

Einsatz von Lachgas zur Schmerztherapie unter der Geburt

Gemeinsame Stellungnahme

der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI),

der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Der Einsatz von Distickstoffmonoxid (N_2O , Lachgas) als Analgetikum während der Geburt ist seit vielen Jahrzehnten weit verbreitet, insbesondere in den skandinavischen und anglo-pazifischen Ländern [1]–[3].

In Deutschland ist das Interesse an dieser Form der Analgesie –bedingt durch die Verfügbarkeit gebrauchsfertiger Gasmischungen- in letzter Zeit angestiegen.

Die nachfolgende Stellungnahme der an der perinatalen Versorgung beteiligten Fachgesellschaften DGAI, DGGG und DGPM hat das Ziel, unter Verwendung der verfügbaren Literatur Nutzen und Risiken einer Anwendung von Lachgas im Kreißaal darzustellen und Handlungsempfehlungen für dessen sicheren Einsatz zu geben. Sie dient auch dazu, einer unkritischen Anwendung vorzubeugen, ähnlich wie dies bereits für den Einsatz von Lachgas zur minimalen Sedierung von Kindern in der Zahnheilkunde erfolgt ist [4].

Applikation

Derzeit stehen in Deutschland verschiedene Applikationsformen von Lachgas für den möglichen Einsatz in der Geburtshilfe zur Verfügung:

- 1.) Ein 2-Flaschensystem (N_2O/O_2), bei dem die Konzentration von Lachgas im Sauerstoff mit Hilfe eines integrierten Gasmischers titriert werden kann. Dieses System wird werksseitig auf einen Lachgasanteil von maximal 50% oder 70% begrenzt. Die technische Ausstattung beim 2-Flaschensystem verlangt unter anderem verwechslungssichere Anschlüsse für Sauerstoff und Lachgas in Form- (ISO/FDIS 18082:2014) und Farbgebung (O_2 weiss/Lachgas blau), sowie eine sog. „Lachgassperre“ bei Druckverlust in der Sauerstoffversorgung. Die Applikation erfolgt meist über eine Nasenmaske mit kontinuierlichem Fluss. Eine Narkosegasabsaugung kann angeschlossen werden.
- 2.) Eine weitere Darreichungsform ist eine gebrauchsfertige Gasmischung von 50% O_2 und 50% N_2O , ohne Möglichkeit der Titrierung der Gasanteile (z.B. LIVOPAN®, Linde AG, Deutschland). Die Zufuhr erfolgt ähnlich wie beim 2-Flaschensystem mit einem kontinuierlichem Fluss von bis zu 15 l/min oder alternativ über eine Maske/Mundstück mit Demand-Ventil. Narkosegasabsaugungen können angeschlossen werden. Eine Stellungnahme von DGAI/BDA zur Einführung von Livopan® kann online eingesehen werden [5].

Eine Überdosierung erscheint mit den angebotenen Systemen unwahrscheinlich und die Zufuhr hypoxischer Dosierungen wird technisch vermieden.

Wirkungen

Lachgas ist ein farbloses, süßlich-riechendes Gas mit niedriger Löslichkeit und geringer Metabolisierung. Lachgas ist bei hohen Konzentrationen ein Analgetikum und schwaches Anästhetikum. Es wirkt in niedrigeren Konzentrationen eher sedierend/anxiolytisch [6]. Diese Effekte können durch Komedikation mit anderen zentral dämpfend wirkenden Substanzen verstärkt werden.

Lachgas alleine ist für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie nicht ausreichend. Spontanatmung, Schutzreflexe und Hämodynamik bleiben im Allgemeinen unbeeinträchtigt, so dass diese Eigenschaften es erlauben, dass dieses Gasgemisch von der Patientin mit relativ großer Sicherheit selbst appliziert werden kann.

Vor- und Nachteile

Vorteilhaft in der Anwendung sind die relative Geruchslosigkeit, die schnelle An- und Abflutung (< 1 min), eine nur geringe Atemdepression und Kreislauf-Beeinflussung, sowie die gewonnene psychische Unabhängigkeit der Gebärenden durch Selbsttitrierung des Medikamentes je nach Bedarf.

Als nachteilig empfunden werden die bei einigen Patienten mit der Anwendung einhergehenden klinischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen (bis zu 8,4%), Schwindel (bis zu 2,4%) und Halluzinationen (bis zu 1%). Auch ist zu berücksichtigen, dass ein atemdepressiver Effekt anderer Medikamente (z.B. Sedativa, Opioide) durch Lachgas potenziert werden kann.

Ausstattung des Arbeitsplatzes

Die Ausstattung des Arbeitsplatzes sollte den jeweils aktuellen allgemeinen Empfehlungen zur Analgosedierung von BDA und DGAI entsprechen [7]. Hierunter fallen unter anderem:

- Beatmungsmöglichkeit
- Materialien zur Atemwegssicherung
- Verfügbarkeit von 100% Sauerstoff
- Pulsoximetrie
- Absaugung (Sekrete, etc.)

Personelle Voraussetzungen

Der Umgang mit Medikamenten unter der Geburt im Allgemeinen und die Schmerztherapie der Gebärenden im Besonderen erfordern die Schulung des am gesamten Prozess beteiligten Personals. Der für die Analgesie Verantwortliche muss praktische Kompetenzen und theoretisches Wissen auf folgenden Gebieten haben:

- Reanimation
- Pharmakologie
- Kenntnisse des Applikationssystems und der sicheren Anwendung
- Möglichkeiten zur Messung der Schmerzintensität
- Einschätzung von Sedierungstiefen und klinische Überwachung
- Erkennen von Komplikationen und deren Behandlung

Für die Dauer der Behandlung darf die Patientin nicht alleine gelassen werden. Eine entsprechende peripartale Überwachung von Mutter und Kind muss gewährleistet sein.

Arbeitsschutz

Die Auflagen, wie sie die Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) Nr. 525 für die Verwendung von Lachgas vorschreiben, sind einzuhalten. Insbesondere die TRGS 402 (Inhalative Exposition) und TRGS 900 (Arbeitsplatzgrenzwerte) sind hierbei zu beachten. Die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) beträgt für Lachgas 100 ppm. Einige Bundesländer haben einen niedrigeren Wert festgelegt.

Diese Grenzwerte sind in Studien in Kreißsälen häufig überschritten worden [8][9][10]. Der Arbeitsplatz sollte daher über eine geeignete Absaugung verfügen, um eine chronische Exposition des Personals oberhalb der festgelegten Grenzwerte zu vermeiden.

Lachgas hat eine brandfördernde Wirkung, die ggf. zu berücksichtigen ist.

Diskutierte Nebenwirkungen bei Fetus, Gebärender und Personal

A) Fetus: N₂O entfaltet einen Großteil seiner Wirkung vermutlich durch non-kompetitive Hemmung von NMDA-Glutamatrezeptoren [19]. Aktuelle tierexperimentelle Untersuchungen unterstützen den Verdacht der potentiellen Neurotoxizität von Lachgas und anderen volatilen Anästhetika, die über NMDA-Antagonismus wirken, während einer vulnerablen Phase der Gehirnentwicklung [20]–[22]. Die Exposition des sich entwickelnden Nervensystems mit entsprechenden Anästhetika kann bei Primaten zur Induktion von Apoptose und zu messbaren Veränderungen in der neurologischen, kognitiven und sozialen Entwicklung führen [23]. Inwiefern sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, ist derzeit noch völlig unklar.

Ungeklärt sind auch die Auswirkungen einer fetalen Lachgasexposition auf hämatologische und immunologische Systeme. Spezifische Nebenwirkungen wurden bisher allerdings nicht nachgewiesen. Die Apgar-Werte von Kindern, deren Mütter Lachgas unter der Geburt benutzt haben, unterscheiden sich nicht signifikant von denen, die keine Lachgas-Exposition hatten [25].

B) Gebärende: Bedenken bestehen auch aufgrund von teilweise in ihren Auswirkungen noch ungeklärten Effekten auf neurologische, hämatologische, immunologische Systeme, eine mögliche Genotoxizität sowie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte. Generell kann eine Exposition mit N₂O zu einer signifikanten bzw. kompletten Inhibition der Methionin-Synthese führen. Ursächlich ist vermutlich eine Oxidierung von Cobalamin durch Lachgas. Entsprechende unerwünschte klinische Nebenwirkungen sind insbesondere bei Patientinnen mit einem Cobalamin-Mangel (z.B. Vitamin B12) und anderen Ernährungsmangel-Situationen (z.B. Folsäure) beobachtet worden. Weitere Studien zeigen einen Zusammenhang mit Polymorphismen in einem Gen, welches ein Enzym des Folsäurestoffwechsels kodiert [6]. Wie lange die Dauer einer Exposition sein muss, um entsprechende Effekte zu messen ist nicht eindeutig geklärt, allerdings scheint eine intermittierende und kurzfristige Anwendung z.B. im Rahmen der Geburt weniger wahrscheinlich entsprechende Veränderungen hervorrufen [26].

C) Personal: Bei Einhaltung der Arbeitsplatz-Vorgaben sollte eine relevante Lachgasexposition bzw. Grenzwertüberschreitungen weitestgehend ausgeschlossen sein. Allerdings bedingt dies die Installation entsprechender Absauganlagen, da sonst Grenzwerte regelhaft überschritten werden können [8][9][10]. Bei chronischer Exposition des Personals sind auch hier vor allem mögliche Beeinträchtigungen des Vitamin-B12- und Methionin-Stoffwechsels zu bedenken. Hierbei scheinen Dosis und Expositionsdauer entscheidende Faktoren zu sein. Derzeit ist die Datenlage über mögliche Gesundheitsschäden beim Personal, z.B. in Form neurologischer Symptome [14], Fertilitätsstörungen, feto- [11] und genotoxischer [12] [13] Effekte allerdings noch uneinheitlich. Lachgas hat ferner ein Missbrauchs- sowie bei chronischer Exposition ein geringes Abhängigkeitspotential.

Medizinische Bewertung des Einsatzes von Lachgas in der Geburtshilfe

Die Gebärende erlangt durch Applikation von Lachgas eine Art „Selbstkontrolle“ über den Geburtsvorgang und die damit verbundenen Schmerzen, die psychologisch hilfreich sein kann. Potentiell führt dies zu einer gesteigerten Zufriedenheit der Gebärenden, die diese Selbstapplikation von Lachgas unter der Geburt nutzen. Allerdings konnte bisher keine von insgesamt drei großen Meta-Analysen einen signifikanten Effekt von Lachgas im Sinne einer peripartalen Reduzierung der Schmerzintensität im Vergleich mit Placebo demonstrieren [15]–[17]. Die meisten Studien zum

Einsatz von Lachgas in der Geburtshilfe sind von minderer wissenschaftlicher Qualität und mit einem hohen Bias behaftet [17]. Randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen, die eine signifikante Reduktion von Schmerzen durch die Inhalation von Lachgas im Vergleich zu Placebo demonstrieren, fehlen [18].

Der nicht messbare analgetische Effekt von Lachgas wird von einem nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofil begleitet. Hierzu zählen einerseits Übelkeit, Schwindel und das Auftreten von unangenehm empfundenen Halluzinationen mit einer Inzidenz von etwa 1% [15] und andererseits ein in seinen Auswirkungen derzeit nicht einschätzbares Potential von Lachgas, Gebärende, Kind und Personal zu schädigen.

Da der Einsatz von Lachgas unter der Geburt intermittierend ist, die Expositionszeiten üblicherweise kurz und eine Akkumulation unwahrscheinlich, atmen die Neugeborenen transplazentar übergetretenes Lachgas wahrscheinlich schnell ab, Untersuchungen dazu fehlen. Die Apgar-Werte und neurophysiologischen Testergebnisse von Kindern, deren Mütter Lachgas unter der Geburt benutzt haben, unterscheiden sich nicht signifikant von denen, die keine Lachgas-Exposition hatten [24,25].

Zusammenfassung

Rückenmarksnahe Verfahren stellen den Goldstandard in der geburtshilflichen Analgesie und Anästhesie dar.

Die Anwendung von Lachgas unter der Geburt vor oder anstatt einer Periduralanästhesie bedarf angesichts seines bislang nicht hinreichend belegten analgetischen Nutzens sowie des bestehenden Nebenwirkungspotentials einer sehr kritischen Nutzen-Risikoabwägung. Der Einsatz darf nur bei Einhaltung der entsprechenden Rahmenbedingungen (s. oben) erfolgen. Es kann derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, dass Lachgas das Potential hat, Mutter, Neugeborenes und Personal schädigen zu können [18]. Dieses wird von den Fachgesellschaften als aufklärungspflichtig angesehen.

Die offenen Fragen zu Wirkung und möglichen Nebenwirkungen der peripartalen Anwendung von Lachgas bedürfen der zeitnahen Klärung in kontrollierten Studien unter Mitwirkung der unterzeichnenden Fachgesellschaften unter den Bedingungen des Good Clinical Practise.

Autoren

DGAI - Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Nürnberg

Priv.-Doz. Dr.med. Manuel Wenk
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin
und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A 1
48149 Münster

Conflicts of Interest: keine

Univ.-Prof. Dr.med. Dr. h.c. Hugo Van Aken
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin
und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A 1
48149 Münster

Conflicts of Interest: keine

Prof. Dr. med. Dorothee Bremerich
Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin
St. Vincenz Krankenhaus Limburg
Auf dem Schafsberg
65549 Limburg an der Lahn

Conflicts of Interest:

Dr. med. Karin Becke
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin
Cnopf'sche Kinderklinik / Klinik Hallerwiese
St.-Johannis-Mühlgasse 19
90419 Nürnberg

Conflicts of Interest:

Prof. Dr. med. Paul Kessler
Orthopäd.Universitätsklinik
Abteilung für Anästhesiologie
Marienburgstr. 2
60528 Frankfurt

Conflicts of Interest:

DGGG - Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Berlin

Prof. Dr. med. Frank Louwen
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Conflicts of Interest:

DGPM – Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e.V.

Prof. Dr. med. Holger Stepan
Abteilung Geburtsmedizin
Spezielle Geburtshilfe Ober und Perinatalmedizin
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 18,
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Franz Kainer
Teamchefarzt Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Cnopf'sche Kinderklinik
Klinik Hallerwiese
Sankt-Johannis-Mühlgasse 19,
90419 Nürnberg

Referenzen

- [1] STAKES, Official Statistics of Finland, Health 2006: Statistical Summary 18/2006., 2006. [Online]. Available: <http://stakes.fi>.
- [2] N. D. of Health, New South Wales Mothers and Babies 2004, 2005. Available: <http://www.health.nsw.gov.au>.
- [3] N. D. of Health, "No Title," Mothers and Babies, 2010. [Online]. Available: <http://www.health.nsw.gov.au>.
- [4] C. Philippi-Höhne, M. Daubländer, K. Becke, P. Reinhold, C. Splieth, and G. Beck, "Einsatz von Lachgas zur minimalen Sedierung von Kindern in der Zahnheilkunde," *Anästh Intensivmed*, vol. 54, pp. 323–326, 2013.
- [5] DGAJ and BDA, "Einführung von Livopan® in Deutschland," 2009. [Online]. Available: <http://bda-test.visionet-world.de/docman/alle-dokumente-fuer-suchindex/oeffentlich/empfehlungen/630-stellungnahme-zur-einfuehrung-von-livopanr-in-deutschland/file.html>. [Accessed: 10-Mar-2014].
- [6] R. D. Sanders, J. Weimann, and M. Maze, "Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review.," *Anesthesiology*, vol. 109, no. 4, pp. 707–22, Oct. 2008.
- [7] H. Van Aken, E. Biermann, J. Martin, E. Mertens, T. Prien, B. Landauer, N. Roewer, U. Schulte-Sasse, H. Sorgatz, J. Strauß, and J. Tarnow, "Analgesedierung für diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Erwachsenen," *Anästhesiologie Intensivmed.*, vol. 51, pp. 598–602, 2010.
- [8] K. A. Henderson and I. P. Matthews, "An environmental survey of compliance with Occupational Exposure Standards (OES) for anaesthetic gases.," *Anaesthesia*, vol. 54, no. 10, pp. 941–7, Oct. 1999.
- [9] K. A. Henderson and I. P. Matthews, "Staff exposure to anaesthetic gases in theatre and non theatre areas.," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 17, no. 3, pp. 149–51, Mar. 2000.

- [10] K. A. Henderson, I. P. Matthews, A. Adisesh, and A. D. Hutchings, "Occupational exposure of midwives to nitrous oxide on delivery suites.," *Occup. Environ. Med.*, vol. 60, no. 12, pp. 958–61, Dec. 2003.
- [11] L. Bodin, G. Axelsson, and G. Ahlborg, "The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age.," *Epidemiology*, vol. 10, no. 4, pp. 429–36, Jul. 1999.
- [12] K. H. Hoerauf, K. F. Schrögenderfer, G. Wiesner, M. Gruber, A. Spacek, H. G. Kress, and H. W. Rüdiger, "Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro.," *Br. J. Anaesth.*, vol. 82, no. 2, pp. 268–70, Feb. 1999.
- [13] A. Eroglu, F. Celep, and N. Erciyes, "A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital.," *Anesth. Analg.*, vol. 102, no. 5, pp. 1573–7, May 2006.
- [14] J. B. Brodsky, E. N. Cohen, B. W. Brown, M. L. Wu, and C. E. Whitcher, "Exposure to nitrous oxide and neurologic disease among dental professionals.," *Anesth. Analg.*, vol. 60, no. 5, pp. 297–301, May 1981.
- [15] V. Collado, E. Nicolas, D. Faulks, and M. Hennequin, "A review of the safety of 50% nitrous oxide/oxygen in conscious sedation.," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 6, no. 5, pp. 559–71, Sep. 2007.
- [16] M. A. Rosen, "Nitrous oxide for relief of labor pain: a systematic review.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 186, no. 5 Suppl Nature, pp. S110–26, May 2002.
- [17] F. E. Likis, J. C. Andrews, M. R. Collins, R. M. Lewis, J. J. Seroogy, S. A. Starr, R. R. Walden, and M. L. McPheeters, "Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review.," *Anesth. Analg.*, vol. 118, no. 1, pp. 153–67, Jan. 2014.
- [18] T. L. King and C. A. Wong, "Nitrous oxide for labor pain: is it a laughing matter?," *Anesth. Analg.*, vol. 118, no. 1, pp. 12–4, Jan. 2014.
- [19] V. Jevtović-Todorović, S. Todorović, S. Mennerick, S. Powell, K. Dikranian, N. Benshoff, C. Zorumski, and J. Olney, "Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin.," *Nat Med*, vol. 4, no. 4, pp. 460–3, 1998.
- [20] D. Cattano, S. Valleggi, A. Abramo, F. Forfori, M. Maze, and Giunta, "Nitrous oxide discretely up-regulates nNOS and p53 in neonatal rat brain," *Minerva Anesthesiol.*, vol. 76, no. 6, pp. 420–4, 2010.
- [21] Y. Zhen, Y. Dong, X. Wu, Z. Xu, Y. Lu, Y. Zhang, D. Norton, M. Tian, S. Li, and Z. Xie, "Nitrous oxide plus isoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels," *Anesthesiology*, vol. 111, no. 4, pp. 741–52, 2009.
- [22] J. Lehmborg, M. Waldner, A. Baethmann, and E. Uhl, "Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system," *Brain Res*, vol. 30, pp. 88–95, 2008.
- [23] C. E. Creeley and J. W. Olney, "The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it.," *Anesth. Analg.*, vol. 110, no. 2, pp. 442–8, Feb. 2010.

- [24] Stefani SJ, Hughes SC, Schnider SM, Levinson G, Abboud TK, Henriksen EH, Williams V, Johnson J. Neonatal neurobehavioral effects of inhalation analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiology*. 1982 May;56(5):351-5.
- [25] Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24(3): 289–302.
- [26] Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide – A mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology* 2008; 109: 707–22