

Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse

Herausgegeben von M. Irmer · H. Weidinger

Unter Mitarbeit von

G. Aschenbrenner
G. Blümel
F. B. M. Ensink
W. Erhardt
J. Girndt
H. Graeff
G. Grospietsch
A. Hedberg
W. Heimisch
L. Heilmann
W. D. Hiltmann

M. Irmer
H. Jung
H. Kaulhausen
W. Kohler
U. Kuhn
W. Kuhn
B. Lundgren
H. Mattsson
N. Mendler
U. Pfeiffer
W. Rath

M. Sagerer
A. Schroll
U. Siekmann
R. Strigl
A. Weidenbach
H. Weidinger
W. Wiest
A. Wischnik
B. Wischnik
R. Ulbrich

Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse

Herausgegeben von M. Irmer · H. Weidinger

Unter Mitarbeit von

G. Aschenbrenner
G. Blümel
F. B. M. Ensink
W. Erhardt
J. Girndt
H. Graeff
G. Grospietsch
A. Hedberg
W. Heimisch
L. Heilmann
W. D. Hiltmann

M. Irmer
H. Jung
H. Kaulhausen
W. Kohler
U. Kuhn
W. Kuhn
B. Lundgren
H. Mattsson
N. Mendler
U. Pfeiffer
W. Rath

M. Sagerer
A. Schroll
U. Siekmann
R. Strigl
A. Weidenbach
H. Weidinger
W. Wiest
A. Wischnik
B. Wischnik
R. Ulbrich

Mit 61 Abbildungen und 25 Tabellen

Priv.-Doz. Dr. med. M. Irmer
7800 Freiburg

Prof. Dr. med. H. Weidinger
Städt. Krankenanstalten, Frauenklinik
8580 Bayreuth

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Neuere Aspekte zu: Betablockade und Tokolyse

hrsg. von Manfred Irmer; Hans Weidinger.

Unter Mitarb. von G. Aschenbrenner ... -

Weinheim; Basel: Beltz, 1983.

ISBN 3-407-69501-2

NE: Irmer, Manfred [Hrsg.]; Aschenbrenner, G. [Mitverf.]

Der Verlag behält sich alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vor. Aus diesem Werk darf kein Teil in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 1983 by Beltz Verlag, Weinheim und Basel

Printed in Germany

Wissenschaftliches Lektorat: Dr. med. W. Clemens, Plinganserstr. 13, D-8000 München 70

Redaktion: Institut für Interdisziplinäre Strukturplanung/Goldener Schnitt

Herstellung: Goldener Schnitt, Herstellungs-Service, D-7573 Sinzheim b. Baden-Baden

ISBN 3-407-69501-2

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	9
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die fetale Reifung	11
J. Girndt, G. Grospietsch	
Medikamentöse Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft	17
H. Kaulhausen	
Zielsetzung der Tokolyse, Nebenwirkungen und offene Fragen	27
H. Jung	
Übersicht über verschiedene bei der Tokolyse eingesetzte Substanzen	34
H. Weidinger	
Zum Einfluß selektiver und nichtselektiver Beta-Blockade auf die Wirkung selektiver Beta ₂ -Agonisten am Herzen und am Uterus in vitro	47
B. Lundgren, A. Hedberg, H. Mattsson	
Tokolyse mit Beta ₂ -Mimetika und Beta ₁ -Blockade: Uterine Motilität, uteroplazentare Durchblutung und fetale Befindlichkeit	54
A. Wischnik, W. Heimisch, B. Wischnik, A. Schroll, N. Mendler, A. Weidenbach	
Zum Einfluß des Beta ₁ -Blockers Metoprolol auf die intrapulmonale Flüssigkeits- verschiebung unter Gabe des Betasympathikomimetikums Fenoterol	74
R. Strigl, U. Pfeiffer, G. Aschenbrenner, W. Kohler, M. Sagerer, W. Erhardt, H. Graeff, G. Blümel	
Möglichkeiten der Kardioprotektion bei Tokolyse mit Beta-Stimulatoren	83
M. Irmer	
Hämorheologische Veränderungen unter Beta-Blocker-Therapie	91
L. Heilmann, U. Siekmann	

Aspekte der Nierenfunktion bei kombinierter Applikation des Beta ₂ -Mimetikums Fenoterol und des Beta ₁ -Blockers Metoprolol	102
G. Grospietsch, R. Ulbrich, U. Kuhn, W. Rath, F. B. M. Ensink, J. Girndt, W. Kuhn	
Maternale und fetale Hämodynamik unter simultaner Applikation von Hexoprenalin und dem Beta ₁ -Blocker Metoprolol	112
U. Siekmann, L. Heilmann	
Verhalten des maternalen Kreislaufsystems unter Narkose bei vorangegangener Tokolyse mit Fenoterol und Metoprolol	122
W. D. Hiltmann, W. Wiest	
Diaplazentare Passage und Verteilung von Metoprolol beim Menschen	127
W. Wiest, W. D. Hiltmann	
Schlußwort	129
Sachwortverzeichnis	130

M. Irmer · H. Weidinger (Hrsg.)

Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse

Neuere Aspekte zu Betablockade und Tokolyse

Herausgegeben von M. Irmer · H. Weidinger

Unter Mitarbeit von

G. Aschenbrenner
G. Blümel
F. B. M. Ensink
W. Erhardt
J. Girndt
H. Graeff
G. Grospietsch
A. Hedberg
W. Heimisch
L. Heilmann
W. D. Hiltmann

M. Irmer
H. Jung
H. Kaulhausen
W. Kohler
U. Kuhn
W. Kuhn
B. Lundgren
H. Mattsson
N. Mendler
U. Pfeiffer
W. Rath

M. Sagerer
A. Schroll
U. Siekmann
R. Strigl
A. Weidenbach
H. Weidinger
W. Wiest
A. Wischnik
B. Wischnik
R. Ulbrich

Mit 61 Abbildungen und 25 Tabellen

Priv.-Doz. Dr. med. M. Irmer
7800 Freiburg

Prof. Dr. med. H. Weidinger
Städt. Krankenanstalten, Frauenklinik
8580 Bayreuth

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Neuere Aspekte zu: Betablockade und Tokolyse

hrsg. von Manfred Irmer; Hans Weidinger.

Unter Mitarb. von G. Aschenbrenner ... -

Weinheim; Basel: Beltz, 1983.

ISBN 3-407-69501-2

NE: Irmer, Manfred [Hrsg.]; Aschenbrenner, G. [Mitverf.]

Der Verlag behält sich alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung in fremde Sprachen, vor. Aus diesem Werk darf kein Teil in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 1983 by Beltz Verlag, Weinheim und Basel

Printed in Germany

Wissenschaftliches Lektorat: Dr. med. W. Clemens, Plinganserstr. 13, D-8000 München 70

Redaktion: Institut für Interdisziplinäre Strukturplanung/Goldener Schnitt

Herstellung: Goldener Schnitt, Herstellungs-Service, D-7573 Sinzheim b. Baden-Baden

ISBN 3-407-69501-2

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	9
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die fetale Reifung	11
J. Girndt, G. Grospietsch	
Medikamentöse Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft	17
H. Kaulhausen	
Zielsetzung der Tokolyse, Nebenwirkungen und offene Fragen	27
H. Jung	
Übersicht über verschiedene bei der Tokolyse eingesetzte Substanzen	34
H. Weidinger	
Zum Einfluß selektiver und nichtselektiver Beta-Blockade auf die Wirkung selektiver Beta ₂ -Agonisten am Herzen und am Uterus in vitro	47
B. Lundgren, A. Hedberg, H. Mattsson	
Tokolyse mit Beta ₂ -Mimetika und Beta ₁ -Blockade: Uterine Motilität, uteroplazentare Durchblutung und fetale Befindlichkeit	54
A. Wischnik, W. Heimisch, B. Wischnik, A. Schroll, N. Mendler, A. Weidenbach	
Zum Einfluß des Beta ₁ -Blockers Metoprolol auf die intrapulmonale Flüssigkeits- verschiebung unter Gabe des Betasympathikomimetikums Fenoterol	74
R. Strigl, U. Pfeiffer, G. Aschenbrenner, W. Kohler, M. Sagerer, W. Erhardt, H. Graeff, G. Blümel	
Möglichkeiten der Kardioprotektion bei Tokolyse mit Beta-Stimulatoren	83
M. Irmer	
Hämorrheologische Veränderungen unter Beta-Blocker-Therapie	91
L. Heilmann, U. Siekmann	

Aspekte der Nierenfunktion bei kombinierter Applikation des Beta ₂ -Mimetikums Fenoterol und des Beta ₁ -Blockers Metoprolol	102
G. Grospietsch, R. Ulbrich, U. Kuhn, W. Rath, F. B. M. Ensink, J. Girndt, W. Kuhn	
Maternale und fetale Hämodynamik unter simultaner Applikation von Hexoprenalin und dem Beta ₁ -Blocker Metoprolol	112
U. Siekmann, L. Heilmann	
Verhalten des maternalen Kreislaufsystems unter Narkose bei vorangegangener Tokolyse mit Fenoterol und Metoprolol	122
W. D. Hiltmann, W. Wiest	
Diaplazentare Passage und Verteilung von Metoprolol beim Menschen	127
W. Wiest, W. D. Hiltmann	
Schlußwort	129
Sachwortverzeichnis	130

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. J. Girndt
Med. Klinik und Poliklinik
Robert-Koch-Str. 40
3400 Göttingen

Priv.-Doz. Dr. med. G. Grospietsch
Universitäts-Frauenklinik
Humboldtallee 3
3400 Göttingen

Prof. Dr. med. L. Heilmann
Universitätsklinikum der
Gesamthochschule Essen
Universitäts-Frauenklinik
Hufelandstr. 55
4300 Essen

Dipl.-Ing. W. D. Hiltmann
Städt. Krankenanstalten
Universitäts-Frauenklinik
Theodor-Utzer-Ufer
6800 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. med. M. Irmer
Kaiser-Joseph-Str. 179
7800 Freiburg

Prof. Dr. med. H. Jung
Klinikum der Rhein.-Westf.
Techn. Hochschule
Gynäkologie und Geburtshilfe
Goethestr. 27/29
5100 Aachen

Priv.-Doz. Dr. med. H. Kaulhausen
Krankenhaus Oststadt
Universitäts-Frauenklinik
Podbielskistr. 380
3000 Hannover

Doz. Bo Lundgren
AB Hässle
Kärragatan 5
S-43183 Mölndal

Dr. med. U. Siekmann
Universitätsklinikum der
Gesamthochschule Essen
Frauenklinik und Poliklinik
Hufelandstr. 55
4300 Essen

Priv.-Doz. Dr. med. R. Strigl
Frauenklinik und Poliklinik
Rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
8000 München 80

Prof. Dr. med. H. Weidinger
Städt. Krankenanstalten
Frauenklinik
Kulmbacher Str. 23
8580 Bayreuth

Priv.-Doz. Dr. med. W. Wiest
Städt. Krankenanstalten
Universitäts-Frauenklinik
Theodor-Utzer-Ufer
6900 Mannheim

Priv.-Doz. Dr. med. A. Wischnik
Krankenanstalt Rotes Kreuz
Frauenklinik
Nymphenburger Str. 163
8000 München 19

Der Firma ASTRA-Chemicals sei für die Ausrichtung des Workshops gedankt.

Die Herausgeber

Vorwort

Dieses Buch faßt die Referate und Diskussionen eines Workshops zusammen, der im April 1983 in Berlin stattfand. Der Meinungsaustausch schloß an ein internationales Symposium ähnlicher Thematik 1980 in Kopenhagen an. Über dieses Symposium liegt bereits ein Berichtsband vor (ISBN 3-7905-0408-4).

Die Entwicklung von selektiven Betablockern stellte das Thema „Betablockade und Tokolyse“ wieder in den Mittelpunkt des Interesses. Seit vielen Jahren wird intensiv über die sogenannten Nebenwirkungen, insbesondere kardialen Nebenwirkungen, der medikamentösen Tokolyse geforscht und diskutiert. Das multifaktorielle Geschehen der drohenden Frühgeburt, das durch die Tokolyse günstig beeinflusst werden soll, ist dabei gelegentlich in den Hintergrund getreten.

Alle Betastimulatoren, die heute für die Tokolyse zur Verfügung stehen, entfalten ihre Wirkung sowohl über β_1 - als auch über β_2 -Rezeptoren. Ein Pharmakon mit selektiver β_2 -Stimulation, das für die Relaxation des schwangeren Uterus wünschenswert wäre, konnte bis heute nicht entwickelt werden. Umso mehr interessieren Substanzen, mit denen es möglich ist, unerwünschte β_1 -Wirkungen bei der Tokolyse zu antagonisieren. Selektive β_1 -Blocker weisen dazu einen beschreibbaren Weg.

Sowohl die für die Tokolyse verwendeten Betastimulatoren als auch die zur Antago-

nisierung unerwünschter Nebenwirkungen verwendeten selektiven Betablocker sind Medikamente mit sehr potenter Wirkung auf Mutter und Fet. Es müssen also mit großer Sorgfalt Erfahrungen zur Wirkung und Nebenwirkung dieser Substanzen gesammelt werden. Der Austausch solcher wissenschaftlicher Erfahrungen war Aufgabe des Symposiums in Berlin.

Perinatologen und Internisten bemühten sich, ein weites Spektrum neuer Erkenntnisse zum Thema Betablockade und Tokolyse darzulegen und zu erörtern. Neben Übersichtsreferaten zu aktuellen Fragen der Tokolyse mit Betamimetika und der Anwendung von Betablockern zur Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft sind in diesem Berichtsband Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Wirkung der gleichzeitigen Gabe dieser Substanzen auf verschiedene Organsysteme wiedergegeben. Weitere Beiträge befassen sich mit den klinischen Aspekten der Tokolyse bei gleichzeitiger Anwendung von Betamimetika und β_1 -selektiven Blockern. Sowohl experimentelle als auch klinische Forschungsergebnisse zeigen, daß es möglich ist, β_1 -selektive Blocker während der Schwangerschaft, insbesondere bei der Tokolyse mit Betamimetika, erfolgreich einzusetzen. Aus der Sicht verantwortungsbewußter Forscher muß allerdings davon ausgegangen werden, daß weitere Erfahrungen notwendig sind, bevor die Kombination Betamimetika und β_1 -Blocker bei der drohenden Frühgeburt, insbesondere aber kurz vor

der Geburt, uneingeschränkt empfohlen werden kann. Nach derzeitigem Stand sollte die kombinierte Anwendung von Betamimetika und β_1 -Blocker noch Kliniken vorbehalten bleiben, die mit diesen

Substanzen genau vertraut sind und alle Möglichkeiten zur Überwachung von Schwangerer und Fet sowie von Mutter und Neugeborenem besitzen.

Die Herausgeber

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Antihypertensiva auf die fetale Reifung

von J. Girndt, G. Grospietsch

Tiermodell und Versuchsansatz

Bei Wistar-Ratten kommt es nach einseitiger Nierenarterien-Klammerung im Verlauf einiger Wochen zu einem progredienten Blutdruckanstieg. Werden diese Versuchstiere trächtig, so wird die Progredienz des Blutdruckanstiegs aufgehoben. Je nach Abstand des Konzeptionszeitpunktes vom Zeitpunkt der Klammerung persistieren die dann mehr oder weniger stark erhöhten Blutdruckwerte während der Tragezeit weitgehend gleichbleibend. Erst nach dem Wurf setzt der progrediente Anstieg der Goldblatt-Hypertonie wieder ein. Dieses tierexperimentelle Modell ist gut geeignet, den Einfluß des Blutdrucks bzw. seiner medikamentösen Senkung auf die fetale Reifung zu untersuchen, welche anhand des Geburtsgewichts und der perinatalen Mortalität der Jungen beurteilt werden kann.

Methodik

Bei 15 weiblichen Wistar-Ratten wurde eine Klammer an einer Nierenarterie angebracht, um eine Goldblatt-II-Hypertonie zu induzieren. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Klammerung, maximal zwei Wochen danach, wurden den weiblichen Tieren männliche Tiere zugeetzt. Nach der ersten Blutdruckmessung erfolgte eine gleichmäßige Zuordnung der Goldblatt-Ratten zu Placebo- und Behandlungsgruppen. Die Applikation der

Pharmaka wurde sofort begonnen und während der gesamten Tragezeit fortgesetzt.

In orientierenden Vorversuchen wurden die Präparate mittels Schlundsonde zugeführt, später mit dem Trinkwasser oder mit der Nahrung. Die Dosen der Antihypertensiva lagen in den ersten Versuchsansätzen stets so niedrig, daß keine Blutdruckwirksamkeit bestand. In weiteren Versuchsansätzen wurden sie jeweils solange verdoppelt, bis eine signifikante Blutdrucksenkung erzielt war. Die beiden verwendeten Beta-Rezeptorenblocker führten jedoch in keiner verabfolgten Dosis zu einer Beeinflussung des Blutdrucks. Die Jungen wurden möglichst rasch nach dem Wurf gewogen. Die Zahl der totgeborenen und der in der ersten Woche nach dem Wurf eingegangenen Jungen wurde registriert.

Ergebnisse

Je höher der systolische Blutdruckwert der Muttertiere während der Tragezeit war, desto höher war die perinatale Mortalität der Jungen. Zwischen diesen beiden Parametern fand sich eine lineare Korrelation ($y = 1,4x + 104,2$; $r = 0,8$). Zwischen dem Geburtsgewicht der Jungen und der perinatalen Mortalität bestand eine inverse Korrelation (vgl. Abb. 1).

Der letztgenannten Gegenüberstellung liegen die Ergebnisse aller Versuchsansätze

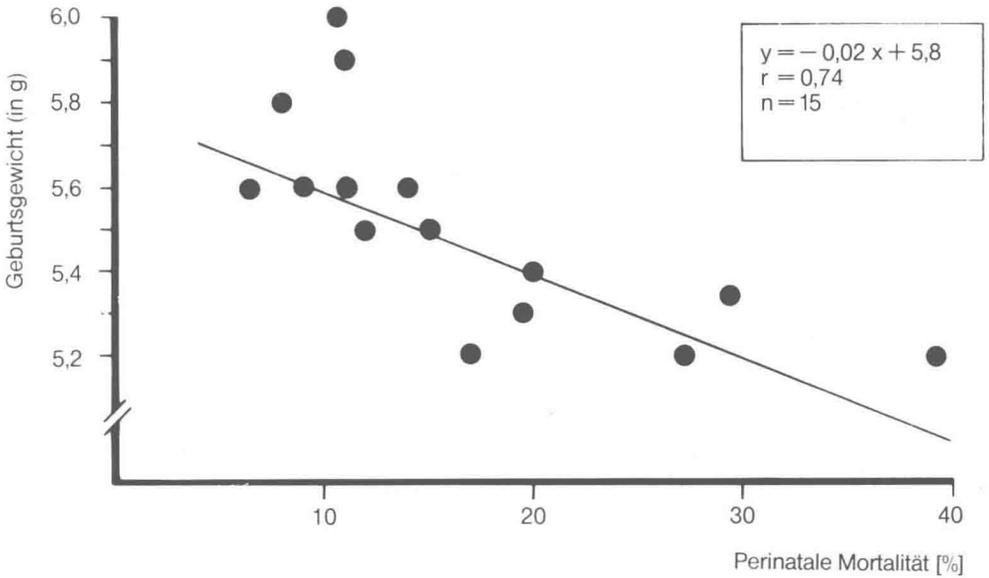


Abb. 1 Beziehung zwischen Geburtsgewicht und perinataler Mortalität der Jungen von Ratten mit Goldblatt-II-Hypertonie

ze zugrunde, gleichgültig, ob es sich um Kollektive ohne antihypertensive Medikation, mit Verabfolgung blutdruckwirksamer oder noch nicht blutdruckwirksamer Dosen von Antihypertensiva handelte. Während Prazosin, Methyldopa und Furosemid in den vorliegenden experimentellen Ansätzen Geburtsgewicht und perinatale Mortalität in Korrelation zu ihrer blutdrucksenkenden Wirksamkeit günstig beeinflussten, wiesen Dihydralazin, Propranolol und hohe Dosen von Metoprolol einen nachteiligen Einfluß auf die fetale Reifung auf, ohne daß der Blutdruck in dem jeweiligen Ansatz verändert wurde.

So führte Dihydralazin in noch nicht blutdrucksenkenden Dosen von 2–4,2 mg/kg und Tag zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Geburtsgewichtes der Jungen (vgl. auch Abb. 2). Auch Propranolol in Tagesdosen von 2,3 mg/kg bzw. 4,6 mg/kg führte ohne Änderung des systolischen

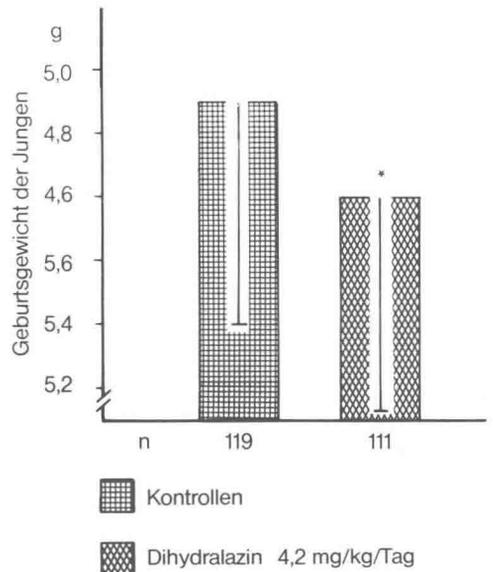


Abb. 2 Geburtsgewicht der Jungen von Ratten mit Goldblatt-II-Hypertonie ohne und mit Verabfolgung von Dihydralazin in nicht blutdruckwirksamen Tagesdosen von 4,2 mg/kg