ ($95,5 - 115,5$) vs. $108,0$ ($102,5 - 120,0$) mmHg ($p = 0,125$). Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt: Im ersten Intervall wurden diese auf $84,0$ ($64,5 - 94,0$) vs. $79,0$ ($68,0 - 88,5$) mmHg ($p = 0,691$) berechnet, zwischen 6 und 10 Minuten nach Spinalanästhesie auf $73,0$ ($61,5 - 82,5$) vs. $74,0$ ($66,0 - 83,0$) mmHg ($p = 0,472$) und nach 11 bis 15 Minuten auf 77 ($69,5 - 87,0$) vs. 78 ($71,0 - 91,0$) mmHg ($p = 0,908$). Der tiefste verzeichnete MAD betrug in dieser Kohorte $61,0$ ($58,0 - 71,5$) vs. $60,0$ ($55,0 - 67,0$) mmHg ($p = 0,272$), dieser trat $10,0$ ($5,0 - 20,5$) vs. $13,0$ ($6,5 - 35,5$) min nach der Spinalanästhesie auf, $p = 0,139$, und entsprach einen Abfall auf $62,8$ ($50,9 - 68,3$) vs. $54,7$ ($49,6 - 64,5$), $p = 0,097$.

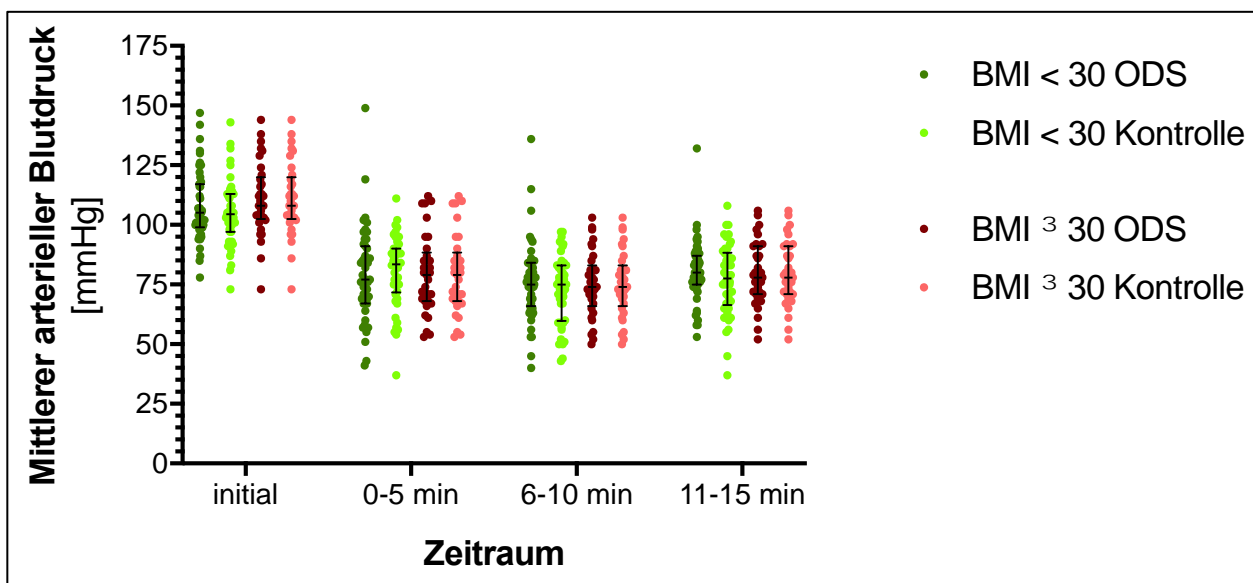


Abb. 13: Verteilung der individuellen absoluten Werte des MAD der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Median (mit 25 und 75 Perzentilen).

Zusätzlich wurden die tiefsten Blutdruckabfälle der Kontroll- und Verumgruppen der Intervalle 1 (0 - 5 min), 2 (6 - 10 min) und 3 (11 - 15 min) verglichen. Zum Beispiel zeigte sich im ersten Intervall zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe der normalgewichtigen Patientinnen ein MAD-Abfall auf $78,6$ ($68,5 - 87,6$) % vs. $75,4$ ($59,2 - 85,9$) % des initialen

MAD, $p = 0,235$. Es zeigte sich keine signifikanten Unterschiede. Details sind der untenstehenden Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab. 14: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m² nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
MAD-Abfall 0 - 5 min [%]	78,6 (68,5 - 87,6)	75,4 (59,2 - 85,9)	0,235
MAD-Abfall 6 - 10 min [%]	72,7(60,0 - 80,2)	69,8 (62,4 - 79,5)	0,954
MAD-Abfall 11 - 15 min [%]	74,4 (60,8 - 89,2)	76,0 (65,5 - 83,8)	0,681
Tiefster MAD-Abfall [%]	58,6 (53,0 - 66,9)	56,1 (52,0 - 62,2)	0,152

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
MAD-Abfall 0 - 5 min [%]	77,1 (68,1 - 87,4)	74,0 (62,5 - 81,2)	0,223
MAD-Abfall 6 - 10 min [%]	70,7 (59,5 - 78,1)	68,8 (63,2 - 75,7)	0,644
MAD-Abfall 11 - 15 min [%]	75,7 (67,1 - 83,2)	72,2 (66,0 - 85,7)	0,387
Tiefster MAD-Abfall [%]	62,8 (50,9 - 68,3)	54,7 (49,6 - 64,5)	0,097

Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. Signifikante Ergebnisse fett formatiert.

In der Subgruppe mit einem BMI unter 30 kg/m² betrug die Inzidenz eines MAD unter 60 mmHg insgesamt 39,1 % (n= 18) in der Kontrollgruppe vs. 42,6 % (n = 20) in der ODS-Gruppe, $p = 0,737$. Bei den Patientinnen mit einem BMI über 30 war dies bei 39,4 % (n = 13) vs. 48,5 % (n = 16) der Fall, $p = 0,457$. Es gab somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Detaillierte Ergebnisse über die ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie sind der unteren Tabelle 15 zu entnehmen.

Tab. 15: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als MAD unter 60 mmHg, in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m²

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
MAD < 60 mmHg 0 - 5 min in % (n)	13,0 (6)	14,9 (7)	0,797
MAD < 60 mmHg 6 - 10 min in % (n)	23,9 (11)	10,6 (5)	0,090
MAD < 60 mmHg 11 - 15 min in % (n)	8,7 (4)	6,4 (3)	0,673

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
MAD < 60 mmHg 0 - 5 min in % (n)	9,1 (3)	9,1 (3)	> 0,99
MAD < 60 mmHg 6 - 10 min in % (n)	21,2 (7)	12,1 (4)	0,322
MAD < 60 mmHg 11 - 15 min in % (n)	3,0 (1)	6,1 (2)	0,555

MAD = mittlerer arterieller Blutdruck. Chi²-Test.

3.3.2. Systolischer Blutdruck

Bei Patientinnen mit einem BMI unter 30 kg/m², wurde zu Beginn der Aufzeichnung der Vitalwerte ein systolischer Blutdruck von 132,5 (124,0 - 141,25) in der Kontrollgruppe vs. 133,0 (125,0 - 143,0) mmHg in der ODS-Gruppe (p = 0,387) festgestellt. Innerhalb von fünf Minuten nach der Spinalanästhesie sank dieser auf 110,5 (100,25 - 118,0) vs. 106,0 (95,0 - 120,0) mmHg (p = 0,585) und nach weiteren fünf Minuten auf 103,5 (88,0 - 113,25) vs. 106 (99,0 - 115,0) mmHg (p = 0,273). Im Zeitintervall 11-15 Minuten stieg der Blutdruck wieder ein wenig an: 107 (97,0 - 121,25) vs. 111,0 (104,0 - 115,0) mmHg (p = 0,724). Der tiefste verzeichnete systolische Blutdruck betrug 93,0 (79 - 102,25) vs. 94,0 (84,0 - 100,0) mmHg (p = 0,93). Dieser trat 17 (8,5 - 33,5) min vs. 12,0 (5,0 - 34,0) min (p = 0,424) nach Applikation der Spinalanästhesie auf und entspricht einem Abfall auf 70,6 (60,0 - 78,8) vs. 67,3 (60,7 - 73,6) % (p = 0,424) des ursprünglichen Wertes. Es gab somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Ein ähnliches Bild ergab sich bei den adipösen Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m², auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der anfängliche Blutdruck betrug 134,0 (128,0 - 149,0) in der Kontrollgruppe vs. 140,0 (132,5

- 151,0) mmHg in der ODS-Gruppe ($p = 0,109$). In den auf die Spinalanästhesie folgenden Fünf-Minuten-Intervallen ergaben sich systolische Drücke von 111,0 (94,5 - 127,0) vs. 115,0 (97,0 - 128,0) mmHg ($p = 0,739$), 100,0 (93,5 - 114,5) vs. 108,0 (98,0 - 116,5) mmHg ($p = 0,188$) und zuletzt 111,0 (99,5 - 120,5) vs. 115 (100,5 - 127,5) mmHg ($p = 0,441$). Die tiefste verzeichnete Systole wurde nach 10 (5,5 - 16,5) min vs. 12 (6,0 - 26,5) min, $p = 0,445$, aufgezeichnet und betrug 91 (85,5 - 100,0) vs. 95 (85,0 - 101,5) mmHg, $p = 0,555$. Dies entspricht einem prozentualen Abfall auf 69,9 (58,6 - 77,2) vs. 68,5 (59,5 - 73,1) % des jeweiligen Ausgangswertes, $p = 0,320$. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 14.

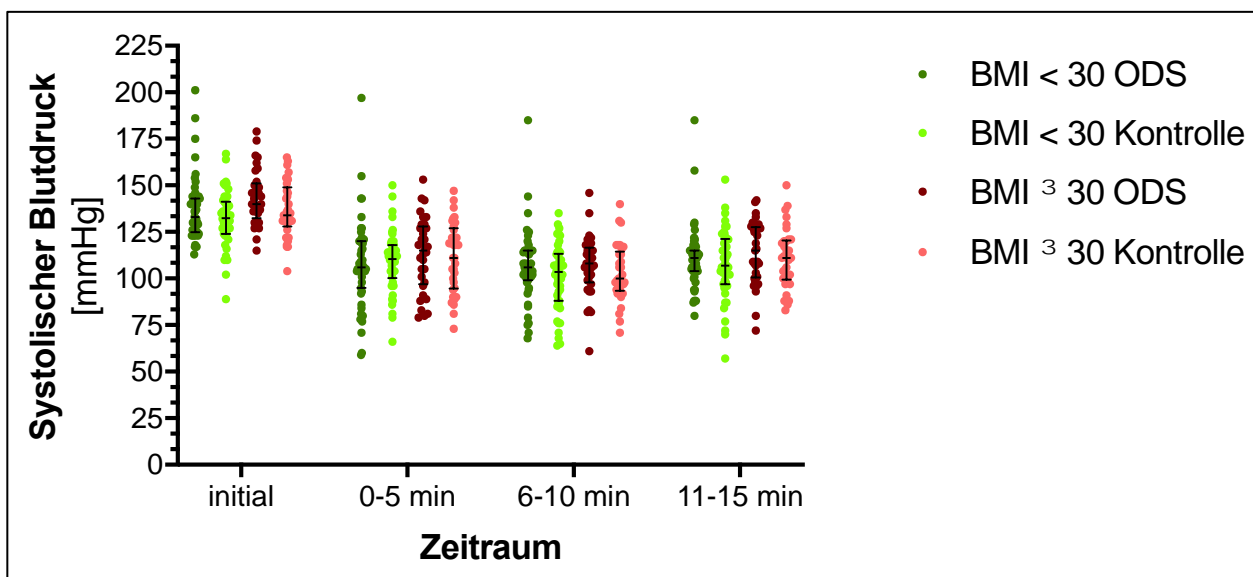


Abb. 14: Verteilung der individuellen absoluten Werte des systolischen Blutdrucks der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Median (mit 25 und 75 Perzentilen).

Bei Betrachtung der Blutdruckabfälle zeigten sich etwas tiefere Werte in der ODS-Gruppe in den ersten fünf Minuten nach Spinalanästhesie, diese stellten sich aber als nicht signifikant heraus: Der Druck fiel im Intervall 1, im Vergleich zum initialen Wert, auf 82,0 (74,2 - 92,9) in der Kontrollgruppe vs. 80,9 (69,9 - 88,5) % in der ODS-Gruppe ($p = 0,226$) ab. In der zweiten Periode fiel die Systole auf 78,6 (65,4 - 87,5) vs. 76,4 (70,3 - 82,9) % ($p = 0,899$), um darauf wieder etwas anzusteigen (82,2 (72,0 - 91,2) vs. 80,7 (73,4 - 88,5) %, $p = 0,73$).

In der Subgruppe der adipösen Schwangeren (BMI ≥ 30 kg/m²) ergaben sich Blutdruckabfälle auf 80,6 (75,1 - 90,5) in der Kontrollgruppe vs. 80,8 (75,1 - 87,7) % ($p =$

0,53) in der ODS-Gruppe in den ersten fünf Minuten und auf 76,7 (70,4 - 83,3) vs. 75,4 (70,8 - 81,4) % ($p = 0,658$). Auch im letzten dokumentierten Zeitintervall (11-15 Minuten nach SpA) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (83,1 (71,4 - 87,5) vs. 82,7 (72,4 - 91,3) % des Initial-Druckes, $p = 0,893$). Zur Übersicht siehe Tabelle 16.

Tab. 16: Veränderungen des systolischen Blutdrucks (SYS) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m² nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
SYS-Abfall 0 - 5 min [%]	82,0 (74,2 - 92,9)	80,9 (69,9 - 88,5)	0,226
SYS-Abfall 6 - 10 min [%]	78,6 (65,4 - 87,5)	76,4 (70,3 - 82,9)	0,899
SYS-Abfall 11 - 15 min [%]	82,2 (72,0 - 91,2)	80,7 (73,4 - 88,5)	0,730
Tiefster SYS-Abfall [%]	70,6 (60,0 - 78,8)	67,3 (60,7 - 73,6)	0,424

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
SYS-Abfall 0 - 5 min [%]	80,6 (75,1 - 90,5)	80,8 (75,1 - 87,7)	0,530
SYS-Abfall 6 - 10 min [%]	76,7 (70,4 - 83,3)	75,4 (70,8 - 81,4)	0,658
SYS-Abfall 11 - 15 min [%]	83,1 (71,4 - 87,5)	82,7 (72,4 - 91,3)	0,893
Tiefster SYS-Abfall [%]	69,9 (58,6 - 77,2)	68,5 (59,5 - 73,1)	0,320

SYS = systolischer Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Insgesamt betrug die Inzidenz des Auftretens eines Abfalls der Systole um mehr als 30 Prozent gegenüber dem Ausgangswert in der Gruppe mit einem BMI unter 30 kg/m² 47,8 % (n = 22) vs. 61,7 % (n = 29), $p = 0,179$ und in der Gruppe mit einem BMI über 30 kg/m² 51,5 % (n = 17) vs. 57,6 % (n = 19), $p = 0,621$. Eine Übersicht über die ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie ist in Tabelle 17 ersichtlich.

Tab. 17: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie definiert als ein mindestens 30%-iger Abfall der Systole (SYS) in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m²

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
SYS -30% 0 - 5 min in % (n)	13,0 (6)	25,5 (12)	0,128
SYS -30% 6 - 10 min in % (n)	30,4 (14)	23,4 (11)	0,445
SYS -30% 11 - 15 min in % (n)	21,7 (10)	12,8 (6)	0,252

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
SYS -30% 0 - 5 min in % (n)	18,2 (6)	18,2 (6)	> 0,99
SYS -30% 6 - 10 min in % (n)	24,2 (8)	18,2 (6)	0,547
SYS -30% 11 - 15 min in % (n)	21,2 (7)	18,2 (6)	0,757

SYS = systolischer Blutdruck. Chi²-Test.

3.3.3. Diastolischer Blutdruck

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Veränderungen der absoluten Werte des diastolischen Blutdrucks waren ebenfalls nicht festzustellen. In der Subgruppe der Patientinnen mit BMI unter 30 kg/m² wurde die initiale Diastole im Median auf 84,5 (77,75 - 91,0) in der Kontrollgruppe vs. 83,0 (81,0 - 95,0) mmHg in der ODS-Gruppe (p = 0,37) dokumentiert. In den ersten 15 Minuten nach der applizierten Spinalanästhesie fiel dieser im Intervall 1 auf 65,0 (48,0 - 72,5) vs. 60,0 (50,0 - 71,0) mmHg (p = 0,672), im Intervall 2 auf 56,5 (44,75 - 66,0) vs. 57,0 (47,0 - 65,0) mmHg (p = 0,634) und im letzten Intervall auf 59,5 (47,75 - 70,25) vs. 63,0 (49,0 - 69,0) mmHg (p = 0,77). Der tiefste Wert betrug im Median 46,5 (39,0 - 56,0) vs. 45,0 (41,0 - 57,0) mmHg, p = 0,628, dies entspricht einem Abfall auf 52,5 (46,6 - 66,8) % vs. 53,3 (43,8 - 67,8) %, p = 0,878.

In der Subgruppe der adipösen Patientinnen (BMI über 30 kg/m²) errechnete sich initial ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 86,0 (77,0 - 91,0) in der Kontroll-Gruppe vs. 89,0 (78,5 - 98) mmHg in der ODS-Gruppe, p = 0,359. Darauf folgten Werte von 64,0 (46,0 - 76,0) vs. 58,0 (48,5 - 77,0) mmHg (p = 0,773) im ersten Intervall, von 51,0 (42,5 - 65,5) vs. 55,0 (46,5 - 66,0) mmHg (p = 0,356) in Minute 6 - 10 und zuletzt von 64,0 (54,5 - 73,5) vs. 60,0 (52,5 - 74,0) mmHg (p = 0,534). Der tiefste diastolische Blutdruck während der Operation belief sich auf 47,0 (43,0 - 59,5) vs. 48,0 (43,5 - 56,0) mmHg, p = 0,954, dies

entspricht einem Abfall auf 58,3 (48,9 - 70,7) vs. 52,4 (45,8 - 69,9) %, $p = 0,677$. Abbildung 15 veranschaulicht diese Daten.

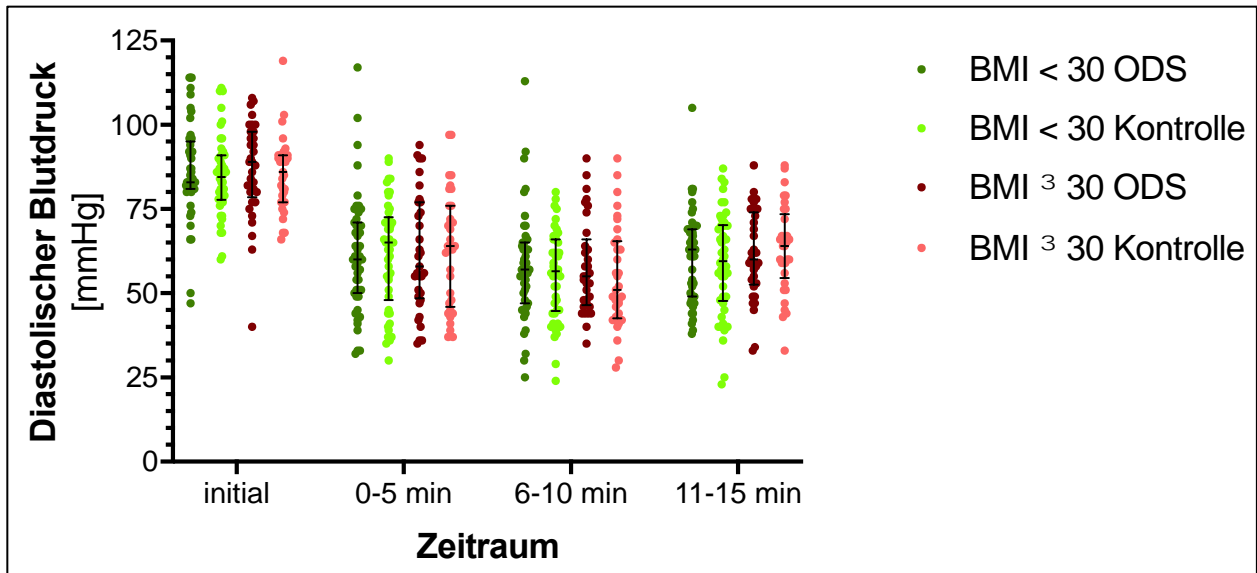


Abb. 15: Verteilung der individuellen absoluten Werte des diastolischen Blutdrucks der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Median (mit 25 und 75 Perzentilen).

Zusätzlich wurden hier ebenso die tiefsten Blutdruckabfälle der Kontroll- und Verumgruppen der Intervalle 1 (0 - 5 min), 2 (6 - 10 min) und 3 (11 - 15 min) verglichen. Zum Beispiel zeigte sich im ersten Intervall zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe der normalgewichtigen Patientinnen ein Abfall der Diastole auf 76,0 (61,0 - 85,4) % vs. 67,1 (58,7 - 85,4) % der initialen Diastole, $p = 0,482$. Hieraus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Details sind der untenstehenden Tabelle 18 zu entnehmen.

Tab. 18: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (DIA) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m² nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
DIA-Abfall 0 - 5 min [%]	76,0 (61,0 - 85,4)	67,1 (58,7 - 85,4)	0,482
DIA-Abfall 6 - 10 min [%]	69,4 (55,1 - 79,5)	67,8 (55,4 - 80,7)	0,854
DIA-Abfall 11 - 15 min [%]	72,9 (51,3 - 84,9)	73,5 (56,6 - 84,0)	0,899
Tiefster DIA-Abfall [%]	52,5 (46,6 - 66,8)	53,3 (43,8 - 67,8)	0,878

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
DIA-Abfall 0 - 5 min [%]	76,4 (57,7 - 89,3)	71,4 (56,1 - 87,3)	0,568
DIA-Abfall 6 - 10 min [%]	65,2 (50,5 - 79,2)	64,4 (55,0 - 76,6)	0,599
DIA-Abfall 11 - 15 min [%]	74,0 (66,1 - 85,8)	70,2 (60,5 - 86,9)	0,333
Tiefster DIA-Abfall [%]	58,3 (48,9 - 70,7)	52,4 (45,8 - 69,9)	0,677

DIA = diastolischer Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Eine Übersicht über die Hypotonie-Inzidenz, d.h. Reduktion der Diastole über 25 Prozent, ist in Tabelle 19 zu finden. Über die gesamte Operationsdauer betrug diese in der Gruppe der Patientinnen mit BMI < 30 kg/m² 89,1 % (n = 41) vs. 85,1 % (n = 40), p = 0,563, in der Gruppe mit einem BMI ≥ 30 kg/m² 84,9 % (n = 28) vs. 87,9 % (n = 29), p = 0,720.

Tab. 19: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als ein 25%-iger Abfall der Diastole (DIA), in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m²

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
DIA -25% 0 - 5 min in % (n)	43,5 (20)	57,4 (27)	0,178
DIA -25% 6 - 10 min in % (n)	65,2 (30)	63,8 (30)	0,889
DIA -25% 11 - 15 min in % (n)	52,2 (24)	55,3 (26)	0,761

b) BMI \geq 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
DIA -25% 0 - 5 min in % (n)	45,5 (15)	66,7 (22)	0,083
DIA -25% 6 - 10 min in % (n)	72,7 (24)	72,7 (24)	> 0,99
DIA -25% 11 - 15 min in % (n)	54,5 (18)	66,7 (22)	0,314

DIA = diastolischer Blutdruck. Chi²-Test.

3.3.4. Herzfrequenz

Einen Vergleich der absoluten Werte der gemessenen Herzfrequenzen in dieser Subgruppen ist in Abbildung 16 dargestellt. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und ODS-Gruppen der Patientinnen mit einem BMI unter bzw. über 30 kg/m². In der eher normalgewichtigen Gruppe (BMI < 30 kg/m²) fand sich eine initiale Herzfrequenz von 92,5 (80,5 - 103,25) in der Kontrollgruppe vs. 94,0 (84,0 - 100,0) bpm in der ODS-Gruppe, p = 0,872. Im Verlauf waren die Werte in der ODS-Gruppe stets marginal geringer, allerdings ohne signifikante Relevanz. Im ersten Zeitraum nach Spinalanästhesie wiesen die Patientinnen Herzfrequenzen von 78,0 (71,0 - 89,5) vs. 76,0 (69,0 - 86,0) bpm auf, p = 0,499. In den folgenden Intervallen 76,5 (64,75 - 84,25) vs. 72,0 (62,0 - 83,0) bpm, p = 0,424, und 70,5 (61,0 - 82,25) vs. 67,0 (59,0 - 79,0) bpm, p = 0,364. Die tiefste Herzfrequenz wurde auf im Mittel 63,0 (56,0 - 71,5) vs. 60,0 (56,0 - 67,0) bpm, p = 0,241, berechnet und trat nach 17,5 (12,0 - 33,5) vs. 14,0 (10,0 - 29,0) Minuten auf, p = 0,213.

In der Gruppe der Patientinnen im adipösen Ernährungszustand (BMI \geq 30 kg/m²) betrug die initiale Herzfrequenz 89,0 (83,0 - 100,5) in der Kontrollgruppe vs. 94,0 (85,0 - 101,0) bpm in der ODS-Gruppe (p = 0,453). Im ersten Intervall sank diese auf 84,0 (76,0 - 90,0) vs. 82,0 (71,0 - 90,0) bpm (p = 0,743). In Intervall zwei fiel sie auf 72,0 (62,0 - 79,0) vs. 74,0 (62,5 - 79,5) bpm (p = 0,705) und betrug zuletzt 70,0 (57,0 - 78,5) vs. 69,0 (60,5 - 80,0) bpm (p = 0,639). Am langsamsten schlug das Herz der Patientinnen dieser Kohorte mit 58,0 (55,0 - 64,5) vs. 62,0 (55,5 - 70,5) bpm (p = 0,266), was bei 16,0 (12,5 - 39,0) vs. 19,0 (11,0 - 50,0) Minuten der Fall war, p = 0,753.

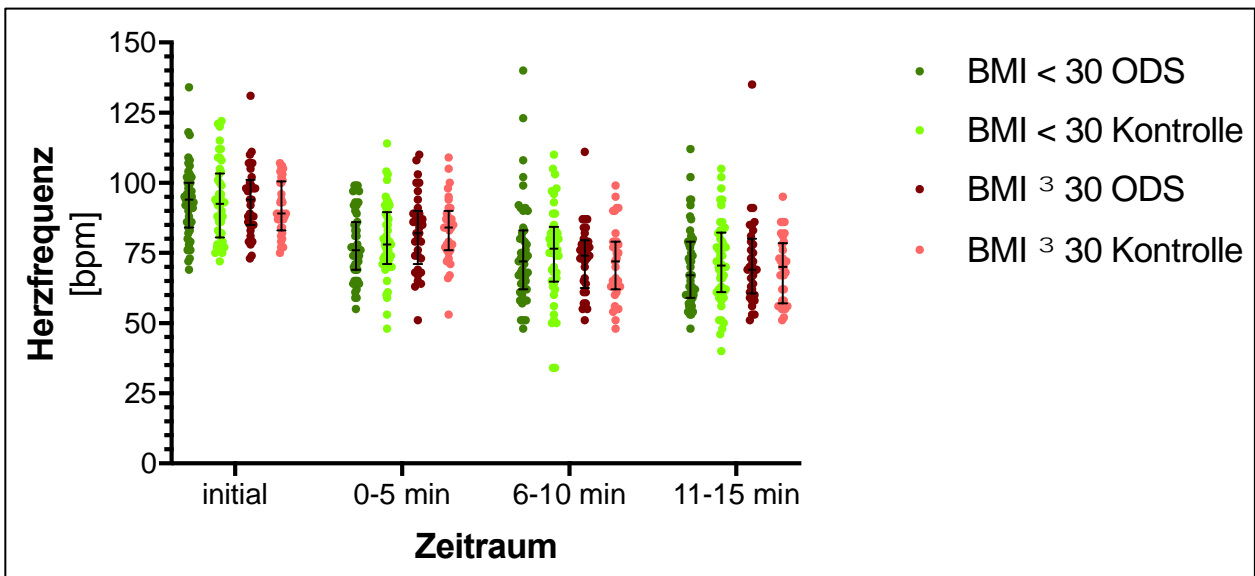


Abb. 16: Verteilung der individuellen absoluten Werte der Herzfrequenz (bpm; Schläge pro Minute) der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Median (mit 25 und 75 Perzentilen).

Tab. 20: Veränderungen der Herzfrequenz der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m² nach Spinalanästhesie

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
HF-Abfall 0 - 5 min [%]	87,5 (80,7 - 94,0)	84,6 (78,0 - 90,2)	0,201
HF-Abfall 6 - 10 min [%]	83,5 (66,4 - 96,7)	82,3 (70,1 - 86,0)	0,585
HF-Abfall 11 - 15 min [%]	79,0 (64,0 - 89,8)	73,2 (64,9 - 85,1)	0,343
Tiefster HF-Abfall [%]	68,5 (59,5 - 80,3)	67,7 (59,6 - 72,8)	0,349

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
HF-Abfall 0 - 5 min [%]	94,8 (83,6 - 101,8)	87,6 (79,0 - 96,6)	0,129
HF-Abfall 6 - 10 min [%]	78,5 (65,8 - 92,2)	81,3 (67,3 - 86,7)	0,852
HF-Abfall 11 - 15 min [%]	77,3 (63,4 - 88,0)	77,3 (65,1 - 84,0)	0,873
Tiefster HF-Abfall [%]	64,0 (59,3 - 69,0)	67,3 (59,0 - 76,8)	0,330

HF = Herzfrequenz. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Eine Übersicht der relativen Abfälle der Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert kann Tabelle 20 entnommen werden. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Bradykardie (HF unter 50 bpm) trat in der Gruppe BMI unter 30 kg/m² insgesamt zu 13,0 % (n = 6) in der Kontrollgruppe vs. 6,4 % (n = 3) in der ODS-Gruppe auf, p = 0,277. In der Gruppe mit einem BMI von über 30 kg/m² betrug die Bradykardie-Inzidenz insgesamt 6,1 % (n = 2) in der Kontrollgruppe vs. 6,1 % (n = 2) in der ODS-Gruppe, p > 0,99. Details über die ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie zu diesem Aspekt sind in Tabelle 21 zu finden.

Tab. 21: Übersicht über die Inzidenz einer Bradykardie, definiert als Herzfrequenz (HF) unter 50 bpm, in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m²

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
HF < 50 bpm 0 - 5 min in % (n)	2,2 (1)	0 (0)	0,495
HF < 50 bpm 6 - 10 min in % (n)	4,3(2)	0 (0)	0,242
HF < 50 bpm 11 - 15 min in % (n)	6,5 (3)	2,1 (1)	0,300

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
HF < 50 bpm 0 - 5 min in % (n)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
HF < 50 bpm 6 - 10 min in % (n)	3,0 (1)	0 (0)	0,322
HF < 50 bpm 11 - 15 min in % (n)	0 (0)	0 (0)	0,555

HF = Herzfrequenz. Bpm = Schläge pro Minute. Chi²-Test.

3.3.5. Vasopressor

In der Betrachtung der Verwendung des Vasopressors Akrinor[®] spiegelten sich die Ergebnisse der bisherigen Auswertungen wider. Der Gebrauch der Substanz war in der ODS-Gruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe. In der Kohorte der Patientinnen mit einem BMI unter 30 kg/m² wurden signifikant mehr Patientinnen (insgesamt) mit dem Vasopressor behandelt, die zuvor Ondansetron erhalten hatten (28 vs. 38, p = 0,034). 25 (54,3 %; Kontrollgruppe) vs. 35 (74,5 %; ODS-Gruppe) davon in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie, p = 0,043. Gegeben wurde der Vasopressor im Median 1 (0 -

2,25; Kontrollgruppe) vs. 2 Mal (1 - 4; ODS-Gruppe), $p = 0,015$. In der ODS-Gruppe dieser Kohorte wurde demnach signifikant häufiger von dem Medikament Gebrauch gemacht. Eine Gabe vor der Spinalanästhesie trat in 4 Fällen vs. 1 Fall auf, $p = 0,16$.

In der Gruppe der Schwangeren mit einem BMI über 30 kg/m^2 unterschied sich der Gebrauch des Vasopressors nicht signifikant, es wurde 25 vs. 28 (Kontroll- vs. ODS-Gruppe, $p = 0,353$) Patientinnen das Medikament verabreicht, davon 23 (69,7 %; Kontrolle) vs. 24 (72,7 %; ODS) in den ersten 15 Minuten, $p = 0,786$. Dies geschah während der Operation 2 (0,5 - 3,0; Kontrolle) vs. 2 Mal (1 - 3,5; ODS), $p = 0,148$. Vor der Spinalanästhesie wurde 0 (Kontrolle) vs. 2 (ODS) Patientinnen dieser Subgruppe Akrinor[®] appliziert, $p = 0,151$. Eine Übersicht über den Vasopressorverbrauch und die Patientinnenanzahl während der ersten 15 Minuten nach der Spinalanästhesie und insgesamt bieten Tabelle 22, Abbildung 17 sowie Abbildung 18.

Tab. 22: Gebrauch des Vasopressors Akrinor[®] nach der Spinalanästhesie bei Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30 kg/m^2

a) BMI < 30 kg/m^2 . N = 46 vs. 47

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Akrinor [®] 0 - 5 min [ml]	0 (0 - 0,125)	0 (0 - 0,2)	0,144
Akrinor [®] 6 - 10 min [ml]	0 (0 - 0,05)	0 (0 - 0,2)	0,055
Akrinor [®] 11 - 15 min [ml]	0 (0 - 0,025)	0 (0 - 0,2)	0,591
Akrinor [®] 0 - 15 min [ml]	0,15 (0 - 0,4)	0,2 (0 - 0,4)	0,088
Akrinor [®] insgesamt [ml]	0,2 (0 - 0,525)	0,4 (0,2 - 0,8)	0,023*

b) BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. N = 33 pro Gruppe

Zeitraum	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Akrinor [®] 0 - 5 min [ml]	0 (0 - 0,15)	0 (0 - 0,4)	0,165
Akrinor [®] 6 - 10 min [ml]	0 (0 - 0,3)	0 (0 - 0,2)	0,698
Akrinor [®] 11 - 15 min [ml]	0 (0 - 0)	0 (0 - 0,2)	0,245
Akrinor [®] 0 - 15 min [ml]	0,3 (0 - 0,5)	0,4 (0 - 0,6)	0,561
Akrinor [®] insgesamt [ml]	0,4 (0,05 - 0,55)	0,4 (0,25 - 0,8)	0,139

Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = signifikant ($p < 0,05$).

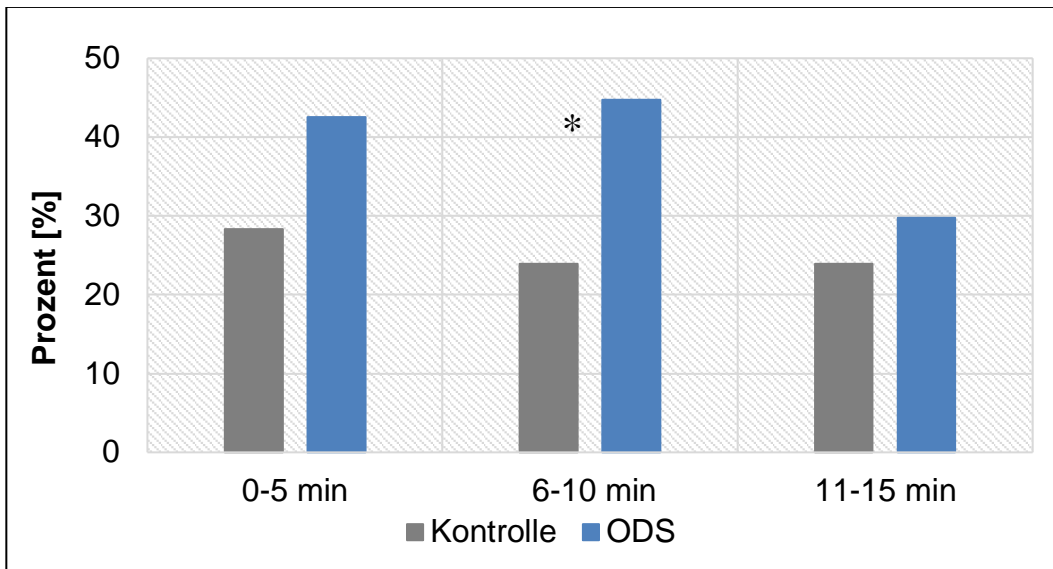


Abb. 17: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe der Kohorte BMI < 30 kg/m², der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielt. Chi²-Test. * = signifikant (p = 0,035).

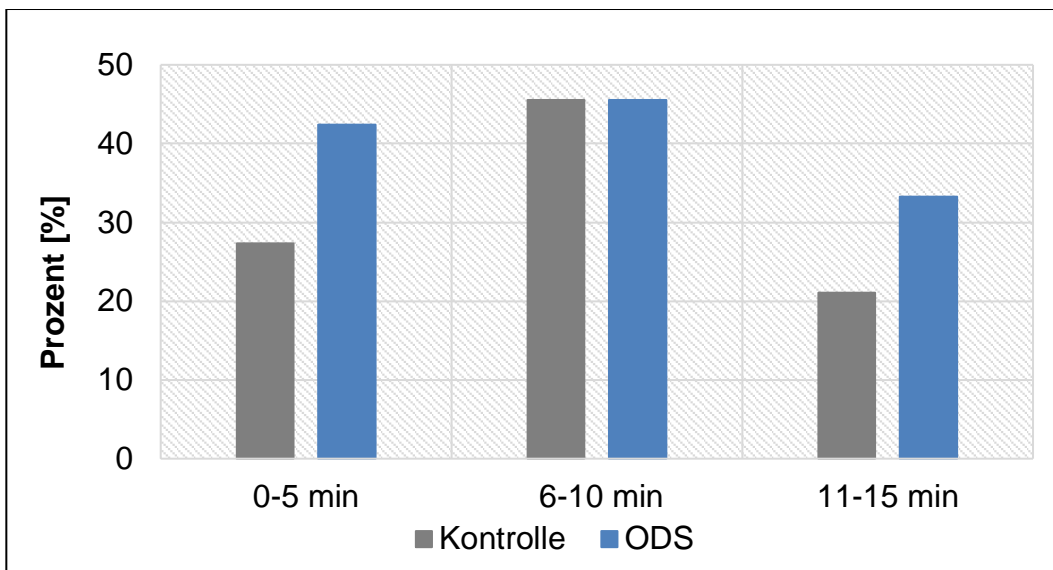


Abb. 18: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe der Kohorte BMI ≥ 30 kg/m², der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielt. Chi²-Test. Nicht signifikant (p > 0,05).

3.3.6. Kindliches Outcome

Details über das neonatale Outcome und die postoperativen Apgar-Werte des Kindes sind den Tabelle 23 und Tabelle 24 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede in der Analyse des entnommenen Nabelschnurbluts zu Base Excess und pH-Wert sind in keiner der Subgruppen-Analysen zu finden. Die Apgar-Werte fallen im Vergleich nach fünf Minuten in der ODS-Gruppe sowohl der Normalgewichtigen als auch der Übergewichtigen stets

etwas weniger oft unter 10 ab. Während sich dies bei den Patientinnen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² als signifikant herausstellt ($p = 0,027$), ist dies in der Gruppe mit BMI < 30 kg/m² nicht der Fall ($p = 0,112$). Nach zehn Minuten wird dieser Effekt wieder ausgeglichen.

Tab. 23: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30 kg/m²

a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Geburtslänge [cm]	49,0 (47,75 - 51,0)	51,0 (49,0 - 53,0)	0,009*
Geburtsgewicht [g]	3005,0 (2795,0 - 3337,5)	3220,0 (2880,0 - 3530,0)	0,119
Nabelschnur pH	7,35 (7,32 - 7,37)	7,33 (7,30 - 7,3725)	0,198
Nabelschnur BE	-0,6 (-1,525 - 0,3)	-0,8 (-2,4 - -0,1)	0,181

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

	Kontrollgruppe	ODS - Gruppe	p - Wert
Geburtslänge [cm]	52,0 (49,0 - 53,0)	50,0 (49,0 - 52,0)	0,076
Geburtsgewicht [g]	3280,0 (3025,0 - 3605,0)	3240,0 (2930,0 - 3510,0)	0,369
Nabelschnur pH	7,35 (7,305 - 7,37)	7,35 (7,28 - 7,3775)	0,875
Nabelschnur BE	-1,2 (-2,0 - -0,15)	-1,45 (-2,4 - -0,15)	0,586

w = weiblich, m = männlich, BE = Base Excess. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U - Test. * = signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 24: Verteilung der Apgar-Werte der Neugeborenen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30 kg/m²a) BMI < 30 kg/m². N = 46 vs. 47

Apgar-Wert	1 min			5 min			10 min		
	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p
10	2	2	> 0,99	24	32	0,112	38	40	0,732
9	28	33	0,334	17	10	0,094	6	5	0,718
8	10	6	0,250	4	3	0,714	1	0	0,495
7	5	3	0,485	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
6	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
5	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
4	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
3	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
2	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
1	0	1	> 0,99	0	1	> 0,99	0	1	> 0,99
0	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99

b) BMI ≥ 30 kg/m². N = 33 pro Gruppe

Apgar-Wert	1 min			5 min			10 min		
	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p	Kontrolle	ODS	p
10	2	2	> 0,99	20	28	0,027*	28	30	0,708
9	20	26	0,108	10	2	0,011*	4	2	0,672
8	7	3	0,170	1	2	> 0,99	0	1	> 0,99
7	0	0	> 0,99	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99
6	1	1	> 0,99	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99
5	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
4	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
3	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
2	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
1	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
0	0	0	> 0,99	1	0	> 0,99	1	0	> 0,99

Chi²-Test. * = signifikant (p < 0,05).

3.4. Subgruppenanalyse ODS-Applikation nach Zeit

Die folgenden Ergebnisse analysieren lediglich Patientinnen, die vor der Spinalanästhesie Ondansetron erhalten hatten. Diese wurden in 2 Subgruppen aufgeteilt: Eine inkludierte Schwangere, die das Medikament 0-9 Minuten (ODS 1; n = 42) vor Spinalanästhesie

appliziert bekommen hatten und die andere diejenigen, denen es früher - nämlich 10-30 min vor Spinalanästhesie - injiziert wurde (ODS 2; n = 38). Anzumerken ist, dass nur drei Patientinnen das Medikament über 20 Minuten vor Spinalanästhesie erhalten hatten. Die Analyse erfolgte nach bekanntem oben angewendetem Schema.

Zur Vervollständigung erfolgte auch hier eine Analyse der epidemiologischen Daten der neuen Subgruppen. Details können Tabelle 25 entnommen werden, es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Gruppen festgestellt.

Tab. 25: Übersicht über die demographischen Daten der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)

	ODS 1	ODS 2	p - Wert
Alter [Jahre]	34 (30 - 36,25)	34,5 (30,25 - 37)	0,671
Körpergröße [m]	165,5 (160,75 - 169,25)	165 (162 - 170)	0,950
Gewicht zu Anfang der SS [kg]	66,0 (57 - 81,0)	65,0 (57,75 - 81,0)	0,912
BMI zu Anfang der SS [kg/m ²]	23,5 (21,1 - 27,5)	24,1 (21,8 - 28,9)	0,541
Gewicht bei Entbindung [kg]	80,15 (71,375 - 90,125)	78,5 (69,975 - 94,425)	0,725
BMI bei Entbindung [kg/m ²]	28,7715 (24,9 - 32,8)	29,1278 (26,0 - 34,4)	0,407
SSW	38,7 (38,0 - 39,1)	38,6 (37,4 - 39,0)	0,400

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie BMI = Body Mass Index. SS = Schwangerschaft. SSW = Schwangerschaftswoche. N = 42 vs. 38. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Im Vergleich der Details der Spinalanästhesie und Operation (s. Tabelle 26) ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Dosis des Lokalanästhetikums, Dauer der Operation, Flüssigkeitsmanagement oder Blutverlust feststellen.

Tab. 26: Überblick über Details während der Operation der Subgruppen ODS 1 (Gabe Ondansetron 0-9 min vor SpA) und 2 (Gabe Ondansetron 10-30 min vor SpA)

	ODS 1	ODS 2	p - Wert
Bupivacain [ml]	1,7 (1,6 - 1,8)	1,7 (1,6 - 1,7)	0,303
Operationsdauer [min]	40,5 (33,8 - 52,5)	42,0 (36,8 - 50,5)	0,640
Kristalloide vor Schnitt [ml]	1000 (1000 - 1000)	1000 (1000 - 1125)	0,151
Kristalloide total [ml]	1500 (1375 - 2000)	1500 (1500 - 2000)	0,330
Blutverlust [ml]	500 (400 - 600)	500 (400 - 600)	0,646

N = 42 vs. 38. SpA = Spinalanästhesie. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

3.4.1. Mittlerer arterieller Blutdruck

Sowohl in ODS-Gruppe 1 als auch in ODS-Gruppe 2 sank der MAD im Vergleich zu seinem Ausgangswert (= vor Beginn der Spinalanästhesie, Baseline-MAD) signifikant ($p < 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Initial unterschied sich der MAD dieser Gruppen nicht signifikant (106,0 (100 - 118,25) mmHg in ODS-Gruppe 1 vs. 106,5 (99,75 - 117) mmHg in ODS-Gruppe 2, $p = 0,772$). Im ersten Intervall ließ sich ein geringerer Blutdruck in Gruppe 2 beobachten, dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (80 (69 - 97,25) vs. 74 (67 - 85) mmHg, $p = 0,051$). Im Verlauf glichen sich die Werte wieder an, sodass 6-10 Minuten nach Spinalanästhesie ein mittlerer MAD von 76,0 (69 - 84,25) vs. 74,5 (64,75 - 82) mmHg, ($p = 0,467$), und nach 11-15 Minuten einer von 78,5 (72,75 - 87) vs. 81 (71,75 - 88,5) mmHg, $p = 0,47$, nicht signifikante Unterschiede errechnet wurden. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 19.

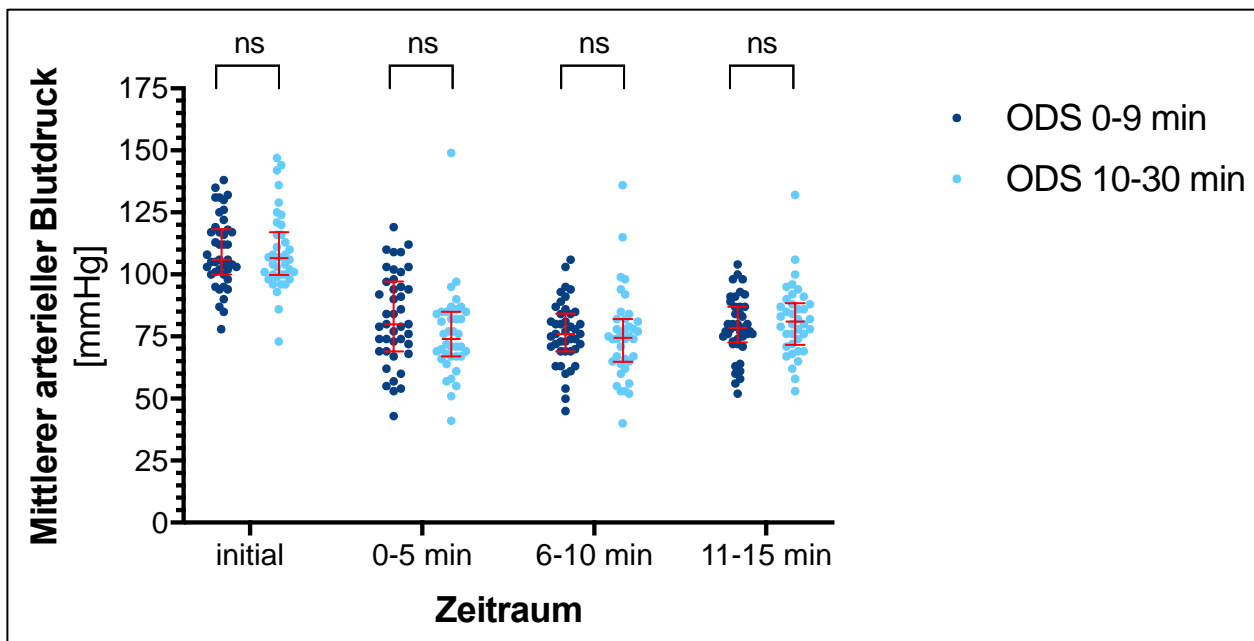


Abb. 19: Verteilung der individuellen absoluten Werte des MAD initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant.

Insgesamt unterschieden sich in den Gruppen auch die tiefsten gemessenen Werte des MAD nicht signifikant: 59,5 (54,0 - 67,25) vs. 61,0 (54,5 - 67) mmHg, $p = 0,633$.

Details zu den Blutdruckabfällen in Relation zum initial gemessenen MAD lassen sich Tabelle 27 entnehmen. Am tiefsten fiel der MAD während der Operation auf 55,0 (49,9 - 61,1) vs. 54,7 (51,4 - 64,8) Prozent des Ausgangswertes ($p = 0,61$). Dies trat im Median nach 15,5 (7,5 - 37,25) vs. 21,0 (6,75 - 33,0) Minuten auf, $p = 0,817$.

Tab. 27: Veränderungen im mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) nach der Spinalanästhesie der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
MAD-Abfall 0 - 5 min [%]	77,7 (64,6 - 89,8)	71,4 (59,4 - 78,8)	0,070
MAD-Abfall 6 - 10 min [%]	70,0 (62,8 - 78,0)	67,2 (61,7 - 76,7)	0,488
MAD-Abfall 11 - 15 min [%]	73,5 (62,5 - 80,7)	77,7 (66,2 - 85,8)	0,503
Tiefster MAD-Abfall [%]	55,0 (49,9 - 61,1)	54,7 (51,4 - 64,8)	0,610

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. MAD = mittlerer arterieller Blutdruck. N = 42 vs. 38. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Die Inzidenz einer Hypotonie, hier definiert als MAD unter 60 mmHg, betrug insgesamt 50 % (n = 21) vs. 39,5 % (n = 15), p = 0,345. Details zu den ersten 15 Minuten siehe Tabelle 28. Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen.

Tab. 28: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als ein MAD unter 60 mmHg, der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
MAD < 60 mmHg 0 - 5 min in % (n)	11,9 (5)	13,2 (5)	0,866
MAD < 60 mmHg 6 - 10 min in % (n)	7,1 (3)	15,8 (6)	0,193
MAD < 60 mmHg 11 - 15 min in % (n)	7,1 (3)	5,3 (2)	0,548

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie MAD = mittlerer arterieller Blutdruck. N = 42 vs. 38. Chi²-Test.

3.4.2. Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck war initial 140 (129,5 - 149,25) in der ODS-Gruppe 1 vs. 136 (127,0 - 144,5) mmHg (p = 0,311) in der ODS-Gruppe 2. In beiden Gruppen sank dieser im Verlauf verglichen zum Ausgangswert signifikant (p < 0,001; Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Im ersten Intervall fiel dieser in ODS-Gruppe 2 etwas mehr ab, bei Analyse der absoluten Werte allerdings nicht signifikant (116 (101 - 127,5) vs. 108 (88,75 - 118,25) mmHg, p = 0,063). In den darauffolgenden Messintervallen betrug der systolische Blutdruck 108 (100,5 - 115,0) vs. 105 (94,5 - 114,25) mmHg (p = 0,367) bzw. 111 (99,5 - 122,25) vs. 111,5 (104,0 - 122,0) mmHg, p = 0,623. Abbildung 20 fasst dies zusammen.

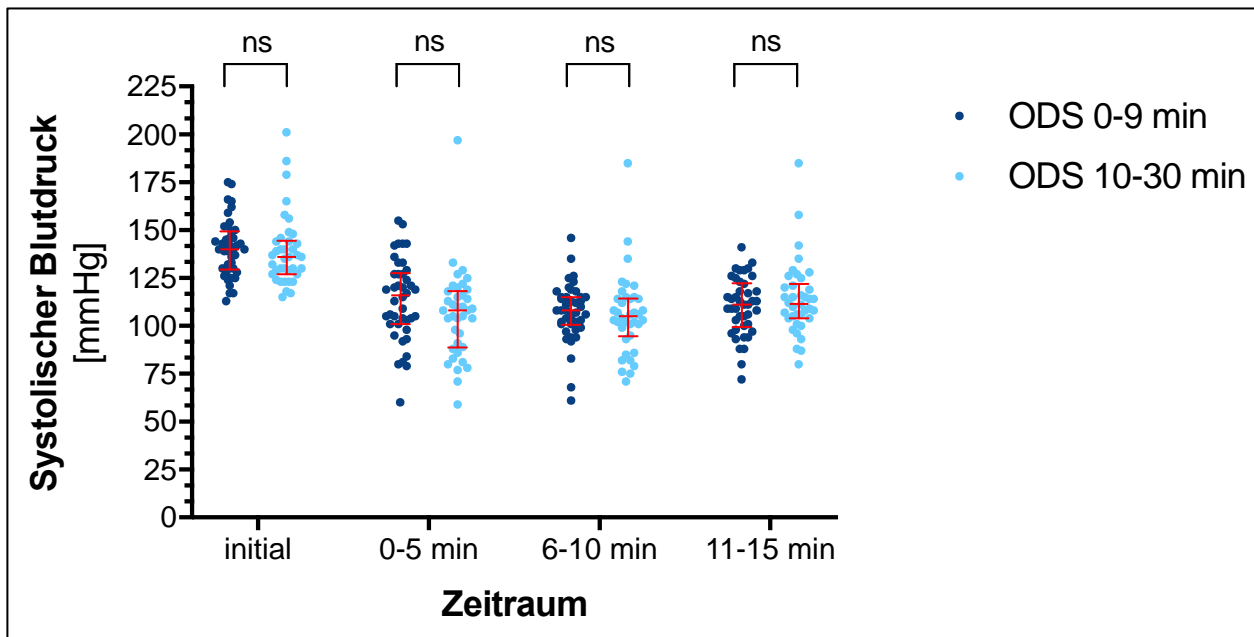


Abb. 20: Verteilung der individuellen absoluten Werte des systolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant.

Insgesamt wurden als tiefste Werte im Median 94,0 (84,0 - 100,25) mmHg in ODS-Gruppe 1 vs. 94,0 (82,0 - 101,0) mmHg in ODS-Gruppe 2 erreicht, $p = 0,908$. Details zu den Blutdruckabfällen in Relation zum initial gemessenen systolischen Blutdruck lassen sich Tabelle 29 entnehmen. Es zeigt sich eine signifikant höhere Reduktion der Systole kurz nach Anlage der Spinalanästhesie in ODS-Gruppe 2 auf. Am tiefsten fiel die Systole während der Operation auf 67,9 (58,6 - 73,7) vs. 67,6 (63,0 - 72,9) % des Ausgangswertes ab, $p = 0,908$. Dies geschah im Mittel nach 12,0 (7,0 - 39,25) vs. 10,5 (5,0 - 29,5) Minuten, $p = 0,239$.

Tab. 29: Veränderungen im systolischen Blutdruck (SYS) der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
SYS-Abfall 0 - 5 min [%]	83,7 (77,5 - 88,9)	77,7 (68,4 - 84,0)	0,028*
SYS-Abfall 6 - 10 min [%]	77,2 (70,6 - 81,5)	75,6 (68,0 - 83,0)	0,721
SYS-Abfall 11 - 15 min [%]	78,7 (73,1 - 86,8)	82,9 (72,9 - 91,5)	0,321
Tiefster SYS-Abfall [%]	67,9 (58,6 - 73,7)	67,6 (63,0 - 72,9)	0,908

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie SYS = systolischer Blutdruck. N = 42 vs. 38. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = signifikant ($p < 0,05$).

Die Inzidenz eines 30%-igen Abfalls der Systole liegt hier insgesamt bei 61,9 % ($n = 26$) vs. 57,9 % ($n = 22$), $p = 0,715$. In den ersten 15 Minuten nach Anlage der Spinalanästhesie differiert diese nicht signifikant, eine Übersicht siehe Tabelle 30.

Tab. 30: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie, definiert als ein 30%-iger Abfall der Systole (SYS), der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
SYS -30% 0 - 5 min in % (n)	16,7 (7)	28,9 (11)	0,189
SYS -30% 6 - 10 min in % (n)	16,7 (7)	26,3 (10)	0,292
SYS -30% 11 - 15 min in % (n)	16,7 (7)	13,2 (5)	0,661

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie SYS = systolischer Blutdruck. N = 42 vs. 38. Chi²-Test.

3.4.3. Diastolischer Blutdruck

Die Diastole betrug initial 87,0 (81,75 - 96,0) mmHg in der ODS-Gruppe 1 (ODS-Gabe 0-9 Minuten vor SpA) vs. 83,0 (79,25 - 96,5) mmHg in ODS-Gruppe 2 (ODS-Gabe 10-30 Minuten vor SpA), $p = 0,42$. In beiden Gruppen sank dieser Wert darauf im Vergleich zu seinem Ausgangswert signifikant ($p < 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Einzig einen schwach signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen wurde im ersten Intervall nach Spinalanästhesie festgestellt: dort fiel der diastolische Blutdruck auf 63,5 (53,25 - 76,25) vs. 56,5 (46,25 - 70,0) mmHg, $p = 0,05$. In den darauffolgenden zehn Minuten betragen die gemessenen Drücke 56,5 (49,75 - 66,25) vs. 55,5 (44,75 - 63,0) mmHg, $p =$

0,282, und 59,5 (49,0 - 68,75) vs. 65,0 (52,0 - 70,0) mmHg, $p = 0,41$. Zur Veranschaulichung siehe Abbildung 21.

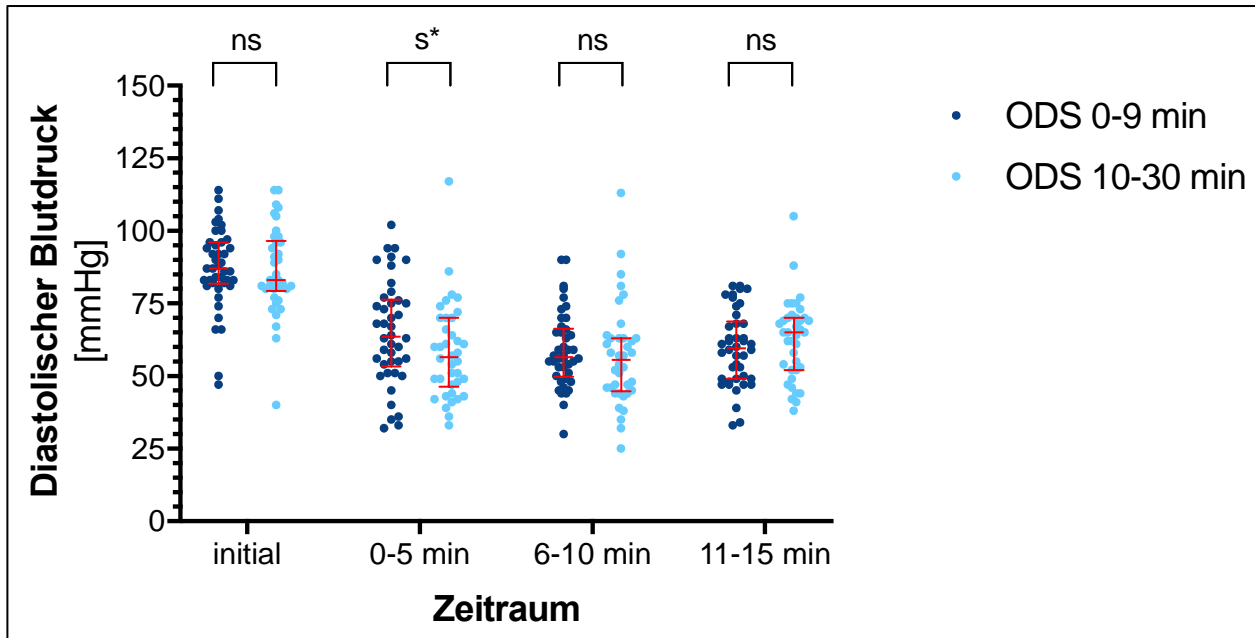


Abb. 21: Verteilung der individuellen absoluten Werte des diastolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant. s* = signifikant, $p = 0,05$.

Die Reduktion des Blutdrucks in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie in prozentualem Anteil des Ausgangsdrucks ist in Tabelle 31 dargestellt. Die tiefste Diastole wurde um Minute 12,0 (7,0 - 39,25) vs. 10,5 (5,0 - 29,5), $p = 0,239$, gezählt und betrug 47,0 (40,75 - 57) vs. 48,0 (41,75 - 56,5) mmHg, $p = 0,958$.

Tab. 31: Veränderungen im diastolischen Blutdruck (DIA) der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
DIA-Abfall 0 - 5 min [%]	72,4 (58,3 - 87,6)	65,2 (52,3 - 78,7)	0,135
DIA-Abfall 6 - 10 min [%]	65,8 (57,3 - 81,8)	65,5 (51,6 - 75,4)	0,424
DIA-Abfall 11 - 15 min [%]	68,9 (56,6 - 86,6)	73,1 (61,4 - 83,2)	0,679
Tiefster DIA-Abfall (%)	52,7 (45,6 - 67,9)	56,7 (44,4 - 71,9)	0,596

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. DIA = diastolischer Blutdruck. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test.

Als Hypotonie wurde eine 25%-ige Reduktion des diastolischen Drucks bewertet. Insgesamt betrug die diastolische Hypotonie-Inzidenz 90,5 % (n = 38) vs. 81,6 % (n = 31), $p = 0,249$. Details bezüglich der ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie siehe Tabelle 32. Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 32: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie, definiert als ein 25%-iger Abfall der Diastole (DIA), der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
DIA -25% 0 - 5 min in % (n)	52,4 (22)	71,1 (27)	0,087
DIA -25% 6 - 10 min in % (n)	61,9 (26)	73,7 (28)	0,261
DIA -25% 11 - 15 min in % (n)	57,1 (24)	63,2 (24)	0,583

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. DIA = diastolischer Blutdruck. Chi²-Test.

3.4.4. Herzfrequenz

Die initiale Herzfrequenz betrug 94,5 (85,75 - 102,25) bpm in ODS-Gruppe 1 vs. 92,0 (80,75 - 100,0) bpm in ODS-Gruppe 2, $p = 0,289$. In beiden Gruppen sank die Herzfrequenz darauf im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ($p < 0,001$; Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test). Nachfolgend fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der absolut gemessenen Werte. Abbildung 22 veranschaulicht dies. Im Detail war die Herzfrequenz im ersten Intervall 77,0 (67,75 - 89,5) vs. 79,5 (71,75 - 89,0) bpm, $p = 0,449$. Im Intervall 2 und 3 maß diese 74,0 (64,75 - 82,0) vs. 72,5 (61,0 - 80,75) bpm, $p = 0,399$, und 68,0 (60,0 - 75,25) vs. 68,0 (57,75 - 83,0) bpm gemessen, $p = 0,544$.

Die tiefste Herzrate betrug 60,5 (56,0 - 67,0) vs. 61,0 (54,75 - 72,0) bpm ($p = 0,791$) und trat 17,0 (12,5 - 30,5) vs. 13,5 (9,75 - 31,0) Minuten nach Spinalanästhesie auf, $p = 0,38$.

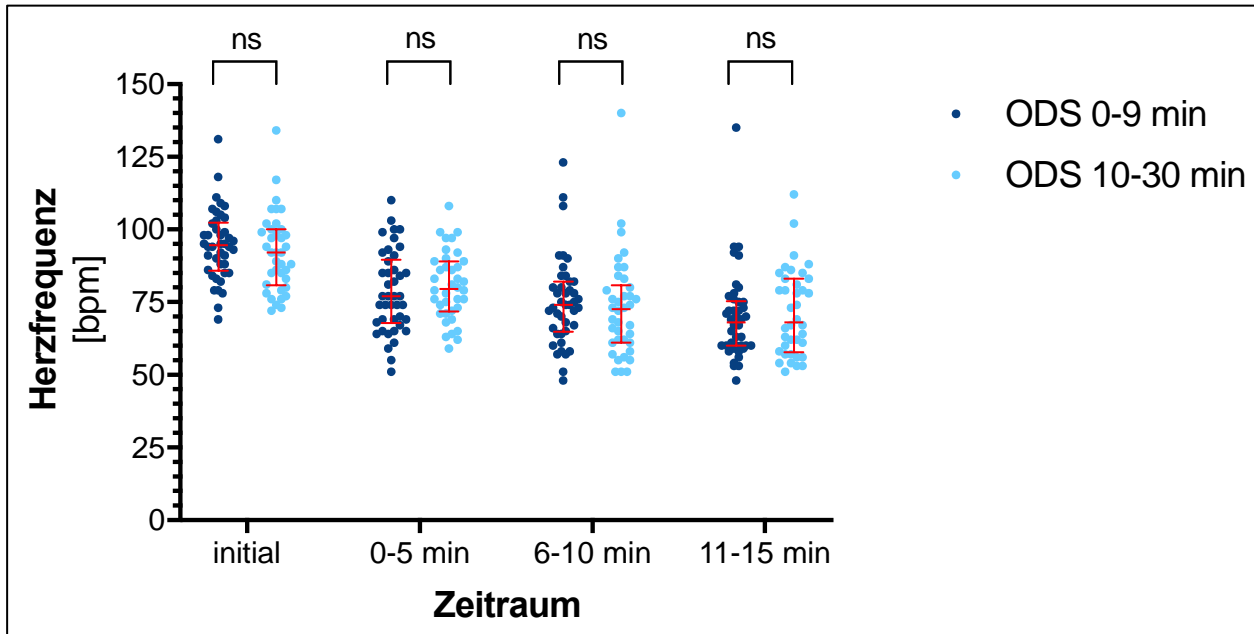


Abb. 22: Verteilung der individuellen absoluten Werte der Herzfrequenz (bpm; Schläge pro Minute) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA). Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. ns = nicht signifikant.

Eine Auswertung der Veränderungen der Herzfrequenz relativ zu ihrem Ausgangswert wird in Tabelle 33 dargestellt. 0-5 Minuten nach Spinalanästhesie fällt ein signifikant tieferer Abfall in ODS-Gruppe 1 (ODS-Gabe 0-9 Minuten vorher) auf, $p = 0,036$.

Tab. 33: Veränderungen der Herzfrequenz (HF) der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und ODS 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
HF-Abfall 0 - 5 min [%]	82,8 (75,2 - 90,6)	88,4 (80,9 - 95,8)	0,036*
HF-Abfall 6 - 10 min [%]	82,0 (69,6 - 85,3)	81,4 (67,9 - 87,0)	0,939
HF-Abfall 11 - 15 min [%]	72,1 (63,8 - 82,3)	76,5 (67,1 - 87,2)	0,202
Tiefster HF-Abfall (%)	65,8 (57,9 - 72,9)	68,6 (62,3 - 76,1)	0,234

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. HF = Herzfrequenz. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = signifikant ($p > 0,05$).

Eine Bradykardie im Sinne einer Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute trat in diesen Gruppen bei insgesamt 2,4 % (n = 1) in ODS-Gruppe 1 vs. 10,5 % (n = 4) der Patientinnen in ODS-Gruppe 2 auf, $p = 0,133$. In den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie trat in Gruppe 2 keine Bradykardie auf. In ODS-Gruppe 1 lediglich ein Fall im zweiten und dritten Zeitintervall (je 2,4 % (n = 1) vs. 0,0 % in ODS-Gruppe 2 (n = 0), $p = 0,338$).

3.4.5. Vasopressor

Insgesamt erhielten 88,1 % (n = 37) in ODS-Gruppe 1 vs. 76,3 % (n = 29) in ODS-Gruppe 2 der Patientinnen Akrinor[®], $p = 0,166$, davon 31 (73,8 %) vs. 28 (73,7 %) in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie, $p = 0,99$. Eine Übersicht über die Zeitintervalle der ersten 15 Minuten ist Abbildung 23 zu entnehmen. Es wurde während der Operation pro Patientin insgesamt 2 (1 - 4) in ODS-Gruppe 1 vs. 2 (0,75 - 3,25) in ODS-Gruppe 2 Mal benutzt, $p = 0,554$.

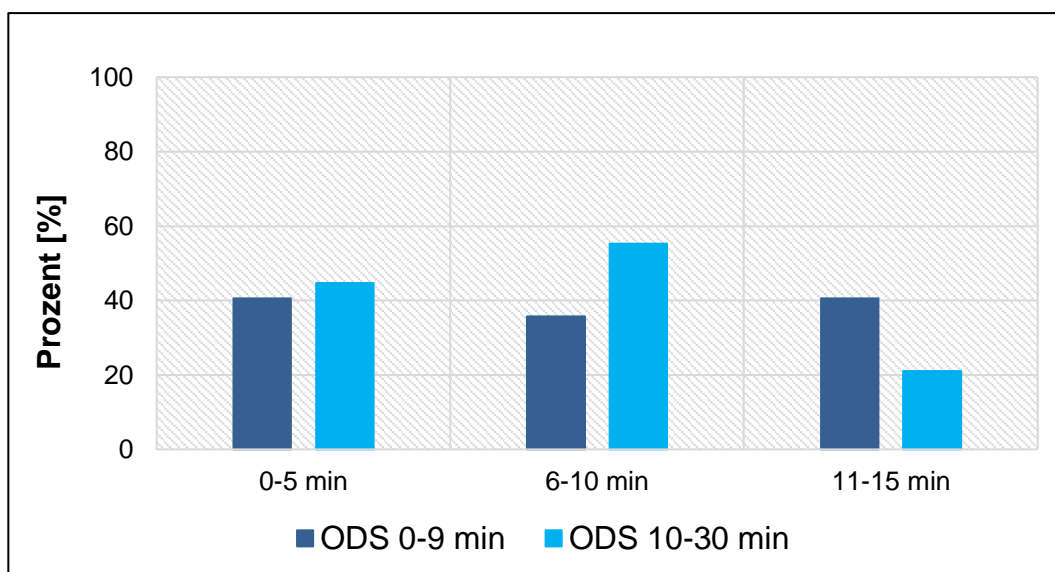


Abb. 23: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der ODS-Gruppe 1 (dunkelblau; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) bzw. ODS-Gruppe 2 (hellblau; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA), der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor[®] erhielt. Chi²-Test. Keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,05$).

Vor der Spinalanästhesie wurde 2 vs. 1 ($p = 538$) Patientinnen das Medikament appliziert. In der untenstehenden Tabelle 34 ist der Gebrauch des Vasopressors während der Operation detaillierter aufgeführt. Lediglich im zweiten Zeitintervall nach der

Spinalanästhesie (nach 6-10 Min) fällt eine signifikant höhere Menge an appliziertem Akrinor® auf ($p = 0,027$).

Tab. 34: Gebrauch des Vasopressors Akrinor® der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und ODS 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie

Zeitraum	ODS 1	ODS 2	p - Wert
Akrinor® 0 - 5 min [ml]	0 (0 - 0,2)	0 (0 - 0,225)	0,775
Akrinor® 6 - 10 min [ml]	0,0 (0 - 0)	0,2 (0 - 0,4)	0,027*
Akrinor® 11 - 15 min [ml]	0 (0 - 0,2)	0 (0 - 0)	0,07
Akrinor® 0 - 15 min [ml]	0,3 (0 - 0,4)	0,4 (0 - 0,725)	0,45
Akrinor® overall [ml]	0,4 (0,2 - 0,8)	0,4 (0,15 - 0,8)	0,95

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U Test. * = signifikant ($p > 0,05$).

3.4.6. Kindliches Outcome

Details über das neonatale Outcome und die postoperativen Apgar-Werte des Kindes sind den Tabelle 35 und Tabelle 36 zu entnehmen. Unterschiede in der Analyse des entnommenen Nabelschnurbluts zu Base Excess und pH-Wert sind in keiner der Subgruppen zu finden. Die Apgar-Werte waren zwischen den Gruppen jederzeit ausgeglichen, es ergeben sich keine signifikanten Differenzen. Nach zehn Minuten erreichten 97,6 % der Neugeborenen der ODS-Gruppe 1 und 97,4 % der Neugeborenen der ODS-Gruppe 2 einen Wert von neun Punkten oder höher ($p > 0,99$).

Tab. 35: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und ODS 2 (10-30 min)

	ODS 1	ODS 2	p - Wert
Geburtslänge [cm]	51,0 (49,0 - 53,0)	51,0 (48,75 - 52,0)	0,21
Geburtsgewicht [g]	3260 (2965 - 3560)	3165 (2805 - 3492,5)	0,164
Nabelschnur pH	7,335 (7,28 - 7,38)	7,330 (7,29 - 7,37)	0,82
Nabelschnur BE	-0,9 (-2,4 - 0,05)	-1,45 (-2,475 - -0,275)	0,491

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie. BE = Base Excess. N = 42 vs. 38 Patientinnen pro Gruppe. Median (mit 25 und 75 Perzentilen). Mann-Whitney U - Test.

Tab. 36: Verteilung der Apgar-Werte der Neugeborenen der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und ODS 2 (10-30 min)

Apgar-Wert	1 min			5 min			10 min		
	ODS 1	ODS 2	p	ODS 1	ODS 2	p	ODS 1	ODS 2	P
10	2	2	> 0,99	31	29	0,942	36	34	0,816
9	31	28	0,844	7	5	0,628	4	3	> 0,99
8	5	4	0,738	2	3	0,667	1	0	> 0,99
7	1	2	0,606	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
6	1	0	> 0,99	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99
5	0	1	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
4	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
3	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
2	1	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99
1	0	1	0,481	0	1	0,481	0	1	0,481
0	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99	0	0	> 0,99

ODS 1 = ODS-Gabe 0 - 9 min vor Spinalanästhesie. ODS 2 = ODS-Gabe 10 - 30 min vor Spinalanästhesie N = 41 vs. 38. Chi²-Test.

4. Diskussion

Für Kaiserschnittentbindungen wird häufig eine Spinalanästhesie gewählt. Eine bekannte unerwünschte Komplikation dabei ist ein Blutdruckabfall in der Frühphase nach der Applikation des Lokalanästhetikums mit möglicherweise nachteiliger Wirkung auf die Patientin und das Neugeborene. Verschiedene Mechanismen werden als ursächlich angenommen, u.a. der Bezold-Jarisch-Reflex (Campagna und Carter, 2003). Frühere Studien (Heesen et al., 2016) legen nahe, dass die Applikation von Serotoninantagonisten wie Ondansetron einen solchen Blutdruckabfall verhindern oder zumindest abschwächen kann. In dieser retrospektiven Analyse wurde untersucht, ob eine routinemäßige prophylaktische Applikation von 8 mg Ondansetron vor einer Spinalanästhesie zur Sectio caesarea den postspinal auftretenden Abfall von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz reduzieren kann. Dabei wurden auch verschiedene Subgruppen gebildet (BMI über bzw. unter 30 kg/m², Zeitpunkt der Applikation). Die vorliegende retrospektive Datenanalyse von 160 Patientinnen konnte im Gesamtklientel keinen signifikanten Effekt der Ondansetrongabe auf arterielle Hämodynamik und Herzfrequenzabfälle nachweisen. Nur eine Subgruppenanalyse, die den Zeitpunkt der Ondansetronadministration vor der Spinalanästhesie genauer untersuchte, konnte einen allerdings nicht signifikanten Trend zum Vorteil einer frühzeitigeren Gabe des 5-HT₃-Antagonisten detektieren. Insgesamt war der Gebrauch des Vasopressors Akrinor[®] zum Ausgleich von Blutdruckabfällen in der ODS-Gruppe sogar signifikant höher, andererseits wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen hierdurch auf das postnatale Outcome des Neugeborenen beobachtet. Hinsichtlich der nicht signifikanten Trends zu ausgeprägteren Blutdruckabfällen bei den Patientinnen der ODS-Gruppe konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Nabelschnur-pH und -BE festgestellt werden. Die Apgar-Werte waren kurzfristig bei den Neugeborenen der ODS-Gruppe sogar signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein wichtiger Neurotransmitter, der in der (Patho-) Physiologie des menschlichen Organismus weit verbreitet ist. Es nimmt über 5-HT₃-Rezeptoren z.B. im Rahmen von Angst, Übelkeit und Erbrechen, und gastrointestinalen Fehlfunktionen eine modulierende Rolle ein (Kolter, 2015).

5-HT₃-Rezeptoren als wichtige Bestandteile in der Vermittlung des Bezold-Jarisch-Reflexes werden schon seit den 1980er Jahren in der Literatur erwähnt (Fozard, 1983;

Veelken et al., 1990). Yamano et al. (1995) zeigten am Beispiel von anästhesierten Ratten, dass der BJR durch 5-HT₃-Rezeptorantagonisten inhibiert werden kann.

Dieser Reflex, der zur Entwicklung der arteriellen Hypotonie und Bradykardie nach Spinalanästhesie beitragen soll, wurde für das Auftreten einiger schwerer Bradykardien und sogar Asystolien verantwortlich gemacht (D'Alessio et al., 1995; van Liempt et al., 2015; Martinek, 2004). Folglich könnte eine Blockade dieses Mechanismus durch eine prophylaktische Administration eines 5-HT₃-Antagonisten vor der Anlage der Spinalanästhesie der postspinalen Hypotension entgegenwirken.

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten finden aktuell vorwiegend in der antiemetischen Prophylaxe und Therapie im Rahmen von Strahlen- und Chemotherapie sowie bei postoperativer Übelkeit Anwendung. Dies wird durch die direkte Antagonisierung der peripheren und zentralen 5-HT₃-Rezeptoren bewirkt, sodass freigesetztes Serotonin durch mangelnde Rezeptorbindung seine Wirkung nicht mehr entfalten kann (Heber und Imming, 2016b). Das Medikament Ondansetron sollte dazu entweder als langsame Injektion über mindestens 30 Sekunden oder als intravenöse Kurzinfusion erfolgen, wobei eine maximale Einzeldosis von 16 mg in der Regel nicht überschritten werden sollte. Obwohl 5-HT₃-Antagonisten generell gut toleriert werden, können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Unwohlsein, Fatigue, Obstipation und EKG-Veränderungen wie QT- und PT-Verlängerungen auftreten. Besonders die Häufigkeit von EKG-Veränderungen steigt mit zunehmender Dosis (Maucher und Alnouri, 2019).

Eine Metaanalyse von Heesen et al. (2016) zeigt, dass Studien, die den Effekt von 5-HT₃-Antagonisten auf die postspinale Hämodynamik bei werdenden Müttern untersuchten, zwar zum Teil durchaus positive Ergebnisse aufweisen, in ihrem Design allerdings auch nicht homogen sind (Heterogenitätsindex $I^2 = 87\%$). Aus diesem Grund sind entsprechende Substanzen für den routinemäßigen Einsatz zur Prophylaxe von postspinalen Hypotonien noch nicht in den Leitlinien für geburtshilfliche Anästhesie enthalten (Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia, 2016; Bremerich et al., 2020).

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse weisen darauf hin, dass die prophylaktische Gabe von 8 mg Ondansetron vor Anlage der Spinalanästhesie den postspinalen Abfall des maternalen Blutdrucks nicht effektiv verhindert. Es zeigte sich sogar ein - statistisch allerdings nicht signifikanter - Trend zu häufigerem Abfall des MAD in den ersten fünf Minuten nach Spinalanästhesie in der Ondansetrongruppe. Lediglich

der tiefste Abfall des MAD über die gesamte Operationszeit wies eine geringe Signifikanz auf, $p = 0,05$. Im Gegensatz dazu trat eine Hypotension ($\text{MAD} < 60 \text{ mmHg}$) im zweiten Intervall nach Spinalanästhesie signifikant häufiger in der Kontrollgruppe auf ($p = 0,037$). Es konnte ein höherer Gebrauch des Vasopressors Akrinor® in der ODS-Gruppe festgestellt werden. Dies zeigte sich sowohl in der Anzahl der Patientinnen, die insgesamt das Medikament erhielten als auch in der absolut verwendeten Menge der Substanz, die stets in der Verumgruppe höher war. In der ODS-Gruppe wurden insgesamt etwas weniger Kristalloide substituiert. Da die Volumenadministration bis zum Hautschnitt in beiden Gruppen sehr ähnlich war (ca. 1000 ml in beiden Gruppen, $p = 0,34$) ist hier eine Assoziation mit der Spinalanästhesie unwahrscheinlich. Unterschiede zu anderen Studien (z.B. Heesen et al.) könnten auch auf Unterschiede in der klinischen Praxis der Volumensubstitution zurückzuführen sein. Im Gegensatz zu Studien, die in der Metaanalyse von Heesen et al. (2016) verglichen wurden, wie beispielsweise derjenigen von Owczuk et al. (2008), Sahoo et al. (2012), Trabelsi et al. (2015) oder Wang et al. (2014) ist die verabreichte Menge an Volumen in vorliegender Studie höher.

Die in den ersten fünf Minuten tendenziell instabilere Hämodynamik in der ODS-Gruppe, die sich in allen erhobenen Parametern widerspiegelte (RR systolisch/diastolisch, MAD und Herzfrequenz), und der damit einhergehende höhere Verbrauch an Vasopressorsubstanz insbesondere in den ersten Minuten nach der Spinalanästhesie hat möglicherweise auch Effekte auf die Ergebnisse der Analyse der nachfolgenden Messintervalle. So fiel zum einen der MAD in der Kontrollgruppe im zweiten untersuchten Intervall nach erfolgter Spinalanästhesie signifikant öfter unter 60 mmHg, zum anderen wurden eher - allerdings nicht signifikant - niedrigere systolische Blutdruckwerte in dieser Gruppe beobachtet.

Diese Resultate stehen im Gegensatz zu denen von Owczuk et al. (2008), die in ihrer Studie mit insgesamt 69 Patienten und Patientinnen bei nicht-geburtshilflichen Eingriffen einen signifikant geringeren Abfall von MAD und systolischem Blutdruck nach der Spinalanästhesie in der Ondansetrongruppe (8 mg ODS) feststellten. Ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse zu denen unserer Studie zeigten diejenige von Trabelsi et al. (2015) bei Sectiopatinnen, hier wurde ein positiver Effekt von prophylaktischer Ondansetronapplikation (4 mg ODS) auf Blutdruck, Vasopressorverbrauch, Herzfrequenz und auf das neonatale Outcome beobachtet. Andererseits decken sich die Ergebnisse der

vorliegenden Studie zum Beispiel mit denen von Terkawi et al. (2015) und Marciniak et al. (2015). Diese hatten eine ähnliche Gruppengröße wie oben genannte Arbeiten (ca. 40 Patientinnen pro Gruppe), wurden wie diese ebenfalls als prospektive randomisierte doppelverblindete placebokontrollierte Studie mit 8 mg Ondansetron durchgeführt und konnten keine Effekte auf die Hämodynamik der Patientinnen nach Spinalanästhesie feststellen. Tatikonda et al. (2019) bemerkten in der ODS-Gruppe (4 mg) eine geringere Inzidenz an Patientinnen, die Ephedrin erhielten (27 % (ODS) vs. 47,1 % (Placebo), $p = 0,029$). Signifikante Unterschiede der hämodynamischen Parameter (MAD, Systole, Diastole, Hypotension und Bradykardie) ergaben sich bei einer Gruppengröße von je 70 Patientinnen nicht. Diesen divergierenden Ergebnissen liegen möglicherweise mehrere Unterschiede im Studiendesign zugrunde, auf die im Nachfolgenden eingegangen werden soll.

4.1. Auswahl des 5-HT₃-Antagonisten

Im Hinblick auf die postspinale Hypotonie gibt es bislang wesentlich mehr Studien zu Ondansetron als zu den neueren Substanzen wie Ramosetron oder Granisetron. Im klinischen Alltag wird Ondansetron seit Jahren routinemäßig eingesetzt, und zwar vorwiegend zur Prävention und Therapie peri- und postoperativen Übelkeit. Aufgrund der zunächst positiven Studienergebnisse bezüglich der Prophylaxe der Hypotonie durch 5-HT₃-Antagonisten im Rahmen von Spinalanästhesien bei Kaiserschnittentbindungen, entschloss man sich u.a. am Universitätsklinikum Bonn dazu, Ondansetron routinemäßig in dieser neuen Indikation zur Kreislaufstabilisierung bei Sectio einzusetzen. Es gibt auch Arbeiten zu den neueren 5-HT₃-Antagonisten, auch hier ist die Studienlage widersprüchlich: laut Eldaba und Amr (2015) soll auch 1 mg Granisetron Hypotonie, Bradykardie und Vasopressorverbrauch postspinal reduzieren, während Rashad und Farmawy (2013) diesem nur eine schnellere Erholung der Sensorik nach dem neuroaxialen Block zuschreiben konnten. Nach Shin et al. (2015) sollen 0,3 mg Ramosetron sogar effektiver Blutdruck und Herzfrequenz stabilisieren als 4 und 8 mg Ondansetron. Eine längere Halbwertszeit und eine höhere Affinität zum 5-HT₃-Rezeptor würden eine Erklärung für eine bessere Effektivität der neueren Substanzen unterstützen, allerdings spiegeln diese pharmakologischen Eigenschaften, die in vitro getestet wurden, laut Gregory und Ettinger (1998) die klinische Realität nicht wider. Viele Studien und auch

eine Metaanalyse (del Giglio et al., 2000), die Granisetron und Ondansetron verglichen, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich effektiver Wirksamkeit gegen Übelkeit und Erbrechen und Nebenwirkungen zeigen. Dennoch gilt es weiterhin, insbesondere neuere Serotoninantagonisten wie beispielsweise Palonosetron, auf Effektivität bezüglich der postspinalen Hypotension zu untersuchen.

4.2. Dosis des 5-HT₃-Antagonisten

Ein weiterer Unterschied stellt die Auswahl der Höhe der zu applizierenden Dosis dar. Diese reichte in Studien bezüglich der postspinalen Hypotension bisweilen von 2 mg bis 12 mg Ondansetron, mit unterschiedlichen Ergebnissen. Während in einigen sowohl nach Nutzung von 2, 4 und 8 mg (Marciniak et al., 2015; Ortiz-Gomez et al., 2014; Terkawi et al., 2015) und auch nach gewichtsadaptierter Dosierung (0,05 mg bzw. 0,1 mg / kgKG; Ooufuvong et al., 2018) kein Effekt belegt werden konnte, verzeichnen andere Studien mit denselben als auch größeren Mengen Erfolge hinsichtlich geringerer Blutdruckabfälle, Bradykardie und/oder reduzierter Vasopressorgabe (Karacaer et al., 2018; Owczuk et al., 2008; Potdar et al., 2017; Rashad und Farmawy, 2013; Sahoo et al., 2012; Trabelsi et al., 2015; Zhou et al., 2017). Wang et al. (2014) untersuchten vier verschiedene Dosierungen von Ondansetron (2, 4, 6, 8 mg) und folgerten, dass 4 mg das optimale Outcome gewährleisteten. Die für vorliegende Analyse untersuchten Patientinnen hatten 8 mg des Serotoninantagonisten als Prophylaxe erhalten mit der Absicht, die ideale Balance zwischen potentieller Wirkung und Auftreten von Nebenwirkungen, zu denen im schlimmsten Falle auch Herzrhythmusstörungen zählen, zu erzielen. Als maximale Einzeldosis werden in der Literatur 16 mg empfohlen (Maucher und Alnouri, 2019).

4.3. Klinische Nebenwirkungen durch Ondansetrongabe

Bei den Patientinnen dieser Studie wurden keine klinisch relevanten Nebenwirkungen beobachtet. Insbesondere zeigte die präventive Applikation von Ondansetron keine negativen Auswirkungen auf das Wohlbefinden des neugeborenen Kindes. Quantifiziert wurde dies durch Analyse des Nabelschnurbluts und der Apgar-Werte. Hier zeigten sich fünf Minuten nach der Geburt in der Kontrollgruppe signifikant öfter schlechtere Apgar-Werte ($p = 0,011$), doch konnte dieses Phänomen in der Kontrolle nach zehn Minuten nicht mehr bestätigt werden. pH-Wert und Base Excess des gewonnenen Bluts wiesen

keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen auf. Insgesamt ist auch hier die Studienlage uneinheitlich. Hinsichtlich des kindlichen Outcomes zeigte beispielsweise die Studie von Trabelsi et al. (2015) ähnliche Ergebnisse. Diese verzeichnete bis fünf Minuten nach Geburt signifikant höhere Apgar-Werte in der Ondansetron-Gruppe. Hierbei ergaben sich ein niedrigeres Laktat ($2,1 \pm 0,55$ vs. $3,2 \pm 1,16$ mmol/l, $p < 0,001$) und ein physiologischerer pH-Wert ($7,38 \pm 0,045$ vs. $7,35 \pm 0,047$, $p = 0,01$) aus der Blutgasanalyse des Nabelschnurblutes in der ODS-Gruppe. In anderen Studien, die das Outcome des Neugeborenen dokumentiert haben, fielen jedoch keine signifikanten Änderungen der Apgar-Werte auf (Wang et al. 2014; Terkawi et al. 2015). Wang et al. (2014) untersuchten ebenfalls das Blut der Umbilikalarterie und zusätzlich der Umbilikalvene: bei ersterer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Venenblut divergierte der pH-Wert einer Substanzgruppe (4 mg ODS) gering signifikant von der Kontrollgruppe ($7,357 \pm 0,028$ vs. $7,333 \pm 0,035$, $p < 0,05$). Des Weiteren unterschieden sich zum Teil $p\text{CO}_2$, HCO_3^- und Base Excess: Der $p\text{CO}_2$ wurde in drei Gruppen (4, 6, und 8 mg ODS) signifikant niedriger errechnet, HCO_3^- und Base Excess waren in zwei Gruppen (6 und 8 mg ODS) etwas niedriger als in der Kontrollgruppe, jedoch nie klinisch relevant.

Die Inzidenz der häufig bei den Müttern untersuchten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen war, wie vermutet bei der vorwiegend als Antiemetikum verwendeten Substanz, meist signifikant geringer in der ODS-Gruppe (z.B. Trabelsi et al., 2015; Wang et al., 2014; Ortiz-Gomez et al., 2014).

Die Metanalyse von Heesen et al. (2016) fasste diverse Studien zusammen, die Nebenwirkungen wie Tachykardien, Arrhythmien, Cephalgien, Unwohlsein und Flush analysierten, und ergab keine signifikanten Abweichungen zwischen 5-HT₃-Antagonisten- und Kontrollgruppe. Nichtsdestotrotz sind potenziell schwere unerwünschte Wirkungen, wie gefährliche Herzrhythmusstörungen, gelegentlich bis selten ($< 1/100$ bis $\geq 1/10.000$) mit dem Gebrauch von Ondansetron assoziiert (GlaxoSmithKline, 2013; Novartis Pharma GmbH, 2021). Daher sollten wie immer Risiken und Nebenwirkungen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Wenn Ondansetron, wie nach den vorliegenden Daten anzunehmen, keinen signifikant positiven Effekt auf die postspinale hämodynamische Stabilität der Mutter hat, sollte diese Tatsache in die Entscheidung des verantwortlichen Anästhesisten einbezogen werden.

4.4. Standard Operating Procedures (SOP)

Die Heterogenität der bislang veröffentlichten Studien zu diesem Thema und die erschwerte Vergleichbarkeit auch mit vorliegender Studie ergeben sich aus dem unterschiedlichen Procedere der Kliniken bezüglich Spinalanästhesie und Flüssigkeitsmanagement. Im Universitätsklinikum Bonn erfolgt das Standardvorgehen einer sogenannten Niedrigdosis-Spinalanästhesie bei der Sectio caesarea mit einer individuell größenadaptierten Dosis von 0,5%igen Bupivacain (0,1 ml pro 10 cm Körpergröße) in Kombination mit 5 µg Sufentanyl, um die Menge des benötigten Lokalanästhetikums zu reduzieren. Außerdem werden perioperativ insgesamt im Median ca. 1500 bis 2000 ml kristalloider Flüssigkeit verabreicht, sodass schon anhand dieser Maßnahmen Einfluss auf die Hämodynamik genommen wird.

Owczuk et al. (2008) hingegen benutzten standardmäßig 4 ml hyperbares Bupivacain ohne ein zusätzliches intrathekales Opioid und verabreichten 10 ml/ kgKG Kochsalzlösung als Preload. Zusätzlich wurde ein Maximum von 200 ml Kristalloiden während der Studienperiode angestrebt. Darunter konnte ein möglicher Vorteil der Ondansetrongabe auf systolischen und mittleren Blutdruck dokumentiert werden. In einigen Studien wurden lediglich 2 ml (10 mg) Bupivacain für die Spinalanästhesie verwendet (Eldaba und Amr, 2015; Sahoo et al., 2012; Wang et al., 2014) und nur ein Volumen-Preload mit 10-20 ml/ kgKG durchgeführt (Sahoo et al., 2012; Trabelsi et al., 2015). Im Studiendesign von Tatikonda et al. (2019) war lediglich die Applikation von 5 ml/kgKG vorgesehen. Auch in diesen Studien konnte ein positiver Effekt zugunsten des Serotoninantagonisten erhoben werden. Bei standardmäßig gewichtsadaptiertem Coload mit HES wie z.B. bei Marciniak et al. (2015) und Ortiz-Gomez et al. (2014) konnte wiederum kein positiver Effekt des Ondansetron auf die Hämodynamik der Mutter festgestellt werden. Ebenso bei Oofuvong et al. (2018), hier wurden jeder Patientin standardmäßig 1000 ml Kristalloide verabreicht. Zu derselben Schlussfolgerung gelangten auch Terkawi et al. (2015), die 20 bis 30 Minuten präoperativ 500 ml des Kolloids HES sowie intraoperativ im Mittel ca. 2200 ml Elektrolytlösung verabreichten. Die Spinalanästhesie erfolgte in dieser Studie mit 1,5 ml (15 mg) 0,75 %igen Bupivacain, 20 µg Fentanyl und 100 µg Morphin.

So kann schon durch Unterschiede in der Anlage der Spinalanästhesie und im Flüssigkeitsmanagement unabhängig von der Ondasetron-Applikation Einfluss auf die Hämodynamik genommen werden, was einen Vergleich der Studien weiter erschwert.

4.5. Vasopressorgebrauch

Die in Deutschland gängige Therapie intraoperativer Hypotension mit der Bolusgabe des Vasopressors Akrinor® ist in anderen Ländern nicht zugelassen. So wird in den meisten anderen vorliegenden Studien zum Thema 5-HT₃-Antagonisten und Hypotension bei Sectio caesarea nur von Phenylephrin (z.B. Boli von je 50 oder 100 µg) und Ephedrin (z.B. Boli von je 5 bis 10 mg) Gebrauch gemacht (Heesen et al., 2016). Phenylephrin wird international momentan zur Therapie von Blutdruckabfällen während einer Sectio in Spinalanästhesie empfohlen, bei erhöhtem Bradykardierisiko für die Mutter wird häufig auch auf die Alternativsubstanz Ephedrin zurückgegriffen (Kinsella et al., 2018).

Heesen et al. (2016) inkludierten in ihrer Metaanalyse zur möglichen Hypotonieprophylaxe durch 5-HT₃-Antagonisten bei Spinalanästhesie 17 Studien. Acht Arbeiten untersuchten dabei Patientinnen bei Kaiserschnittentbindungen, bei sechs davon konnte die Vasopressoradministration entweder anhand der Gesamtzahl der damit behandelten Patientinnen oder anhand der insgesamt verabreichten Vasopressordosis pro Patientin nachvollzogen werden. Beispielsweise verzeichneten Marciniak et al. (2015) bei 39 % (ODS) vs. 44 % (Placebo) die hypotoniebedingte Gabe von Vasopressoren, $p = 0,84$. Wang et al. (2014) konnten in ihrer Studie, in der vier Dosen von Ondansetron (2, 4, 6 und 8 mg) mit einer Placebogabe verglichen wurden, eine signifikant niedrigere Inzidenz der Hypotonie in zwei Gruppen feststellen (Placebo: 18 Patientinnen (60 %) vs. 4 mg ODS: 9 Patientinnen (30 %), $p < 0,05$ und 6 mg ODS: 9 Patientinnen (31 %), $p < 0,05$). In der 4mg-Ondansetrongruppe wurde eine signifikant geringe Menge Phenylephrin appliziert (4 mg ODS $37,9 \pm 67,7$ µg vs. Placebo $107,1 \pm 133,1$ µg). Die Auswahl des Wirkstoffes wurde meist nicht begründet. Trabelsi et al. (2015) berichteten, dass Phenylephrin aufgrund von lokal mangelnder Verfügbarkeit nicht verwendet wurde. In ihrer Studie wurde eine Hypotension (4 mg ODS 37,5 % vs. Placebo 77,5 %, $p < 0,0001$) mit einem Bolus von 6 mg Ephedrin und 100 ml Kristalloiden behandelt. Zusätzlich wurden auch bei einer Bradykardie (15 %, ODS, vs. 37,5 %, Placebo, $p = 0,022$) zunächst ein 100 ml Kristalloidbolus und bis zu 25 mg Ephedrin appliziert. Nach 30 Sekunden erfolgte dann

gegebenenfalls noch die Gabe von Atropin. Insgesamt wurde in der ODS-Gruppe mit $5,1 \pm 7,8$ mg signifikant weniger Ephedrin verabreicht als in der Kontrollgruppe ($12,9 \pm 9,2$ mg, $p < 0,0001$). Der pH des Nabelschnurbluts war in dieser Studie in der ODS-Gruppe höher ($7,38 \pm 0,045$ (ODS) vs. $7,35 \pm 0,047$ (Placebo), $p = 0,01$), das Laktat niedriger: $2,09 \pm 0,552$ mmol/l (ODS) versus $3,22 \pm 1,158$ mmol/l (Placebo), $p < 0,001$. Ob das möglicherweise gesteigerte Bradykardierisiko der Mutter durch Phenylephrin oder die höhere Gefahr der kindlichen Azidose durch Ephedrin zur Auswahl des Vasopressors beigetragen hat, ist in den meisten Studien unklar. Überwiegend wurde jedoch Phenylephrin benutzt. Lediglich Eldaba und Amr (2015) machten die Auswahl des Kreislaufstabilisators von der Herzfrequenz abhängig. Im Falle einer Hypotension während einer Herzfrequenz von über 90 bpm wurden $100 \mu\text{g}$ Phenylephrin verabreicht ($0,0 \mu\text{g}$ (1 mg Granisetron) vs. $23,2 \pm 55,1 \mu\text{g}$ (Placebo), $p < 0,0001$), bei einer Herzfrequenz von unter 90 bpm hingegen ein Bolus von 5 mg Ephedrin ($4,1 \pm 3,9$ mg (1 mg Granisetron) vs. $10,7 \pm 8,9$ mg (Placebo), $p < 0,0001$).

Im Gegensatz dazu sprechen die Ergebnisse vorliegender Studie für einen höheren Vasopressorverbrauch in der Ondansetrongruppe. 54 Patientinnen in der Kontrollgruppe (67,5 %) vs. 66 Patientinnen in der ODS-Gruppe (82,5 %, $p = 0,028$) erhielten Akrinor®. Insgesamt wurden $0,4$ (0 - 0,575) ml vs. $0,4$ (0,2 - 0,8) ml appliziert, $p = 0,011$.

4.6. Definition von Hypotonie und Bradykardie

Zu differierenden Resultaten zu diesem Thema können auch unterschiedliche Definitionen von Hypotonie und Bradykardie führen. In unserer Studie wurde die Hypotonie definiert als MAD unter 60 mmHg, systolischer Blutdruckabfall auf unter 70 Prozent des Ausgangswerts sowie diastolischer Blutdruckabfall auf unter 75 Prozent des Ausgangswerts. Eine Bradykardie wurde festgelegt als Herzfrequenz von unter 50 Schlägen pro Minute. An diesen Grenzen orientieren sich die Anästhesisten des Universitätsklinikums Bonn, um den Handlungsbedarf abzuschätzen. Wie jedoch Klöhr et al. (2010) beschreiben, ist die Festlegung auf entsprechende Kriterien der Hypotension keineswegs einheitlich. In vergleichbaren Studien zur Hypotension im Rahmen der Sectio caesarea in Spinalanästhesie reichen Definitionen von Systolen < 80 oder 90 mmHg und - teilweise in Kombination mit - Abfällen auf mindestens 75 oder 80 Prozent des Baseline-Blutdrucks (Marciniak et al., 2015; Ortiz-Gomez et al., 2014; (Owczuk et al., 2008; Sahoo

et al., 2012; Terkawi et al., 2015; Trabelsi et al., 2015; Wang et al., 2014) bis zu absoluten MAD-Abfällen unter 70 mmHg (Eldaba und Amr, 2015). Die Definition einer Bradykardie schwankt zwischen < 40 bis 60 bpm, Trabelsi et al. (2015) legen sie zusätzlich als einen Abfall der Herzfrequenz um 30 Prozent fest. Aus dieser Divergenz unterschiedlicher Auffassungen von Hypotension und Bradykardie resultieren unterschiedliche Ergebnisse bezüglich deren Inzidenz. In dieser Arbeit wurden für die Blutdruck-Grenzen der Hypotonie eine restriktive Definition angewendet, was teils zu geringeren Inzidenzen der untersuchten Ereignisse führt. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass die Entscheidung zur Therapie individuell von den behandelnden Anästhesist*innen getroffen wurde und zu dieser auch andere Faktoren, wie Benommenheit, Übelkeit oder Erbrechen der Patientinnen, beitragen haben können. Diese Parameter konnten retrospektiv nicht genauer untersucht werden.

In vorliegender Studie wurde eine Gesamtinzidenz für das Auftreten eines MAD unter 60 mmHg von 40 % (32) in der Kontroll- vs. 45 % (36) in der ODS-Gruppe berechnet, ein nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,522$). Dies stimmt mit Ergebnissen von Tatikonda et al. (2019) überein, die einen Abfall des MAD von mehr als 20 % als Hypotension definierten, und ebenfalls keinen signifikanten Unterschied erkennen konnten. Eldaba und Amr (2015) setzten wie in vorliegender Arbeit einen absoluten Wert als Grenze fest. Bei ihrer Studie fielen 3 % (Granisetron) vs. 64 % (Placebo) unter einen MAD von 70 mmHg, $p < 0,0001$. Die Inzidenz eines RR-Abfalls war hier demnach in der Granisetron-Gruppe hochsignifikant geringer. Eine systolische Hypotension (70 % der Baseline-Systole, d.h. 30 % Abfall von der Baseline-Systole) trat insgesamt zu 50 % (40) vs. 60 % (48) auf ($p = 0,204$). Viele andere Studien berufen sich lediglich auf den systolischen Blutdruck. Bei Terkawi et al. (2015) ergeben sich ähnliche Inzidenzen wie in vorliegender Studie: 62 % der ODS-Gruppe (8 mg) und 61 % der Placebo-Gruppe fallen unter 80 Prozent des Ausgangswertes, $p > 0,99$. Mit derselben Definition registrieren Trabelsi et al. (2015) jedoch eine Inzidenz von 37,5 % (15) in der ODS-Gruppe (4 mg) und 77,5 % (31) in der Placebo-Gruppe, $p < 0,0001$. Ortiz-Gomez et al. (2014) definieren eine Systole unter 75 Prozent des Ausgangsdrucks als Hypotonie und kommen auf eine Inzidenz von 43,8 % (Placebo) vs. 53,1 % (8 mg ODS), $p = 0,77$. Diese Ergebnisse spiegeln erneut die Divergenz der zu dieser Thematik vorliegenden Analysen wider. Eine Hypotension des diastolischen Blutdrucks wurde selten in anderen Studien bestimmt. Dennoch wurde diese

bei vorliegender Untersuchung untersucht und eine Grenze von unter 75 Prozent der Baseline-Diastole definiert, darunter fielen 87 % (70) der Kontrollgruppe vs. 86,25 % (69) der Werte der Patientinnen in der ODS-Gruppe, $p = 0,815$. Ein Vergleich ist lediglich mit Sahoo et al. (2012) möglich, in deren Analyse Werte unter 60 mmHg des diastolischen Blutdrucks mit der Gabe von Phenylephrin behandelt wurden. Auf die exakten Werte des diastolischen Blutdrucks gehen die Autoren der Studie nicht ein, die Ergebnisse werden als nicht signifikant beschrieben. Dies stimmt mit den nicht-signifikanten Ergebnissen unserer Studie überein, obwohl die Arbeit von Sahoo et al. mit 26 Patientinnen pro Gruppe eine deutlich geringere Gruppengröße aufweist. Daneben konkludieren Sahoo et al., dass in ihrer Analyse nach Applikation von 4 mg Ondansetron sowohl die Abfälle des systolischen und mittleren arteriellen Blutdrucks als auch der Gebrauch des Vasopressors Phenylephrin verringert wurden.

Die Bradykardie wird regelmäßig, wie auch in vorliegender Analyse, als Herzfrequenz unter 50 bpm definiert, was einen Vergleich vereinfacht. Die Ergebnisse dieser Studie ergaben die Inzidenz einer Bradykardie von 10 Prozent ($n = 8$) in der Kontrollgruppe vs. 6,25 Prozent ($n = 5$) in der ODS-Gruppe ($p = 0,564$). In den ersten 15 Minuten, die der Spinalanästhesie folgten, waren 6,25 Prozent (5) vs. 1,25 Prozent (1) der Patientinnen bradykard ($p = 0,096/0,105$). Auch in der Analyse der einzelnen Messintervalle fielen keine signifikanten Differenzen auf. Dieses Resultat stimmt mit vielen der oben genannten Studien überein. Zu nennen ist hier beispielsweise Wang et al. (2014), die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der Inzidenz eines Herzfrequenzabfalls unter 50 bpm zwischen ihren Gruppen von Placebo und unterschiedlichen Dosen Ondansetron feststellen konnten ($p > 0,05$). Bei Karacaer et al. (2018), die als Grenze eine Herzfrequenz von 60 bpm definierten, wurden lediglich 11 Patientinnen der ODS-Gruppe (20,4 %) und 6 der Placebogruppe (11,1 %) bradykard ($p = 0,186$). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von Trabelsi et al. (2015), die eine signifikant höhere Bradykardieinzidenz in der Kontrollgruppe beobachteten: 15 Prozent ($n = 6$, ODS-Gruppe) vs. 37 Prozent ($n = 15$, Kontroll-Gruppe), $p = 0,022$. Hier wurde wiederum von einer Herzfrequenz von unter 45 bpm oder einem Abfall um 30 Prozent zum Ausgangswert ausgegangen. Zudem ist in jener Studie die Inzidenz der Bradykardie in der Kontrollgruppe mit 37 Prozent generell deutlich höher als in anderen Studien, obwohl

sogar ein noch niedrigerer Grenzwert für eine Bradykardie festgelegt wurde. Eine Erklärung dieser Tatsache ist schwierig. Eventuell kann sie durch Unterschiede im Volumenmanagement prä- und intraoperativ hergeleitet werden. Allerdings wird zu diesem Thema in der Publikation nur eine routinemäßige Prähydratation mit einer Kochsalzinfusion von 10 ml/kgKG erwähnt.

Hiermit kann herausgestellt werden, dass sehr unterschiedliche Definitionen von Hypotonie gewählt wurden, was einen Vergleich der Studien untereinander diesbezüglich zusätzlich erschwert. Der Vergleich bezüglich Herzfrequenz und Bradykardie gestaltet sich hingegen deutlich einfacher.

4.7. Gruppengröße

Zu beachten sind auch die in bislang veröffentlichten Studien weitestgehend kleineren Stichproben, die sich meist auf eine Gruppengröße von ca. 40 Personen begrenzen. Eine Studie wie die von Eldaba und Amr (2015), die bei insgesamt 200 Patientinnen den Effekt von Granisetron auf die maternale Hämodynamik untersuchten, und Tatikonda et al. (2019) mit einer Kohorte von 140 Patientinnen stellen dabei Ausnahmen dar. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Gruppen sind demnach mit je 80 Patientinnen im Vergleich mit den meisten ähnlichen Arbeiten relativ groß.

4.8. Andere mögliche Faktoren als Ursachen für Hypotension

Unsere Ergebnisse zeigen keine relevanten Unterschiede zugunsten der ODS-Gruppe sowohl bezüglich der prozentualen Abfälle als auch der absoluten Werte der Herzfrequenz und des Blutdrucks nach Anlage der Spinalanästhesie. Dies steht im Einklang mit Marciniak et al. (2015) – einer Studie, die der vorliegenden vom Studienaufbau ähnlich ist. Die Wirkung des 5-HT₃-Antagonisten soll sich durch eine Blockade des BJR, einem kardioprotektiven Mechanismus, der zu Vasodilatation, Hypotension und Bradykardie führt, vollziehen. Doch dieser ist nur einer der Mechanismen, die zu postspinaler Instabilität der Hämodynamik beitragen können. Die durch das Lokalanästhetikum hervorgerufene sympathische Blockade und die damit einhergehende Vasodilatation der Gefäße der unteren Extremität sowie Reflexbögen wie der des Vorhofdehnungsreflexes spielen ebenfalls eine nicht zu vernachlässigende Rolle, da sie ebenfalls zu einem Abfall des peripheren Widerstands und des intravasalen

Flüssigkeitsvolumens beitragen und damit zu Bradykardie und Hypotonie führen können (Craß et al., 2016; Pollard, 2002; Reiz, 1986).

4.9. Auswertung der Subgruppe BMI unter bzw. über 30 kg/m²

Stark übergewichtige Schwangere nehmen in der geburtshilflichen Anästhesie eine besondere Stellung ein. Ihre Sicherheit während der Geburt zu gewährleisten kann für den betreuenden Anästhesisten eine Herausforderung darstellen, da sie - wie in vielen anderen medizinischen Situationen - eine Risikogruppe darstellen. Die (patho-)physiologischen hämodynamischen und respiratorischen Veränderungen der Schwangeren werden durch ihr erhöhtes Gewicht weiter verstärkt. Wie bereits erwähnt ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Komplikationen wie etwa Thromboembolien und peripartale Blutungen. Morbidität und Mortalität steigen (Taylor et al., 2019). Studienergebnisse wie von Nani und Torres (2011) zeigen, dass das Auftreten von hypotensiven Episoden und auch der Vasopressorverbrauch bei übergewichtigen schwangeren Frauen (BMI ≥ 25 kg/m²), bei denen eine Spinalanästhesie zum Kaiserschnitt erfolgte, signifikant höher ist ($p = 0,034$, hypotensive Episoden, bzw. $p = 0,017$, Vasopressorverbrauch) als in der normalgewichtigen Kontrollgruppe (BMI < 25 kg/m²). Auch in der hier vorliegenden eingeschlossenen Studienkohorte war ein relativ hoher Anteil adipöser Patientinnen vertreten. Sowohl in der ODS- als auch in der Kontrollgruppe hatten jeweils 33 Patientinnen einen BMI von über 30 kg/m², dies entspricht 41,25 Prozent der jeweiligen Gruppe. Aufgrund dieser Tatsache wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um etwaige Unterschiede zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe der normalgewichtigen und adipösen Patientinnenkohorte detektieren zu können, denn eine gewichtsadaptierte Dosisanpassung von Ondansetron wurde in vorliegender Studie nicht durchgeführt.

In der Auswertung dieser Daten wurden vereinzelt signifikanten Differenzen zwischen den Subgruppen festgestellt. Die gesamte Zufuhr kristalloider Flüssigkeit war in der Kontrollgruppe der Patientinnen mit einem erhöhten BMI signifikant höher als in der ODS-Gruppe (2000 (1500 - 2000) ml vs. 1500 (1500 - 2000) ml, $p = 0,027$). Dies hatte allerdings keinen Einfluss auf die Hämodynamik. Beim Vergleich der Vitalparameter Blutdruck (mittlerer, diastolisch und systolisch) und Herzfrequenz boten sich ähnliche Verläufe. Die Häufigkeit des Auftretens von Hypotonie und Bradykardie war ebenso vergleichbar, es

traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. In Bezug auf die Applikation des Vasopressors traten lediglich in der Gruppe BMI < 30 kg/ m² signifikante Ergebnisse auf. So fiel in der ODS-Gruppe der Patientinnen mit BMI < 30 kg/ m² eine vermehrte Verwendung von Akrinor[®] auf. Dies spiegelte sich sowohl in der Anzahl der Patientinnen (insgesamt und im Intervall 6-10 min), als auch in der insgesamt applizierten Dosis wider (0,2 (0,0 - 0,525; Kontrolle) ml vs. 0,4 (0,2 - 0,8; ODS) ml, p = 0,023). Die Kinder der ODS-Gruppe zeigten in beiden Subgruppen fünf Minuten nach Entbindung bessere Apgar-Werte, in der Subgruppe BMI > 30 kg/ m² war dies sogar signifikant (Apgar-Wert von 10 bei 20 (Kontrolle) vs. 28 (ODS) der Kinder, p = 0,027). Allerdings glich sich dieses Phänomen nach zehn Minuten wieder der Kontrollgruppe an. Der Vergleich von Nabelschnur-pH und -BE zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die Einflussnahme von Ondansetron auf Hämodynamik und Vasopressorverbrauch speziell bei adipösen Patientinnen während einer Sectio caesarea wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Hudson et al. (2016) verglichen 46 Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m² in Hinblick auf deren Vasopressorverbrauch während der Operation. Eingesetzt wurde dieser nach individueller Einschätzung der Anästhesist*innen. 14 von Ihnen erhielten im Vorhinein 4 mg Ondansetron und 32 stellten die Kontrollgruppe dar. Sie beschrieben einen Abfall der Vasopressoradministration (Ephedrin oder Phenylephrin) in der ODS-Gruppe um 11,175 %, dies stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus (35,7 % (ODS) vs. 46,9 % (Kontrolle), p = 0,704). Trotz der geringen Gruppengröße ist dies ein Ergebnis, das im Gegensatz zu den untersuchten Daten dieser hier vorliegenden Studie steht: In beiden ODS-Subgruppen (der Subgruppen mit BMI unter bzw. über 30 kg/m²) war die Akrinor[®]-Dosis leicht erhöht. In der Kohorte der Patientinnen mit einem BMI über 30 kg/m² stellte sich dies als nicht signifikant (0,4 (0,05 - 0,55; Kontrolle) ml vs. 0,4 (0,25 - 0,8; ODS) ml, p = 0,139) dar. Im Gegensatz hierzu wurden in der ODS-Kohorte der Patientinnen mit einem BMI von unter 30 kg/m² jedoch signifikant höhere Akrinor[®]-Dosen verabreicht: 0,2 (0,0 - 0,825; Kontrolle) vs. 0,4 (0,2 - 0,8; ODS) ml, p = 0,023. In derselben Kohorte (BMI < 30 kg/m²) bekamen bei Hudson et al. (2016) 7 Patientinnen prophylaktisch 4 mg Ondansetron, 17 hingegen nicht. Es wurde zwar ein häufigerer Gebrauch des Vasopressors in der Kontrollgruppe festgestellt, dies war allerdings nicht signifikant. Letzteres schränkt die Aussagekraft der Studie von

Hudson et al. (2016) ein und dieses Thema sollte daher in zukünftigen Studien weiter wissenschaftlich untersucht werden.

4.10. Auswertung des Applikationszeitpunkts von Ondansetron

Da es sich in vorliegender Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, wurden im Vorhinein keine präoperativen Standards zum genauen Zeitpunkt der Applikation des 5-HT₃-Antagonisten festgelegt. Es war lediglich möglich, diesen Zeitpunkt im Nachhinein aus der Dokumentation nachzuvollziehen. Es wurden zwar stets präoperativ 8 mg Ondansetron intravenös verabreicht, der Zeitpunkt der Applikation variierte jedoch zum Beispiel aufgrund von Schwierigkeiten und somit Verzögerung bei der Anlage der Spinalanästhesie. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die bis 30 Minuten vor der Spinalanästhesie 8 mg ODS erhalten hatten. Im Mittel erfolgte die Applikation in vorliegender Analyse 9 (6 - 12) Minuten vor Spinalanästhesie. Nach intravenöser Gabe von Ondansetron ist die maximale Plasmakonzentration nach 7,2 Minuten erreicht (Heber und Imming, 2016b). Daher wurden die Patientinnen in einer Subgruppenanalyse in zwei ähnlich große Kohorten unterteilt: eine, die bis 9 Minuten (Gruppe 1, n = 42) und eine, die 10-30 Minuten (Gruppe 2, n = 38) vor Spinalanästhesie Ondansetron erhalten hatte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen auf einen möglichen positiven Effekt des kurzzeitiger vor der Regionalanästhesie verabreichten 5-HT₃-Antagonisten hin. Gruppe 1 wies in den ersten fünf Minuten stets einen höheren arteriellen Blutdruck auf als Gruppe 2, der systolische Blutdruck fiel in ODS-Gruppe 1 in diesem Zeitintervall sogar signifikant weniger ab ($p = 0,028$). Ebenso wurde im Intervall danach in Gruppe 2 signifikant mehr mit Vasopressor therapiert ($p = 0,027$), was auf einen vorherigen Blutdruckabfall hinweist. Andere Arbeiten waren prospektiv angelegte randomisierte Fall-Kontroll-Studien. Im Studiendesign dieser Arbeiten wurde festgelegt, dass der 5-HT₃-Antagonist fünf Minuten vor der Spinalanästhesie zu applizieren sei. Doch, wie bereits erwähnt, ist dies häufig nicht zu gewährleisten, da die Anlage der Spinalanästhesie durch viele Faktoren erschwert und verlängert werden kann. Adipositas, anatomische Anomalien, Erfahrung des Anästhesisten/ der Anästhesistin oder organisatorische Unvorhersehbarkeiten könnten beeinflussende Variablen darstellen. Ergebnisse von Terkawi et al. (2015) unterstreichen dies: sie legten ebenfalls den Zeitpunkt für die Gabe von Ondansetron auf fünf Minuten vor Spinalanästhesie fest. Eine Analyse zeigt jedoch, dass die „tatsächliche“

Applikation der Studiensubstanz wohl $8,2 \pm 4,8$ Minuten (Ondansetron) vs. $9,12 \pm 4,95$ Minuten (Placebo) vorher erfolgte, $p = 0,31$. Diese Studie konnte für Ondansetron keinen positiven Effekt auf die postspinale Hypotension nachweisen. Die Autoren erwähnen jedoch auch, dass die angestrebte Applikationszeit von 5 Minuten vor der Spinalanästhesie möglicherweise zu gering ist, um den gewünschten Wirkungspike zu erzielen. Gleiches vermutete Phipps (2016) in ihrer retrospektiven Datenanalyse von 57 Patientinnen, die Ondansetron bis zu zehn Minuten im Vorhinein bekamen. Diese kam zu dem Schluss, dass die prophylaktische Gabe von Ondansetron die Hypotension nicht reduzieren könne ($p = 0,851$). Andererseits stellte sie eine Assoziation zwischen Ondansetrongabe und Reduktion des Vasopressorgebrauchs fest ($p = 0,011$). Einzig eine Studie von Qian et al. (2020) untersuchte bisher die zeitliche Koordinierung der Ondansetronadministration zu diesem Thema. Es wurden 4 mg Ondansetron 5 bzw. 15 Minuten (Gruppe A und B) vor Spinalanästhesie verabreicht und einer Kontrollgruppe (Gruppe C) gegenübergestellt ($n = 25$ pro Gruppe). Sie kamen zu dem Schluss, dass der applizierte 5-HT₃-Antagonist zwar die Inzidenz von Hypotension und Bradykardie nicht beeinflusst, aber die benötigte Menge an Phenylephrin gegenüber der Kontrollgruppe senken konnte ($0,33$ (95% CI $0,20 - 0,38$) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in Gruppe A vs. $0,36$ (95% CI $0,32 - 0,38$) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in Gruppe B vs. $0,41$ (95% CI $0,37 - 0,44$) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in Gruppe C, $p < 0,05$). Einen Unterschied zwischen den beiden Applikationszeitpunkten konnten sie jedoch nicht feststellen. Dieses Ergebnis steht also im Gegensatz zu den hier vorliegenden. Kritisch anzumerken ist, dass die Gruppengröße unserer Studie durch Teilung des ursprünglichen Stichprobenumfangs ebenfalls vermindert wurde ($n = 38$ bzw. 42), sodass in dieser Analyse die statistische Power geringer ist. Weitere prospektiv angelegte Studien mit vorheriger Festlegung auf zeitlich unterschiedliches Verabreichen des 5-HT₃-Antagonisten sind zur Klärung dieses Sachverhalts notwendig.

4.11. Limitationen und Ausblick

Limitationen dieser Arbeit sind größtenteils ihrem retrospektiven Design geschuldet: es erfolgte weder eine Verblindung der Patientinnen oder der behandelnden Ärzte noch die Verwendung einer Placebo-Substanz. Ferner wurde vorher kein expliziter Zeitpunkt für die Applikation des Ondansetron festgelegt - in anderen Studien, die in ihren Ergebnissen divergieren, erfolgte dies meist fünf Minuten vor der Spinalanästhesie (Karacaer et al.,

2018; Marciniak et al., 2015; Ortiz-Gomez et al., 2014; Sahoo et al., 2012; Terkawi et al., 2015; Trabelsi et al., 2015; Wang et al., 2014). Dazu ist anzumerken, dass im klinischen Alltag eine minutengenaue Durchführung einer Spinalanästhesie sehr schwierig ist und diese Angaben daher nur näherungsweise zutreffen. Die Anlage der Spinalanästhesie erfolgte entsprechend den SOPs (Standard Operating Procedures) der Klinik für Anästhesiologie und Operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn. Es existierte kein standardisiertes Protokoll wann einer auftretenden Hypotension oder Bradykardie entgegenzusteuern und mit welchen Mengen an Vasopressor zu behandeln ist. Die Therapie von auftretenden Hypotensionen oder Bradykardien oblag stets der klinischen Einschätzung des behandelnden Anästhesisten. Eine Optimierung im Bereich des hämodynamischen Monitorings wäre durch eine präzisere Blutdruckmessung über einen arteriellen Zugang möglich, wie es Trabelsi et al. (2015) in ihrer Studie verwirklichten. Diese invasive Maßnahme wird aber nicht standardmäßig durchgeführt und stand daher in diesem retrospektiven Setting nicht zur Analyse zur Verfügung. Zuletzt ist noch zu nennen, dass etwaige postoperative Spätkomplikationen wie u.a. Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hämorrhagie in dieser Studie nicht ausgewertet wurden.

Abschließend ist festzustellen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit nicht eindeutig klären können, ob eine prophylaktische zusätzliche Gabe von Ondansetron zur hämodynamischen Unterstützung der werdenden Mutter positiv beitragen kann. Die Resultate dieser Studie legen nahe, dass aufgrund des fraglichen Nutzens für die hämodynamische Stabilität die möglichen zusätzlichen Nebenwirkungen dieser Substanz vermieden werden sollten. Daher sind weitere prospektive groß angelegte, doppelverblindete randomisierte Kontrollstudien notwendig. Ein multizentrischer Ansatz würde ebenfalls dazu beitragen, die so unterschiedlichen Procedures der Spinalanästhesie und der hämodynamischen Kontrolle zu vergleichen und das Vorgehen mittels einer großen Kohorte in verschiedenen Studienarmen zu überprüfen. Klar ist, dass 5-HT₃-Antagonisten die herkömmlichen Substanzen und Methoden zur Therapie intraoperativer Hypotonien nach aktuellem Stand nicht ersetzen können.

5. Zusammenfassung

Ergebnisse von Studien und Metaanalysen haben in den vergangenen Jahren darauf hingewiesen, dass eine prophylaktische Applikation von 5-HT₃-Antagonisten wie Ondansetron (ODS) die nach der Spinalanästhesie typischen Blutdruckabfälle und die damit gegebenenfalls zusammenhängende Administration von Vasopressoren reduzieren können (u.a. Karacaer et al., 2018; Potdar et al., 2017).

Zur Überprüfung der Wirksamkeit von Ondansetron zur Prophylaxe von Hypotonien bei Spinalanästhesie im Rahmen einer Sectio caesarea erfolgte in dieser Arbeit eine retrospektive Analyse von insgesamt 160 Patientinnen der Universitätsklinik Bonn, die sich einem Kaiserschnitt in Spinalanästhesie unterzogen. 80 Patientinnen erhielten entsprechend dem alten Standard kein Ondansetron vor Beginn der Spinalanästhesie und stellten in der Analyse die Kontrollgruppe dar. Weitere 80 Patientinnen erhielten nach dem neuen Standard Ondansetron in einer Dosierung von 8 mg. Untersucht wurde der Verlauf von Vitalparametern (mittlerer, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz) und der Verbrauch des Vasopressors Akrinor[®]. Zusätzlich wurden Parameter des Neugeborenen in die Analyse miteinbezogen (Nabelschnur-pH, Base Excess, Apgar-Werte).

In der Auswertung der Gesamtkohorte konnte nur ein geringer Einfluss hinsichtlich der Hämodynamik beobachtet werden. In der ODS-Gruppe fielen im ersten 5-Minuten-Intervall nach Beginn der Spinalanästhesie signifikant tiefere Werte von Diastole und Herzfrequenz, sowie höhere Dosen des gebrauchten Vasopressors auf. In der Kontrollgruppe hingegen konnten im zweiten Intervall (Minute 5-10 nach Applikation) signifikant mehr Hypotensionen im Bereich des MAD registriert werden. Außer teilweise höheren Apgar-Werten der Neugeborenen in der ODS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe, die sich aber am Ende der Beobachtungszeit wieder angleichen, fielen keine weiteren signifikanten Differenzen auf. Nach der Aufteilung in Subgruppen mit einem BMI von unter bzw. über 30 kg/m² ergaben sich ebenfalls keine wegweisenden Unterschiede. Blutdruck und Herzfrequenz verhielten sich sehr ähnlich, einzige geringe Unterschiede ergaben sich bei Patientinnen der ODS-Gruppe mit teils signifikant höheren Vasopressordosen (BMI < 30 kg/m²) und höheren Apgar-Werten fünf Minuten nach Entbindung (BMI > 30 kg/m²).

Lediglich die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Applikationszeitpunkt des Ondansetrons zeigten stabilere systolische Blutdruckwerte in der Gruppe, welche ODS kurzfristig (0-9 Minuten) vor der Spinalanästhesie erhielten.

Die Resultate vorliegender Analyse konnten einen positiven Einfluss von 8 mg Ondansetron auf eine postspinal auftretende maternale Hypotonie insgesamt nicht bestätigen und stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen von Terkawi et al. (2015), Marciniak et al. (2015) oder Ooufuvong et al. (2018). Allerdings divergieren die Ergebnisse und Meinungen zu diesem Thema in der Literatur weiterhin stark. Ein Vergleich zwischen den verschiedenen Arbeiten ist methodisch schwierig, da diese sich in ihrem Studiendesign teils erheblich unterscheiden.

In der Nutzen-Risiko-Abwägung sollten stets die möglichen Nebenwirkungen von Ondansetron (u.a. Kopfschmerz, Unwohlsein, Fatigue, Obstipation und EKG-Veränderungen) mit in Betracht gezogen werden. Aufgrund der starken Divergenzen der Studienergebnisse zu diesem Thema und den auch in dieser Arbeit vorhandenen Limitationen sollte eine weitere wissenschaftliche Aufarbeitung in multizentrischen, prospektiven, doppelverblindeten randomisierten Kontrollstudien angestrebt werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Veränderungen der Lungenvolumina und -kapazitäten während der Schwangerschaft	13
Abb. 2: retrospektives Studiendesign und Patienten-Flow-Chart	26
Abb. 3: Beispiel zur Darstellung der elektronischen Dokumentation von Medikamentenapplikation (a) und Vitalwerten (b) im <i>ICM</i>	27
Abb. 4: Verteilung der individuellen absoluten Werten des MAD initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA	34
Abb. 5: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) kleiner als 60 mmHg zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie	36
Abb. 6: Verteilung der individuellen absoluten Werten des systolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA	37
Abb. 7: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einer Systole (SYS) unter 70% des Ausgangswertes (= 30 % Abfall vom Ausgangswert) zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe	38
Abb. 8: Verteilung der individuellen absoluten Werten des diastolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA	39
Abb. 9: Vergleich des Auftretens einer Hypotension mit einer Diastole (DIA) unter 75 % des Ausgangswertes (= 25 % Abfall des Ausgangswertes) der Kontroll- und ODS-Gruppe	41
Abb. 10: Verteilung der individuellen absoluten Werten der Herzfrequenz (HF) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA	42
Abb. 11: Vergleich des Auftretens einer Bradykardie (HF < 50 bpm) zwischen der Kontroll- und ODS-Gruppe in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie	43
Abb. 12: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der ODS- und	

- Kontrollgruppe, die in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielten in % 44
- Abb. 13:** Verteilung der individuellen absoluten Werten des MAD der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA 49
- Abb. 14:** Verteilung der individuellen absoluten Werten des systolischen Blutdrucks der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA 52
- Abb. 15:** Verteilung der individuellen absoluten Werten des diastolischen Blutdrucks der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA 55
- Abb. 16:** Verteilung der individuellen absoluten Werten der Herzfrequenz (bpm; Schläge pro Minute) der Subgruppen BMI < 30 (hell- und dunkelgrün) bzw. ≥ 30 kg/m² (hell- und dunkelrot) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA 58
- Abb. 17:** Übersicht über den Anteil der Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe der Kohorte BMI < 30 kg/m², der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielt 61
- Abb. 18:** Übersicht über den Anteil der Patientinnen der ODS- und Kontrollgruppe der Kohorte BMI ≥ 30 kg/m², der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielt 61
- Abb. 19:** Verteilung der individuellen absoluten Werten des MAD initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA) 66
- Abb. 20:** Verteilung der individuellen absoluten Werte des systolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS- Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min

vor SpA) 68

Abb. 21: Verteilung der individuellen absoluten Werten des diastolischen Blutdrucks initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA) 70

Abb. 22: Verteilung der individuellen absoluten Werte der Herzfrequenz (bpm; Schläge pro Minute) initial und bis 15 min (in 5-Minuten-Intervalle unterteilt) nach SpA. ODS-Gruppe 1 (dunkelblaue Punkte; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) und ODS-Gruppe 2 (hellblaue Punkte; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA) 72

Abb. 23: Übersicht über den Anteil der Patientinnen der ODS-Gruppe 1 (dunkelblau; ODS-Gabe 0-9 min vor SpA) bzw. 2 (hellblau; ODS-Gabe 10-30 min vor SpA), der in den ersten 15 Minuten nach Spinalanästhesie Akrinor® erhielt 73

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kardiovaskuläre Veränderungen während der Schwangerschaft, bei Adipositas und kombiniert	14
Tab. 2: beispielhafte Tabelle zur Beurteilung des Apgar-Scores	29
Tab. 3: Übersicht über die demographischen Daten der Kontroll- und ODS-Gruppe	32
Tab. 4: Überblick über Details während der Operation der Kontroll- und ODS-Gruppe	33
Tab. 5: Veränderungen im mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie	35
Tab. 6: Veränderungen im systolischen Blutdruck (SYS) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie	37
Tab. 7: Veränderungen im diastolischen Blutdruck (DIA) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie	40
Tab. 8: Veränderungen in der Herzfrequenz (HF) der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie	42
Tab. 9: Gebrauch des Vasopressors Akrinor® der Kontroll- und ODS-Gruppe nach der Spinalanästhesie	44
Tab. 10: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen von Müttern der Kontroll- und ODS-Gruppe	45
Tab. 11: Vergleich der APGAR - Werte der Neugeborenen von Müttern der Kontroll- und ODS-Gruppe	46
Tab. 12: Übersicht über die demographischen Daten der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	47
Tab. 13: Überblick über Details während der Operation der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	48
Tab. 14: Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	50

Tab. 15: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als MAD unter 60 mmHg, in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ²	51
Tab. 16: Veränderungen des systolischen Blutdrucks (SYS) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	53
Tab. 17: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie definiert als ein 30%-iger Abfall der Systole (SYS) in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ²	54
Tab. 18: Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (DIA) der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	56
Tab. 19: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als ein 25%-iger Abfall der Diastole (DIA), in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ²	56
Tab. 20: Veränderungen der Herzfrequenz der Kontroll- und ODS-Gruppe der Patientinnen mit einem BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ² nach Spinalanästhesie	58
Tab. 21: Übersicht über die Inzidenz einer Bradykardie, definiert als Herzfrequenz (HF) unter 50 bpm, in Kontroll- und ODS-Gruppe der Subgruppe BMI unter (a) und über (b) 30 kg/m ²	59
Tab. 22: Gebrauch des Vasopressors Akrinor® nach der Spinalanästhesie bei Patientinnen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30kg/m ²	60
Tab. 23: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30 kg/m ²	62
Tab. 24: Verteilung der Apgar-Werte der Neugeborenen der Kontroll- und ODS-Gruppe mit BMI unter (a) bzw. über (b) 30 kg/m ²	63
Tab. 25: Übersicht über die demographischen Daten der Subgruppen ODS 1 (Gabe Ondansetron 0-9 min vor SpA) und 2 (Gabe Ondansetron 10-30 min vor SpA)	64
Tab. 26: Überblick über Details während der Operation der Subgruppen ODS	

1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	65
Tab. 27: Veränderungen im mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) nach der Spinalanästhesie der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	66
Tab. 28: Übersicht über die Inzidenz einer Hypotonie, definiert als ein MAD unter 60 mmHg, der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	67
Tab. 29: Veränderungen im systolischen Blutdruck (SYS) der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie	69
Tab. 30: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie, definiert als ein 30%-iger Abfall der Systole (SYS), der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie	69
Tab. 31: Veränderungen im diastolischen Blutdruck (DIA) der Subgruppen ODS 1 (0-9min) und 2 (10-30min) nach der Spinalanästhesie	71
Tab. 32: Übersicht über die Inzidenz von einer Hypotonie, definiert als ein 25%-iger Abfall der Diastole (DIA), der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	71
Tab. 33: Veränderungen der Herzfrequenz (HF) der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie	72
Tab. 34: Gebrauch des Vasopressors Akrinor® der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min) nach der Spinalanästhesie	74
Tab. 35: Überblick und Vergleich des Outcomes der Neugeborenen der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	74
Tab. 36: Verteilung der Apgar-Werte der Neugeborenen der Subgruppen ODS 1 (0-9 min) und 2 (10-30 min)	75

8. Literaturverzeichnis

American Society of Anesthesiologists, 2019: ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (Zugriffsdatum: 13.04.2020)

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and the American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on obstetric practice. The Apgar score. *Pediatrics* 2015; 136: 819-822

Afolabi BB, Lesi FEA. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2012; 10(CD004350): 1-68

Arzola C, Wieczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 107: 308-318

Bein B, Christ T and Eberhart LHJ. Cafedrine/Theodrenaline (20:1) Is an Established Alternative for the Management of Arterial Hypotension in Germany—a Review Based on a Systematic Literature Search. *Front Pharmacol* 2017; 8(68): 1-8

BfArM, 2018: Hydroxyethylstärke(HES)-haltige Arzneimittel zur Infusion: Neue Maßnahmen zur Verstärkung der bestehenden Beschränkungen aufgrund eines erhöhten Risikos von Nierenfunktionsstörungen und tödlichen Verläufen bei kritisch kranken oder septischen Patienten .
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hes.pdf?__blob=publicationFile&v=3 (Zugriffsdatum: 11.06.2020)

Book M, Jelschen F, Weyland A. Intraoperative Hypotonie: Pathophysiologie und klinische Relevanz. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017; 52: 16-27

Bürkle H. Prophylaxe und Therapie der Hypotension bei der Sectio caesarea. *Anästhesiologie und Intensivmedizin online* 2011; 41-48

Bremerich D, Annecke T, Chappell D, Hanß R, Kaufner L, Kehl F, Kranke P, Girard T, Gogarten W, Greve S, Neuhaus S, Schlembach D, Schlösser L, Standl T, Treskatsch S, Volk T, Wallenborn J, Weber S, Wenk M. Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin in

Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF online 2020; 1-137

Campagna JA, Carter C. Clinical Relevance of the Bezold–Jarisch Reflex. *Anesthesiology* 2003; 98: 1250-1260

Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76(6): 906-916

Carpenter RL, Hogan QH, Liu SS, Crane B, Moore J. Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89(1): 24-29.

Chambers WA, Edstrom HH, Scott DB. Effect of baricity on spinal anaesthesia with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1981; 53(3): 279-282

Chappell D, Helf A, Gayer J, Eberhart L, Kranke P. Antihypotensiva bei Kaiserschnittentbindungen. *Anaesthesist* 2019; 68: 228-238

Chooi C, Cox JJ, Lumb RS, Middleton P, Chemali M, Emmett RS, Simmons SW, Cyna AM. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD002251

Craß D, Gerheuser F, Schwemmer U. Rückenmarknahe Regionalanästhesie: Spinalanästhesie. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2016: 1-15

D'Alessio JG, Weller RS, Rosenblum M. Activation of the Bezold-Jarisch Reflex in the Sitting Position for Shoulder Arthroscopy Using Interscalene Block. *Anesth Analg* 1995; 80: 1158-1162)

D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2014; 120(6): 1505-1512

DeLeon AM, Wong CA, 2020: Spinal anesthesia: Technique. https://www.uptodate.com/contents/spinal-anesthesia-technique?search=spinal%20an&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Zugriffsdatum: 24.05.2020)

del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 2301-2308

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie: Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen. AWMF online 2020: 001 - 020

Eberhart LHJ, Bein B. Intraoperative Hypotonie: Therapie Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2017; 52: 45-54

Eberhart L, Geldner G, Kowark A, et al. Therapie der intraoperativen Hypotonie mit Cafedrin/Theodrenalin vs. Ephedrin : Ergebnisse der HYPOTENS-Studie, einer prospektiven, nationalen, multizentrischen, nicht-interventionellen Untersuchung bei Patienten, die eine Vollnarkose erhalten. *Anaesthesist* 2020; doi:10.1007/s00101-020-00877-5

Eldaba AA, Amr YM. Intravenous granisetron attenuates hypotension during spinal anesthesia in cesarean delivery: A double-blind, prospective randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 3: 329-332

Feige A. Sectio – eilige Sectio – Notsectio. In: Feige A, Rath W, Schmidt S, Hrsg. *Kreißaal-Kompendium*. Stuttgart - New York - Dehli - Rio: Thieme Verlagsgruppe, 2013: 169-171

Flemmer AW, Maier RF, Hummler H, 2013: Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Behandlung der neonatalen Asphyxie unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Hypothermie. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-023I_S2k_Behandlung_der_neonatalen_Aphyxie_unter_besonderer_Beruecksichtigung_der_therapeutischen_Hypothermie_2013-06-abgelaufen.pdf (Zugriffsdatum: 11.06.2020)

Fozard JR. Failure of 5-Methoxytryptamine to evoke the Bezold-Jarisch Effect supports homology of excitatory 5-HT receptors on vagal afferents and postganglionic sympathetic neurons. *Eur J Pharmacol* 1983; 95: 331-332

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2013: Wichtige Informationen für Fachkreise zu Ondansetron (ZOFTRAN[®] und Generika) zur dosisabhängigen Verlängerung des QTc-

Intervalls neue Informationen für die intravenöse Anwendung. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2013/info-zofran.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (Zugriffsdatum: 28.06.2020)

Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55(2): 173-189

Guglielminotti J, Landau R, Li G. Adverse Events and Factors Associated with Potentially Avoidable Use of General Anesthesia in Cesarean Deliveries. *Anesthesiology* 2019; 130: 912-922

Heber D, Imming C, 2016a: Granisetron. <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-07-01787> (Zugriffsdatum: 07.11.2019)

Heber D, Imming C, 2016b: Ondansetron. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-15-00595?searchterm=ondansetron> (Zugriffsdatum: 29.10.2019)

Heesen M, Hofmann T, Klöhr S, Rossaint R, van de Velde M, Deprest J, Straube S. Is general anaesthesia for caesarean section associated with postpartum haemorrhage? Systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 1092-1102

Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, Rossaint R. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis and Meta-regression. *Anesth Analg* 2016; 123(4): 977-988

Herting E, Vetter K, Gonser M, Bassler D, Hentschel R, Groneck P. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), dem Deutschen Hebammenverband und der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI): Betreuung von gesunden reifen Neugeborenen in der Geburtsklinik. AWMF online 2012: 1-14

Higuchi H, Takagi S, Zhang K, Furui I, Ozaki M. Effect of lateral tilt angle on the volume of the abdominal aorta and inferior vena cava in pregnant and nonpregnant women determined by magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2015; 122: 286-293

- Hocking G, Wildsmith JAW. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004; 93: 568-578
- Hogan QH, Prost R, Kulier A, Taylor ML, Liu S, Mark L. Magnetic resonance imaging of cerebrospinal fluid volume and the influence of body habitus and abdominal pressure. *Anesthesiology* 1996; 84(6): 1341-1349
- Hudson MD, Crogan NL, Bilsky EJ. Efficacy of Ondansetron as a Prophylactic Anti-Hypotensive Pharmacologic Intervention Among Obese Parturients Undergoing Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery. *Anesthesia EJournal* 2016; 4(1): 50-56
- Jarisch A, Henze C. Über Blutdrucksenkung durch chemische Erregung depressorischer Nerven. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1937; 187: 706-730
- Jarisch A. Vom Herzen ausgehende Kreislaufreflexe. *Arch Kreislaufforsch* 1940; 7: 260-274
- Karacaer F, Biricik E, Ünal I, Büyükkurt S, Ünlügenç H. Does prophylactic ondansetron reduce norepinephrine consumption in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia? *J Anesth* 2018; 32(1): 90-97
- Khaw KS, Ngan Kee WD, Wong M, Ng F, Lee A. Spinal ropivacaine for cesarean delivery: a comparison of hyperbaric and plain solutions. *Anesth Analg.* 2002; 94(3): 680-685
- Kim WH, Hur M, Park SK, Yoo S, Lim T, Yoon HK, Kim JT, Bahk JH. Comparison between general, spinal, epidural, and combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: a network meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2019; 37: 5-15
- Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, Fernando R, McDonnell N, Mercier FJ, Palanisamy A, Sia ATH, Van de Velde M, Vercueil A. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018; 73: 71-92
- Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold-Jarisch reflex. *Br J of Anaesth* 2001; 86 (6): 859-868
- Klein S, 2019: Atropin. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Atropin_63#Anwendung (Zugriffsdatum: 09.09.2021)

Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anaesthesia for caesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 909-921

Kohlhepp LM, Hollerich G, Vo L, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Louwen F, Zacharowski K, Weber CF. Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft. *Anaesthesist* 2018; 67: 383-396

Kolter T, 2013: 5-HT-Rezeptoren.

<https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-08-01939#Literatur> (Zugriffsdatum: 29.10.2019)

Kolter T, 2015: Serotonin. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-19-02007> (Zugriffsdatum 23.01.2022)

Lexicomp®, 2021: Phenylephrine (systemic): Drug information. https://www.uptodate.com/contents/phenylephrine-systemic-drug-information?search=phenylephrin&topicRef=9768&source=see_link (Zugriffsdatum: 10.02.2021)

Liu SS, McDonald SB. Current Issues in Spinal Anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 888-906

Loubert C. Fluid and vasopressor management for Cesarean delivery under spinal anesthesia: Continuing Professional Development. *Can J Anesth* 2012; 59: 604-619

Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Todris L, Etchin A, Kuint J. Maternal hypotension during elective cesarean section and short-term neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(56): 1-5

Marciniak A, Owczuk R, Wujtewicz M, Preis K, Majdyło K. The influence of intravenous ondansetron on maternal blood haemodynamics after spinal anaesthesia for caesarean section: a double-blind, placebo-controlled study. *Ginekol Pol.* 2015; 86: 461-467

Mark AL. The Bezold-Jarisch Reflex Revisited: Clinical Implications of Inhibitory Reflexes Originating in the Heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(1): 90-102.

Martinek RM. Witnessed asystole during spinal anesthesia treated with atropine and ondansetron: a case report. *Can J Anaesth* 2004; 51(3): 226-230

Maucher IV, Alnouri N, 2019: Ondansetron. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Ondansetron_22003 (Zugriffsdatum: 27.03.2020)

McKee-Garrett TM, 2020: Overview of the routine management of the healthy newborn infant. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborninfant?search=apgar%20score&source=search_result&selectedTitle=1~104&usage_type=default&display_rank=1#H3 (Zugriffsdatum: 04.01.2021)

Mercier FJ, Augè M, Hoffmann C, Fischer C, Le Gouez A. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79: 62-73

Mercier FJ, Diemunsch P, Ducloy-Bouthors AS, Mignon A, Fischler M, Malinovsky JM, et al. 6% Hydroxyethyl starch (130/0.4) vs Ringer's lactate preloading before spinal anaesthesia for Caesarean delivery: the randomized, double-blind, multicentre CAESAR trial. *Br J Anaesth.* 2014;113: 459-467.

Nani FS, Torres MLA. Correlation between the Body Mass Index (BMI) of Pregnant Women and the Development of Hypotension after Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Rev Bras Anesthesiol* 2011; 61(1): 21-30

Neumann C, Velten M, Heik-Guth C, Strizek B, Wittmann M, Hilbert T, Klaschik S. 5-HT₃ blockade does not attenuate postspinal blood pressure change in cesarean section: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(36): e21864.

Ninke T, Andergassen U. Operative Entbindung. In: Ninke T, Andergassen U, Anneck Th, Hrsg. *Anästhesie in der Geburtshilfe*. München: Urban & Fischer, 2015: 143-157

Nixon H, Leffert L, 2020: Anesthesia for cesarean delivery. https://www.uptodate.com/contents/anesthesia-for-cesarean-delivery?search=anesthesia%20for%20section&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7 (Zugriffsdatum: 24.05.2020)

Novartis Pharma GmbH, 2021: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.novartis.at/system/files/product-info/FI_Zofran_Amp_4mg8mg.pdf (Zugriffsdatum: 24.02.2021)

Oofuvong M, Kunapaisal T, Karnjanawanichkul O, Dilokrattanaphijit N, Leeratiwong J. Minimal effective weight-based dosing of ondansetron to reduce hypotension in cesarean section under spinal anesthesia: a randomized controlled superiority trial. *BMC Anesthesiol* 2018; 18(105): 1-9

Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Lorenzo-Jiménez A, Bermejo-Albares ML. The effect of intravenous ondansetron on maternal haemodynamics during elective caesarean delivery under spinal anaesthesia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Int J Obstet Anesth* 2014; 23: 138-143

Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Morillas-Ramirez F, Fornet-Ruiz I, Lorenzo-Jiménez A, Bermejo-Albares ML. Reducing by 50% the incidence of maternal hypotension during elective caesarean delivery under spinal anesthesia: Effect of prophylactic ondansetron and/or continuous infusion of phenylephrine - a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Saudi J Anaesth* 2017; 11(4): 408-414

Owczuk R, Wenski W, Polak-Krzeminska A, Twardowski P, Arszułowicz R, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz MA, Sawicka W, Morzuch E, Smietanski M, Wujtewicz M. Ondansetron Given Intravenously Attenuates Arterial Blood Pressure Drop Due to Spinal Anesthesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33(4): 332-339

Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'Connor K, O'Sullivan EP, Paul RG, Palmer JH, Plaat F, Radcliffe JJ, Sury MR, Torevell HE, Wang M, Hainsworth J, Cook TM. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth* 2014; 113(4): 549-559

Paul T, Ruschewski W, Janousek J. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler: Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler (EMAH). *AWMF online*, 2019: 1-18

Phipps LE, 2016: Reducing Hypotension in Elective Cesarean Section Patients with Administration of Ondansetron Prior to Spinal Anesthesia: A

Retrospective Chart Analysis. https://aquila.usm.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1062&context=dnp_capstone (Zugriffsdatum: 05.01.2021)

Pollard JB. Cardiac Arrest During Spinal Anesthesia: Common Mechanisms and Strategies for Prevention. *J Clin Anesth* 2002; 14: 52-56

Potdar MP, Kamat LL, Jha TR, Talnikar AS, Mahevi ZM, Save MP. Effect of ondansetron in attenuation of post-spinal hypotension in caesarean section: A comparison of two different doses with placebo. *J Obstet Anaesth Crit Care* 2017; 7: 69-74

Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology* 2016; 124: 270-300

Qian J, Liu L, Zheng X, Xiao F. Does an Earlier or Late Intravenous Injection of Ondansetron Affect the Dose of Phenylephrine Needed to Prevent Spinal-Anesthesia Induced Hypotension in Cesarean Sections?. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2789-2795

Raimann FJ, Gill-Schuster D, Holzer L, Empting PA, Zacharowski K. Heute aus der Gynäkologie: Neugeborenenreanimation und Notsectio. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019; 54: 74-78

Rao DP, Rao VA. Morbidly obese parturient: Challenges for the anaesthesiologist, including managing the difficult airway in obstetrics. What is new? *Indian J Anaesth* 2010; 54(6): 508-521

Rashad MM, Farmawy MS. Effects of intravenous ondansetron and granisetron on hemodynamic changes and motor and sensory blockade induced by spinal anesthesia in parturients undergoing cesarean section. *Egypt J Anaesth* 2013; 29: 369-374

Razaz N, Cnattingius S, Joseph KS. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ* 2019; 365: l1656

Reiz S. Pathophysiology of Hypotension Induced by Spinal/Epidural Analgesia. In: Wüst HJ, Stanton-Hicks M, Hrsg. *New Aspects in Regional Anesthesia 4. Anaesthesiologie und Intensivmedizin / Anaesthesiology and Intensive Care Medicine*, vol 176. Berlin - Heidelberg: Springer, 1986: 53-55

Sahoo T, SenDasgupta C, Goswami A, Hazra A. Reduction in spinal-induced hypotension with ondansetron in parturients undergoing caesarean section: a double-blind randomised, placebo-controlled study. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21: 24-28

Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. Obesity and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 2006; 61: 36-48.

Solangi SA, Siddiqui SM, Khaskheli MS, Siddiqui MA. Comparison of the effects of general vs spinal anesthesia on neonatal outcome. *Anaesth Pain Intensive Care* 2012; 16:18-23

Shin HJ, Choi ES, Lee GW, Do SH. Effects of Preoperative Serotonin-Receptor-Antagonist Administration in Spinal Anesthesia-Induced Hypotension: A Randomized, Double-blind Comparison Study of Ramosetron and Ondansetron. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 583-588

Sumikura H, Niwa H, Sato M, Nakamoto T, Asai T, Hagihira S. Rethinking general anesthesia for cesarean section. *J Anesth* 2016; 30: 268-273

Tatikonda CM, Rajappa GC, Rath P, Abbas M, Madhapura VS, Gopal NV. Effect of Intravenous Ondansetron on Spinal Anesthesia-Induced Hypotension and Bradycardia: A Randomized Controlled Double-Blinded Study. *Anesth Essays Res* 2019; 13(2): 340-346

Taylor CR, Dominguez JE, Habib AS. Obesity And Obstetric Anesthesia: Current Insights. *Local Reg Anesth* 2019; 12: 111-124

Terkawi AS, Mavridis D, Flood P, Wetterslev J, Terkawi RS, Bin Abdulhak AA, Nunemaker MS, Tiouririne M. Does Ondansetron Modify Sympathectomy Due to Subarachnoid Anesthesia? Meta-analysis, Meta-regression, and Trial Sequential Analysis. *Anesthesiology* 2016; 124: 846-869

Terkawi AS, Tiouririne M, Mehta SH, Hackworth JM, Tsang S, Durieux ME. Ondansetron Does Not Attenuate Hemodynamic Changes in Patients Undergoing Elective Cesarean Delivery Using Subarachnoid Anesthesia: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 344-348

Theriot J, Wermuth HR, Ashurst JV, 2020: Antiemetic Serotonin-5-HT₃ Receptor Blockers. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513318/> (Zugriffsdatum: 26.07.2020)

- Trabelsi W, Romdhani C, Elaskri H, Sammoud W, Bensalah M, Labbene I, Ferjani M. Effect of Ondansetron on the Occurrence of Hypotension and on Neonatal Parameters during Spinal Anesthesia for Elective Caesarean Section: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Anesthesiol Res Pract* 2015; 2015: 1-7
- van Liempt SW, Stoecklein K, Tjong MY, Schwarte LA, de Groot CJ, Teunissen PW. Essentials in cardiac arrest during cesarean section. *Clin Pract* 2015; 5: 3-5
- von Bezold A, Hirt L. Über die physiologischen Wirkungen des essigsauren Veratrine. *Unters Physiol Lab Wurzburg* 1867; 1: 73-122
- Veelken R, Sawin LL, Dibona GF. Epicardial serotonin receptors in circulatory control in conscious Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol* 1990; 258: H466-H472
- Wallenborn J. Analgesie und Anästhesie in der Geburtshilfe Neues und Standards. *Anästh Intensivmed* 2017; 58: 66-84
- Wang M, Zhuo L, Wang Q, Shen MK, Yu YY, Yu JJ, Wang ZP. Efficacy of prophylactic intravenous ondansetron on the prevention of hypotension during cesarean delivery: a dose-dependent study. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5210-5216
- Whalen EJ, Johnson AK, Lewis SJ. Functional evidence for the rapid desensitization of 5 HT(3) receptors on vagal afferents mediating the Bezold-Jarisch reflex. *Brain Res.* 2000; 873: 302-305
- Yamano M, Ito H, Kamato T, Miyata K. Characteristics of Inhibitory Effects of Serotonin (5-HT)₃-Receptor Antagonists, YM060 and YM 114 (KAE-393), on the von Bezold-Jarisch Reflex Induced by 2-Methyl-5-HT, Veratridine and Electrical Stimulation of Vagus Nerves in Anesthetized Rats. *J Jpn Pharmacol* 1995; 69: 351-356
- Yokoi A, Mihara T, Ka K, Goto T. Comparative efficacy of ramosetron and ondansetron in preventing postoperative nausea and vomiting: An updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186006 pp1-25
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MH, Kim SJ, Kim YH, Song TB, Lee J. The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg* 2006; 103: 443-447

Zhou C, Zhu Y, Bao Z, Wang X, Liu Q. Efficacy of ondansetron for spinal anesthesia during cesarean section: a meta-analysis of randomized trials. J Int Med Res 2018; 46: 654-662

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sven Klaschik, für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Ebenso möchte ich meinen ausdrücklichen Dank an meine Betreuerin Frau Dr. med. Claudia Neumann aussprechen, die mich von Anfang bis Ende, von Planung und Filterung der Daten bis zur mehrmaligen Durchsicht der Arbeit, begleitet hat.

Ich möchte dem gesamten Studienteam der Anästhesie danken, dass im Studienbüro immer ein Platz für mich war und das ich auf den ESA-Kongress 2019 begleiten durfte, um unser gemeinsames Poster vorzustellen.

Ebenso danke ich zusätzlich PD Dr. med. Tobias Hilbert, Prof. med. Markus Velten und PD Dr. med. Brigitte Strizek, dass ich an der Publikation eines Papers zu dem Thema beitragen konnte.

Mein besonderer Dank gilt ebenso meiner Mutter, für die zahlreichen produktiven Gespräche, die guten Anregungen, die Motivation und nicht zuletzt die Durchsicht der Arbeit.

Außerdem danke ich meinem Vater für die Geduld und Ermutigungen und meinem Partner Tim für die emotionale Unterstützung über die gesamte Bearbeitungszeit.