

Veränderungen von O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion unter Tokolytika-Therapie mit Fenoterol und Betamethason

von K. STAISCH*, L. SPÄTLING, 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, USA*

Veränderungen von O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion unter Tokolytika-Therapie mit Fenoterol und Betamethason. Bei 5 nicht-schwangeren Probanden wurde das Tokolytikum Fenoterol in steigenden Dosen intravenös infundiert. Die gleichen Probanden erhielten in einem zweiten Versuch 12 mg Betamethason vor der Fenoterol-Infusion. Dabei ergab sich bei beiden Behandlungen eine statistisch signifikante Erhöhung des Atemzug- und Atemminutenvolumens. Die Zusatzbehandlung mit Betamethason führte zu keinen zusätzlichen Veränderungen. O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion stiegen dosisabhängig signifikant an bis 35% über den Basiswert. Betamethason-Prämedikation hatte keine zusätzliche Wirkungen. Fenoterol führt zur Belastung der Atmung und Stimulierung des Stoffwechsels, was sich im Mehrverbrauch von O₂ äußert.

Schlüsselwörter: Tokolyse – Fenoterol – Betamethason – Lungenödem – O₂-Verbrauch unter Tokolyse.

O₂ input and CO₂ output in tocolytic regimen with fenoterol and betamethasone. Five non-pregnant volunteers received tocolytics (Fenoterol = F, 10–100 ng/kg/min) and a glucocorticosteroid. In a second series the subjects were infused with 12 mg betamethason (B) 30 min before F infusion. F caused a statistically significant increase in respiratory minute volume and tidal volume by about 50% compared to baseline values. Addition of B to F infusion resulted in no additional changes. VO₂ and VCO₂ increased significantly by 35% with F infusion. B caused no changes above F alone. The tocolytic F caused increases in pulmonary work load. The increase in VCO₂ and VO₂ are probably secondary effects resulting from stimulation of glucose metabolism.

Key words: Tocolytics – fenoterol – betamethasone – pulmonary edema – O₂ input during tocolysis.

Berichte über das Auftreten von akuten Lungenödemen bei Patientinnen, welche zur Verhütung von Frühgeburten mit Betamimetika behandelt wurden («Tokolyse»), häuften sich in der Literatur während der letzten Jahre [1]. Die meisten Patientinnen hatten eine »unauffällige« kardio-pulmonale Anamnese. Viele Schwangere wurden zusätzlich mit Kortikosteroiden therapiert, um die Lungenreife des Feten zu beschleunigen [2].

Die Pathophysiologie des Lungenödems der so behandelten Frauen ist nicht bekannt. Es wird vermutet, daß Vasodilatation, Flüssigkeitsüberladung, interstitielles Ödem und Linksherzversagen eine Rolle spielen. Es existieren bisher nur wenige

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit Unterstützung des Schweizerischen Nationalfonds.

Arbeiten beim Menschen, welche den Einfluß von Beta-2-Agonisten und Steroiden im Hinblick auf die Genese des Lungenödems untersucht haben. Deshalb ist es das Ziel dieser Studie, Veränderungen der Atemfunktion unter standardisierten Bedingungen und in quantitativer Weise zu untersuchen.

Methodik

Bei jeweils 5 nicht-schwangeren, freiwilligen Probanden wurde das Beta-Mimetikum Fenoterol und das Glukokortikosteroid Betamethason intravenös verabreicht. Die folgenden Bestimmungen würden mit einem Lungenfunktionsmeßplatz (Fa. Fenyves & Gut, Basel) gemessen: Puls- und Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, CO₂-Abgabe (VCO₂) und O₂-Aufnahme (VO₂) sowie die errechneten Größen: Respiratorischer Quotient (RQ), ventilatorisches Äquivalent für CO₂ und O₂. Die Messungen wurden um 9.00 Uhr in sitzender Position begonnen und am Ende jeder halbstündigen Infusionsphase wiederholt. Der Ausdruck der Meßgrößen erfolgte alle 30 Sekunden. Die über 5 Minuten gemessenen Werte wurden für jede Infusionsdosis gemittelt.

Ergebnisse

Die Veränderungen des Atemminutenvolumens (MV) und seiner Komponenten VT und RF sind in Tabelle 1 dargestellt. Unter Fenoterol steigt das MV vom Basiswert 5,82 auf 8,97 l/Min. an. Dieser Anstieg wird hauptsächlich durch eine Vergrößerung des Atemzugvolumens bewirkt und nicht so sehr durch eine Zunahme der Atemfrequenz. Unter der Kombinationsbehandlung von Betamethason und Fenoterol (F) zeigen sich Anstiege des MV um 54% und eine Zunahme des VT von 33%, also in gleicher Größenordnung wie unter alleiniger F-Infusion. B-Applikation allein führte zu keinen signifikanten Änderungen der Basiswerte. Der Anstieg des MV unter Fenoterol erfolgte dosisabhängig (Abb. 1). Die Probanden wurden während des Versuches über Nebenwirkungen der Medikamente befragt. Sie beklagten sich nicht über Dyspnoe.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen O₂-Verbrauch und CO₂-Produktion in Abhängigkeit der Fenoterol-Infusionsrate sind ebenfalls in Abbildung 1 dargestellt. Das VO₂

Tabelle 1 Veränderungen des Atemminuten- und Atemzugvolumens, sowie der Atemfrequenz bei Medikation mit Fenoterol und Fenoterol in Kombination mit Betamethason.

	MV	VT	RF
Lungenvolumina	l/Min./m ²	ml/Min./m ²	per Min.
Ausgangswerte	5,83	381	15,3
Fenoterol*	8,97 (54%)	507 (33%)	17,7 (16%)
Fenoterol* und Betamethason**	8,85 (52%)	497 (30%)	17,8 (16%)

MV = Minutenvolumen, VT = Atemzugvolumen, RF = Atemfrequenz, * 80 ng/kg/Min, ** 12 mg

liegt bei 140 vor Medikation und steigt auf 176 ml/Min./m² bei einer Dosis von 20 ng/kg/Min. an. Es fluktuiert zwischen 160 und 180 im Dosisbereich 60 bis 80 ng/kg/Min. Der VO₂-Anstieg vom Basiswert bis zur Infusionsrate von 40 ng ist signifikant. Obwohl der Mittelwert noch weiterhin bis zur Maximaldosis von 80 ng/kg/Min. steigt, ist der Unterschied zwischen 40 und 80 ng/kg/Min. wegen der erheblichen Streuungen nicht mehr statistisch zu sichern.

Die Kohlendioxidproduktion ist ebenfalls Dosis-abhängig erhöht. Die VCO₂-Werte sind jedoch im mittleren Dosisbereich höher als die entsprechenden VO₂-Werte, so daß es zum Anstieg des RQ von 0,83 auf 0,89 kommt. Auch 60 Min. nach Infusionsende liegen VCO₂ und VO₂ noch 25% über den Ausgangswerten. Die Veränderungen von VO₂ und VCO₂ bei Kombinationstherapie mit B und F sind in der gleichen Größenordnung wie bei alleiniger F-Medikation. Berechnet man das kalorische Äquivalent aus O₂-Verbrauch und RQ, so zeigt sich ein erheblicher Anstieg des Stoffwechsels: Das kalorische Äquivalent vor der Medikation ist 1733 kcal pro Tag und stieg bei einer Fenoterol-Dosis von nur 40 ng/kg/Min. auf 2333 kcal oder um 35% an.

Diskussion

Unsere Untersuchungen haben zwei bisher geburtshilflich wenig beobachtete Nebenwirkungen von Fenoterol aufgedeckt:

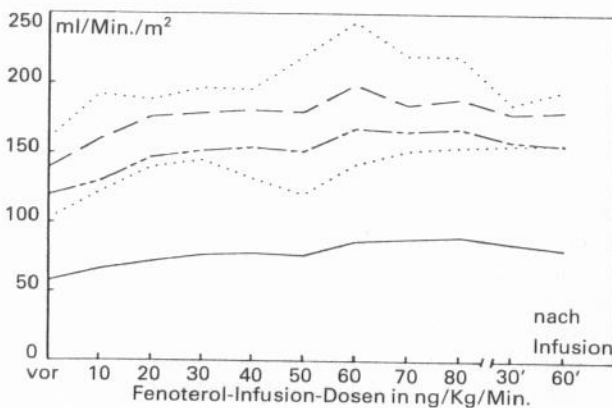


Abb. 1 Der Einfluß steigender Fenoteroldosen auf Atemminutenvolumen (MV), CO₂-Produktion (VCO₂) und O₂-Verbrauch (VO₂).

— = MV · 10, = SD, ---- = VCO₂, — = VO₂

– Erstens zeigte sich eine pulmonale Mehrarbeit, welche sich in einer 50prozentigen Erhöhung des Atemminuten-Volumens ausdrückt. Unsere Untersuchungen wurden aus ethischen Gründen an nichtschwangeren Probanden durchgeführt. Es ist zu erwarten, daß sich auch während der Schwangerschaft das MV um mehr als 50% erhöht. Es ist bekannt, daß die Schwangerschaft per se eine physiologische Steigerung des MV mit sich bringt, um dem erhöhten O₂-Bedarf von Fet und Mutter gerecht zu werden. Sollten sich der physiologische Stimulus zu dem pharmakologischen Stimulus des Fenoterol addieren, so könnte sich eine übermäßige Gesamtsteigerung ergeben. Während der Geburt bei regelmäßiger Wehentätigkeit kommt wegen der mechanischen Arbeitsleistung des Uterus eine gesteigerte Stoffwechsellage hinzu, welche sich auch in einer Erhöhung des MV ausdrücken wird. Aus diesen Überlegungen ist es wahrscheinlich, daß es mehrere Faktoren gibt, welche sich in der klinischen Situation alle additiv auf die Erhöhung des Atemminuten-Volumens auswirken können.

– Zweitens zeigten wir eine etwa 30prozentige Erhöhung von CO₂-Produktion und O₂-Verbrauch. Deren Ursachen liegen wahrscheinlich in der Stoffwechsel-stimulierenden Wirkung dieses Medikamentes, wie des von Adrenalin-Abkömmlingen bekannt ist. Es wurde schon frühzeitig erkannt, daß Fenoterol eine Hyperglykämie und Hyperinsulinämie bewirkt [3]. Als Folge wird mehr Glukose verbrannt, wozu mehr O₂ gebraucht wird und mehr CO₂ anfällt. Die Lunge agiert als Austauschorgan für den so gesteigerten Metabolismus. Es ist beachtenswert, daß auch 60 Minuten nach Infusionsende pulmonale und Stoffwechselgrößen erhöht waren. Eine genauere Untersuchung über die Dauer der Abklingquoten ist klinisch wichtig, denn in der Praxis werden Beta-Mimetika häufig erneut verordnet, wenn sich rezidivierende Wehen einstellen. Der erhöhte kalorische Umsatz ist bei Langzeitbehandlung von klinischem Interesse. Forcierter Glykogenabbau und Glykoseverbrauch könnten bei ungenügender Nahrungsaufnahme zu einer Entleerung der Energiespeicher führen. Die Zusatztherapie mit Betamethason führte zu keinen zusätzlichen Veränderungen in den von uns gemessenen Parametern der Atmung.

Die hier beschriebenen Veränderungen sind nicht direkt mit dem Entstehen eines Lungenödems unter Tokolyse in Zusammenhang zu bringen. Weitere systematische Untersuchungen sind hierfür erforderlich.

LITERATUR

- [1] Grospietsch G., J. Girmdt, M. Fenske, W. Kuhn: Zur Frage des Lungenödems bei der tokolytischen Therapie. Geburtsh. Frauenheilk. 40, 55–64 (1980).
- [2] Liggins G. C., R. Howie: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for the prevention of RDS in premature infants. Pediatrics 50, 515 (1972).
- [3] Unbehaun V. et al.: Changes in metabolism during infusion of Th1165a. Zschr. Geburtsh. Perinatol. 178, 118 (1974).

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