

Lungendiffusionskapazität (DLCO-SB) unter Fenoterol- und Ritodrinmedikation mit und ohne Betamethason

VON L. SPÄTLING, *K. STAISCH, F. FALLENSTEIN, A. HUCH UND R. HUCH

Perinatalphysiologisches Labor, Departement für Frauenheilkunde, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe (Direktor: Prof. Dr. A. Huch) der Universität Zürich

** Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of California in Los Angeles*

Lungendiffusionskapazität (DLCO-SB) unter Fenoterol- und Ritodrinmedikation mit und ohne Betamethason. Zum Studium der Veränderungen von kardiopulmonalen Funktionen unter Beta-Mimetika wurde fünf nicht graviden Versuchspersonen in ansteigenden Dosierungen Fenoterol resp. Ritodrin mit und ohne Betamethason-Zusatz infundiert. Die nach jedem Dosierungsschritt bestimmte Lungendiffusionskapazität (DLCO-SB) zeigte bei Fenoterol in hohen Dosen nach initialem Anstieg eine Verminderung, die bei Ritodrin schon in niedrigeren Dosierungen zu verzeichnen war. Die Herzfrequenz veränderte sich nicht parallel zur DLCO-SB. Unter Zusatzmedikation von Glukokortikoiden waren die Veränderungen der DLCO-SB weniger ausgeprägt, jedoch war eine signifikant höhere Herzfrequenz zu verzeichnen. Die Ergebnisse zeigen, daß Glukokortikoide im Gegensatz zu den bisherigen Vermutungen keinen zusätzlich negativen Effekt auf die Diffusionskapazität der Lunge haben.

Schlüsselwörter: Lungendiffusionskapazität-Beta-Mimetika - Glukokortikoide.

Pulmonary diffusion capacity (DLCO-SB) under Fenoterol and Ritodrine medication with and without Betamethasone. To study the changes in cardiopulmonary function during therapy with betamimetic drugs, Fenoterol and Ritodrine were infused in 5 non-pregnant volunteers both with and without betamethasone. At each infusion rate lung diffusion capacity (DLCO-SB) was measured. During Fenoterol infusion, after an initial increase DLCO-SB decreased under high dosages. Under Ritodrine infusion the increase was less pronounced and the decrease was already seen in low dosages. There was mostly no parallelity between heart frequency and DLCO-SB. Under steroid co-medication the changes in DLCO-SB were less pronounced, but heart frequency significantly increased. The results show contrary to the assumptions that steroids have no additional negative effect on DLCO-SB.

Key words: Lung diffusion capacity - betamimetics - glucocorticoids.

Einleitung

Mit den weltweit angewandten Beta-Mimetika steht eine wirkungsvolle Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit zur Verfügung, die jedoch auch die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf den mütterlichen und auch fetalen Organismus in sich trägt. 1977 wurden erstmals Fälle von mütterlichem Lungenödem unter der Behandlung mit Fenoterol (Partusisten) beschrieben [1]. Andere Autoren [3] berichteten 1978 über einen Fall von Lungenödem unter tokolytischer Therapie mit Ritodrin (Prepar) und Betamethason, das bei drohender Frühgeburt zur fetalen Lungenreife-Induktion verwandt wird [6]. Diesen Erstbeschreibungen folgten zahlreiche ähnliche Fallberichte.

Bei der Entstehung des Lungenödems werden eine Vielzahl von Veränderungen unter beta-mimetischer Therapie diskutiert: Eine Erhöhung des hydrostatischen Druckes, eine Senkung des kolloidosmotischen Druckes, eine passagere Herzinsuffizienz, eine Steigerung der Kapillarzellmembran-Permeabilität für Wasser und Natrium, Zusammensetzung und Menge der Infusionslösungen und Schwangerschafts-spezifische bzw. -unspezifische Faktoren [5]. Weniger klare Vorstellungen existieren, wie Glukokortikoide das Lungenödem-Risiko potenzieren können.

Wenn unter tokolytischer Therapie oder unter Begleitmedikation von Glukokortikoiden sich als erstes Anzeichen eines Lungenödems eine Flüssigkeitseinlagerung in das Alveolarepithel durch eine Erhöhung des Diffusionswiderstandes darstellt, so wäre diese Veränderung durch die Messung einer Lungendiffusions-Kapazitätsänderung zu erfassen. Die Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxyd erschien uns geeignet zur frühen Erfassung der erwähnten pulmonalen Veränderung.

Material und Methode

Die Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid erfolgte im sogenannten single breath Verfahren (DLCO-SB), um dieses Testverfahren, wie geplant, auch in der

Die Untersuchungen wurden unterstützt durch den »Schweizerischen Nationalfonds«.

Sonderdruck aus

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Zeitschrift für Diagnostik und Therapie

Organ der Gesellschaft für
Lungen- und Atmungsforschung, Bochum,
und der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt
für Krankheiten der Atmungsorgane



Duster-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen

Schwangerschaft anwenden zu können. Pro Diffusionskapazitäts-Messung steigt nach unseren Untersuchungen der CO-Gehalt nur um 0,6–0,8 Vol.% an. Es kamen folgende Medikamente zur Anwendung: Fenoterol (Partusisten, Fa. Boehringer), Ritodrin (Prepar, Fa. Duphar), Betamethason (Celeston Solubile, Fa. Byk-Essex). Ein männlicher und 4 nicht gravide weibliche Probanden im Alter von 25–36 Jahren, voll informierte Mitarbeiter des Laboratoriums, erhielten nach initialer Bestimmung der DLCO-SB 10 ng/kg/Min. Fenoterol bzw. 0,9 µg/kg/Min. Ritodrin infundiert. In 1/2stündigen Abständen wurde in 10 Dosisschritten Fenoterol bis max. 100 ng/kg/Min. und Ritodrin in 8 Dosisschritten bis max. 7,2 µg/kg/Min. erhöht. Jeweils 15 Minuten nach Dosissteigerung wurde die DLCO-SB bestimmt. In einer 3. und 4. Untersuchungsreihe wurde das gleiche Vorgehen nach einer Zusatzmedikation von 12 mg Betamethason (i.v.) 1/2 Std. vor Infusionsbeginn wiederholt. Beim Auftreten von Kreislaufdysregulationen (in 3 von 20 Fällen), wurde der Versuch abgebrochen. Nach Infusionsende wurde in 30minütigen Abständen die Messung zweimal wiederholt. Zwei Versuchspersonen nahmen jeweils nur an zwei Versuchsreihen teil. Wir verwendeten einen Lungenfunktionsmeßplatz der Firma Fenyves und Gut (Basel). Alle Meßwerte wurden über einen Mikrocomputer auf Floppy disk zur Auswertung gespeichert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 zusammengefaßt. Unter Fenoterol-Infusion stieg die DLCO-SB von $5,17 \pm 0,42$ mmol/Min./kPa/m² auf $5,73 \pm 0,41$ mmol/Min./kPa/m² signifikant an ($p < 0,05$). Trotz weiterer Dosiserhöhung kam es dann zu einem stetigen Abfall auf $5,31 \pm 0,44$ ($p < 0,05$) und nach Infusionsende auf $4,79 \pm 0,41$ mmol/Min./kPa/m² ($p < 0,001$).

Unter Fenoterol-Infusion nach Betamethason-Zusatzmedikation stieg die DLCO-SB von $5,07 \pm 0,30$ mmol/Min./kPa/m² auf $5,63 \pm 0,45$ ($p < 0,01$), blieb dann aber trotz Dosissteigerung konstant und fiel nach Infusionsende auf $5,30 \pm 0,25$ mmol/Min./kPa/m² ab.

Während der Ritodrin-Infusion stieg die DLCO-SB leicht von $5,01 \pm 0,56$ auf $5,26 \pm 0,64$ mmol/Min./kPa/m². Während des Dosisschrittes von 1,8 auf 3,6 µg/kg/Min. verschlechterte sich die DLCO-SB auf $4,90 \pm 0,73$ ($p < 0,01$), um dann nach Beendigung der Infusion auf $4,75 \pm 0,84$ mmol/Min./kPa/m² weiter leicht abzufallen. In den mittleren Dosisbereichen lag in der Ritodringruppe die DLCO-SB signifikant unter den Vergleichswerten ($p < 0,05$).

Unter Ritodrin mit vorheriger Gabe von 12 mg Betamethason (i.v.) veränderte sich die DLCO-SB kaum. Sie lag während der gesamten Infusion um 5,2 und fiel nach Beendigung der Medikation auf $4,99 \pm 0,67$ mmol/Min./kPa/m² ab.

Diskussion

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann gezeigt werden, daß Beta-Mimetika die Diffusionskapazität beeinflussen. Beide, Fenoterol und Ritodrin, führen nach initialem Anstieg zu einem

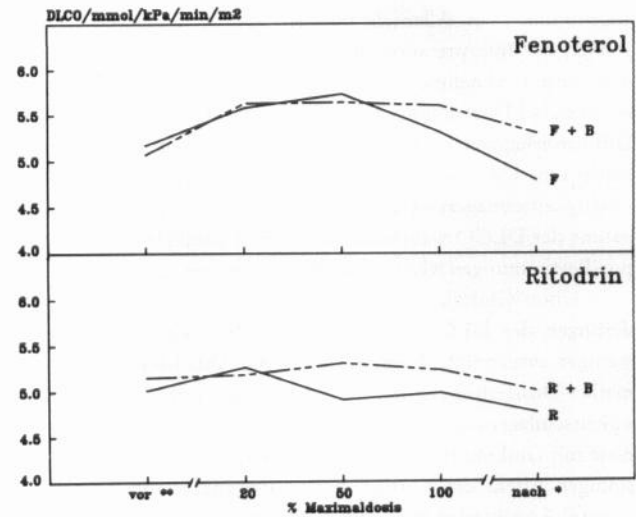


Abb. 1 Veränderungen der Lungendiffusionskapazität von Kohlenmonoxid (DLCO-SB) unter Fenoterol- und Ritodrin-Infusion mit und ohne Betamethason-Zusatztherapie. Maximaldosis Fenoterol: 100 ng/kg/Min., Maximaldosis Ritodrin: 7,2 µg/kg/Min.

F = Fenoterol, R = Ritodrin, B = Betamethason.

charakteristischen Abfall der Diffusionskapazität der Lunge. Es muß in unseren Untersuchungen aber offen bleiben, in welchem Teilbereich der global zu messende Lungendiffusionskapazität die Einflußnahme erfolgt.

Zu den vielen Faktoren, die neben dem Faktor »Membran« die Diffusionskapazität beeinflussen, gehören die Lungenperfusion und Ventilation [4]. Beta-Mimetika sind zweifellos Substanzen, die beide Größen verändern können. Aufgrund der positiv inotropen und chronotropen Wirkung der Beta-Mimetika und der daraus resultierenden Erhöhung der Herzauswurfleistung wäre eine Perfusionszunahme unter Beta-Mimetika zu erwarten. In der Tat läßt die ansteigende Herzfrequenz vermuten, daß das Herzminutenvolumen steigt. Der initiale Anstieg der Diffusionskapazität wäre damit als eine Folge der vermehrten Lungenperfusion zu deuten oder als Nettoeffekt zweier gegensätzlicher Einflüsse auf die DLCO. Ebenso wahrscheinlich ist der Anstieg auch durch die steigende alveolare Ventilation mitbedingt, wie wir sie in unserer Untersuchung sahen [7].

Die dann einsetzende Abnahme der DLCO bei weiterer Dosissteigerung, die bei Ritodrin bereits früher als bei Fenoterol beginnt und in beiden Fällen Werte unter dem Ausgangsniveau erreicht, ist ebenfalls ohne Kenntnis des Herzminutenvolumens nicht eindeutig zu interpretieren. Sie kann das Resultat einer durch interstitielle Flüssigkeitseinlagerung bedingten Diffusions-Widerstandszunahme sein. Die DLCO-Abnahme kann aber auch das Resultat der unter Umständen zusätzlich verminderten Lungenperfusion bei abfallendem Cardiac output unter Beta-Mimetika-Dosissteigerung sein. Bei Ritodrin-Infusion kommt es mit steigender Dosis zu einem Abfall des Cardiac output, obwohl die Herzfrequenz weiter steigt [2]. Die bei unseren Untersuchungen stetige Zunahme der Herzfrequenz wäre somit auch keine Gewähr, daß die Herzauswurfleistung nicht

abgenommen hat. Allenfalls können die zitierten Untersuchungen [2] zur Interpretation insofern beitragen, als dort die Cardiac output-Abnahme bei Ritodrin erst bei sehr hohen Dosen einsetzt, bei Dosen, unter denen in unseren Untersuchungen die Diffusionskapazität schon deutlich abgenommen hat. Letzteres macht eine Diffusions-Widerstandszunahme durch interstitielle Flüssigkeitseinlagerung als mitbeteiligte Faktor bei der Abnahme der DLCO wahrscheinlicher. Erst parallele Cardiac output-Bestimmungen werden hier Klarheit geben können.

Unter Glukokortikoid-Zusatzmedikation sind die Veränderungen der DLCO sowohl bei Ritodrin wie bei Fenoterol weniger ausgeprägt. Wenn der gesehene Abfall unter Beta-Mimetika-Dosiserhöhung ein Korrelat in einer interstitiellen Flüssigkeitseinlagerung hat, dann sprechen zumindest unsere Ergebnisse mit Glukokortikoid-Zusatzmedikation gegen einen gleichsinnigen Effekt der Kortikoide. Bei der angestrebten geringen mineralokortikoiden Wirkung der Glukokortikoide ist die diskutierte Potenzierung der Nebenwirkungen der Beta-Mimetika-Tokolyse durch Glukokortikoide eher unwahrscheinlich.

LITERATUR

- [1] *Bender H.G., G. Goeckenjan, Ch. Meger, H. Muenteferring*: Zum mütterlichen Risiko der medikamentösen Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten). *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37, 665–674 (1977).
- [2] *Bieniarz J., A. Ivankovich, A. Scommegna*: Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118, 910–920 (1974).
- [3] *Elliott H.R., U. Abdulla*: Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and betamethasone administration in premature labor. *Brit. Med. J.* 2, 799–800 (1978).
- [4] *Forster R.E.*: Diffusion of gases. In: W.O. Fenn, H. Rahn: *Handbook of Physiology, Section 3: Respiration (Vol. 1)*. Am. Physiol. Society, Washington D.C. 1964, 839–872.
- [5] *Grospietsch G., J. Girndt, M. Fenske, W. Kubn*: Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 40, 55–64 (1980).
- [6] *Liggins G.C., R. Howie*: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infants. *Pediatrics* 50, 515–525 (1972).
- [7] *Staisch K., L. Spaetling, A. Huch, R. Huch*: Veränderungen von O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion unter Tokolytika-Therapie mit Fenoterol, Ritodrin und Betamethason (erscheint in diesem Heft).

Dr. med. L. Spätling
Perinatalphysiologisches Labor
Departement für Frauenheilkunde
Universität
Frauenklinikstraße 10
CH-8091 Zürich