

HET PARACERVICALE BLOCK TIJDENS DE BARING

THE PARACERVICAL BLOCK DURING LABOR

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. B. LEYNSE
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP
VRIJDAG 23 SEPTEMBER 1977 DES NAMIDDAGS TE 3.00 UUR PRECIES

DOOR

PETER KALEV FLU

GEBOREN TE LEIDEN

1977

BRONDER-OFFSET B.V. – ROTTERDAM

Promotor : Dr. H.C.S.Wallenburg

Co-referenten : R. van Strik

Dr. J.W. Wladimiroff

Aan Tine

Tessa

Hans

VERANTWOORDING.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd in de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt onder leiding van Dr.H.C.S. Walenburg. Zijn enthousiasme, optimisme en eigen inzet hebben aanstekelijk gewerkt.

De Heer R. van Strik (lector, hoofd afdeling Biostatistica) en collega Dr. J.W. Wladimiroff gaven waardevolle adviezen over opzet en bewerking van het onderzoek. Als coreferenten voorzagen zij het manuscript van critische kanttekeningen. Mevrouw S.J.C. Lems, verloskundige, heeft een belangrijk deel van het onderzoek op accurate wijze voortreffelijk uitgevoerd. Aan deze samenwerking denk ik met genoegen terug.

Voor de tijdrovende bewerking van de resultaten van het onderzoek is mij op royale wijze gelegenheid gegeven door de collegas, leden van de maatschap Dr. H.F. Heins, A.W. van Cappellen en M.J.P.F. Straub in het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam.

Mijn vrouw leverde aan verschillende onderdelen van de bewerking van het onderzoek essentiële bijdragen. Zij verzorgde onder meer de gehele codering, delen van de statistische berekeningen en de correctie van het manuscript.

Zonder de toewijding waarmee mevrouw H. Brons-Guidotti de vele versies van het manuscript accuraat en netjes heeft uitgetypt, zou dit proefschrift niet in de daarvoor gestelde tijd gereed zijn gekomen.

In het bijzonder dank ik ook de volgende personen voor hun bijdrage aan het tot stand komen van dit proefschrift:

- Prof.Dr. F. Verhage en Mevrouw Dr. M.C. Janssen voor hun adviezen bij het opzetten van het onderzoek;
- de heer J.B. Lenstra (lector, Hoofd Apotheek AZR-Dijkzigt) voor het bereiden van de placebo;
- Mevrouw P. Rotmans voor hulp bij het verrichten van de zuur-base bepalingen;

- de heer Drs. J. Lindemans voor de uitvoering van de bepaling methemoglobine;
 - Astra Läkemedel AB voor het uitvoeren van de prilocaine-bepalingen;
 - de medewerkers van de afdeling Biostatistica, in het bijzonder Drs. H.J.A. Schouten, voor hun aandeel in de bewerking van de statistische gegevens;
 - de Grafische Studio van de Audiovisuele Dienst voor het verzorgen van de tekeningen;
 - Mevrouw S.S.P. Hamze-Struylaert voor haar aandeel bij het uittypen van het manuscript;
 - de zwangeren die belangeloos aan het onderzoek deelnamen.
- Tot slot dank ik de verpleegkundigen en de collegas-assistenten van de afdeling Obstetrie voor de prettige samenwerking en hun steun bij de uitvoering van het onderzoek.

INHOUDSOPGAVE.

Hoofdstuk 1.

INLEIDING EN VRAAGSTELLING	11
----------------------------	----

Hoofdstuk 2.

ALGEMENE EISEN TE STELLEN AAN ONDERZOEK VAN FARMA- COLOGISCHE PIJNBESTRIJDING TIJDENS DE BARING.	19
---	----

Hoofdstuk 3.

LITERATUURGEGEVENS BETREFFENDE HET PARACERVICALE BLOCK.	22
3.1. Methoden van onderzoek.	22
3.2. Technieken voor het toedienen van het para- cervicale block.	25
3.3. Toegepaste locaalanesthetica.	29
3.4. Het analgetische effect.	33
3.5. Bijwerkingen.	34
3.5.1. Bijwerkingen bij de zwangere.	34
3.5.2. Bijwerkingen bij de foetus en de neonatus.	38
3.6. Conclusie.	44

Hoofdstuk 4.

OPZET EN UITVOERING VAN HET EIGEN ONDERZOEK.	45
4.1. Selectie van de zwangeren.	45
4.2. Registratie van relevante gegevens van de zwangere.	47
4.3. Psychologische voorbereiding van de barende op het paracervicale block.	48
4.4. Het toedienen van het paracervicale block.	49
4.5. De pijnbeoordeling.	51
4.6. Aanvullende pijnbestrijding.	56
4.7. De foetale cardiotokografie.	56
4.7.1. Uitvoering.	56
4.7.2. Beoordeling van de gegevens.	57

4.8.	Het foetale zuur-base evenwicht.	63
4.9.	Bepaling van de prilocaine concentratie in bloed.	64
4.10.	Bepaling van de ferrihemoglobine (methemo- globine) concentratie in bloed.	65
4.11.	Statistische analyse van de resultaten van het onderzoek.	66

Hoofdstuk 5.

	RESULTATEN EN BESPREKING VAN HET EIGEN ONDERZOEK.	68
5.1.	Algemene gegevens betreffende de baringen.	70
5.1.1.	Conclusie.	75
5.2.	Het analgetisch effect.	75
5.2.1.	Resultaten van de subjectieve pijnbeoor- delingen.	77
5.2.2.	Resultaten van de gedragsbeoordeling.	82
5.2.3.	Conclusie.	88
5.3.	Bijwerkingen bij de barende.	88
5.3.1.	Algemene bijwerkingen.	88
5.3.2.	Effecten op de uterusactiviteit.	90
5.3.3.	Effecten op het zuur-base evenwicht.	96
5.3.4.	Complicaties tengevolge van het aanleggen van het paracervicale block.	97
5.3.5.	Conclusie.	97
5.4.	Bijwerkingen bij de foetus en de neonatus.	98
5.4.1.	Algemene bijwerkingen.	98
5.4.2.	Effecten op het foetale hart.	98
5.4.3.	Effecten op het foetale zuur-base evenwicht.	110
5.4.4.	Perinatale morbiditeit.	113
5.4.5.	Complicaties tengevolge van het aanleggen van het paracervicale block.	115
5.4.6.	Conclusie.	116

Hoofdstuk 6.

	SLOTCONCLUSIES.	118
--	-----------------	-----

<u>OVERZICHTSTABELLEN.</u>	121
<u>SAMENVATTING.</u>	130
<u>SUMMARY.</u>	135
<u>LITERATUURLIJST.</u>	140

HOOFDSTUK 1.

INLEIDING EN VRAAGSTELLING.

De baring is het enige fysiologische gebeuren dat met pijn gepaard gaat. Dit wordt reeds aangeduid door het Nederlandse woord "wee" en equivalente woorden in vele andere talen (dolor, douleur, pains, Wehe e.a.). De pijn is aanvankelijk vooral gelocaliseerd in de onderbuik en onder in de rug. In het laatste deel van de ontsluitingsperiode en tijdens de uitdrijving wordt de pijn daarbij ook in de bekkenbodem, de genitalia externa en het rectum aangegeven. De pijn wordt door de barende zichtbaar en hoorbaar tot uitdrukking gebracht door middel van motorische onrust, woorden waarin wanhoop wordt uitgedrukt en vraag naar verlossing (Buytendijk, 1943; van Eps, 1954). Volgens van Eps (1954) en anderen moet de fysiologische pijn tijdens de baring als "wordingspijn" worden onderscheiden van de pathologische "verstoringpijn".

Er is slechts weinig onderzoek verricht naar factoren, die het optreden en de ernst van baringspijn bepalen. Zeker is wel, dat de pijnbeleving en de uitdrukking ervan samenhangt met de psychische gesteldheid van de barende. Deze psychische gesteldheid wordt in belangrijke mate gevormd door opvoeding en culturele achtergrond (Crawford, 1972; Phillips, 1975; van Eps, 1954). De houding van de zwangere ten opzichte van het toekomstige kind en de opvang door de echtgenoot en de verloskundige ten tijde van de baring zijn eveneens van belang. Behalve psychische factoren zijn ook somatische invloeden van betekenis voor de wijze waarop de baringspijn wordt beleefd en uitgedrukt.

Heeft baringspijn een doel? Het antwoord op deze vraag zou een aanwijzing kunnen inhouden of vermindering of opheffing van baringspijn wenselijk en geoorloofd moet worden geacht. Wanneer wij hier de filosofische, theo-

logische, moralistische en andere mogelijke wijzen van benadering buiten beschouwing laten en ons beperken tot de biologische, blijken in de beperkte literatuur hierover vooral twee hypothesen naar voren te komen. De eerste wijst op de waarschuwendende functie van de weeënpijn voor de zwangere en haar omgeving. De zwangere weet dat de bevalling zich aanmeldt en kan maatregelen treffen (Martius, 1964). Een tweede opvatting is, dat de moeder-kind verhouding door de tijdens de baring beleefde pijn in gunstige zin zou worden beïnvloed. Het lijden van de vrouw zou de affectieve en emotionele binding met het kind versterken (van Eps, 1954). Hierbij kan de vraag worden gesteld of niet het bewust betrokken zijn van de vrouw bij het proces van de geboorte van evenveel belang zou kunnen zijn voor haar binding met het kind als het hebben van pijn.

Bestrijding van de pijn tijdens de ontsluitingsperiode zal naar onze mening niet kunnen interfereren met de genoemde waarschuwendende functie; de vrouw en haar omgeving weet inmiddels dat zij in partu is. De stelling dat het hebben van pijn tijdens de baring de moeder-kind binding in belangrijke mate in positieve zin zou beïnvloeden, lijkt niet zodanig door feitelijke argumenten te worden gesteund dat de arts op grond daarvan een direct of indirect verzoek van de vrouw om de baringspijn te verlichten zou moeten weigeren.

De baringspijn kan in principe op twee manieren worden bestreden, nl. niet-farmacologisch en farmacologisch. In ons land heeft vooral de niet-farmacologische methode van Read (1954) veel opgang gemaakt. Deze berust op het doorbreken van de vicieuze cirkel "angst-spanning-pijn" door zwangerschapseducatie en zwangerschapsoefeningen. De psychoprofylactische methode van Velvovsky et al. (1960) en Nikolajev (1964) berust weliswaar op een geheel andere theoretische basis, doch heeft in praktische uitwerking veel met de methode Read gemeen. Deze methode is vooral

ook in Frankrijk populair geworden (Lamaze, 1956). Hoewel met deze niet-farmacologische methoden goede resultaten worden bereikt, blijft in vele gevallen toch behoefte bestaan aan farmacologische vermindering van de baringspijn (Crawford, 1972).

Aan een ideale methode van farmacologische behandeling van baringspijn zouden de volgende eisen moeten worden gesteld:

- 1 goede analgesie
- 2 eenvoudig zijn toe te dienen
- 3 behoud van bewustzijn
- 4 geen ongewenste algemene bijwerkingen bij de barendende
- 5 geen invloed op de uterusactiviteit
- 6 geen ongewenste bijwerkingen bij de foetus en de neonatus
- 7 geen invloed op het normale verloop van het kraambed, inclusief de lactatie.

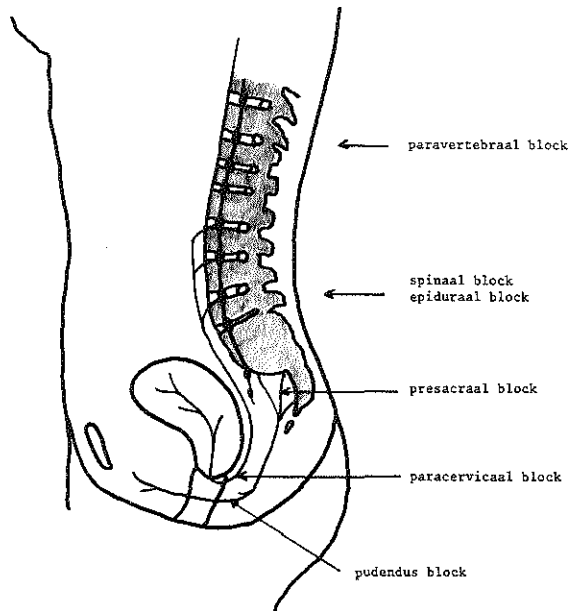
Dit zijn in principe de eisen, die reeds 75 jaar geleden werden omschreven door von Steinbüchel (Salomonson, 1924).

Voor farmacologische pijnbestrijding tijdens de baring wordt onder meer gebruik gemaakt van barbituraten, benzodiazepinen (diazepam), fenothiazinederivaten en morfinederivaten (al dan niet synthetisch). Een nadeel van deze, meestal parenteraal toegediende, farmaca is hun centrale werking, waardoor vaak slaperigheid optreedt en de baring minder bewust wordt beleefd. Dit nadeel is niet of nauwelijks aanwezig bij de regionale analgesie, waarbij de pijngeleiding van de uterus en omliggende weefsels naar de hogere centra wordt onderbroken.

Voor een goed begrip van de verschillende vormen van regionale analgesie in de verloskunde zal kort worden ingegaan op de sensibele innervatie van de genitalia interna en externa van de vrouw. Het onderstaande is ontleend aan Cleland (1933), Davis (1933) en Krantz (1959).

1. Het corpus uteri. Afferente sensibele zenuwvezels lopen naar de sympatische plexus paracervicalis, gelegen in het bindweefsel bij de basis van het ligamentum sacro-uterinum. Van hieruit lopen impulsen via de plexus pelvicus, hypogastricus en aorticus naar de lumbale sympatische grensstreng, om van hieruit het ruggemerg te bereiken op het niveau van Th 11 en 12. Via de langs de ovariale vaten gelegen plexus ovaricus kunnen sensibele impulsen het ruggemerg ook op een hoger niveau bereiken.

2. De cervix uteri. Vanuit de cervix kunnen sensibele impulsen worden voortgeleid naar het corpus uteri, waarna zij de weg volgen die onder 1 werd beschreven. Een tweede mogelijkheid zou de parasympatische weg zijn, via sensibele vezels, verlopend met de Nn. pelvici naar S2-S4.



Figuur 1.1. Localisatie van de blocks voor regionale analgesie toegepast in de verloskunde.

3. De vagina, het perineum en de vulva. De nervus pudendus (S2-S4) is de voornaamste sensibele zenuw voor dit gebied. Bij het toepassen van regionale analgesie in de verloskunde zal men de impulsgeleiding ergens tussen de genitalia en het ruggemerg onderbreken (figuur 1.1.). Het gevolg is een tijdelijke analgesie van het baringskanaal en/of het perineum, met behoud van het bewustzijn. Klinisch komt het effect van regionale analgesie overeen met dat van de niet-farmacologische methoden van bestrijding van baringspijn; in beide gevallen wordt de baringspijn verminderd met zoveel mogelijk behoud van het bewustzijn. In tabel 1.1. is een overzicht gegeven van die vormen van regionale analgesie, die in de verloskunde zijn of worden toegepast. Daarbij zijn een aantal opvallende voordelen, respectievelijk nadelen, van elke methode vermeld. De bijwerkingen van een block zijn voor wat betreft de algemene bijwerkingen, die kunnen optreden ten gevolge van het gebruikte locaalanestheticum, voor alle methoden gelijk. Er zijn echter duidelijke verschillen in de complicaties, die kunnen optreden ten gevolge van de toegepaste techniek. Voor verdere informatie over de genoemde vormen van regionale analgesie wordt verwezen naar handboeken en overzichtsartikelen (Cleland, 1933; Crawford, 1972; Eriksson, 1969; Hingson et al., 1956; Moir, 1971; Moore, 1964; Smith, 1973 en Steel, 1973). Bij de keuze van de toe te passen methode van regionale analgesie spelen in de praktijk de volgende overwegingen een rol.

- a Wordt de analgesie gewenst uitsluitend in de ontsluitingsfase, uitsluitend in de uitdrijvingsfase of in beide.
- b Hoe snel verloopt de ontsluiting; is er voldoende tijd om een bepaald block aan te leggen.
- c Wat is de ervaring van de arts met een bepaalde techniek.
- d Wat zijn de wensen van de barende.

Tabel 1.1. Overzicht van in de verloskunde toegepaste vormen van regionale analgesie.

uitvoering	voordelen	nadelen	geraadpleegde literatuur	
paravertebraal block	locaalanestheticum ingespoten ter hoogte van uittredende Nn. spinalis, Th 11-12. Ook ter hoogte van grensstreng, L2.	- goede analgesie tijdens ontsluiting	- toediening vereist veel ervaring - kans op hypotensie, pneumothorax	Cleland, 1933 Eriksson, 1969 Moir, 1971 Moore, 1964
spinaal block	locaalanestheticum ingespoten in de subarachnoidale ruimte laag ("saddle block") - L4-5 midden - tot Th 10 hoog - tot Th 4	- goede analgesie - technisch vrij eenvoudig - ook operatieve ingrepen mogelijk	- hypotensie - ademstilstand - hoofdpijn	Crawford, 1972 Moir, 1971 Moore, 1964 Smith, 1973 Steel, 1973
epiduraal block	locaalanestheticum ingespoten in cavum epidurale, tussen periost en dura, lumbaal - L2-L3 caudaal - via hiatus sacralis	- goede analgesie tijdens ontsluiting en uitdrijving	- toediening vereist veel ervaring - kans op aanprikken van de subarachnoidale ruimte, met nadelen als bij spinaal block	Crawford, 1972 de Boer et al., 1976 Eriksson, 1969
paracervicaal block	locaalanestheticum ingespoten lateraal van de cervix in het paracervicale weefsel	- goede analgesie tijdens ontsluitingsfase - toediening kan door arts plaatsvinden - zeer weinig complicaties beschreven		Crawford, 1972 Eriksson, 1969 Thierry et al., 1972
pudendus block	locaalanestheticum ingespoten nabij spina ischiadicum	- goede analgesie tijdens uitdrijving		Eriksson, 1969 Moore, 1964
presacraal block	locaalanestheticum ingespoten nabij foramina sacralis	- goede analgesie tijdens uitdrijving	- punctie rectum en uterus	Moore, 1964

Een pudendus- en een presacraal block zijn uitsluitend van betekenis voor pijnvermindering tijdens de uitdrijving. Een paravertebraal block en een paracervicaal block verminderen de pijn uitsluitend tijdens de ontsluitingsfase. Het spinale - en het epidurale block zijn effectief, zowel in de ontsluitings- als in de uitdrijvingsfase. Het lege artis uitvoeren van deze laatste vormen van regionale analgesie vraagt veel ervaring. Om deze reden en tevens om een optimale opvang van eventuele complicaties mogelijk te maken wordt het uitvoeren van deze blocks doorgaans toevertrouwd aan de anesthesist. Het pudendus- en het paracervicale block kunnen daarentegen tijdens de baring door de arts-verloskundige worden toegediend. In de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt werden wij in toenemende mate geconfronteerd met de vraag naar pijnvermindering tijdens de ontsluitingsfase. Veelal werd gebruik gemaakt van pethidini-HCl, al dan niet in combinatie met promazini-HCl. Twee nadelen, die deze middelen gemeen hebben met barbituraten en benzodiazepine derivaten, zijn de vermindering van het bewustzijn (slaperigheid) en de beïnvloeding van de foetale hartactie, voornamelijk in de zin van het afnemen van de snelle variaties (voor overzicht, zie de Haan, 1971). Dit laatste bemoeilijkt een juiste interpretatie van het foetale tachogram. Daarom werd gezocht naar een andere methode, die deze nadelen niet zou hebben en toch door de arts-verloskundige zelf, zonder hulp van de anesthesist, zou kunnen worden toegepast. Uit het voorgaande blijkt dat het paracervicale block dan de meest voor de hand liggende keuze zou zijn. Wernitz (1909) was de eerste, die een paracervicaal block in de gynaecologie toepaste. Gellert (1926) diende een paracervicaal block toe ter vermindering van de baringspijn, gevolgd door Pribram (1927), Henriët (1937) en daarna vele anderen.

Bij nader onderzoek van de literatuur betreffende het paracervicale block bleek echter dat zowel de gegevens betreffende het analgetische effect alsook die betreffende de bijwerkingen op de foetus onvoldoende konden worden geëvalueerd (zie Hoofdstuk 3). Dit bleek enerzijds een gevolg te zijn van onvolledigheid, anderzijds van het bestaan van grote verschillen met betrekking tot opzet en uitvoering van de verschillende onderzoeken. Met name kon in de literatuur geen gestandaardiseerd onderzoek met een goede controle worden gevonden naar het analgetische effect van het paracervicale block met een bepaald locaalanestheticum. Wel meenden wij uit de ter beschikking staande literatuurgegevens (Hoofdstuk 3) voorlopig te mogen concluderen, dat het locaalanestheticum prilocaine het meest aantrekkelijk was wegens het geringe aantal en de geringe ernst van de bij dit farmacon beschreven bijwerkingen.

Op grond van het bovenstaande werden daarom de volgende vraagstellingen geformuleerd.

1. Hoe is het analgetische effect van het tijdens de ontsluitingsperiode toegediende paracervicale block met prilocaine, gestandaardiseerd en semi-kwantitatief beoordeeld in vergelijking met een controle.
2. Welke bijwerkingen heeft dit paracervicale block bij de zwangere en de foetus. Hierbij zullen de methode van het toedienen van het block en de farmacologische effecten van het toegediende locaalanestheticum zoveel mogelijk apart moeten worden beschouwd.
3. Welke conclusies kunnen naar aanleiding van het bovenstaande worden getrokken voor wat betreft de klinische bruikbaarheid van het paracervicale block met prilocaine. In het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd getracht deze vragen te beantwoorden.

HOOFDSTUK 2.

ALGEMENE EISEN TE STELLEN AAN ONDERZOEK VAN FARMA- COLOGISCHE PIJNBESTRIJDING TIJDENS DE BARING.

Zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd gesteld, zal een onderzoek naar pijnverlichting tijdens de baring door middel van toediening van een farmacon twee doelstellingen dienen te omvatten.

- 1 Een onderzoek naar het analgetische effect.
- 2 Een onderzoek naar het optreden van eventuele bijwerkingen bij moeder en kind. Deze bijwerkingen kunnen een gevolg zijn van de wijze van toedienen en/of van het toegepaste farmacon.

De uitvoering van een dergelijk onderzoek dient aan een aantal algemene eisen te voldoen, die kort zullen worden omschreven.

Het zal een gestandaardiseerd vergelijkend onderzoek moeten zijn. Daarbij zal moeten worden getracht om de steekproeven zoveel mogelijk homogeen te doen zijn.
Dubbelblinde opzet met een adequate controle.

Dit is in de eerste plaats een vereiste in verband met het sterk affectieve karakter van pijn, zowel van de beleving door de barende alsook van de beoordeling ervan door de barende en de onderzoeker. Ten tweede is een dubbelblinde opzet vereist voor een juiste evaluatie van eventueel optredende bijwerkingen van het toegediende farmacon. Als controle kan worden gebruik gemaakt van een ander farmacon of van een placebo. Om een indruk te krijgen van de suggestieve werking, die van de toediening van het farmacon kan uitgaan, verdient het aanbeveling gebruik te maken van een placebo, waaraan geen farmacologische werking kan worden toegeschreven.

Het induceren van een gestandaardiseerd verwachtingspatroon bij de te onderzoeken barenden. Het is namelijk waarschijnlijk dat het verwachtingspatroon bij de zwangere ten

aanzien van een mogelijk ten gevolge van een toegepaste methodiek optredende pijnverlichting van betekenis zou kunnen zijn voor de beleving van die pijnverlichting. Het zal meestal aanbeveling verdienen om een positieve verwachting te induceren of te versterken, dat wil zeggen de barende te doen verwachten dat door de toegepaste methode pijnverlichting zal optreden. Dit positieve verwachtingspatroon zal bij voorkeur ook moeten worden geïnduceerd bij de de barende begeleidende personen, zowel bij de echtgenoot als bij het verloskundige en verpleegkundige personeel. De "pijndrempel" van de zwangere zal immers mogelijk door het optreden van de arts en overige medewerkers op de verloskamer worden beïnvloed. Deze factor kan zo constant mogelijk worden gehouden door het optreden van de in de verloskamer aanwezige personen tegenover de zwangere zoveel mogelijk gelijkvormig te laten zijn.

Het gebruik van een adequaat systeem voor de beoordeling van het resultaat van de toegepaste methode van pijnbestrijding. Hierbij zijn de volgende factoren van belang:

- de onafhankelijkheid van de beoordeling. Het is wenselijk dat de beoordeling van analgetische effecten zo veel mogelijk wordt uitgevoerd door een onafhankelijk persoon, iemand die geen belang heeft bij het onderzoek.
- het moment van de beoordeling. Voordat het onderzoek begint behoort te zijn vastgesteld op welk moment de beoordeling van de bij de barende optredende analgetische effecten plaats zal vinden. Een bij herhaling per vastgestelde tijdseenheid uitgevoerde beoordeling heeft uit het oogpunt van objectiviteit de voorkeur boven een beoordeling, die wordt verricht op basis van zichtbare en/of hoorbare reacties van de barende.
- het schema van de beoordeling. Men kan zowel een "subjectief" als een "objectief" beoordelingssysteem gebruiken. Bij een subjectief beoordelingssysteem wordt de zwangere gevraagd naar de aan- of afwezigheid van een analgetisch effect. Bij een "objectief" beoordelingssysteem is het

uitgangspunt dat pijnbeleving zich doorgaans uit in een bepaald gedrag.

- de standaardisatie van de beoordeling. Gezocht zal moeten worden naar mogelijkheden om de variatie in de beoordeling zo gering mogelijk te houden. Dit geldt zowel voor het subjectieve systeem, waarin de barende zelf haar pijn beoordeelt, als voor het systeem waarin het gedrag van de barende door een ander wordt beoordeeld.

Het gebruik van adequate methoden voor het opsporen en herkennen van bijwerkingen bij moeder en kind. Bij de moeder zal hiervoor, voor wat betreft niet zichtbare en/of meetbare effecten, gebruik moeten worden gemaakt van een op de literatuurgegevens berustende vragenlijst. De bewaking van het kind in utero zal slechts met behulp van foetale cardiotokografie en microbloedonderzoek optimaal kunnen plaatsvinden. Ook de neonatus zal moeten worden onderzocht op eventuele bijwerkingen van het gebruikte farmacon en de toegepaste techniek.

Bij evaluatie van literatuurgegevens over resultaten en bijwerkingen van farmacologische pijnbestrijding tijdens de baring zal met de hier besproken algemene eisen rekening moeten worden gehouden.

HOOFDSTUK 3.

LITERATUURGEGEVENS BETREFFENDE HET PARACERVICALE BLOCK.

In dit hoofdstuk zal aan de hand van de in hoofdstuk 2 geformuleerde eisen waaraan een onderzoek naar farmacologische pijnbestrijding behoort te voldoen, de literatuur over het paracervicale block nader worden geevalueerd. Allereerst zullen de in de literatuur gehanteerde onderzoeksmethoden worden besproken. Vervolgens zullen de verkregen resultaten alsmede het voorkomen van bijwerkingen nader worden onderzocht.

3.1. Methoden van onderzoek.

Dubbelblind onderzoek met controle. Er werden vier publicaties gevonden, waarin een dubbelblind onderzoek met placebo wordt beschreven (Fischer et al., 1971; Pitkin et al., 1963; Seeds et al., 1962 en Westholm et al., 1970). Hoekegard (1969) verrichtte een dubbelblind onderzoek met twee locaalanesthetica, zonder placebo. De relevante gegevens van deze vijf onderzoeken zijn samengevat in tabel 3.1. Hollmén et al. (1970) en Teramo (1969) voerden een niet-dubbelblind onderzoek uit met een placebo. Tenslotte dient te worden vermeld dat negen auteurs een onderzoek hebben gedaan, waarin de resultaten na een paracervicaal block werden vergeleken met die in een controle groep zonder paracervicaal block (Chehab, 1968; Jägerhorn, 1975; Jenssen et al., 1970; Jenssen, 1973; Nyirjesy et al., 1963; Ranney, 1966; Saloheimo, 1968; Shnider et al., 1973 en Teramo et al., 1967).

Het gestandaardiseerde verwachtingspatroon. Slechts drie auteurs blijken zich met dit probleem te hebben beziggehouden (Chehab, 1968; Coulton, 1963 en Kobak et al., (1963)).

Tabel 3.1. Literatuurgegevens betreffende 5 dubbelblind opgezette studies over het paracervicale block tijdens de baring.

auteur	Fischer et al., 1971	Hoekegard, 1969	Pitkin et al., 1962	Seeds et al., 1962	Westholm et al., 1970
gebruikt locaalanestheticum met/zonder adrenaline totale toegediende hoeveelheid per block n per locaalanestheticum mepivacaine 300	bupivacaine 50 mg n: ? bupivacaine 100 mg mepivacaine 200 mg	bupivacaine 50 mg n: ? met adr 1 : 400.000 mepivacaine 200 mg met adr 1 : 400.000	lidocaine 200 mg n: 66 met adr 1 : 200.000 40 met adr 1 : 500.000 14 mepivacaine 200 mg 62 met adr 1 : 200.000 22 mepivacaine 300 mg 22 tetracaine 10 mg 17 fysiologisch zout 15 met adr 1 : 200.000 10	lidocaine 200 mg n: 25 mepivacaine 200 mg 25 tetracaine 20 mg - lidocaine 180 mg 25 fysiologisch zout 10 cc van oplossing per kant 25	bupivacaine 50 mg n: 64 met adr 1 : 200.000 67 fysiologisch zout 10 cc van oplossing per kant 64
aantal onderzochte patiënten	100	216	268	100	195
pariteit	niet vermeld	nulliparae	niet vermeld	niet vermeld	per locaalanestheticumgroep aangegeven
patiëntselectie	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld	à terme
ontsluiting tijdens block	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld	≥ 2 cm	5 cm
herhaling block	niet vermeld (waarschijnlijk niet)	ja	niet vermeld	5 patiënten	ja
cardiotokografie	inwendig	neen	"Lorandtokogram" bij 68 patiënten (uitw. registratie)	neen	neen
micro bloedbepaling kind	10' en 20' voor block 5', 15', 25' en 35' na block	neen	neen	neen	neen
complicaties moeder	niet vermeld	4 x duizeligheid (1x in bupivacaine, 3 x in mepiva- cainegroep)	geen	geen	daling uterusactiviteit (weënzakke)
complicaties kind	niet vermeld	geen	5 x bradycardie, niet verder aangegeven in welke groep	2 x bradycardie na mepivacaine	8 x bradycardia; 2 x in fys.zout groep (Apparscore na 1' 9 in alle gevallen)

Het *systeem voor de beoordeling*. Het lijkt voor de hand te liggen dat de beoordeling van het optreden en van de mate van pijnverlichting niet behoort te worden uitgevoerd door iemand, die belang heeft bij de uitkomst van het onderzoek; in de praktijk is dit dus meestal degene die het paracervicale block aanlegt. Slechts zeven auteurs vermelden wie de beoordeling van optredende analgetische effecten verrichtte. Hiervan beoordeelden drie onderzoekers zelf de pijnverlichting (Brown et al., 1965; Nyirjesy et al., 1963 en Rogers, 1970); vier lieten de beoordeling over aan een ander (Gad, 1967; Jägerhorn, 1975; Seeds et al., 1962 en Westholm et al., 1970) (Tabel 3.2.).

Tabel 3.2. Literatuurgegevens over methoden van onderzoek betreffende de beoordeling van het analgetische effect na een paracervicaal block.

auteur	verwachtingspatroon	beoordelingssysteem	wie beoordeelt?
<u>dubbelblind onderzoek met een placebo</u>			
Pitkin et al., 1963	niet vermeld	4 punts schaal	niet vermeld
Seeds et al., 1962	niet vermeld	4 punts schaal	ervaren personeel
Westholm et al., 1970	niet vermeld	2 punts schaal	verloskundigen
<u>dubbelblind onderzoek</u>			
Hoekegard, 1969	niet vermeld	4 punts schaal	niet vermeld
<u>onderzoek met een placebo</u>			
Hollmén et al., 1970	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld
<u>onderzoek met een controlegroep</u>			
Brown et al., 1965	niet vermeld	3 punts schaal	operateur
Chehab, 1968	vermeld	3 punts schaal	niet vermeld
Gad, 1967	niet vermeld	3 punts schaal	verloskundige
Jägerhorn, 1975	niet vermeld	3 punts schaal	verloskundige
Nyirjesy et al., 1963	niet vermeld	4 punts schaal, vragenlijst	operateur, secretaresse
Ranney, 1966	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld
<u>onderzoek zonder placebo of controlegroep</u>			
Coulton, 1963	vermeld	niet vermeld	niet vermeld
Kobak et al., 1963	vermeld	3 punts schaal	niet vermeld
Rogers, 1970	niet vermeld	3 punts schaal	operateur

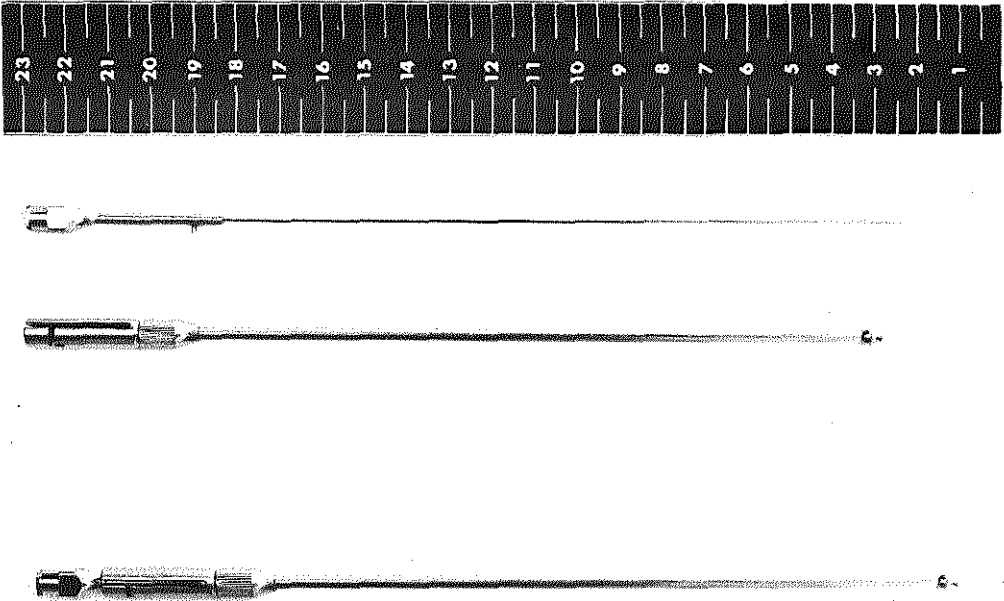
Het moment waarop de eventueel optredende analgetische effecten werden beoordeeld wordt in geen enkele van de onder beschikking staande publicaties vermeld.

In de literatuur worden verschillende subjectieve beoordelingssystemen beschreven, waarbij gebruik werd gemaakt van 2 tot 4 punts schalen (Tabel 3.2.). Voor de 4-punts schaal wordt meestal gebruik gemaakt van de Freeman classificatie (Freeman et al., 1956) of van de Spanos en Steel classificatie (Spanos et al., 1959). Mededelingen over beoordeling van gedragsuitingen van de barenden na een paracervicaal block konden in de literatuur niet worden gevonden.

3.2. Technieken voor het toedienen van het paracervicale block.

Om een beoordeling van de analgetische effecten en de eventuele bijwerkingen van een paracervicaal aangelegd block mogelijk te maken moet rekening worden gehouden met verschillen in de voor het toedienen van het block toegepaste techniek. Een aantal verschilpunten, zoals die uit de literatuur naar voren komen, zullen in de volgende paragrafen worden besproken.

a. Toediening via naald of catheter. Door de meeste onderzoekers wordt het block aangelegd door een locaalanestheticum via een naald in het paracervicale weefsel te spuiten. Hiervoor zijn verschillende soorten naalden met een beschermhuls, die via de vagina tot in de fornix lateralis kunnen worden opgevoerd, ontwikkeld. Het meest bekend geworden is een naald die werd ontworpen door Kobak (Kobak et al., 1960; 1961) met modificaties daarvan (figuur 3.1.), en de "Iowah trumpet" naald, met diverse varianten (Egbert et al., 1960; Jung et al., 1969). Het belangrijkste verschil tussen alle gebruikte naalden betreft de penetratiediepte. Sommige naalden zijn afgesteld op een penetratie van 2 mm onder het fornixepitheel (Bloom et al., 1972;



Figuur 3.1. Kobaknaald.

Andere naalden penetreren tot 7 mm onder het fornix epitheel (Paul et al., 1972; Teramo et al., 1971), terwijl ook naalden in de handel zijn met een penetratiediepte van 10-20 mm (Kobak et al., 1961; Pitkin et al., 1963; Seeds et al., 1962).

Een vergelijkend onderzoek naar verschillen in analgetische effecten en bijwerkingen tussen naalden met verschillende penetratiediepten is niet bekend. In dit verband is alleen het onderzoek van Jägerhorn (1975) van belang. Deze onderzoeker spoot bij 14-19 weken zwangere vrouwen, die een abortus provocatus zouden ondergaan, een mengsel van bupivacaine en een waterig contrastmiddel op diepten van 2, 3, 4, 6 of 8 mm in het paracervicale weefsel. Bij vergelijking van het analgetische effect met de radiologisch vastgestelde

verspreiding van de contraststof bleek dat reeds bij een penetratiediepte van 3 mm onder het fornix epitheel een optimale verspreiding van het gebruikte locaalanestheticum werd gezien. Dit zou uitsluitend kunnen gelden voor de jonge zwangerschap; bij à terme zwangerschappen is een dergelijk vergelijkend onderzoek nimmer verricht. De werkingsduur van een paracervicaal block blijkt relatief kort te zijn (tabel 3.3.).

Tabel 3.3. Literatuurgegevens betreffende de gemiddelde duur van de analgesie na paracervicaal block tijdens de baring in dubbelblinde studies.

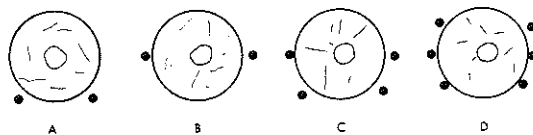
auteur	locaalanestheticum	met adrenaline	gemiddelde duur van de analgesie
Hoekegard (1969)	bupivacaine 50 mg	1 : 400.000	120 minuten
	mepivacaine 200 mg	1 : 400.000	100 minuten
Pitkin et al. (1963)	lidocaine 200 mg	-	50 minuten
	lidocaine 200 mg	1 : 200.000	100 minuten
		1 : 500.000	60 minuten
	mepivacaine 200 mg	-	80 minuten
	mepivacaine 200 mg	1 : 200.000	80 minuten
	mepivacaine 300 mg	-	80 minuten
Seeds et al. (1962)	tetracaine 10 mg	-	60 minuten
	lidocaine 200 mg	-	60 minuten
	mepivacaine 200 mg	-	80 minuten
	tetracaine 20 mg	-	80 minuten
Westholm et al. (1970)	lidocaine 180 mg	-	
	bupivacaine 50 mg	-	120 minuten
	bupivacaine 50 mg	1 : 200.000	80 minuten

Daarom dienen vele onderzoekers wanneer het analgetische effect vermindert of verdwijnt een tweede block toe, soms gevolgd door een derde of zelfs een vierde. Dit vereist een herhaald vaginaal onderzoek, wat gepaard gaat met ongemak voor de barende. Dit bracht een aantal onderzoekers ertoe het locaalanestheticum via een verblijfscatheter in het paracervicale weefsel in te spuiten.

Hiervoor zijn verschillende soorten catheters ontworpen, zoals de catheter van Tafeen e.a. (1966) en de set ontworpen door Alvarado-Duran e.a. (1967), ook bekend als de "Mexicaanse set". Via de catheter kan het locaalanestheticum in één of in herhaalde doses worden toegediend (Alvarado-Duran et al., 1967; Baggish, 1964; Burchell et al., 1964; Hahn, 1969; Tafeen et al., 1966) of ook continu via een pomp (Arabin, 1970; Bremer, 1973).

In de literatuur kon geen onderzoek worden gevonden, waarin de verkregen analgesie en de bijwerkingen van de catheter-en naaldmethode werd vergeleken, bij gebruik van dezelfde hoeveelheid van eenzelfde locaalanestheticum. Het blijkt onmogelijk te zijn om een vergelijking te maken tussen de resultaten, door verschillende onderzoekers verkregen met de catheter methode. Behalve van het geringe aantal publicaties is dit tevens een gevolg van grote verschillen in de aard en de hoeveelheid van het door de verschillende onderzoekers gebruikte locaalanestheticum.

b. Localisatie van de injectieplaats. Voor het aanleggen van een paracervicaal block wordt het locaalanestheticum volgens de literatuur op de volgende plaatsen ingespoten (figuur 3.2.)



Figuur 3.2. Localisatie van de injectieplaats.

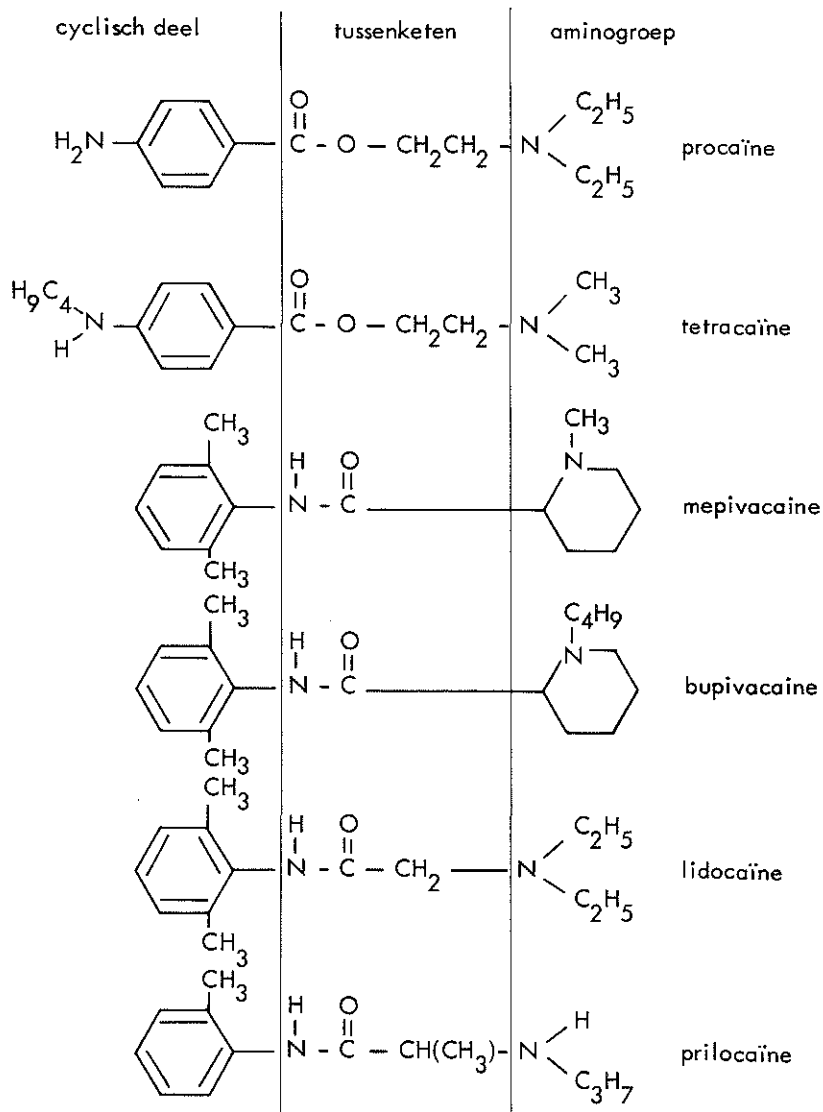
A: 4 en 8 uur ("uterোসacraal block"); B: 3 en 9 uur;
C: 3, 4 en 8, 9 uur; D: 2, 3, 4 en 8, 9, 10 uur.

- Paracervicaal op 4 en 8 uur ("utero-sacraal block"; Chehab, 1968; Nyirjesy et al., 1963; Spanos et al., 1959).
- Paracervicaal op 3 en 9 uur (Hoekegard, 1969; Hollmén et al., 1969a; Pitkin et al., 1963; Seeds et al., 1962 en Westholm et al., 1970).
- Paracervicaal op 3, 4, 8 en 9 uur (Jägerhorn, 1975; Jenssen, 1973; Teramo et al., 1971; Saloheimo, 1968).
- Paracervicaal op 2, 3, 4 en 8, 9, 10 uur (Ranney, 1966).

Op grond van het feit dat de takken van de Aa. uterinae op ongeveer 3 en 9 uur paracervicaal zijn gelocaliseerd (figuur 3.2.) lijkt het logisch om daar niet te prikken. Radiologisch onderzoek na injectie van röntgencontrast laat zien, dat een paracervicaal ingespoten vloeistof zich zeer snel in het parametrane weefsel verspreidt (Kobak et al., 1962). Het lijkt daarom waarschijnlijk dat voor het aanleggen van een paracervicaal block kan worden volstaan met één injectie per fornixzijde. Op grond van deze overwegingen hebben wij bij ons onderzoek het block op 4 en 8 uur toegediend.

3.3. Toegepaste locaalanesthetica.

De volgende algemene gegevens zijn grotendeels ontleend aan Drill (1971) en Goodman en Gilman (1970). De meeste locaalanesthetica zijn secundaire of tertiaire amines. Aan het molecuul onderscheidt men een cyclisch deel, een tussenketen en een aminogroep. De manier waarop het cyclische gedeelte aan de rest van het molecuul is bevestigd bepaalt de wijze en de snelheid, waarmee het molecuul in het lichaam wordt afgebroken. Een esterverbinding, zoals in procaine, wordt snel door in het bloed voorkomende esterases gehydrolyseerd. Een aminoverbinding, zoals bijvoorbeeld in lidocaine, wordt minder snel in de lever door amidasen afgebroken. Figuur 3.3. geeft een overzicht



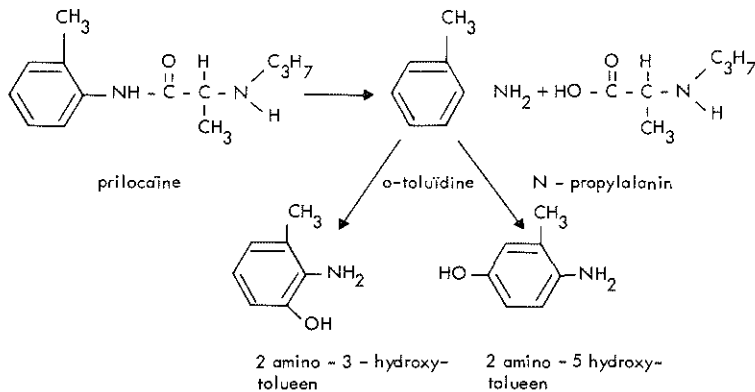
Figuur 3.3. Overzicht van voor het paracervicale block meest gebruikte locaalanesthetica.

van de volgens de literatuur voor het paracervicale block meest gebruikte locaalanesthetica. Vaak wordt aan een locaalanestheticum adrenaline toegevoegd om een lokale vasoconstrictie te veroorzaken waardoor de opname van het locaalanestheticum wordt vertraagd. Dit zou een langer aanhouden van het analgetische effect en minder kans op bijwerkingen bij de zwangere tengevolge hebben.

Aangezien uit onderzoek bij de rhesusaap is gebleken dat, althans bij deze primaat, de utero-placentaire arteriën zeer gevoelig zijn voor alpha-sympaticomimetica (Wallenburg, 1975) zou door adrenaline echter wel een vermindering van de utero-placentaire circulatie kunnen ontstaan, met gevaar voor foetale hypoxie.

Wij hebben voor ons onderzoek de keus laten vallen op prilocaine; daarom zal dit preparaat hier wat meer uitgebreid worden besproken. Prilocaine (N-propylamino-2-methyl-propion-aniline) werd in 1953 door Löfgren en Tegnér (1960) gesynthetiseerd. Het is chemisch verwant aan lidocaine en heeft vergelijkbare locaalanesthetische eigenschappen, maar een 40-50 % lagere toxiciteit voor wat betreft het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem (Åström et al., 1961; Englesson et al., 1965; Wiedling, 1960).

De geringe toxiciteit zou het gevolg kunnen zijn van een snelle verspreiding in de weefsels en/of een snelle afbraak. Uit dierexperimenteel onderzoek bij ratten is gebleken dat prilocaine in de lever en de nieren wordt afgebroken (Geddes, 1965). Eriksson et al. (1965) toonden bij de mens aan, dat prilocaine door de nier wordt uitgescheiden, door middel van glomerulaire filtratie en tubulaire excretie. Door Åkerman et al. (1966a), Åström (1965) en Geddes (1965) is aangetoond dat prilocaine in weefsels snel wordt gehydrolyseerd (figuur 3.4.). Ten gevolge van hydrolyse wordt ortho-toluidine en N-propyl-l-alanine gevormd. O-toluidine wordt door verdere hydrolyse afgebroken tot 2-



Figuur 3.4. Metabolisme van prilocaine, volgens Åkerman et al. (1966b).

amino-5-hydroxytolueen en 2-amino-3-hydroxytolueen; deze metabolieten komen in plasma voor (Åkerman et al., 1966b). O-toluidine, of waarschijnlijk een N-hydroxy derivaat hiervan, interfereert met de werking van ferrihemoglobine reductase in de erythrocyten, waardoor reductie van ferri tot ferro in verminderde mate kan plaatsvinden en ferrihemoglobine (methemoglobine) ontstaat (Betke, 1974; Kiese, 1966; Scott et al., 1964).

Het verschijnsel dat prilocaine via een aromatische amine methemoglobinemie veroorzaakt is door vele auteurs onderzocht (Bridenbaugh et al., 1969; Climie et al., 1967; Crawford, 1965; Hjelm et al., 1965 en Lund (1965). De vorming van methemoglobine is afhankelijk van de dosis (Crawford, 1965; Lund, 1965). Bij eenmalige toediening van meer dan 600 mg prilocaine periduraal aan 74 zwangeren in partu vonden Lund et al. (1965) één patiënte met een gehalte aan met-Hb van 0.9 gr/100 ml. Deze bevindingen komen overeen met die van Bridenbaugh et al. (1969); deze auteurs hebben een dubbelblind onderzoek uitgevoerd met

lidocaine en prilocaine, dat continu periduraal werd toegediend. Zij vermelden zichtbare cyanose -zonder klachten- bij toediening van meer dan 700 mg prilocaine; de daarbij gevonden met-Hb waarden bedroegen ongeveer 1 gr/100 ml. Methemoglobine kan door methyleenblauw weer worden gereduceerd tot ferrohemoglobine. In voorkomende gevallen wordt aangeraden 0.5 ~ 1 mg/kg lichaamsgewicht methyleenblauw intraveneus toe te dienen (Crawford, 1965; Eriksson, 1966).

3.4. Het analgetische effect.

Het analgetische effect van locaalanesthetica is zeer waarschijnlijk het gevolg van een directe werking op de zenuw-axon membraan. Voor het ontstaan van een impuls moet de doorlaatbaarheid van de axon membraan worden verhoogd (Taylor, 1959). Deze toeneming van de membraanpermeabiliteit wordt door de locaalanesthetica tegengegaan via competitie met Ca-ionen (Blaustein en Goldman, 1966); daardoor wordt de voortgeleiding in de axonen geblokkeerd. Op grond van het in hoofdstuk 2 gestelde zijn uitsluitend de analgetische effecten van locaalanesthetica, zoals beschreven in vier dubbelblind opgezette studies over het paracervicale block, opgenomen in tabel 3.3. Uit deze -beperkte- gegevens blijkt dat de gemiddelde duur van het analgetische effect van bupivacaine het langst is en van lidocaine het kortst. Tevens blijkt dat toevoeging van adrenaline aan het te gebruiken locaalanestheticum de gemiddelde duur van het analgetische effect van het paracervicale block niet duidelijk verlengt. De resultaten van de vier dubbelblinde onderzoeken zullen meer uitvoerig worden besproken in hoofdstuk 5 tegen de achtergrond van onze eigen resultaten.

3.5. Bijwerkingen.

De mogelijke bijwerkingen van het tijdens de ontsluitingsperiode toegediende paracervicale block kunnen in twee groepen worden verdeeld: bijwerkingen bij de zwangere en bijwerkingen bij de foetus en de neonatus.

Zoals hierna zal worden verduidelijkt kunnen de bijwerkingen bij de zwangere indirect gevolgen hebben voor de toestand van de foetus.

3.5.1. Bijwerkingen bij de zwangere.

Het betreft een aantal algemene bijwerkingen van de gebruikte locaalanesthetica, effecten op de uterusactiviteit en complicaties veroorzaakt door het paracervicaal inbrengen van de naald of de catheter.

Algemene bijwerkingen. Locaalanesthetica kunnen, voor wat betreft het centrale zenuwstelsel, behalve het gewenste analgetische effect ook minder gewenste werkingen veroorzaken. Stimulatie van het centrale zenuwstelsel kan resulteren in onrust, tremoren, clonische convulsies, depressie van het ademhalingscentrum en dood (Goodman en Gilman, 1970). Wanneer locaalanesthetica ten gevolge van intravasale toediening in de circulatie komen kunnen zij de werking van het hart ongunstig beïnvloeden door het verminderen van de prikkelbaarheid en de impulsgeleiding en het afnemen van de contractiekracht. Elektrocardiografisch uit zich dit in een verbreding van het QRS-complex en verlenging van het PR-interval (Lieberman et al., 1968). Klinisch uit de myocarddepressie zich in een bradycardie met een vermindering van de polsdruk (Adriani, 1960).

Vrij algemeen wordt aangenomen, dat locaalanesthetica (met uitzondering van cocaine) een overwegend vasodilatatoir effect op de arteriolen hebben (Altura et al., 1965; Nishimura et al., 1965); samen met een depressie op het

myocard kan daardoor extreme hypotensie tot shock optreden (Adriani, 1960). Door enkele auteurs werd echter ook vasoconstrictie waargenomen (Hyman, 1970; Jorfeldt et al., 1970 en Sanders, 1969).

Bij volwassenen blijkt een subconvulsieve plasmaconcentratie van mepivacaine (5-6 µg/ml) en bupivacaine (2.1 µg/ml) geen depressief effect op de cardiovasculaire functie te hebben (Jorfeldt et al., 1968). Siebeker et al. (1960) vonden bij de meeste patiënten ademhalingsdepressie bij intraveneuze inspuiting van 150 mg lidocaine tijdens ethernarcose.

Overgevoeligheidsreacties komen zelden voor. Zij kunnen optreden in de vorm van huidreacties of asthma bronchiale, maar ook als een fataal verlopende anafylactische shock (Goodman en Gilman, 1970). Overgevoeligheidsreacties zouden vooral voorkomen bij locaalanesthetica met een esterbinding, zoals procaine. De betrouwbaarheid van een intradermale injectie met een proefdosis van het te gebruiken locaalanestheticum als test op het voorkomen van overgevoeligheidsreacties wordt door vele auteurs in twijfel getrokken (Goodman en Gilman, 1970; Hoppe et al., 1959; de Jong et al., 1970).

Alle in de literatuur beschreven bijwerkingen van locaalanesthetica zijn casuïstisch in mededelingen over het paracervicale block beschreven (Burchell et al., 1964; Davis, 1966; Saloheimo, 1968; Stockhausen, 1967; Westholm et al., 1970). Een van de meest voorkomende is een tijdelijk verlies van sensibele en/of motorische kwaliteiten van één of beide onderste extremiteiten. Deze complicatie is waarschijnlijk het gevolg van verspreiding van het locaalanestheticum naar een deel van de plexus lumbosacralis (o.a. Gillam et al., 1950; Saloheimo, 1968 en Westholm et al., 1970).

In de recente literatuur werden 5 publicaties gevonden, waarin mededeling wordt gedaan van het overlijden van een zwangere in aansluiting aan het toedienen van een para-

cervicaal block. In alle gevallen werd het block toegediend in verband met het uitvoeren van een abortus provocatus.

Een aantal gegevens uit deze publicaties zijn samengevat in tabel 3.4.

Tabel 3.4. Gepubliceerde gevallen van overlijden van een zwangere na toediening van een paracervicaal block in het eerste trimester van de zwangerschap.

auteur	gewicht zwangere (kg)	locaalanestheticum	toegediende hoeveelheid (mg)	complicaties	pathologisch- anatomisch onderzoek
Berger et al. (1974)	59	lidocaine	200-400	convulsies; hart- adem- halingsstil- stand	paracervicaal hematoom
Berger et al. (1974)	41	lidocaine	400	convulsies; hart- adem- halingsstil- stand	geen anatomische oorzaak
Grimes et al. (1976)	61	lidocaine	?	convulsies; hart- adem- halingsstil- stand	paracervicaal hematoom; longoedeem
Grimes et al. (1976)	43	lidocaine	500	convulsies; hart- adem- halingsstil- stand	longoedeem
Grimes et al. (1976)	63	mepivacaine	200	spiertrekkin- gen; hypo- tensie	longoedeem

Bij de eerste 4 patiënten is zeer waarschijnlijk sprake geweest van overdosering van het gebruikte locaalanestheticum (lidocaine). Aanwijzingen voor deze veronderstelling kunnen worden gevonden in het voor overdosering kenmerkende beloop van gegeneraliseerde convulsies, gevolgd door ademen hartstilstand. Tevens werd bij de patiënten 3 en 4 post

mortem een concentratie van lidocaine in het bloed gevonden van, respectievelijk, 9 en 5 µg/ml. Zoals blijkt uit onderzoek van Bromage et al. (1961), Foldes et al. (1960) en Gianelli et al. (1967) is de grens van toxiciteit hier ruim overschreden. Reeds in 1971 werd voor lidocaine door de farmaceutische industrie geadviseerd niet meer dan maximaal 300 mg per patient te gebruiken, ofwel maximaal 4.5 mg/kg lichaamsgewicht. De dood van patiënte 5 zou het gevolg kunnen zijn van overgevoeligheid voor mepivacaine (Drill, 1971), hoewel dit volgens anderen bij mepivacaine niet zou voorkomen (Bonica, 1967); verder kan het abusievelijk intravasaal spuiten van het lokaal-anestheticum als oorzaak worden overwogen.

Effecten op de uterusactiviteit. Deze effecten kunnen uitsluitend op betrouwbare en kwantitatieve wijze worden onderzocht door middel van continue meting en registratie van de intrauteriene druk. Een dergelijk onderzoek, waarbij reeds met de registratie werd begonnen vóórdat het paracervicale block werd aangelegd, is door een beperkt aantal auteurs verricht (Fischer et al., 1971; Freeman et al., 1972; Hickl et al., 1968; LeHew, 1972; Rogers, 1970 en Zourlas et al., 1965). Geen van deze onderzoeken was dubbelblind. Op de resultaten zal in hoofdstuk 5 bij de bespreking van het eigen onderzoek nader worden ingegaan. De snelheid van de ontsluiting van de cervix uteri hangt samen met de uterusactiviteit, hoewel in mindere mate dan in het algemeen wordt aangenomen (Kok, 1977). Uit de literatuur komen zeer tegenstrijdige gegevens over het effect van een paracervicaal block op de ontsluitingssnelheid naar voren (Chehab, 1968; Jenssen, 1973; Nyirjesy et al., 1963; Ranney, 1966; Westholm et al., 1970). Deze gegevens worden in hoofdstuk 5.1. nader besproken.

Complicaties tengevolge van het aanleggen van het paracervicale block. Door het inbrengen van de naald of de catheter ontstaat soms een paracervicaal hematoom (Gillam et al., 1950; Meinrenken, 1969; Saloheimo, 1968). In de literatuur wordt drie keer melding gemaakt van het optreden van parametritis (Dennis, 1964; Dolff et al., 1970 en Pitkin et al., 1963). Dennis (1964) geeft als bijzonderheid aan, dat de baring door middel van een tangverlossing in achterhoofdsligging werd getermineerd; twee keer werd een paracervicaal block aangelegd. De twee overige auteurs vermelden niets over het baringsverloop, zodat niet met zekerheid kan worden vastgesteld of het paracervicale block inderdaad een oorzakelijk moment vormde in het ontstaan van de parametritis.

3.5.2. Bijwerkingen bij de foetus en de neonatus.

De bijwerkingen bij foetus en neonatus tengevolge van een paracervicaal block kunnen weer worden verdeeld in algemene bijwerkingen tengevolge van het bij het kind circulerende locaalanestheticum en complicaties tengevolge van het aanleggen van het block.

Algemene bijwerkingen. In 1961 toonde Bromage aan, dat lidocaine de placenta passeert. In latere jaren is dit voor de meeste andere locaalanesthetica eveneens aangetoond (Epstein et al., 1968; Gordon, 1968; Hollmén et al., 1969a, b; Petrie et al., 1974 en Shnider et al., 1968 a, b). Het mechanisme van de passage door de placenta is niet bekend (Levinson et al., 1973).

Prilocaine dat de placenta passeert kan bij de foetus methemoglobinemie veroorzaken, op dezelfde wijze als bij de zwangere (Poppers et al., 1966). Foetale erythrocyten blijken zelfs gevoeliger te zijn voor het ferrihemoglobine vormende effect van aromatische aminen dan erythrocyten van volwassenen (Stöffler et al., 1966). Aan de zwangere

toegediend methyleenblauw passeert eveneens de placenta en kan het bij de foetus gevormde methemoglobine reduceren tot hemoglobine (Poppers et al., 1966). In de literatuur konden geen publicaties worden gevonden waarin het optreden van methemoglobinemie na een paracervicaal block systematisch is onderzocht bij moeder, foetus of neonatus. De na een aan de zwangere toegediend paracervicaal block in de foetus circulerende locaalanesthetica zouden bij de foetus en post partum bij de neonatus dezelfde werkingen op het centrale zenuwstelsel, op het hart en op de circulatie kunnen uitoefenen die hiervoor zijn beschreven bij de volwassene. Alle ons ter beschikking staande literatuurgegevens hebben betrekking op effecten op het foetale hart.

Effecten op het foetale hart. Een volgens de literatuur bij gebruik van verschillende locaalanesthetica in verschillende frequentie optredende bijwerking bij de foetus is de bradycardie. Meestal wordt opgegeven dat bradycardie in ongeveer 10 % van de gevallen zou optreden, met een spreiding van 2 % tot 70 %. Uit tabel 3.5. blijkt dat slechts 9 van de daar verzamelde 21 auteurs gebruik hebben gemaakt van cardiotokeografie. Een dubbelblind klinisch onderzoek met placebo, waarin de aan-of afwezigheid van veranderingen in de foetale hartfrequentie -na toediening van een paracervicaal block- door middel van cardiotokeografie werd onderzocht, is uitsluitend verricht door Fischer et al. (1971). Verder is er een aantal onderzoeken gepubliceerd waarbij weliswaar gebruik werd gemaakt van cardiotokeografie vóór en na het block, doch zonder controlegroep (zie tabel 3.5.). Op de resultaten van deze onderzoeken wordt bij de bespreking van het eigen onderzoek nader ingegaan (hoofdstuk 5).
Verschillende klinische waarnemingen suggereren dat foetale bradycardie een gevolg zou kunnen zijn van een directe werking van het in de foetus circulerende locaalanestheti-

Tabel 3.5. Literatuuroverzicht van het voorkomen van foetale bradycardie na paracervicaal block.

auteur	definitie bradycardie en opmerkingen	locaal anestheticum	beoordeling foetale hart-actie	relatieve aantal baranden met foetale bradycardie	percentage (%)
<u>dubbelblind onderzoek met controlegroep</u>					
Fischer et al., 1971	geen definitie geen bradycardie	bupivacaine mepivacaine	ctg	-	-
Pitkin et al., 1963	geen definitie; ook 2 patiënten in placebogroep met bradycardie	met adrenaline zonder adrenaline	ausc.	1/86 4/182	1 2
Seeds et al., 1962	hartfrequentie < 100 slagen/min	diverse	ausc.	7/75	9
Westholm et al., 1970	hartfrequentie < 100 slagen/min gedurende 5 minuten; ook 2 patiënten in placebogroep met bradycardie (n = 64)	bupivacaine met adrenaline	ausc.	5/131	4
<u>dubbelblind onderzoek</u>					
Hoekegard, 1969	geen definitie geen bradycardie	bupivacaine mepivacaine met adrenaline	ausc.	-	-
<u>onderzoek met placebo</u>					
Teramo, 1971	hartfrequentie < 118 slagen/min	bupivacaine + adrenaline	ausc.	21/38	55
<u>onderzoek met controlegroep</u>					
Chehab, 1968	geen definitie	mepivacaine	ausc.	19/120	16
Jägerhorn, 1975	geen definitie; een enkel geval van tijdelijke bradycardie	bupivacaine met adrenaline	ausc.	?	
Jenssen et al., 1970	hartfrequentie < 100 slagen/min gedurende drie achtereenvolgende weeën; het kind had een congenitale pulmonalis stenose	bupivacaine met adrenaline	ctg	1/29	3
Nyirjesy et al., 1963	hartfrequentie < 100 slagen/min	lidocaine	ausc.	15/68	22
Ranney, 1966	hartfrequentie < 80-100 slagen/min; bij "een enkele" patient trad in aansluiting aan het block een bradycardie op	lidocaine	ausc.	?/100	
Saloheimo, 1968	hartfrequentie < 100 slagen/min	geen specificatie	ausc.	6/500	1
Shnider et al., 1973	hartfrequentie < 120 slagen/min	lidocaine mepivacaine prilocaine	ausc. ausc. ausc.	32/142 84/338 46/402	22 25 11
Teramo et al., 1967	hartfrequentie < 100 slagen/min	mepivacaine 200 mgr 400 mgr	ausc.	3/15 7/10	20 70
<u>onderzoek zonder placebo of controlegroep</u>					
Bloom et al., 1972	geen definitie, geen bradycardie	prilocaine 160 mgr	ctg	0/51	-
Freeman et al., 1972	hartfrequentie < 110 slagen/min gedurende 2 min. latente periode : 1.2 - 12.2 min duur : 2.0 - 32.3 min laagste hartfrequentie: 60-110 slagen/min	mepivacaine	ctg	24/92	26
Gabert et al., 1973	hartfrequentie < 110 slagen/min gedurende 5 min.	geen specificatie	ctg	119/326	37
Hickl et al., 1968	geen definitie	lidocaine	ctg	4/60	7
LeHew, 1972	hartfrequentie < 100 slagen/min gemiddelde duur : 10 min gemiddelde latente tijd: 3 min	mepivacaine	ctg	6/102	6
Rogers, 1970	hartfrequentie < 120 slagen/min gedurende 30 sec. latente periode : 2-10 min duur : 3 min 25 sec- 18 min laagste hartfrequentie: 58 slagen/min	mepivacaine	ctg	13/48	27
Stockhausen, 1970	hartfrequentie < 120 slagen/min latente periode : 5-10 min duur : + 10 min laagste hartfrequentie: 70-90 slagen/min	bupivacaine ½% adrenaline 1 : 200.000 bupivacaine ¼% bupivacaine ½% + adrenaline 1 : 200.000 mepivacaine 1% prilocaine 1%	ctg	3/38 21/114 12/156 19/62 3/42	8 18 8 31 7

cum op het foetale myocard. Intraveneuze toediening van locaalanesthetica aan de zwangere kan worden gevolgd door foetale bradycardie, zonder dat er sprake is van hypotensie bij de zwangere (Teramo et al., 1971). Verhoging van de concentratie van de bij het paracervicale block gebruikte anesthetica verhoogt de kans op het voorkomen van foetale bradycardie, terwijl bovendien de ernst van de bradycardie toeneemt (Teramo et al., 1967). Bij gebruik van locaalanesthetica die weinig algemene bijwerkingen geven worden ook minder foetale bradycardiën gezien (Shnider et al., 1973). Ook de resultaten van experimenteel onderzoek wijzen op het bestaan van foetale cardiale reacties op locaalanesthetica. Freeman et al. (1972) dienden mepivacaine subcutaan toe aan drie anencephale foetus. Zij vonden dezelfde electrocardiografische veranderingen, die ook bij volwassenen zijn beschreven. Freeman et al. (1972) bestudeerden tevens de electrocardiografische veranderingen bij de normale foetus na toediening van een paracervicaal block aan zwangeren. Wanneer foetale bradycardie optrad werden electrocardiografische veranderingen gevonden, die verschilden van die bij de eerder genoemde anencephale foetus. Zo waren er geen karakteristieke veranderingen van het QRS complex, doch wel een verkorting van het PR interval. Bij foetus bij wie geen bradycardie optrad werden in het geheel geen ECG-veranderingen waargenomen.

Uit in-vitro onderzoek van Andersson et al. (1970 a en b) bleek eveneens dat mepivacaine de atrioventriculaire en de intraventriculaire geleidingstijd verlengt. Dit effect nam toe bij het bestaan van acidose.

Men zou zich echter ook een ander pathogenetisch mechanisme van het ontstaan van foetale bradycardie na toediening van locaalanesthetica aan de zwangere kunnen voorstellen. Uit in-vitro onderzoek van Cibils (1976) en Gibbs et al. (1976) bleek dat Aa. uterinae, afkomstig van bij een voldragen zwangerschap operatief verwijderde uteri, op een geringe concentratie lidocaine en mepivacaine reageerden

met vasoconstrictie. Deze vasoconstrictie was veel minder uitgesproken bij Aa. uterinae, verkregen uit uteri met een jonge zwangerschap. Op deze gronden veronderstelt Cibils (1976) dat de soms bij het paracervicale block optredende foetale bradycardieën zouden kunnen worden veroorzaakt door spasme van de Aa. uterinae, die een verminderde uteroplacentaire doorbloeding met mogelijk foetale hypoxie tot gevolg zou hebben.

In relatie met het cardiotokegram levert ook bepaling van het zuur-base evenwicht waardevolle gegevens over de foetale toestand op (Wladimiroff, 1974). Voor wat betreft het paracervicale block is Fischer et al. (1971) weer de enige die hiervan bij zijn dubbelblinde studie met placebo gebruik heeft gemaakt. Ook in de publicaties van Hollmén et al. (1970) en van Teramo et al. (1969a, b) worden foetale zuur-base waarden vermeld. Tenslotte komt ook het onderzoek van Jägerhorn (1975) en dat van Teramo et al. (1967), waarin een controlegroep werd opgenomen en waarin eveneens het foetale zuur-base evenwicht na toediening van een paracervicaal block aan de zwangere werd onderzocht, voor nadere evaluatie in aanmerking. Ook de resultaten van de hier genoemde onderzoeken worden nader besproken in hoofdstuk 5.

De toestand van de neonatus direct na de geboorte kan kwalitatief worden benaderd via de Apgar-score, opgemaakt na één en vijf minuten (Apgar, 1953).

In de literatuur vonden wij één dubbelblinde studie met gebruikmaking van een placebo (Westholm et al., 1970) en 4 onderzoeken met een controlegroep (Nyirjesy et al., 1963; Ranney, 1966; Saloheimo, 1968 en Shnider et al., 1973), waarin de toestand van de neonatus op deze wijze wordt aangegeven. Deze gegevens zullen worden besproken in hoofdstuk 5.

Door Thiery en Vroman (1972) werden uit de literatuur 137 gevallen verzameld van perinatale sterfte na een paracervicaal block. Bij beoordeling hiervan moeten de vol-

gende overwegingen worden betrokken:

- in dit materiaal komen ziekten en afwijkingen voor, die op zichzelf kunnen leiden tot vruchtdood: congenitale afwijkingen, prematuritas, diabetes mellitus, toxicose, rhesusantagonisme, solutio placentae e.a.
- er worden geen gegevens verstrekt over de foetale conditie vóór en ná toediening van het paracervicale block, verkregen op grond van een continu geregistreerd cardiotokegram en zuurbase bepalingen.

Zuivert men de 137 gevallen van ongecorrigeerde perinatale sterfte aan de hand van factoren die aanleiding kunnen geven tot vruchtdood, dan houdt men 10 gevallen over (Freeman et al., 1956; Gad, 1967; Murphy et al., 1970, 2 gevallen; Picton, 1969; Rosefsky et al., 1968, 2 gevallen; Sandmire et al., 1964; Westholm et al., 1970; Whitehouse, 1968). Ook in deze 10 gevallen is het causale verband tussen het toegediende paracervicale block en de opgetreden perinatale sterfte onduidelijk of twijfelachtig.

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan om de neonatale conditie te correleren aan de in navelstrengbloed gevonden concentratie van het gebruikte locaalanestheticum (Morishima et al., 1966; Scanlon et al., 1971; Shnider et al., 1968b). Morishima et al. (1966) gebruikte voor caudale en lumbale analgesie mepivacaine. Het locaalanestheticum werd per injectie of per catheter toegediend. In de A. en V. umbilicalis werd de mepivacaineconcentratie gemeten. Bij de geboorte waren 12 van de 56 pasgeborenen "gedepimeerd" (Apgarscore <7 na 1 minuut). Van deze 12 hadden 5 pasgeborenen een mepivacaine concentratie in de V. umbilicalis (3.15 - 4.28 µg/ml) en A.umbilicalis (3.35 - 4.70 µg/ml), die hoger lag dan de gemiddelde concentratie in de navelstreng venen en arterien (2.68 respectievelijk 2.47 µg/ml) van niet-gedepimeerde kinderen. Het wordt uit de verstrekte gegevens niet duidelijk of in deze gevallen sprake was van overdosering.

Complicaties ten gevolge van het aanleggen van het paracervicale block. Een hoogst enkele keer wordt in de literatuur melding gemaakt van aanprikken van het kind tijdens het toedienen van een paracervicaal block (Davis et al., 1964; Meinrenken, 1969). Het door Meinrenken (1969) beschreven geval (nekverwonding) eindigde met de dood van het kind. Daarbij moet worden vermeld, dat behalve het gewicht van het kind (tussen 1000 en 2000 gram) verdere gegevens ontbreken.

3.6. Conclusie.

Uit het voorgaande literatuuroverzicht blijkt dat geen van de vermelde onderzoeken voldeed aan alle eisen, die naar onze mening moeten worden gesteld aan een onderzoek naar het analgetische effect en de bijwerkingen van een paracervicaal block tijdens de baring. Er is een grote variatie in de wijze van uitvoering van het paracervicale block, evenals in de gebruikte locaalanesthetica. Dit maakt ook een beoordeling van het analgetische effect uitermate moeilijk. De gemiddelde duur van de analgesie lijkt voor de meeste locaalanesthetica rond de 60-80 minuten te liggen, na een eenmalige toediening.

De belangrijkste bijwerking bij de foetus lijkt het optreden van bradycardie te zijn. Deze bijwerking wordt in vergelijking met andere locaalanesthetica bij prilocaine betrekkelijk weinig frequent vermeld. Dit was voor ons reden om aan dit locaalanestheticum de voorkeur te geven.

Complicaties ten gevolge van het inbrengen van de naald in het paracervicale weefsel komen zeer zelden voor, zowel bij de barende als bij de foetus.

HOOFDSTUK 4.

OPZET EN UITVOERING VAN HET EIGEN ONDERZOEK.

Het hierna te beschrijven onderzoek werd uitgevoerd in de afdeling Obstetrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt in de periode van januari 1975 tot en met januari 1976. Het betreft een prospectief dubbelblind onderzoek naar het analgetische effect en de bijwerkingen van het paracervicale block met prilocaine, respectievelijk placebo, toegediend aan een groep geselecteerde zwangeren in partu. Bij de uitvoering van het onderzoek werd aan de in hoofdstuk 2 besproken algemene eisen, te stellen aan onderzoek van pijnbestrijding tijdens de baring, voldaan. Bij alle betrokken zwangeren was er sprake van duidelijke pijn tijdens de baring. Aan alle zwangeren werd toestemming gevraagd om het onderzoek te mogen uitvoeren, nadat het doel en de uitvoering van het onderzoek op begrijpelijke wijze was uitgelegd.

4.1. Selectie van de zwangeren.

Om bij het onderzoek te worden betrokken moesten de zwangeren aan de volgende voorwaarden voldoen:

- 1 Behoren tot het Kaukasische ras; bovendien mocht er geen taalbarrière bestaan. Beide eisen zijn noodzakelijk voor een optimale beoordeling van analgetische effecten na het paracervicale block.
- 2 Ongestoord verlopen zwangerschap met een zekere duur van de amenorrhoe van 37-43 weken. In het bijzonder mochten geen klinische aanwijzingen zijn gevonden voor het bestaan van placentaire insufficiëntie, zoals verwacht mag worden bij hypertensie, ernstige foetale groeiachterstand of diabetes mellitus. Hierbij moet worden opgemerkt dat niet bij alle zwangeren echoscopische controle van de foetale

- groei plaatsvond; evenmin werd als routine een orale G.T.T. uitgevoerd.
- 3 Geen contraindicatie voor amniotomie, aanbrengen van een foetale schedelelektrode en invoeren van een drukcatheter.
 - 4 Kind in achterhoofdsligging.
 - 5 Gedurende tenminste 12 uur voor de toediening van het paracervicale block geen sedativa of analgetica gebruikt.
 - 6 De vliezen dienden tenminste een half uur voor toediening van het paracervicale block spontaan dan wel kunstmatig te zijn gebroken.
 - 7 Vóór en tijdens de toediening van het paracervicale block diende de zwangere goed in partu te zijn, hetzij spontaan, hetzij ten gevolge van intraveneuze infusie van oxytocine. Goede weeënactiviteit werd aanwezig geacht als per 10 minuten tenminste 3 contracties met een minimale intensiteit van 40 mm Hg op het tokogram werden geregistreerd.
 - 8 Tenminste 3 en hoogstens 8 cm ontsluiting tijdens de toediening van het paracervicale block.
 - 9 Een goede toestand van de foetus vóór het toedienen van het paracervicale block. Dit werd beoordeeld op grond van:
 - a Een pH van de foetus, bepaald uit de foetale hoofdhuid volgens de microbloedmethode van Saling (Saling, 1962) > 7.24 (zie hoofdstuk 4.8.).
 - b Een niet-pathologisch cardiotokogram, visueel beoordeeld over een periode van een half uur voorafgaande aan de toediening van het paracervicale block. Bij aanwezigheid van de volgende cardiotografische kenmerken werd de zwangere van deelneming aan het onderzoek uitgesloten:
 - een beat-to-beat variatie < 6 slagen per minuut;
 - tachycardie: een basis hartfrequentie gedurende 10 minuten > 160 slagen per minuut;

- bradycardie: een basis hartfrequentie gedurende 10 minuten < 120 slagen per minuut;
- late deceleraties.

Voor de definiëring van deze kenmerken wordt verwezen naar hoofdstuk 4.7.2.

De aldus geselecteerde zwangeren werden in vier groepen verdeeld:

- groep A: nulliparae, spontaan in partu
- groep B: primi/multiparae, spontaan in partu
- groep C: nulliparae, ingeleid of gestimuleerd met oxytocine
- groep D: primi/multiparae, ingeleid of gestimuleerd met oxytocine.

Aangezien uitsluitend zwangeren met een ongestoorde zwangerschap in het onderzoek werden opgenomen maakten geen patiënten bij wie de baring op medische indicatie werd ingeleid deel uit van de onderzochte steekproef. Uitsluitend op electieve indicatie ingeleide zwangeren werden bij het onderzoek betrokken. Bij een aantal zwangeren moest de weeënactiviteit tijdens de baring met oxytocine worden gestimuleerd in verband met weeënzwakte.

4.2. Registratie van relevante gegevens van de zwangere.

Op een daarvoor ontworpen formulier werden alle belangrijke gegevens van de zwangere uit de periode vóór, tijdens en ná de bevalling genoteerd. Hierbij kregen de volgende punten bijzondere aandacht.

1. *Zwangerschapsoefeningen.* Steeds werd geïnformeerd of de zwangere een cursus zwangerschapsoefeningen had gevolgd.
2. *Algemene houding van de zwangere ten opzichte van de baring.* In verband met de pijnbeleving tijdens de ontsluitingsperiode leek het van belang te weten hoe de barende stond tegenover de bevalling, of zij er tegenop had gezien of niet. Deze vraag en de vraag over zwangerschaps-

oefeningen werd pas in het kraambed gesteld, om de zwangere niet tijdens de baring te verontrusten, waardoor haar houding ten opzichte van het baringsgebeuren eventueel in ongunstige zin zou kunnen worden beïnvloed.

3. *Mogelijke ongewenste door het paracervicale block veroorzaakte bijwerkingen.* Op twee achtereenvolgende tijdstippen werd door degene die het block toediende gevraagd naar uit de literatuur bekende bijwerkingen.

- Ongeveer 15 minuten na toediening van het paracervicale block werd gevraagd naar: hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, slaperigheid, fijne tremoren, tintelingen of een dood/doof gevoel in één of beide benen. Hierbij werd tevens geïnformeerd of de klacht reeds vóór het aanleggen van het block bestond.

- In het vierde tijdperk van de baring werd gevraagd naar: metaalsmaak, hartkloppingen, droge mond, oorsuizen en of de klacht eventueel ook vóór het block bestond.

De bloeddruk werd als routine gemeten vóór het block, 30 minuten ná het toedienen van het block en in het kraambed. Tevens werd in het kraambed nauwkeurig gelet op verschijnselen van een eventueel parametrium hematoom en/of infectie.

4.3. Psychologische voorbereiding van de barende op het paracervicale block.

De voor het onderzoek in aanmerking komende zwangere werd door degene die het block later aanlegde op de hoogte gebracht van het doel en de inhoud van het onderzoek, met uitzondering van het dubbelblinde karakter ervan. Voor wat betreft het te verwachten analgetische effect werd getracht bij alle zwangeren een zelfde positief verwachtingspatroon te induceren. Dit gebeurde door de barende op gestandaardiseerde wijze voor te lichten over de procedure en te stellen dat zeker vermindering van de baringspijn mocht worden verwacht.

4.4. Het toedienen van het paracervicale block.

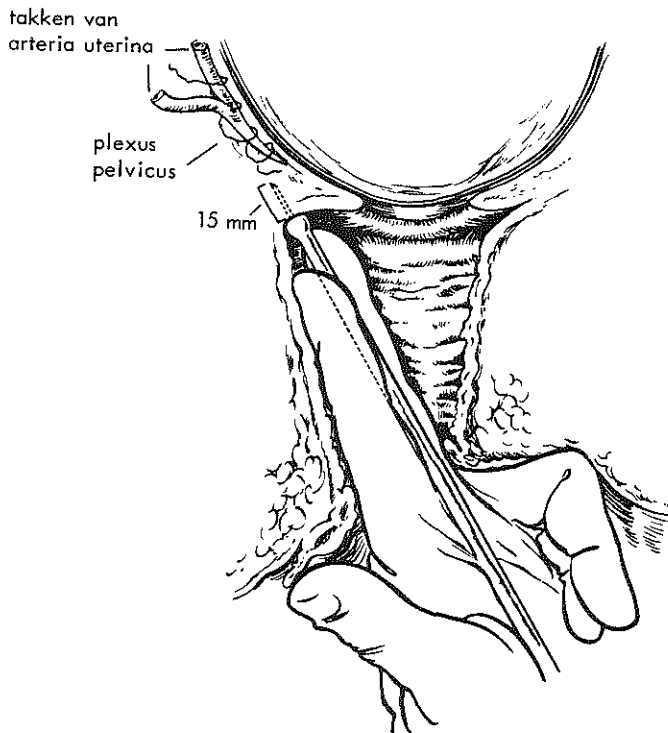
Het paracervicale block werd uitsluitend gegeven door één bepaalde arts en één bepaalde verloskundige, die ook de zwangere uitleg gaven over de aard en het doel van het onderzoek. Zij hadden beiden in een vooronderzoek ruime ervaring opgedaan met de techniek van het plaatsen van het paracervicale block; door beiden werd precies dezelfde techniek gebruikt. Bij de latere beoordeling van de klinische resultaten behoeft dus de factor "onervarenheid", zoals die in de literatuur wordt aangegeven (Saloheimo, 1968; Seley et al., 1966; Van Praagh et al., 1966), niet van belang te worden geacht.

De injectievloeistof. Er werd gebruik gemaakt van 20 ml injectievloeistof. Deze vloeistof was of *prilocaine*^{*}, 200 mg (20 ml van een 1% oplossing), of een *placebo*. Als placebo werd een 1/200 molaire fosfaatbuffer (Sørense buffer) in 0.9 % NaCl oplossing gebruikt. De placebo had dezelfde pH -6.7- als de *prilocaine*oplossing. Bij de opzet van het onderzoek werd uitgegaan van de veronderstelling, dat de groepen A, B, C en D (zie 4.1.) elk uit 40 zwangeren zouden bestaan. Door de apotheek van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt (Hoofd: J.B. Lenstra) werden in het totaal 160 flesjes verstrekt, gevuld met een voor de onderzoeker onbekende oplossing. De flesjes waren voorzien van een etiket, waarop vermeld de groep (A, B, C of D) en een nummer (1 tot en met 40). Per groep was de helft van het aantal flesjes gevuld met de *prilocaine* oplossing, de andere helft met de placebo oplossing. De verdeling van de twee injectieoplossingen werd per groep aselekt toegewezen. De code van letter en cijfer was in bezit van de apotheek en werd pas na beëindiging van het onderzoek gebroken.

* *Citanest*^R, ter beschikking gesteld door Astra Nederland N.V., Rijswijk (Z.H.).

Proefdosis prilocaïne. Voordat een paracervicaal block werd aangelegd kreeg elke zwangere, minimaal een half uur tevoren, 0.1 ml prilocaïne 1 % subcutaan in het rechter bovenbeen als proefdosis toegediend. Wanneer geen overgevoeligheidsreacties als in paragraaf 4 aangegeven optraden, werd een paracervicaal block aangelegd. De waarde van toediening van een proefdosis van een te gebruiken locaalanestheticum wordt -zoals in hoofdstuk 3 is aangegeven- in twijfel getrokken. Wij hebben echter gemeend deze handeling niet achterwege te mogen laten.

Het aanleggen van het paracervicale block. De zwangere werd in steensnedeliggig gelegd. De vulva werd gedesinfecteerd. Op geleide van wijs- en middelvinger werd een Kobak naald (figuur 4.1.) in de vagina ingebracht, tot in het rechter zijgewelf.



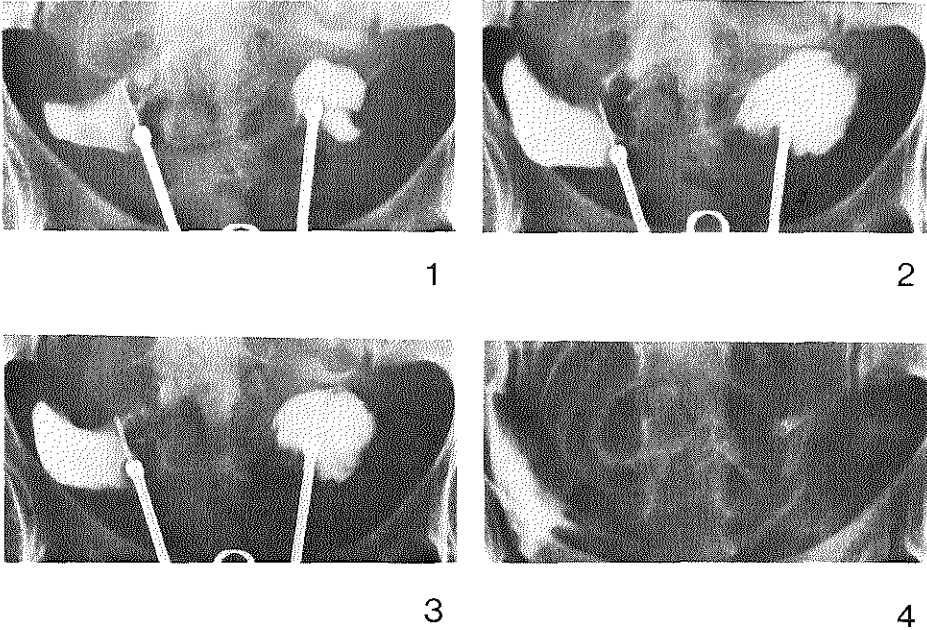
Figuur 4.1. Schematische voorstelling van het toedienen van een paracervicaal block met behulp van een Kobak naald.

Door ons werden uitsluitend naalden gebruikt met een penetratiediepte van 15 mm. De naald werd op 08.00 uur in het paracervicaal gelegen weefsel gestoken. Vervolgens werd gecontroleerd of de naald niet in een bloedvat lag; in het uitzonderlijke geval waarin dit voorkwam, werd de naald teruggetrokken en in de directe omgeving opnieuw in het weefsel gestoken. Hierna volgde inspuiting van de vloeistof onder voortdurende controle of tóch niet intravasaal werd gespoten. De procedure werd hierna, zo mogelijk in dezelfde weepauze, contralateraal herhaald, dus links op 04.00 uur paracervicaal. Het resultaat van deze procedure werd éénmaal gevisualiseerd door bij een zwangere met een intrauteriene vruchtdood bij een amenorrhoe van 32 weken 3 ml Isopaque 260 (viscositeit bij 37 °C: 2.1 cP) beiderzijds paracervicaal in te spuiten. De snelle verspreiding is in figuur 4.2. duidelijk te zien. Na 30 minuten is vrijwel geen contrast meer zichtbaar.

4.5. De pijnbeoordeling.

Voor de waardering van mogelijke pijnverlichting ten gevolge van toediening van een paracervicaal block tijdens de ontsluitingsfase, werd gebruik gemaakt van twee systemen. In het eerste, subjectieve, systeem beoordeelde de barende zelf haar pijn. Het tweede systeem berustte op het beoordelen van het gedrag van de barende.

De subjectieve pijnbeoordeling. Tien minuten vóór toediening van een paracervicaal block, tien minuten erna en vervolgens om de twintig minuten, tot maximaal 1½ uur na het aanleggen van het paracervicale block, werd door de de barende begeleidende verpleegkundige -dus niet degene die het block had aangelegd- steeds dezelfde vraag gesteld, namelijk "Hoe vindt U dat de pijn nu is?". De barende kon als antwoord kiezen uit de volgende mogelijkheden, die werden genoteerd op een 5-punts schaal:



Figuur 4.2. Verspreiding van Isopaque 260, paracervicaal toegediend.

1. direct na toediening,
2. na 1 minuut,
3. na 2 minuten,
4. na 30 minuten.

de pijn is: afwezig; gering; matig; erg, maar wel uit te houden; erg, niet uit te houden.

De eerder aangegeven persoon stelde, nadat het paracervicale block was toegediend, na de vraag "Hoe vindt U dat de pijn nu is?" steeds een tweede vraag: "Hoe vindt U dat de pijn nu is in vergelijking met 20 minuten geleden?". Als antwoord hierop kon de berende kiezen uit de volgende mogelijkheden: minder, hetzelfde, meer. Dit werd genoteerd op een 3-puntsschaal. Dit tweede antwoord geeft dus een mogelijkheid voor een vergelijkende pijnbeoordeling en kan worden gehanteerd als een controle op het antwoord op de eerste vraag.

De beoordeling van het gedrag. Bij deze vorm van pijnbeoordeling, die is gebaseerd op het waarnemen van gedragsuitingen van de barende, was het uitgangspunt dat pijnbeleving kan worden uitgedrukt in motorische onrust. Hoe sterker de pijnbeleving, des te groter de motorische onrust zou kunnen zijn.

In een vooronderzoek werd het voorkomen van uitingen van motorische onrust bij barenden met pijnlijke weeën nader onderzocht. Naar aanleiding van het observeren van barenden en van gesprekken met ervaren verloskundigen werd een lijst opgesteld van bij vrouwen in partu waargenomen uitingen van motorische onrust (Bijlage 1). De frequentie van voorkomen van deze uitingen werd onderzocht in een groep van 62 willekeurig gekozen barenden in een gevorderd stadium van de ontsluitingsperiode. Elke beoordeling werd verricht door een ervaren arts of verloskundige. De frequentie van voorkomen van elk van de gedragsuitingen is vermeld in Bijlage 1. De verdeling van deze frequenties blijkt duidelijke clusters te bevatten. Drie uitingen komen in meer dan 60 % van de gevallen voor, de frequentie van voorkomen van drie andere uitingen ligt tussen 30 en 35 %. Om een beoordeling op verschillende onderdelen van het gedrag en de motoriek mogelijk te maken en toch het aantal beoordelingen enigszins te beperken werd gekozen voor de 2 clusters met de in totaal 6 meest voorkomende uitingen (tabel 4.1.).

Tabel 4.1. De beoordeelde gedragsuitingen.

1	hijgen, zuchten, steunen
2	gespannen gelaatsuitdrukking
3	de ogen worden tijdens een wee gesloten
4	het hoofd wordt onrustig heen en weer bewogen
5	knijpen
6	vuist maken

Bij elke barende werden deze gedragsuitingen bestudeerd en genoteerd door een verpleegkundige, niet degene die de barende begeleidde en de subjectieve beoordeling uitvoerde. Uit de literatuur blijkt dat de door het paracervicale block veroorzaakte analgesie binnen enkele minuten na toediening van het block optreedt, dat de duur van de analgetische periode variabel is (zie hoofdstuk 3) doch meestal langer dan 30 minuten en tenslotte dat het ophouden van de analgesie meestal even plotseling plaatsvindt als het optreden ervan. Men zou dus redelijk nauwkeurig kunnen vaststellen wanneer de analgetische periode is afgelopen. Dit is van betekenis om te bepalen hoe lang men met de pijnbeoordeling na het toegediende paracervicale block moet doorgaan.

De subjectieve beoordeling en de beoordeling van het gedrag vonden tegelijkertijd plaats op de volgende tijdstippen: 10 minuten vóór het block, 10 minuten ná het block en vervolgens om de 20 minuten tot maximaal 90 minuten na toediening van het paracervicale block. De beoordelingen gingen zolang door, totdat uit twee achtereenvolgende subjectieve beoordelingen, ná het paracervicale block, bleek dat er geen vermindering van pijn (meer) was. Na elk block werd dus minimaal tweemaal beoordeeld (30 minuten), tenzij de barende binnen deze tijd volledige ontsluiting bereikte.

Om een semi-kwantitatieve beoordeling van de relatieve veranderingen in de uitingen van motorische onrust na het paracervicale block in vergelijking met de toestand voor het block mogelijk te maken, werd een score-systeem ingevoerd. Tabel 4.2. geeft een overzicht van de mogelijke scores per gedragsuiting, 10 minuten, respectievelijk 30 minuten na toediening van het block. In de score na 30 minuten werd tevens de score na 10 minuten betrokken. Om die reden werd als na het block éénmaal een verandering in het gedragspatroon was opgetreden, na 30 minuten steeds de score +1 respectievelijk -1 gegeven. Werd de

Tabel 4.2.: Het score-systeem voor elk van de 6 beoordeelde gedragsuitingen, 10 en 30 minuten na toediening van een paracervicaal block.

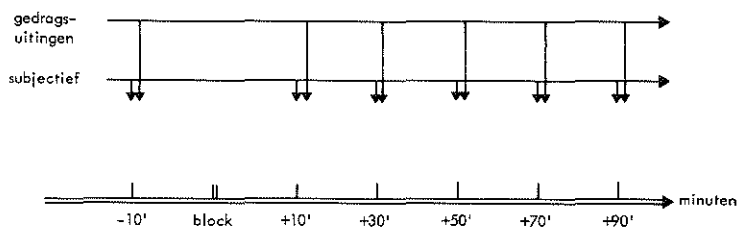
moment dat de beoordeling van het gedrag plaatsvond			score	
30 min voor het block	10 min na het block	30 min na het block	10 min na het block	30 min na het block
+	-	-	+ 1	+ 2
+	+	-	0	+ 1
+	-	+	+ 1	+ 1
+	+	+	0	0
-	+	+	- 1	- 2
-	-	+	0	- 1
-	+	-	- 1	- 1
-	-	-	0	0

+ = gedragsuiting aanwezig (onrust)

- = gedragsuiting afwezig (rust)

verandering tussen beide observaties waargenomen, dan werd na 30 minuten een score +2, respectievelijk -2 gegeven. Bij elke barendende werden de voor elk van de 6 gedragsuitingen na 10 minuten, respectievelijk 30 minuten, verkregen scores opgeteld tot een totaalscore. Na 10 minuten kon elke barendende dus een maximale score van 6 bereiken, na 30 minuten een maximale score van 12.

Het is duidelijk dat bijvoorbeeld voor een barendende, bij wie vóór het block alle 6 beoordeelde gedragsuitingen aanwezig waren en bij wie deze 30 minuten na het block afwezig waren, d.w.z. dat dan volledige motorische rust werd waargenomen, een totaalscore van + 12 werd genoteerd. In figuur 4.3. is de toepassing van de gebruikte beoordelingssystemen schematisch samengevat.



Figuur 4.3. Tijdstippen van de pijnbeoordeling.

4.6. Aanvullende pijnbestrijding.

Wanneer door het paracervicale block geen duidelijke subjectieve pijnverlichting gedurende het eerste half uur werd verkregen of bij het ophouden van de werking van het paracervicale block werd zonodig 75 mgr pethidine i.m. toegediend. Er werden geen andere analgetica gegeven.

4.7. De foetale cardiotokografie.

Vanaf minimaal een half uur vóór het aanleggen van het paracervicale block tot en met de geboorte van het kind vond continue registratie plaats van de weeënactiviteit en de foetale hartactie.

4.7.1. Uitvoering.

De intrauteriene druk werd continu gemeten via een transcervicaal in de amnionholte ingebrachte, met gedestilleerd water gevulde, polyethyleen catheter met open uiteinde, volgens de methode van Vroman en Thierry (1969). De catheter was verbonden met een Bell & Howell druktransducer met een bereik van 0-400 mmHg, en met een reservoir met

gedestilleerd water voor doorspoelen. De hoogte van de transducer werd nauwkeurig ingesteld op het niveau van de buikwand ter hoogte van de fundus uteri.

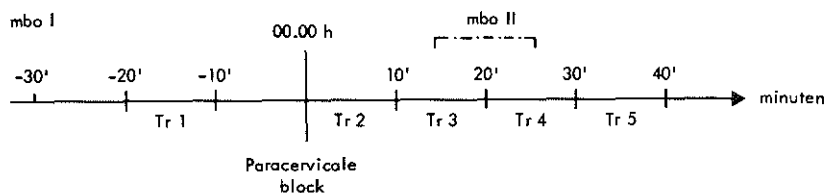
IJking vond bij het begin van elke registratie plaats met behulp van een op het doorspoelsysteem aangesloten kwikmanometer. De nul-ijking werd herhaald bij iedere verandering in houding of ligging van de barende. De foetale hartfrequentie werd afgeleid van het foetale E.C.G. op basis van het tijdsverloop tussen twee opeenvolgende R-toppen (beat-to-beat meting; de Haan, 1971; Hon, 1960). Het foetale E.C.G. werd opgenomen via een op de foetale schedel aangebrachte elektrode (corometrics spiral elektrode B-2462). Door ons werd de door M.F.I.-T.N.O. ontwikkelde tachometer gebruikt (Van Bommel en van der Weide, 1966). Het RR-interval werd beat-to-beat lineair voor het interval weergegeven. De registratieapparatuur bestond uit een meerkanalige schrijver (Hellige, AB 3102-004). Hiervan werden twee kanalen gebruikt, elk kanaal met een schrijfbreedte van $5\frac{1}{2}$ cm. De loopsnelheid van het papier was steeds 3 cm. per minuut. Voor de registratie van de intrauteriene druk werd gebruik gemaakt van twee drukbereiken, 0-60 en 0-120 mmHg. Het geregistreerde bereik van het tachogram bedroeg 800-300 msec (75-200 slagen/min); 1 cm papierbreedte kwam overeen met 100 msec.

Tussen de lengte van het RR-interval en de hartfrequentie bestaat een hyperbool verband (de Haan, 1971). Bij de gebruikte weergave lineair aan het interval zullen daarom veranderingen in de hogere frequenties minder gevoelig worden weergegeven dan veranderingen in de lagere frequenties.

4.7.2. Beoordeling van de gegevens.

De registratie van het foetale cardiogram werd verdeeld in een periode voorafgaande aan het block en een periode volgend op het block. De tijd waarop het paracervicale block werd gegeven is steeds gesteld op 00.00 uur. Met

registratie werd in alle gevallen begonnen tenminste 30 minuten voordat het paracervicale block werd aangelegd. Op het tijdstip -30 minuten werd microbloedonderzoek (m.b.o. I) uitgevoerd (zie 4.8.). Vervolgens werd het cardiotokegram over de periode -20 tot -10 minuten in eerste instantie visueel beoordeeld op afwijkingen (zie 4.1.). Indien het cardiotokegram over dit referentietraject en het microbloedonderzoek niet afwijkend werden bevonden werd het block aangelegd op tijdstip 00.00 uur. Op grond van uit literatuurstudie verkregen gegevens blijkt, dat eventuele veranderingen in de foetale hartfrequentie vrijwel direct in aansluiting aan een paracervicaal block optreden en nooit langer dan 30-45 minuten aanhouden. Daarom werd het foetale cardiotokegram na het tijdstip 00.00 uur verdeeld in 4 trajecten van 10 minuten. Het complete schema is weergegeven in figuur 4.4.



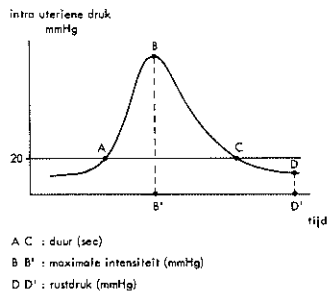
Figuur 4.4. Schema van de indeling in trajecten van het foetale cardiotokegram vóór en nà toediening van het paracervicale block.

Tijdens de periode +20 tot +30 minuten werd nogmaals een microbloedonderzoek uitgevoerd (m.b.o. II).

Beoordeelde variabelen van het foetale cardiotokogram. Van het cardiotokogram werden de volgende kenmerken per traject beoordeeld: de contracties, de basishartfrequentie, deceleraties en de beat-to-beat variatie.

a. de contracties. Een contractie werd gedefinieerd als een periode van intrauteriene drukverhoging, waarbij de intrauteriene druk ≥ 20 mm Hg werd. Het begin en het einde van een contractie wordt dus aangegeven door het snijpunt van de opgaande, respectievelijk neergaande flank van de drukcurve met een lijn, die het 20 mm Hg niveau aangeeft (Wladimiroff, 1974). De frequentie van de contracties werd berekend door steeds de tijd te meten tussen het begin van twee opeenvolgende contracties. De frequentie wordt uitgedrukt in het aantal contracties per 10 minuten. Van elke contractie werden de volgende variabelen beoordeeld (figuur 4.5.):

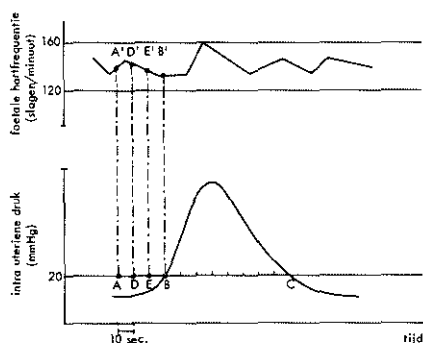
- de frequentie per 10 minuten
- de duur (seconden)
- de maximale intensiteit, dat wil zeggen de maximale druk gerekend vanaf 0 mm Hg (mm Hg)
- de rustdruk, dat wil zeggen de druk tussen twee contracties (mmHg).



Figuur 4.5. De beoordeelde variabelen van een contractie.

De verkregen getallen werden op 0 of 5 afgerond. Deze variabelen zullen als gemiddelde per traject worden weergegeven.

b. de basishartfrequentie. Onder de basishartfrequentie wordt verstaan het gemiddelde van de voortdurende kleine variaties over een zeker tijdsverloop. Meestal wordt hiervoor genomen een periode tussen de contracties (de Haan, 1971). In verband met de door ons gehanteerde definitie van deceleraties (zie onder d.) werden variaties van minder dan 15 slagen per minuut of ook van meer dan 15 slagen per minuut doch korter durend dan 15 seconden gerekend de basishartfrequentie te bepalen. Het gemiddelde niveau van de basishartfrequentie werd berekend over een tijdsverloop van 30 seconden voorafgaande aan elke contractie met behulp van bemonstering van het tachogram volgens een modificatie van de door Wladimiroff (1974) gevolgde methode. Evenals voor de beoordeling van de variabelen van de contractie werd op het cardiotokegram een horizontale lijn getrokken ter hoogte van een druk van 20 mm Hg (figuur 4.6.).



Figuur 4.6. Schematische voorstelling van de bemonstering van het foetale tachogram voor meting van de basishartfrequentie.

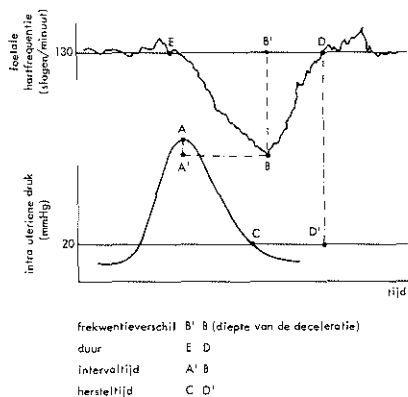
De opgaande en neergaande flank van de drukcurve wordt door deze "20 mm Hg-lijn" op de plaatsen B en C gesneden. Vóór het punt B werd een stuk van 30 seconden afgezet; het punt A geeft het begin van deze periode aan. De periode AB werd vervolgens verdeeld in drie delen van elk 10 seconden; de punten tussen de eerste en de tweede, respectievelijk tussen de tweede en de derde periode van 10 seconden zijn aangeduid als D, respectievelijk E. In de punten A, D, E en B werden loodlijnen opgericht, die het tachogram snijden in de punten A', D', E' en B'. Het tachogram werd vervolgens bemonsterd door de frequentie in elk van de snijpunten met behulp van een lineaal af te lezen. De gevonden waarden werden steeds op 5 afgerond. Op deze wijze werd per traject van 10 minuten een aantal foetale hartfrequenties verkregen, waaruit een gemiddelde basishartfrequentie werd berekend.

c. bradycardiën. Een bradycardie werd gedefinieerd als een basishartfrequentie van minder dan 120 slagen per minuut gedurende 3 minuten of langer (Hammacher, 1968).

d. deceleraties. Een deceleratie werd gedefinieerd als een kortdurende daling van de foetale hartfrequentie in relatie tot een contractie (Hon, 1975). Als eis werd gesteld (Wladimiroff, 1974):

- een daling ten opzichte van de basishartfrequentie \geq 15 slagen per minuut
- duur: > 15 seconden.

De aldus gedefinieerde deceleraties werden ingedeeld op basis van door O'Gureck en medewerkers (1972) voorgestelde criteria (figuur 4.7.). In dit verband wordt verstaan onder *interval tijd* (lag time) het tijdsinterval tussen de top van de uteriene drukcurve en het laagste punt van de deceleratie. Wanneer het laagste punt van de deceleratie valt na het maximum van de contractie is de interval tijd positief; wanneer de twee punten samenvallen is de interval tijd 0. Als het laagste punt van de decelera-



Figuur 4.7. Kenmerken van deceleraties.

tie voorafgaat aan het maximum van de contractie is de interval tijd negatief. Onder *herstel tijd* (recovery time) wordt verstaan het tijdsinterval tussen het einde van de contractie en het moment waarop de foetale hartfrequentie weer gelijk is aan de basishartfrequentie.

Op basis van de interval en de herstel tijd werden twee groepen deceleraties onderscheiden, waarbij gebruik werd gemaakt van de nomenclatuur van Hon et al. (1968).

- late deceleraties: interval tijd > 20 seconden
herstel tijd > 15 seconden
- overige deceleraties: interval tijd \leq 20 seconden
herstel tijd \leq 15 seconden

De overige deceleraties werden op grond van vorm en het al dan niet repetitieve karakter visueel onderscheiden in vroege en variabele deceleraties (Hon et al., 1968).

Zoals in hoofdstuk 5.4.2. zal blijken kwam een enkele maal een deceleratie voor die niet in dit schema past.

e. beat-to-beat variatie. Onder beat-to-beat variatie van het foetale tachogram verstaat men de snelle wisselingen in intervallenlengte binnen vier hartslagen (de Haan, 1971; Hon, 1975). De beat-to-beat variatie werd in het referentietraject voorafgaande aan de toediening van het paracervicale block gemeten met behulp van een lineaal en als volgt ingedeeld:

- normaal 6 - 25 slagen/ minuut
- uitgesproken > 25 slagen/ minuut
- gering < 6 slagen/ minuut.

Een geringe beat-to-beat variatie bleek, ook na meten, in het referentietraject niet voor te komen (zie hoofdstuk 4.1., selectiecriteria).

De beat-to-beat variatie in de overige trajecten werd niet gemeten maar op het oog, in vergelijking met het referentietraject, geschat. Genoteerd werd vervolgens of de beat-to-beat variatie ten opzichte van het referentietraject hetzelfde was gebleven, was vermeerderd, dan wel was verminderd.

4.8. Het foetale zuur-base evenwicht.

De foetale zuur-base status werd bepaald in bloed, afgenomen uit de foetale hoofdhuid, op de volgende tijdstippen:

- vóór het paracervicale block, op het tijdstip -30 minuten (m.b.o. I);
- ná het paracervicale block, tijdens de periode +20 tot +30 minuten (m.b.o. II). Aanvankelijk werd ook binnen 10 minuten na aanleggen van het block een microbloedonderzoek uitgevoerd; omdat dit te belastend voor de barende werd geacht, werd hiervan later afgezien.
- direct post partum, uit de arteria umbilicalis;
- indien nodig werd op grond van afwijkingen in het foetale cardiogram aanvullend microbloedonderzoek verricht.

In alle gevallen werd ook de zuur-base toestand van de moeder onderzocht, in uit de V. cubiti verkregen bloed. Het werd niet verantwoord geacht om in het kader van dit onderzoek arteriepuncties te verrichten.

Uitvoering. Het foetale microbloedonderzoek werd uitgevoerd volgens de methode van Saling (1962). De bepaling van de zuur-base waarden werd onmiddellijk aansluitend aan het afnemen van het bloed uitgevoerd met een Radiometer MK2 Blood Micro System gekoppeld aan een Radiometer MK2 Digital Acid-base Analyser. De pH meter werd geijkt met behulp van een lage en een hoge standaardbuffer (pH bij 37 °C van resp. 6.851 en 7.383). De meetnauwkeurigheid van de pH meter bedraagt circa 0.005 pH eenheden. Uit een eerste bloedmonster werd de actuele pH bepaald. Twee andere bloedmonsters werden geequibreerd met twee CO₂-O₂ mengsels met een bekende lage, resp. hoge pCO₂. Met behulp van de aldus verkregen twee pH waarden werd op het nomogram van Siggaard-Andersen (1962) de pCO₂ en het base-excess (B.E.) afgelezen.

4.9. Bepaling van de prilocaine concentratie in bloed.

Voor bepaling van de prilocaine concentratie werd 10 ml bloed afgenomen:

- van alle pasgeborenen, direct na de geboorte, uit de vena umbilicalis;
- van alle zwangeren, direct post partum, uit de vena cubiti;
- van een aantal zwangeren werd binnen 45 minuten na toediening van het paracervicale block één of meerdere malen bloed afgenomen.

Alle bloedmonsters werden ingevroren bij -20 °C. Nadat de code aan het einde van het onderzoek was verbroken werden de bloedmonsters behorende bij de groep zwangeren die prilocaine hadden gekregen verder bewerkt.

Uitvoering. De bepaling van de prilocaïne concentraties werd uitgevoerd in de Research and Development Laboratories Analytical Chemistry (Astra Läkemedel AB) te Södertälje, Zweden (Hoofd: B. Ortengren). De gevolgde gaschromatografische methode is beschreven door Svinhufvud et al. (1965). Er werd gebruik gemaakt van een Perkin-Elmer gaschromatograaf model F11. De nauwkeurigheid van deze bepalingmethode ligt binnen grenzen van 7 % van de gezochte waarde. De precisie van de bepaling wordt gekenmerkt door een variatie-coëfficiënt van maximaal 4 % binnen één meetsessie. De detectiegrens is 0.02 µg/ml.

4.10. Bepaling van de ferrihemoglobine (methemoglobine) concentratie in bloed.

Van de meeste zwangeren en pasgeborenen werd direct post partum bloed afgenomen uit de V.cubiti respectievelijk de V.umbilicalis voor bepaling van de concentratie van methemoglobine. In een gehepariniseerde Mantoux spuit werd ongeveer 1 ml bloed opgezogen. Hiervan werden vier druppels toegevoegd aan een 0.01 molaire kaliumfosfaat buffer met een pH van 8.0, waardoor een voor de bepaling geschikte hemoglobineconcentratie werd verkregen. Het monster werd bij 4 °C bewaard tot de bepaling van de methemoglobine concentratie, die meestal binnen enkele dagen plaatsvond.

Uitvoering. De bepalingen werden uitgevoerd in het Laboratorium van de afdeling Hematologie (hoofd: Prof.Dr.J.Abels) van de Erasmus Universiteit Rotterdam, volgens de methode van Assendelft (Evelyn et al., 1938). De bepaling berust op het principe dat toevoeging van kaliumcyanide omzetting veroorzaakt van het aanwezige methemoglobine in cyanomethemoglobine. Kaliumferricyanide oxydeert al het aanwezige hemoglobine tot methemoglobine. Op basis hiervan kan de aanwezige hoeveelheid methemoglobine worden bepaald als percentage van het aanwezige hemoglobine.

4.11. Statistische analyse van de resultaten van het onderzoek.

Voor een objectieve toetsing van de gestelde hypothesen werd op de in het onderzoek verkregen gegevens een aantal statistische technieken toegepast. Aangezien niet mocht worden aangenomen dat de variabelen in het te bewerken materiaal met voldoende benadering een normale (Gauss) verdeling volgen, werd gebruik gemaakt van verdelingsvrije toetsen.

De (twee-steekproeven-) toets van Wilcoxon werd toegepast voor het toetsen van de nulhypothese, dat twee onafhankelijke steekproeven met kwantitatieve waarnemingen afkomstig zijn uit populaties met dezelfde verdeling (de Jonge, 1963).

De toets van Fisher voor een 2×2 tabel werd toegepast om de nulhypothese te toetsen, dat twee onafhankelijke steekproeven met dichotome kwalitatieve waarnemingen afkomstig zijn uit populaties met gelijke relatieve frequenties. In een aantal gevallen werd, wanneer de verwachte frequenties onder de nulhypothese groter waren dan 4, de χ (chi)²- benadering met continuïteitscorrectie gebruikt (de Jonge, 1963).

De rangtekentoets werd toegepast voor het toetsen van de nulhypothese, dat de kwantitatieve verschillen tussen gepaarde waarnemingen in een steekproef afkomstig zijn uit een populatie met een symmetrische verdeling rondom een gemiddelde nul (de Jonge, 1963).

Betrof het semi-kwantitatieve verschillen tussen gepaarde waarnemingen (score-verschillen) in een steekproef, dan werd de toets van Pitman toegepast (de Jonge, 1964).

De toets van Spearman werd toegepast om de nulhypothese te toetsen, dat twee kwantitatieve variabelen in de populatie waaruit de steekproef van waarnemingsparen afkomstig is, onderling onafhankelijk verdeeld zijn (de Jonge, 1963).

Alle toetsen werden uitgevoerd bij een tweezijdige onbetrouwbaarheidsdrempel met $\alpha = 0.05$. Een nulhypothese wordt derhalve geacht in strijd te zijn met de gegevens indien de tweezijdige overschrijdingskans $P < 0.05$ uitvalt. In zo'n geval is steeds gesteld dat het verschil, respectievelijk de correlatie, (statistisch) significant is.

Bij de presentatie van de resultaten in de tekst, de tabellen en de grafieken, zijn voorts de volgende symbolen gebruikt:

\bar{x} = rekenkundig gemiddelde

n = aantal elementen in de steekproef

SD = standaarddeviatie.

HOOFDSTUK 5.

RESULTATEN EN BESPREKING VAN HET EIGEN ONDERZOEK.

Bij het onderzoek waren in totaal 90 zwangeren in partu betrokken, geselecteerd volgens de in hoofdstuk 4.1. besproken criteria. In tabel 5.1. is de numerieke verdeling over de vier groepen (zie hoofdstuk 4.1.) weergegeven.

Tabel 5.1. Samenstelling van de onderzochte groepen.

groep	behandeling		totaal
	prilocaine	placebo	
A nulliparae spontaan in partu	17	15	32
B primi/multiparae spontaan in partu	9	10	19
C nulliparae ingeleid of gestimuleerd	15	15	30
D primi/multiparae ingeleid of gestimuleerd	5	4	9
Totaal	46	44	90

In de bijlagen (B tot en met E) zijn een aantal relevante gegevens betreffende de deelnemende zwangeren vermeld. Slechts één zwangere voldeed niet geheel aan de door ons gestelde selectiecriteria; bij patiënte B3 bleek na toediening van het paracervicale block, dat de foetus niet in achterhoofds- maar in kruinligging lag. Het kind werd spontaan, vaginaal geboren.

De leeftijdsverdeling. De leeftijdsverdeling van de zwangeren in de groepen A, B, C en D is weergegeven in tabel 5.2. Zoals te verwachten bestaan er geen duidelijke verschillen binnen de groepen met betrekking tot de leeftijdsopbouw.

Tabel 5.2. Leeftijdsverdeling in de verschillende groepen zwangeren.

groep	n	leeftijd in jaren	
		mediaan	range
A prilocaine	17	24	17-28
placebo	15	25	18-31
B prilocaine	9	24	21-28
placebo	10	24	21-35
C prilocaine	15	23	18-32
placebo	15	23	19-34
D prilocaine	5	27	22-33
placebo	4	23	21-28

De operateurs. Het paracervicale block werd uitsluitend toegediend door één arts of één bepaalde verloskundige. In tabel 5.3. wordt de verdeling aangegeven van het aantal geplaatste blocks per operateur over de vier groepen. Er is binnen de groepen geen significant verschil tussen de behandelingen, met betrekking tot het relatieve aantal malen dat het block werd toegediend door de arts en de verloskundige (Fisher-toets).

Tabel 5.3. Frequentie van het toedienen van prilocaine of placebo door arts of verloskundige.

groep	totaal	arts	verloskundige
A prilocaine	17	12	5
placebo	15	9	6
B prilocaine	9	5	4
placebo	10	7	3
C prilocaine	15	7	8
placebo	15	7	8
D prilocaine	5	3	2
placebo	4	4	0

5.1. Algemene gegevens betreffende de baringen.

De indaling. Bij 85 barenden was het foetale caput tijdens de toediening van het paracervicale block ingedaald tot tussen het 2e en 3e vlak van Hodge. In slechts vier gevallen (B5, B9, B18 en D2) was de indaling niet verder gevorderd dan tussen het 1e en 2e vlak van Hodge, terwijl in één geval (A10) het foetale caput het 3e vlak van Hodge was gepasseerd. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de indaling in alle groepen vergelijkbaar was.

De ontsluiting. De digitaal geschatte mate van ontsluiting van de baarmoedermond ten tijde van toediening van het paracervicale block is weergegeven in tabel 5.4.

Tabel 5.4. De mate van ontsluiting op het moment van toediening van een paracervicaal block en de verdeling van de zwangeren naar de behandeling (prilocaine of placebo).

	n	mate van ontsluiting		
		3-4 cm	5-6 cm	7-8 cm
prilocaine	46	5	18	23
placebo	44	4	19	21

Er zijn geen significante verschillen tussen de relatieve aantallen barenden die prilocaine, respectievelijk placebo, kregen toegediend, met betrekking tot de mate van ontsluiting op het moment van toediening van het block (χ^2 toets). Tabel 5.5. geeft een overzicht van de tijd, verlopen tussen het moment van toediening van een paracervicaal block en het bereiken van volledige ontsluiting. Voor elk van de drie groepen, waarin de ontsluiting ten tijde van het toedienen van het block is ingedeeld, werd nagegaan of verschil kon worden aangetoond tussen de tijden waarin

volkomen ontsluiting werd bereikt bij barenden met een prilocaine, respectievelijk een placebo-block (Wilcoxon toets). Hoewel in de groepen met 5-6 cm ontsluiting de barenden die prilocaine hadden gekregen er gemiddeld iets langer over deden om tot volkomen ontsluiting te komen, was het verschil met de barenden die een placebo hadden gekregen niet significant.

Tabel 5.5. Duur van de ontsluitingsperiode in minuten (mediaan en range) na het moment van toediening van een paracervicaal block tot het bereiken van volledige ontsluiting.

groep	mate van ontsluiting ten tijde van toediening van een paracervicaal block									
	3-4 cm			5-6 cm			7-8 cm			
	n	mediaan (min)	range	n	mediaan (min)	range	n	mediaan (min)	range	
A	prilocaine	3	217	123-345	8	195	81-455	6	54	27-140
	placebo	-	-	-	6	93	60-168	9	95	16-176
B	prilocaine	1	91	-	3	112	8-576	5	63	9- 85
	placebo	2	159	76-242	5	85	60-202	3	39	38- 48
C	prilocaine	1	245	-	4	124	85-245	10	70	64-204
	placebo	-	-	-	6	119	55-204	9	77	25-235
D	prilocaine	-	-	-	3	83	21-118	2	109	59-159
	placebo	2	129	95-163	2	73	53- 93	-	-	-

Uit ons materiaal blijkt dus geen duidelijke invloed van prilocaine in vergelijking met de placebo op de duur van de ontsluitingsperiode na het moment van toediening van een paracervicaal block tot het bereiken van volledige ontsluiting. In de literatuur kon geen onderzoek naar het effect van prilocaine op de duur van de ontsluiting worden gevonden. Wel zijn er -tegenstrijdige- gegevens over het

verloop van de ontsluitingsperiode na een paracervicaal block met andere locaalanesthetica.

Westholm et al. (1970) vonden in een dubbelblind onderzoek bij gebruik van 50 mg bupivacaine met adrenaline 1 : 200.000 geen verschil in ontsluitingsduur na toediening van een paracervicaal block aan nulli-, primi- of multiparae, in vergelijking met de placebo-groep. De ontsluiting van de cervix op het moment van toediening van het paracervicale block wordt echter niet vermeld.

Chehab (1968), Jenssen (1973) en Ranney (1966) vonden een verkorting van de ontsluitingsperiode na toediening van een paracervicaal block. Chehab (1968) gebruikte 200 mg mepivacaine en vermeldt de ontsluiting van de cervix ten tijde van toediening van het paracervicale block. De gevonden verkorting van de ontsluitingsperiode was bij nulliparae groter dan bij primi- en multiparae. Jenssen (1973) gebruikte 50 mg bupivacaine met adrenaline 1 : 400.000. Bij de door hem vastgestelde verkorting van de ontsluitingsperiode na toediening van een paracervicaal block wordt geen onderscheid gemaakt tussen nulliparae en primi- en multiparae. Het onderzoek naar de duur van de ontsluitingsperiode van Ranney (1966) werd uitgevoerd met 180 mg lidocaine bij uitsluitend nulliparae.

Een verlenging van de ontsluitingsperiode na toediening van een paracervicaal block werd door Nyirjesy et al. (1963) vastgesteld, zowel bij nulli- als bij primi- en multiparae. Deze onderzoekers gebruikten, evenals Jenssen (1973) 50 mg bupivacaine, echter met adrenaline 1 : 200.000; de ontsluiting van de cervix op het moment van het aanleggen van het paracervicale block wordt niet vermeld.

Uit bovengenoemde onderzoeken kunnen, wegens de meestal niet adequate opzet en de onvolledigheid van de verstrekte gegevens, geen betrouwbare conclusies worden getrokken.

De uitdrijving. Uitgaande van een arbitraire "ideale" spontane uitdrijvingsperiode van 1 uur voor nulliparae en

30 minuten voor primi- en multiparae is de frequentieverdeling in de verschillende groepen weergegeven in tabel 5.6. Tussen de relatieve frequenties bij gebruik van prilocaine en placebo kunnen binnen de groepen geen significante verschillen worden aangetoond (Fishertoets).

Tabel 5.6. De uitdrijving in de onderzochte groepen.

groep	totaal n	≤ 60 min. spont.	> 60 min. spont.	vacuumextractie	
				geen vordering	bradycardie
A prilocaine	17	5	7	5	0
placebo	15	7	4	1	3
C prilocaine	15	9	4	1	1
placebo	15	10	3	0	2
		≤ 30 min. spont.	> 30 min. spont.		
B prilocaine	9	5	2	2*	0
placebo	10	9	1	0	0
D prilocaine	5	5	0	0	0
placebo	4	4	0	0	0

* in één geval mislukte de vacuumextractie en moest uiteindelijk een sectio caesarea worden gedaan.

In de literatuur werden geen gegevens gevonden over de duur van de uitdrijvingsperiode bij zwangeren die een paracervicaal block kregen toegediend.

Bij een aantal zwangeren werd de uitdrijving kunstmatig beëindigd wegens niet vorderen van de uitdrijving of ernstige foetale bradycardie. Dit gebeurde bij in totaal 9 zwangeren die prilocaine hadden gekregen en bij 6, die met placebo waren behandeld. Dit verschil is niet significant (Fishertoets). Het niet vorderen van de uitdrijving was meestal een gevolg van een onvoldoende perstechniek.

Veelal werd hierbij de in onze kliniek gebruikelijke tijdslimiet van 1 uur persen voor nulliparae en 30 minuten voor primi- en multiparae overschreden. Alle bradycardieën, die aanleiding waren tot het verrichten van een vacuumextractie, traden op in de uitdrijvingsfase, dus niet in aansluiting aan het toedienen van het paracervicale block. In geen van de gevallen lijkt de indicatie tot het kunstmatig beëindigen van de baring in verband te kunnen worden gebracht met het paracervicale block.

Westholm et al. (1970) geven aan, dat bij 13 van de 131 barenden die een paracervicaal block kregen de baring door vacuumextractie moest worden beëindigd. In twee gevallen wordt de reden vermeld, namelijk langdurige foetale bradycardieën bij zwangeren, die 50 mg bupivacaine met adrenaline 1 : 200.000 paracervicaal kregen toegediend. Niet aangegeven is of deze bradycardieën in de ontsluitingsfase, in aansluiting aan het paracervicale block, of in de uitdrijvingsfase ontstonden.

Chehab (1968) vermeldt een aantal kunstverlossingen bij patiënten die een paracervicaal block kregen, zonder aan te geven hoe het voorkomen van kunstverlossingen in de controlegroep was. Bovendien werd er geen patiëntenselectie voor deelneming aan het onderzoek uitgevoerd. Ranney (1966) geeft wel een opgave van de voorgekomen kunstverlossingen in de paracervicale block groep en de controlegroep, maar onderlinge vergelijking is niet mogelijk omdat geen patiëntenselectie plaatsvond. Saloheimo (1968) leidt uit zijn onderzoek af, dat bij 4% van de 520 patiënten die een paracervicaal block kregen de baring met behulp van vacuumextractie moest worden beëindigd tengevolge van tijdens de uitdrijving optredende weeënzwakte, tegenover slechts bij 1.4% in de controlegroep van 725 zwangeren. Het sectio caesarea percentage was in de paracervicale block groep veel lager dan in de controlegroep, 0.9% respectievelijk 7.2%. In deze publicatie wordt echter niet aangegeven of

een patiëntenselectie plaatsvond; ook is de verdeling in nulli- en primi- of multiparae niet duidelijk, evenmin als welk locaalanestheticum werd gebruikt (mepivacaine of bupivacaine). Teramo et al. (1967) vermelden 2 vacuumextracties zonder opgave van de indicatie bij 15 zwangeren, die 200 mg mepivacaine paracervicaal kregen toegediend. Eén keer werd een tangverlossing verricht bij een zwangere, die 400 mg mepivacaine paracervicaal kreeg toegediend, waarna zich een foetale bradycardie ontwikkelde. In dit patiëntenmateriaal wordt niet het voorkomen van kunstverlossingen in de controlegroep vermeld; ook werd geen patiëntenselectie toegepast.

5.1.1. Conclusie.

De patiëntenverdeling over de twee behandelingen -prilocaine en placebo- is binnen de groepen geheel vergelijkbaar, voor wat betreft de leeftijd van de zwangeren, de indaling van het foetale hoofd en de operateur, die het paracervicale block toediende. Er konden geen significante verschillen in effect worden aangetoond tussen prilocaïne en placebo op de duur van de ontsluitingsperiode, gerekend vanaf het moment van toediening van een paracervicaal block tot het ogenblik van het bereiken van volledige ontsluiting. Ook de duur van de uitdrijving na prilocaïne, respectievelijk placebo, is vergelijkbaar. Het aantal kunstverlossingen (vacuumextracties) is bij behandeling met prilocaïne iets hoger dan na toediening van placebo, doch het verschil is niet significant.

5.2. Het analgetische effect.

Alvorens het analgetische effect van het paracervicale block te bespreken, zal eerst worden nagegaan in hoeverre de deelnemende zwangeren zwangerschapsoefeningen hadden gevolgd en in hoeverre werd aangegeven dat er angst bestond voor de bevalling.

Zwangerschapsoefeningen. Ongeveer de helft van de nulliparae (groep A en C) en vrijwel alle multiparae (groep B en D) hadden geen zwangerschapsoefeningen gedaan (tabel 5.7.). Binnen de groepen zijn er geen significante verschillen tussen het relatieve aantal vrouwen behandeld met prilocaïne, respectievelijk placebo, dat zwangerschapsoefeningen had gedaan (Fisher toets). Dit is van belang omdat o.a. Bergström-Walan (1963) en de Leeuwe et al. (1966) aannemelijk hebben gemaakt, dat vrouwen die zwangerschapsoefeningen hebben gedaan over het algemeen bij de bevalling rustiger zijn en minder pijn aangeven dan vrouwen, die geen zwangerschapsoefeningen hebben gedaan.

Tabel 5.7. Zwangerschapsoefeningen en angst voor de bevalling in de onderzochte groepen.

groep	n	zwangerschapsoefeningen		angst voor de baring		
		ja	nee	ja	nee	neutraal
A prilocaïne	17	9	8	7	6	4
placebo	15	8	7	4	8	3
B prilocaïne	9	1	8	2	6	1
placebo	10	-	10	2	6	2
C prilocaïne	15	6	9	3	6	6
placebo	15	7	8	3	8	4
D prilocaïne	5	-	5	1	4	-
placebo	4	1	3	1	2	1

Angst voor de bevalling. Zoals besproken in hoofdstuk 4.2. werd in het kraambed aan elke vrouw gevraagd of zij bang was geweest voor de bevalling. Er blijkt binnen de groepen geen significant verschil te bestaan tussen het relatieve aantal zwangeren dat aangaf bang geweest te zijn voor de bevalling en werd behandeld met prilocaïne, respectievelijk placebo (tabel 5.7.) (Fisher toets).

Uit het bovenstaande kan worden geconcludeerd, dat eventuele verschillen tussen het analgetische effect van een paracervicaal block met prilocaine en een block met placebo, niet behoeven te worden toegeschreven aan verschillen in voorbereiding en attitude van de betreffende groepen barenden ten opzichte van de baring.

5.2.1. Resultaten van de subjectieve pijnbeoordelingen.

Eerst zullen de resultaten worden besproken, zoals die naar voren komen uit de 5-puntsschaal van de subjectieve pijnbeoordeling (zie hoofdstuk 4.5.). Wanneer de bariende na het block één punt minder op de schaal noteerde dan tevoren -dus bijvoorbeeld van "pijn matig" naar "pijn gering"- werd dit beschouwd als "1 punt vermindering" van de pijn. In de tabellen 5.8 en 5.9 is de verdeling weergegeven van de barenden met één punt of meer, respectievelijk twee punten of meer subjectieve pijnvermindering na een paracervicaal block met prilocaine of placebo.

Tabel 5.8. Subjectieve pijnbeoordeling. Verlichting van de baringspijn met 1 punt of meer ten opzichte van de baringspijn, 10 minuten voor toediening van een paracervicaal block, beoordeeld op 10, 30, 50, 70 en 90 minuten na toediening van het block.

groep	n	10 min (n)*	30 min (n)	50 min (n)	70 min (n)	90 min (n)
A prilocaine	17	16 (17)	14 (17)	10 (14)	4 (13)	2 (11)
placebo	15	4 (15)	2 (14)	1 (11)	1 (8)	0 (4)
B prilocaine	9	4 (9)	3 (6)	3 (6)	2 (5)	1 (3)
placebo	10	0 (10)	1 (10)	1 (8)	0 (5)	0 (2)
C prilocaine	15	11 (15)	11 (15)	10 (15)	2 (13)	0 (7)
placebo	15	5 (14)	3 (13)	3 (12)	2 (10)	1 (7)
D prilocaine	5	4 (5)	2 (4)	0 (4)	0 (3)	0 (1)
placebo	4	0 (4)	0 (4)	0 (3)	0 (2)	0 (1)

* in deze en in de volgende perioden viel een aantal zwangeren uit, doordat zij inmiddels waren bevallen.

De pijnverlichting was bij bijna alle zwangeren, ongeacht de behandeling, bij de eerste beoordeling na het paracervicale block (10 minuten) maximaal. Een uitzondering vormden 2 zwangeren met placebo en één zwangere met prilocaine, bij wie pas meer dan 10 minuten na toediening van het block het maximale analgetische effect werd bereikt.

Tabel 5.9. Subjectieve pijnbeoordeling. Verlichting van de baringspijn met 2 punten of meer ten opzichte van de baringspijn, 10 minuten voor toediening van een paracervicaal block, beoordeeld op 10, 30, 50, 70 en 90 minuten na toediening van het block.

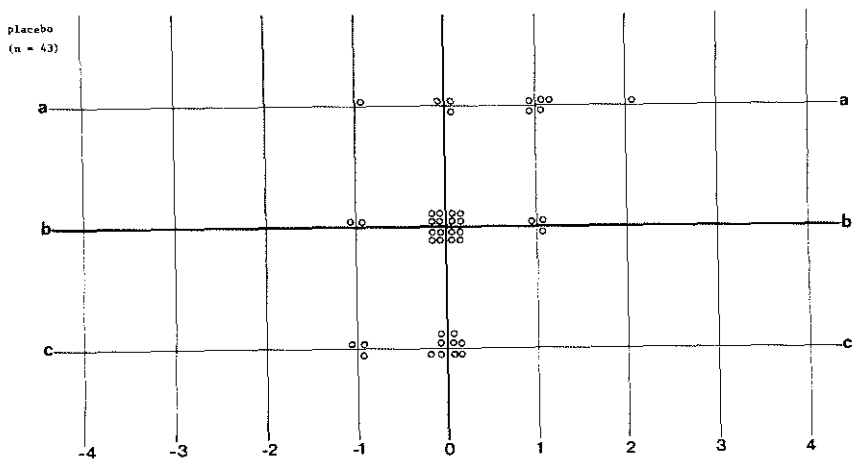
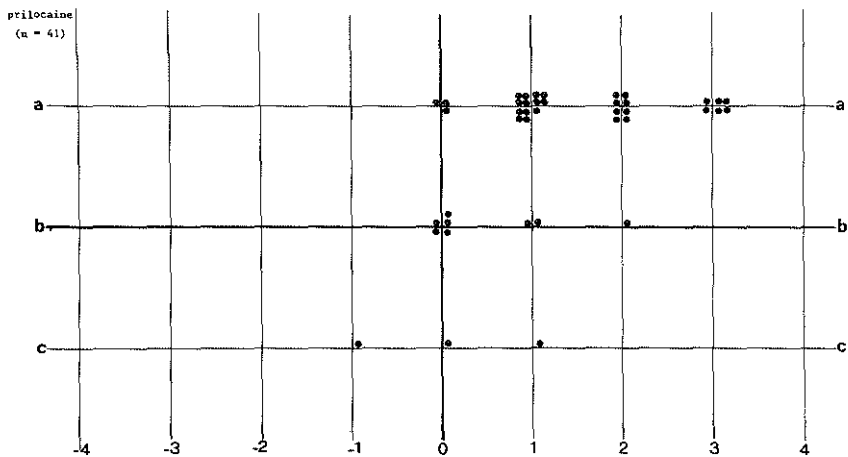
groep	n	10 min (n)*	30 min (n)	50 min (n)	70 min (n)	90 min (n)
A prilocaine	17	7 (17)	7 ⁺ (17)	4 (14)	2 (13)	1 (11)
placebo	15	0 (15)	1 (14)	0 (11)	0 (8)	0 (4)
B prilocaine	9	2 (9)	2 (6)	2 (6)	2 (5)	1 (3)
placebo	10	0 (10)	0 (10)	0 (8)	0 (5)	0 (2)
C prilocaine	15	8 (15)	4 (15)	3 ⁺ (15)	0 (13)	0 (7)
placebo	15	0 (14)	0 (13)	0 (12)	0 (10)	0 (7)
D prilocaine	5	1 (5)	0 (4)	0 (4)	0 (3)	0 (1)
placebo	4	0 (4)	0 (4)	0 (3)	0 (2)	0 (1)

⁺ Bij de zwangeren A6 en C13 verminderde de baringspijn aanvankelijk (na 10 minuten, respectievelijk 10 en 30 minuten) met 1 punt, bij de eerst volgende beoordeling met 2 punten ten opzichte van de uitgangssituatie voor toediening van een paracervicaal block.

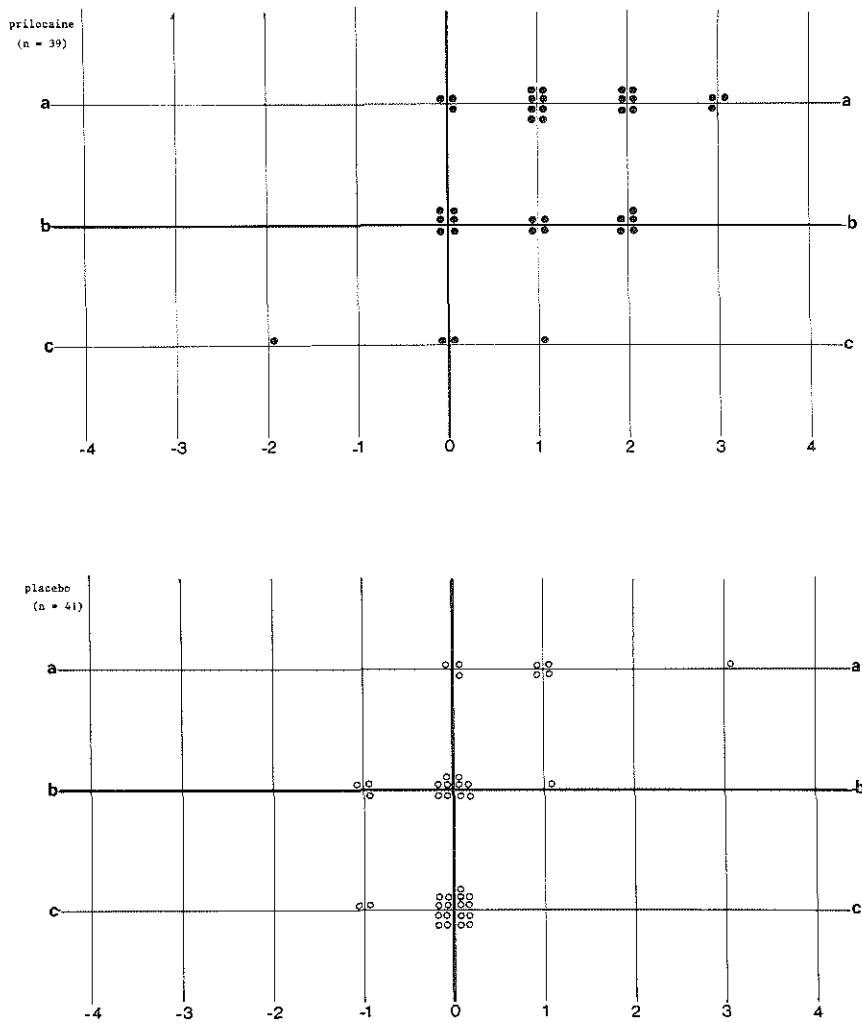
* zie tabel 5.8.

Tien minuten na toediening van het block is bij alle nulliparae (groepen A en C) het relatieve aantal barenden met subjectieve pijnvermindering met 1 punt of meer, respectievelijk 2 punten of meer, na prilocaine significant

groter dan na placebo (Fisher toets). Dit significante verschil blijft voor wat betreft pijnvermindering met 1 punt of meer bestaan tot en met 50 minuten na het block. Letten wij op pijnvermindering met 2 punten of meer, dan blijkt het relatieve aantal barenden dat dit na 30 minuten nog aangeeft in groep A na prilocaine significant groter te zijn dan na placebo. In groep C is voor wat dit betreft na 30 minuten geen significant verschil meer aantoonbaar (Fisher toets). Na 50 minuten kan in de groepen A en C voor wat betreft het relatieve aantal barenden met 2 of meer punten pijnvermindering na prilocaine, respectievelijk na placebo, geen verschil worden aangetoond (Fisher toets). Binnen elke groep multiparae (B en D) zijn de verschillen niet significant, waarbij de kleine aantallen zeker een rol spelen (Fisher toets). Door de Fisher toetsen van de 4 groepen te combineren kan de nulhypothese worden getoetst dat voor elk van de 4 populaties $P_1 = P_2$, met de alternatieve hypothese dat de verschillen $P_1 - P_2$ voor de 4 populaties overwegend hetzelfde teken bezitten. Het blijkt dat de nulhypothese tot en met 50 minuten na het block kan worden verworpen; het relatieve aantal barenden dat verlichting van pijn aangeeft -zowel met 1 punt of meer als met 2 punten of meer- na prilocaine is significant groter dan na placebo ($P \leq 0.001$, in alle gevallen). Het leek interessant om de correlatie tussen de twee subjectieve beoordelingssystemen na te gaan. Bij elke barendende werden de antwoorden op de eerste vraag, uitgedrukt in een 5-puntsschaal, vergeleken met de antwoorden op de tweede vraag, uitgedrukt in een 3-puntsschaal. De correlatie 10 minuten, respectievelijk 30 minuten, na het paracervicale block is, voor de totale prilocaine- en de totale placebo-groep, grafisch weergegeven in de figuren 5.1 en 5.2. Om het verschil te kunnen toetsen werd de 5-puntsschaal omgezet in een 3-puntsschaal op de volgende wijze. Wanneer in de 5-puntsschaal vermindering van pijn werd aangegeven



Figuur 5.1. Correlatie van de twee subjectieve beoordelingssystemen,
10 minuten na een block.
Op de horizontale as het 5-punts score systeem.
Op de verticale as het 3-punts score systeem
(a = verminderd; b = gelijk; c = vermeerderd).



Figuur 5.2. Correlatie van de twee subjectieve beoordelingssystemen, 30 minuten na het block.
 Op de horizontale as het 5-punts score systeem.
 Op de verticale as het 3-punts score systeem
 (a = verminderd; b = gelijk; c = vermeerderd).

werd dit gescored als +1; toeneming van de pijn werd gescored als -1; geen verandering van de pijn kreeg score 0. De scores van de 3-puntsschaal bleven onveranderd, dat wil zeggen: vermindering van de pijn in vergelijking met 20 minuten geleden kreeg score +1; toeneming -1 en een onveranderde situatie van de pijn kreeg score 0. Het verschil tussen de tweetallen scores van beide subjectieve beoordelingssystemen werd, zowel na behandeling met prilocaine als na toediening van placebo, getoetst door middel van de toets van Pitman met een continuïteitscorrectie van 1, de afstand tussen de scores. Dit leverde bij prilocaine en bij placebo geen significante verschillen op tussen de gebruikte subjectieve beoordelingssystemen op het tijdstip 10 minuten, doch wel op het tijdstip 30 minuten na het block ($P < 0.01$). Dertig minuten na het block blijken de barenden de eerste vraag, niet gerelateerd aan de pijn van 20 minuten geleden, minder negatief te beantwoorden in de zin van pijnvermindering dan de tweede vraag, die de pijn relateert aan 20 minuten geleden.

Het relatieve aantal tegenstrijdige antwoorden na placebo (18/43 na 10 minuten en 24/41 na 30 minuten) is steeds groter dan na prilocaine (9/41 na 10 minuten en 15/39 na 30 minuten), doch het verschil is bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 0.05 niet significant (χ^2 toets).

Tenslotte werd de effectiviteit van prilocaine en placebo vergeleken bij die barenden, bij wie het resultaat van de beoordeling in beide subjectieve systemen overeenstemde. Ook hieruit blijkt, dat de effectiviteit van prilocaine tot en met 30 minuten na het block significant groter is dan die van de placebo (χ^2 toets).

5.2.2. Resultaten van de gedragsbeoordeling.

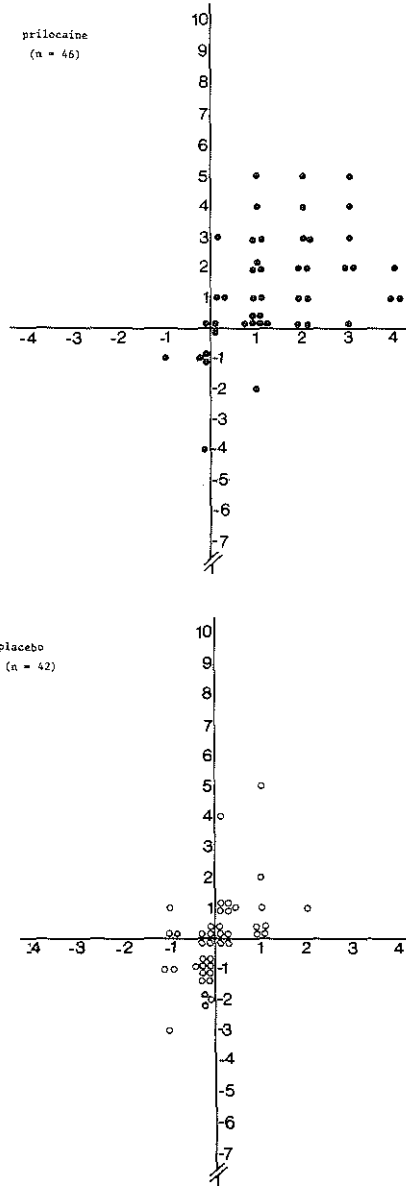
De resultaten van het paracervicale block afgemeten aan het in hoofdstuk 4.5. besproken systeem van beoordeling van gedragsuitingen van de berende, zullen uitsluitend

worden besproken in samenhang met de resultaten van het subjectieve beoordelingssysteem. Het uitgangspunt van pijnbestrijding tijdens de baring is immers niet dat de barende rustiger moet worden, doch dat zij minder pijn moet voelen.

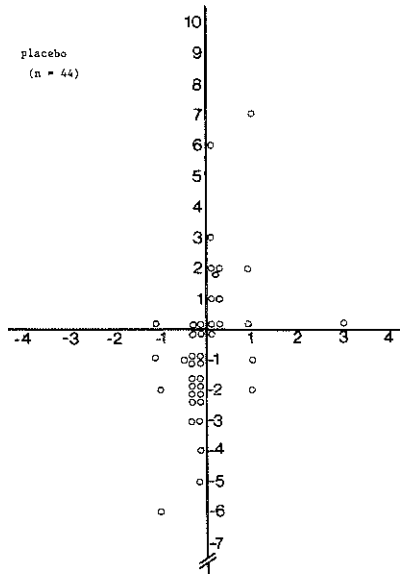
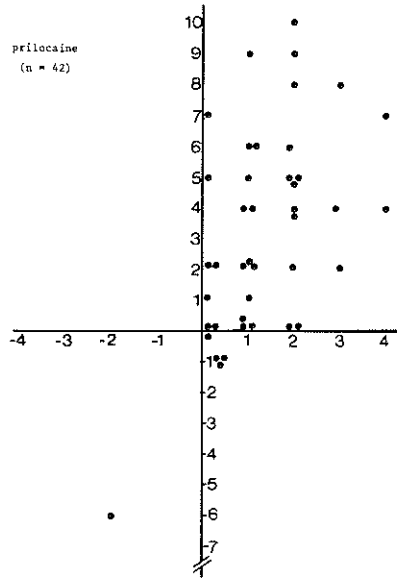
In de figuren 5.3. en 5.4. is de totaalscore van elke barende weergegeven, gecorreleerd aan de subjectieve pijnvermindering uitgedrukt in de 5-puntsschaal. Om de twee systemen te kunnen vergelijken werd gedichotomiseerd in "rustiger geworden" (totaalscore ≥ 1), respectievelijk "gelijk gebleven of onrustiger geworden" (totaalscore < 1) en in "minder pijn" (subjectieve score ≥ 1), respectievelijk "gelijk gebleven of meer pijn" (subjectieve score < 1). De op deze wijze verkregen verdeling van het relatieve aantal barenden, 10 en 30 minuten na een block, is weergegeven in tabel 5.10.

Tabel 5.10. Overzicht van de relatieve aantallen barenden met wel of geen vermindering van pijn, respectievelijk wel of geen rustiger gedrag, na prilocaine en placebo.

		subjectieve pijnbeoordeling				
		10 minuten		30 minuten		
		minder pijn	gelijk gebleven of meer pijn	minder pijn	gelijk gebleven of meer pijn	
gedrags- beoordeling	rustiger	prilocaine	25/46	3/46	25/42	5/42
		placebo	4/42	7/42	2/41	7/41
	gelijk gebleven	prilocaine	10/46	8/46	5/42	7/42
	of onrustiger	placebo	4/42	27/42	4/41	28/41



Figuur 5.3. Correlatie van het subjectieve beoordelingssysteem (5-punts score) met het systeem van gedragsbeoordeling, 10 minuten na een block. Op de horizontale as de scores van het subjectieve systeem. Op de verticale as de totaalscores van het systeem van gedragsbeoordeling.



Figuur 5.4. Correlatie van het subjectieve beoordelingssysteem (5-punts score) met het systeem van gedragsbeoordeling, 30 minuten na een block. Op de horizontale as de scores van het subjectieve systeem. Op de verticale as de totaalscores van het systeem van gedragsbeoordeling.

Bij toetsing in een 2 x 4 tabel blijken de verdelingen na behandeling met prilocaïne significant te verschillen van die na placebo (χ^2 toets, $P < 0.001$). Dit geldt zowel na 10, als na 30 minuten. Het verschil in verdeling kan vooral worden toegeschreven aan het relatieve aantal barenden dat rustiger wordt en minder pijn heeft; dit is na prilocaïne duidelijk groter dan na placebo. Het relatieve aantal barenden met in de twee beoordelings-systemen een tegengesteld resultaat - dus rustiger en toch pijn hetzelfde of meer, respectievelijk gedrag gelijk of onrustiger en toch minder pijn- is na prilocaïne 13/46 na 10 en 10/42 na 30 minuten. Na placebo is dit aantal 11/42 en 11/41 na, respectievelijk, 10 en 30 minuten. Tussen deze relatieve aantallen na prilocaïne en placebo kan geen verschil worden aangetoond (χ^2 toets).

Bespreking. Na een paracervicaal block met prilocaïne geven de meeste barenden een vermindering van de baringspijn aan. Na placebo wordt dit slechts in een gering aantal gevallen aangegeven. De vermindering van de pijn na prilocaïne duurt zelden langer dan 50 minuten en is doorgaans matig, dat wil zeggen subjectief 1 of 2 punten. Na 30 minuten wordt in de 5-puntsschaal zowel na prilocaïne als na placebo meer pijnvermindering gescored dan in de 3-puntsschaal, waarop de pijn wordt gerelateerd aan de toestand van 20 minuten geleden. Mogelijk wordt dit verschil veroorzaakt door het dan reeds weer verergeren van de pijn, waarvoor het systeem van de relatieve pijnbeoordeling gevoeliger zou kunnen zijn.

Na 50 minuten bleek er geen verschil in subjectieve pijnvermindering meer te kunnen worden aangetoond tussen met prilocaïne, respectievelijk placebo, behandelde barenden. Dit wordt nader geïllustreerd door het al dan niet nodig zijn van aanvullende sedering met pethidine. Bij 64 van de 90 barenden werd geen aanvullende sedatie in de periode

na toediening van het paracervicale block noodzakelijk geacht. Hiervan hadden 31 vrouwen een block met prilocaine gehad en 33 een block met placebo. Binnen 1 uur na toediening van het paracervicale block kregen 2 zwangeren uit de prilocainegroep en 7 zwangeren uit de placebogroep aanvullende sedatie; daarna kregen 13 zwangeren uit de prilocainegroep en 4 zwangeren uit de placebogroep nog aanvullende sedatie. In totaal waren van de 26 zwangeren, die aanvullende sedatie nodig hadden, er 15 behandeld met prilocaine en 11 met placebo. Het verschil is niet significant (χ^2 toets).

Om reeds genoemde redenen werden de resultaten in het systeem van de gedragsbeoordeling uitsluitend beschouwd in relatie met het subjectieve beoordelingssysteem. Over het algemeen blijken de resultaten, zowel na prilocaine als na placebo, redelijk overeen te komen. Een relatief groot aantal barenden wordt wanneer zij minder pijn aangeven rustiger, wanneer de pijn niet verandert of toeneemt worden zij niet rustiger. Het tegenstrijdig zijn van de beide beoordelingen blijkt niet samen te hangen met het feit of prilocaine dan wel placebo is gegeven.

In de literatuur kon voor prilocaine geen dubbelblind onderzoek met placebo van de analgetische effecten worden gevonden. Dergelijke studies zijn wel bekend van bupivacaine, lidocaine, mepivacaine en tetracaine (zie tabel 4.2.). De analgetische effecten van prilocaine zijn in een onderzoek zonder placebo bestudeerd door Bloom et al. (1972) en Boden (1968). De effectiviteit van het block in deze onderzoeken lijkt groter te zijn dan blijkt uit ons onderzoek. Aangezien genoemde onderzoeken niet waren gestandaardiseerd moet aan de betrouwbaarheid van de resultaten worden getwijfeld. De gemiddelde duur van het analgetische effect in ons onderzoek komt redelijk overeen met de bevindingen van Bloom et al. (1972) en Boden (1968).

5.2.3. Conclusie.

De twee groepen zwangeren die bij het paracervicale block óf prilocaine óf een placebo kregen toonden geen significante verschillen ten aanzien van het al dan niet hebben gevolgd van zwangerschapsoefeningen en het al dan niet aanwezig zijn van angst voor de baring.

Een paracervicaal block geeft bij significant meer barenden verlichting van baringspijn dan placebo. Het effect houdt echter in het algemeen niet langer dan 50 minuten aan. Tussen de resultaten verkregen met de twee subjectieve beoordelingssystemen is 10 minuten na het block geen significant verschil aantoonbaar, 30 minuten na het block wel. Dertig minuten na het block komt uit de vraag, die de pijn relateert aan de toestand van 20 minuten geleden, significant minder pijnvermindering naar voren dan uit de vraag naar de actuele pijnbeleving. De vermindering van pijn na een paracervicaal block met prilocaine gaat in veel gevallen gepaard met rustiger worden van de barende.

5.3. Bijwerkingen bij de barende.

5.3.1. Algemene bijwerkingen.

In tabel 5.11. is een overzicht gegeven van bijwerkingen, die in de literatuur worden beschreven, na toediening van een paracervicaal block. Tussen de frequentie van voorkomen van elk van deze onderzochte bijwerkingen na prilocaine en na placebo werden geen verschillen opgemerkt. Alle klachten die werden geuit na een block met prilocaine kwamen ook voor na een block met placebo. Zoals in hoofdstuk 3 is beschreven, zouden tintelingen en een doof gevoel in de benen de meest voorkomende algemene bijwerkingen zijn (Burchell et al., 1964; Davis, 1966; Van Praagh et al., 1966; Saloheimo, 1968; Westholm et al., 1970). Het relatieve aantal barenden met deze klachten na prilocaine verschilt echter niet van dat na placebo.

Tabel 5.11. Het aantal barenden met bijwerkingen waar-
naar in het onderzoek werd gevraagd.

bijwerkingen	prilocaine (n = 46)		placebo (n = 44)	
	voor block	na block	voor block	na block
hoofdpijn	0	0	0	0
misselijk	2	3	3	4
duizelig	0	1	1	3
slaperig	6	13	4	5
droge mond	12	15	20	20
metaalsmaak	0	0	0	0
hartkloppingen	0	0	0	0
oorsuizen	0	0	0	0
fijne tremoren	2	6	0	4
tintelingen in benen	2	6	3	3
doof gevoel in benen	0	2	0	1

In het onderzoek kwamen geen dalingen van de bloeddruk voor na toediening van een paracervicaal block. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met literatuurgegevens van Gomez (1964), Gordon (1968), Seley et al. (1966) en Van Praagh et al. (1966) en in strijd met bevindingen van Burchell et al. (1964), Saloheimo (1968) en Shnider et al. (1970). Door ons werden ook geen overgevoeligheidsreacties waargenomen.

De concentratie methemoglobine na een block met prilocaine (mediaan 1.7%, range 0.2-5.3) was volgens de toets van Wilcoxon niet significant verschillend van die na placebo (mediaan 1.3%, range 0.7-4.9). Eveneens kon, zowel na prilocaine als na placebo, met de toets van Spearman geen significante correlatie worden aangetoond tussen de methemoglobine concentratie en de tijd, verlopen tussen toediening van het block en het moment van de geboorte van het kind.

5.3.2. Effecten op de uterusactiviteit.

Zoals besproken in hoofdstuk 4.7.2. werden de cardiotokeogrammen beoordeeld over een periode van maximaal 40 minuten (4 trajecten) na het block. In totaal 9 barenden, 5 behandeld met prilocaine en 4 behandeld met placebo, bevielen binnen deze periode, zodat van hen niet de volledige 4 trajecten ter beschikking stonden. Van de overblijvende 81 barenden konden 4 trajecten na het block worden beoordeeld. In tabel 5.12. zijn de kenmerken van de uteruscontracties over het referentietraject -van 20 tot 10 minuten vóór het paracervicale block- samengevat.

Tabel 5.12. De kenmerken van de uteruscontracties in het referentietraject 20 tot 10 minuten vóór het paracervicale block, in alle groepen.

groep	aantal			rustdruk (mmHg)		duur (sec)		maximale intensiteit (mmHg)	
	n	\bar{X}	S.D.	\bar{X}	S.D.	\bar{X}	S.D.	\bar{X}	S.D.
A prilocaine	17	4.2	0.88	9.5	3.8	45.2	13.8	40.7	8.2
	15	4.5	1.25	10.3	3.5	43.7	12.9	44.6	11.8
B prilocaine	9	4.2	0.8	12.6	3.5	46.4	12.7	40.8	7.9
	10	5.1	1.2	10.7	3.0	39.3	6.1	43.5	8.8
C prilocaine	15	4.8	0.9	12.0	4.0	47.6	6.5	51.0	7.1
	15	4.8	1.2	12.0	3.4	46.0	9.4	45.6	5.8
D prilocaine	5	4.4	1.5	9.5	3.7	38.9	20.4	36.9	11.8
	4	4.2	0.5	8.1	2.4	38.3	9.0	49.4	11.3

Er moet worden getwijfeld aan het normaal (Gauss) zijn van de verdelingen terwijl ook de standaarddeviaties in een aantal groepen vrij ver uiteen liggen. Daarom werd de nulhypothese van het niet bestaan van verschil tussen de behandeling ten aanzien van de verdelingen van elk kenmerk binnen de groepen getoetst met de Wilcoxon toets. Behalve

voor wat betreft de maximale intensiteit in groep C liggen de overschrijdingskansen ruim boven 0.05, zodat geen significante verschillen tussen de kenmerken van de contracties in de prilocaine- en de placebogroepen konden worden aangetoond. In groep C ligt de maximale intensiteit in de prilocainegroep significant hoger dan in de placebogroep ($P < 0.05$).

De frequentie. Voor elke groep werd onderzocht of er na toediening van prilocaine, respectievelijk placebo, verschillen konden worden aangetoond tussen de frequenties van de uteruscontracties in elk van de 4 trajecten na het paracervicale block ten opzichte van het referentietraject vóór het block. Daartoe werd de verdeling van de verschillen tussen de frequenties in het referentietraject en die in elk van de trajecten na het block getoetst met de Wilcoxon toets. Uit tabel 5.13. blijkt, dat uitsluitend in groep B significante verschillen optreden; in 2 van de 4 trajecten treedt in de prilocaine-groep een -geringe-toeneming van de frequentie op, die significant verschilt van het gelijkblijven of de -geringe- daling die wordt gezien in de placebogroep. Het valt te betwijfelen of hieraan betekenis moet worden toegekend.

De rustdruk. Op dezelfde wijze als voor de frequentie werden de verschillen tussen de rustdruk in de trajecten na het block in vergelijking met die in het referentietraject onderzocht. Uit tabel 5.14. blijkt dat er na het block vrijwel geen verandering van de rustdruk wordt waargenomen. Tussen behandeling met prilocaine en met placebo kunnen voor wat dit betreft geen significant veranderingen worden aangetoond.

Tabel 5.13. De verschillen tussen de frequenties van de contracties in de trajecten nà het block en die in het referentietraject, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	Tr2 vs Tr1			Tr3 vs Tr1			Tr4 vs Tr1			Tr5 vs Tr1		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine placebo	17 15	0.0 0.0	>0.10	17 14	0.0 0.0	>0.10	16 14	0.0 0.0	>0.10	16 14	0.0 -0.5	>0.10
B prilocaine placebo	9 10	1.0 0.0	>0.05	6 10	0.5 0.0	<0.02	6 10	0.5 0.0	0.10	6 9	0.0 -1.0	<0.05
C prilocaine placebo	15 15	0.0 0.0	>0.10	15 15	0.0 0.0	>0.10	15 13	0.0 0.0	>0.10	15 13	0.0 0.0	>0.10
D prilocaine placebo	5 4	0.0 0.0	>0.10	5 4	-1.0 0.0	>0.10	4 4	-0.5 -0.5	>0.10	4 4	-1.0 0.0	>0.10

Tabel 5.14. De verschillen tussen de rustdrukken van de contracties in de trajecten nà het block en die in het referentietraject, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	Tr2 vs Tr1			Tr3 vs Tr1			Tr4 vs Tr1			Tr5 vs Tr1		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine placebo	17 15	0.0 0.0	>0.10	17 14	0.0 0.0	>0.10	16 14	0.0 0.0	>0.10	16 14	0.0 0.0	>0.10
B prilocaine placebo	9 10	0.0 0.0	>0.10	6 10	0.0 0.0	0.02	6 10	0.0 0.0	>0.10	6 9	-0.5 0.0	>0.10
C prilocaine placebo	15 15	0.0 0.0	>0.10	15 15	0.0 0.0	>0.10	15 13	1.0 0.0	>0.10	15 13	0.0 0.0	>0.10
D prilocaine placebo	5 4	0.0 0.0	>0.10	5 4	0.0 0.0	>0.10	4 4	0.0 0.0	>0.10	4 4	1.5 0.0	>0.10

De maximale intensiteit. Uit tabel 5.15. kan worden afgelezen dat uitsluitend in groep A in de eerste 2 trajecten na het block een toeneming van de maximale intensiteit na prilocaïne optreedt, die significant verschilt van die na placebo. Na een block met placebo neemt de maximale intensiteit slechts in geringe mate toe of zelfs iets af.

Tabel 5.15. De verschillen tussen de maximale intensiteit van de contracties in de trajecten na het block en die in het referentietraject, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	Tr2 vs Tr1			Tr3 vs Tr1			Tr4 vs Tr1			Tr5 vs Tr1		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaïne	17	4.0	<0.05	17	4.0	<0.02	16	0.50	>0.10	16	1.5	>0.10
placebo	15	1.0		14	-1.0		14	0.0		14	0.0	
B prilocaïne	9	2.0	>0.10	6	2.5	>0.10	6	1.0	>0.10	6	2.5	>0.10
placebo	10	3.5		10	6.0		10	3.0		9	3.0	
C prilocaïne	15	2.0	>0.10	15	4.0	>0.10	15	0.0	>0.10	15	0.0	>0.10
placebo	15	1.0		15	1.0		13	3.0		13	1.0	
D prilocaïne	5	2.0	>0.10	5	6.0	>0.10	4	6.5	>0.10	4	4.0	>0.10
placebo	4	5.0		4	4.5		4	5.0		4	4.5	

De duur. Uit tabel 5.16. blijkt dat de duur van de contracties in de trajecten na het block, in vergelijking met die in het referentietraject 1 in de meeste groepen is toegenomen; de mediaan van het verschil is in de meeste gevallen positief. Tussen de prilocaïne- en de placebo-behandeling kunnen geen significante verschillen worden aangetoond.

Tabel 5.16. De verschillen tussen de duur van de contracties in de trajecten nã het block en die in het referentie-traject, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	Tr2 vs Tr1			Tr3 vs Tr1			Tr4 vs Tr1			Tr5 vs Tr1		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine	17	8.0	>0.10	17	6.0	0.10	16	4.0	>0.10	16	-1.5	>0.10
placebo	15	2.0		14	1.0		14	5.0		14	-1.0	
B prilocaine	9	3.0	>0.10	6	1.5	>0.10	6	-0.5	>0.10	6	-1.5	>0.10
placebo	10	3.0		10	2.5		10	3.0		9	5.0	
C prilocaine	15	5.0	>0.10	15	3.0	>0.10	15	0.0	>0.10	15	0.0	0.10
placebo	15	2.0		15	1.0		13	1.0		13	6.0	
D prilocaine	5	-1.0	>0.10	5	6.0	>0.10	4	14.0	0.10	4	9.0	>0.10
placebo	4	2.5		4	4.0		4	3.5		4	8.0	

Bespreking. Er is weinig onderzoek gepubliceerd over het effect van een paracervicaal block op de continu geregistreeerde variabelen van de weeënactiviteit. Jenssen (1973) vond na een paracervicaal block met 50 mg bupivacaine, waaraan toegevoegd adrenaline 1 : 400.000, een significante vermindering van het aantal weeën, een significant hogere rustdruk en een significant hogere maximale intensiteit. Deze veranderingen traden niet op in een controlegroep. De uterusactiviteit, uitgedrukt in Montevideo eenheden*, veranderde niet significant in vergelijking met die in de controlegroep. Ook Fischer et al. (1971) vonden in een dubbelblinde studie direct na toediening van een paracer-

* Montevideo eenheid = maximale intensiteit x frequentie per 10 minuten.

vicaal block met bupivacaine na een kortdurende toeneming een vermindering van het aantal weeën, in vergelijking met de placebogroep. Het aantal Montevideo eenheden veranderde niet significant, waaruit moet worden afgeleid dat de maximale intensiteit aanvankelijk verminderde en later vermeerde. Verder vonden zij een tijdelijke verhoging van de rusttonus van de uterus. Zourlas et al. (1965) bestudeerden het effect op de weeënactiviteit van paracervicale blocks met lidocaine, respectievelijk mepivacaine, in een dosering van 120, respectievelijk 150 mg. In een aantal gevallen dienden zij als controle fysiologisch zout paracervicaal toe. Bij de helft van het aantal zwangeren dat een locaalanestheticum paracervicaal kreeg toegediend zagen deze auteurs een vermindering van de uterusactiviteit van gemiddeld 50 Montevideo eenheden optreden, die 5-10 minuten na het toedienen van het block begon en 30-40 minuten aanhield. Deze vermindering was een gevolg van een daling van de frequentie van de contracties en/of van een vermindering van de maximale intensiteit. De rustdruk veranderde niet.

In geen enkel onderzoek wordt onderscheid gemaakt tussen nulli-, primi- en multiparae. Mede gezien de veelal onvolkomen standaardisatie van bovengenoemde onderzoeken kunnen onze resultaten niet worden vergeleken met die in de literatuur. Doorgaans zagen wij geen veranderingen optreden in de frequentie en de maximale intensiteit van de contracties na het prilocaineblock, die verschilden van die na placebo. Als deze veranderingen wel optraden bestonden zij uit een toeneming van de frequentie en de maximale intensiteit, zowel na prilocaine als na placebo. Op de duur van de contracties en op de rustdruk konden wij geen invloed van het prilocaineblock aantonen.

5.3.3. Effecten op het zuur-base evenwicht.

Zoals vermeld in hoofdstuk 4.8. werd van de meeste barenden ook het zuur-base evenwicht onderzocht, tegelijk met het foetale microbloedonderzoek, 30 minuten vóór toediening van het block, 10-30 minuten ná het block en direct post partum. Hoewel aan de absolute waarden, verkregen uit perifere veneus bloed, niet teveel betekenis mag worden gehecht, zou het verschil tussen de zuur-base waarden vóór en ná het block een indruk kunnen geven over de mate van onrust van de barende. Men zou zich namelijk kunnen voorstellen dat bijvoorbeeld het rustiger worden van de barende, zich uitend in minder hijgen, zuchten en steunen (zie hoofdstuk 4.5.), zich ook zou kunnen afspiegelen in een stijging van de pCO_2 en daardoor een daling van de pH. Uit tabel 5.17. blijkt dat er in alle variabelen geringe veranderingen worden gevonden na het block, zowel na prilocaine als na placebo. In geen van de groepen zijn de veranderingen na prilocaine significant verschillend van die na placebo.

Tabel 5.17. De verschillen tussen de variabelen van de zuur-base status van de barende, bepaald vóór en ná het block in veneus bloed, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	pH_{II} vs pH_I			B.E. _{II} vs B.E. _I			$pCO_{2,II}$ vs $pCO_{2,I}$		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine	10	+0.01	>0.05	10	+1	>0.05	11	+3	>0.05
placebo	14	+0.04		13	+1		14	-3	
B prilocaine	5	-0.03	>0.05	2	0	*	4	-4	>0.05
placebo	8	+0.02		6	+1		6	-2	
C prilocaine	11	-0.01	>0.05	12	-1	>0.05	12	-1	>0.05
placebo	11	+0.01		10	-1		11	+2	
D prilocaine	3	-0.06	*	3	-3	*	3	-2	*
placebo	3	+0.02		3	+2		4	-1	

* niet getoetst wegens te kleine aantallen

Ook voor wat betreft de post-partum bepaalde variabelen van het zuur-base evenwicht konden binnen de groepen geen verschillen worden aangetoond tussen de behandeling met prilocaïne en placebo.

Bespreking. Vroman (1976) vond bij barenden met pijnvermindering na een epiduraal block een geringe daling van de pH en een stijging van de pCO_2 . Tevens vond deze onderzoeker bij pijnvermindering een toeneming van het base-excess, die hij toeschrijft aan het motorisch rustiger worden, waardoor minder melkzuur zal worden geproduceerd. De resultaten van ons onderzoek steunen de bevindingen van Vroman (1976) niet. De door ons gevonden veranderingen zijn zowel na prilocaïne als na placebo zeer gering en vertonen geen voorkeur voor een bepaalde richting

5.3.4. Complicaties tengevolge van het aanleggen van het paracervicale block.

In het onderzoek zijn geen complicaties tengevolge van het aanleggen van een paracervicaal block vastgesteld (zie hoofdstuk 3.5.).

5.3.5. Conclusie.

Uit ons dubbelblinde onderzoek met placebo blijkt dat de algemene bijwerkingen die in de literatuur worden toegeschreven aan prilocaïne ook -en in een vergelijkbare frequentie- voorkomen na placebo. Ernstige complicaties kwamen niet voor, nóch na een paracervicaal block met prilocaïne, nóch na placebo. In de variabelen van de uterusactiviteit konden, na toediening van prilocaïne of placebo, geen significante veranderingen worden aangetoond. Hoewel zou kunnen worden verwacht dat het rustiger worden van de barenden, ten gevolge van vermindering van pijn na een paracervicaal block met prilocaïne, oorzaak zou kunnen zijn van veranderingen in de zuur-base toestand van de

barende, kon dit in ons onderzoek niet worden aangetoond.

5.4. Bijwerkingen bij de foetus en de neonatus.

5.4.1. Algemene bijwerkingen.

Zoals werd besproken in hoofdstuk 3.5. zou prilocaine bij de foetus methemoglobinemie kunnen veroorzaken. In ons onderzoek was de concentratie methemoglobine in het veneuze navelstrengbloed van de neonatus na een paracervicaal block met prilocaine (mediaan 2.2 %, range 0.1-4.8) niet significant verschillend van die na placebo (mediaan 1.7 %, range 0.3-7.5) volgens de toets van Wilcoxon. Er blijkt wel een significante positieve correlatie te bestaan tussen de concentratie methemoglobine bij de moeder en die bij het kind, zowel na prilocaine als na placebo (toets van Spearman, $p < 0.05$). De concentratie prilocaine in het veneuze navelstrengbloed (mediaan 0.2 $\mu\text{g/ml}$, range 0.05-0.4) vertoonde geen significante correlatie met de concentratie prilocaine in het tegelijkertijd afgenomen veneuze bloed van de moeder (mediaan 0.1 $\mu\text{g/ml}$, range 0.05-0.4) volgens de toets van Spearman. Wel is er volgens de toets van Spearman een significante negatieve correlatie tussen de prilocaine concentratie en de tijd, verlopen tussen de toediening van het block en de geboorte, zowel bij de moeder ($p < 0.01$), als bij het kind ($p < 0.001$). In de literatuur konden geen gegevens worden gevonden, waaraan deze bevindingen konden worden getoetst.

5.4.2. Effecten op het foetale hart.

Van alle 90 barenden was een foetaal tachogram aanwezig, geregistreerd vanaf tenminste 20 minuten tot 10 minuten voorafgaande aan de toediening van het block. Barenden van wie een foetaal tachogram van 40 minuten (4 trajecten) na toediening van het block ter beschikking stond werden betrokken in de beoordeling van de veranderingen in de

foetale hartactie na het block. Dit waren dezelfde 81 barenden, bij wie ook het tokogram over 4 trajecten kon worden beoordeeld (zie hoofdstuk 5.3.2.). Bij 4 barenden was de kwaliteit van het tachogram niet zodanig, dat een betrouwbare beoordeling mogelijk was. De verdeling van de overblijvende 77 barenden, bij wie het cardiotokegram over 4 trajecten na het block kon worden beoordeeld is weergegeven in tabel 5.18. Het relatieve aantal uitvallers is binnen de groepen voor prilocaine en placebo vergelijkbaar.

Tabel 5.18. Foetale tachogram van goede kwaliteit aanwezig gedurende 40 minuten na het paracervicale block

groep	totaal aantal barenden	tachogram aanwezig	uitvallers
A prilocaine	17	15	2
placebo	15	13	2
B prilocaine	9	6	3
placebo	10	8	2
C prilocaine	15	15	0
placebo	15	12	3
D prilocaine	5	4	1
placebo	4	4	0

De basishartfrequentie. De basishartfrequenties (voor definitie zie hoofdstuk 4.7.2.) in het referentietraject, voorafgaande aan de toediening van het paracervicale block, van 89 barenden, ingedeeld in verschillende groepen, zijn samengevat in tabel 5.19.

Bij één barend kon het tachogram niet goed worden beoordeeld. Evenals dit bij de variabelen van de uteruscontracties het geval was (hoofdstuk 5.3.2.) moet ook hier worden getwijfeld aan het normaal (Gauss) zijn van de verdelingen,

Tabel 5.19. De basishartfrequentie in het referentietraject 1, 20 tot 10 minuten vóór het paracervicale block, in alle groepen.

groep	n	basishartfrequentie (slagen/min)	
		\bar{X}	S.D.
A prilocaine	17	139.8	10.7
placebo	15	141.7	9.3
B prilocaine	9	141.5	6.8
placebo	10	141.5	13.8
C prilocaine	15	134.7	10.0
placebo	15	138.3	9.4
D prilocaine	4*	144.7	11.9
placebo	4	143.5	5.5

* bij één barende kon het tachogram niet betrouwbaar worden beoordeeld wegens onvoldoende kwaliteit.

terwijl ook de standaardafwijkingen in sommige groepen ver uiteen liggen. Daarom werd de nulhypothese van het niet bestaan van verschillen tussen de prilocaine en de placebo-behandelingen verdelingsvrij getoetst. Er blijken geen significante verschillen te kunnen worden aangetoond tussen de basishartfrequenties in de groepen (Wilcoxon toets).

Op dezelfde wijze als beschreven voor de variabelen van de uteruscontracties werden bij de 77 barenden, bij wie 4 trajecten na het block konden worden beoordeeld, de verschillen tussen de basishartfrequenties in de referentietrajecten en de trajecten 2 tot en met 5, volgend op de toediening van het block, berekend. De verdeling van deze verschillen na prilocaine, respectievelijk placebo, werd vergeleken en verdelingsvrij getoetst (Wilcoxon toets) (tabel 5.20.).

Tabel 5.20. De verschillen tussen de basishartfrequenties in de trajecten nã het block en die in het referentietraject, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	Tr2 vs Tr1			Tr3 vs Tr1			Tr4 vs Tr1			Tr5 vs Tr1		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine	15	-5	<0.05	15	-6	>0.10	15	-3.0	>0.10	15	-2.0	>0.10
placebo	13	-9		13	-6		13	-7.0		13	-5.0	
B prilocaine	6	-5	>0.10	6	-3	>0.10	6	-3.5	>0.10	6	-4.5	>0.10
placebo	8	-3		8	-4.5		8	-5.0		8	-4.0	
C prilocaine	15	+1	>0.10	15	-0.5	>0.10	15	2.0	>0.10	15	1.0	>0.10
placebo	12	+3		12	3.0		12	-4.0		12	2.0	
D prilocaine	4	-7	>0.10	4	-11	>0.10	4	-3.0	>0.10	4	2.0	>0.10
placebo	4	0		4	-0.5		4	5.0		4	2.5	

Uitsluitend in groep A blijkt bij vergelijking van traject 2 met het referentietraject een significant verschil tussen de verdelingen van de verschillen te bestaan. De basishartfrequentie neemt na het paracervicale block af, echter significant sterker na placebo dan na prilocaine. Ook in de groepen B en D wordt in het algemeen een geringe daling van de basishartfrequentie waargenomen, die tussen placebo en prilocaine niet significant verschilt.

Bradycardie. In ons onderzoek kwam bij vier barenden foetale bradycardie voor, steeds vrijwel direct in aansluiting aan de toediening van het paracervicale block (tabel 5.21.).

In alle gevallen had de berende prilocaine toegediend gekregen. Alleen het kind van zwangere A 15, met de langste bradycardie (16 minuten), was bij de geboorte gedeprimeerd.

Tabel 5.21. Gegevens van barenden en pasgeborenen met foetale bradycardie na toediening van een paracervicaal block met prilocaine.

groep (code)	duur bradycardie (min)	min. hart-freq. si/min	ontsluitings-duur van block tot v.o. (min)	duur uit-drijving (min)	zuur-base evenwicht kind						Apgarscore na 1/5 en 10 min.	gewicht kind (gr)	omstrengeling
					m.b.o.-II			post partum					
					pH	B.E.	pCO ₂	pH	B.E.	pCO ₂			
A 15	16	75	167	77	7.28	-10	35.5	7.16	-10	55	6/6/9	3880	nee
A 27	7	95	279	75	7.36	- 3	40	7.15	-18	39	9/10/10	3500	1 x
A 28	7	75	43	42	7.39	- 9	43	7.16	-15	40	9/10/10	3090	nee
D 7	6	90	21	8	-	-	-	7.27	- 5	50	9/9/10	4130	nee

Uit de resultaten van het m.b.o.-II, verricht tijdens of direct in aansluiting aan de periode van bradycardie, blijkt dat er geen sprake was van foetale acidose.

Deceleraties. Deceleraties werden aangetroffen bij 14 van de 40 barenden na prilocaine en bij 20 van de 37 barenden na placebo. Het verschil in frequentie van voorkomen is niet significant (χ^2 toets). Indeling van de deceleraties vond plaats aan de hand van de intervaltijd, met als grens 20 seconden (zie hoofdstuk 4.7.2.). Was de intervaltijd langer dan 20 seconden, dan bleek ook de hersteltijd vrijwel altijd langer te zijn dan 15 seconden en was er dus sprake van een "late" deceleratie. Bij twee zwangeren (A 18 en A 38) kwam een deceleratie voor met een intervaltijd van 20 seconden en een hersteltijd \leq 15 seconden (zie bijlage B en verder).

Uit het overzicht in tabel 5.22. blijkt dat deceleraties met een intervaltijd \leq 20 seconden vóór het block vooral werden aangetroffen in groep A; tussen het relatieve

aantal barenden dat prilocaïne, en dat placebo kreeg bestaat voor wat dit betreft geen significant verschil (Fisher toets).

Tabel 5.22. Aantal barenden met deceleraties in het tachogram vóór en tijdens een periode van 40 minuten na toediening van een paracervicaal block.

groep	intervaltijd \leq 20 sec					intervaltijd $>$ 20 sec	
	voor het block		na het block			hersteltijd	
	n	vroege decel.	variabele decel.	vroege decel.	variabele decel.	\leq 15 sec	$>$ 15 sec
A prilocaïne	15	3	-	2	3	1	5
placebo	13	1	4	2	4	1	3
B prilocaïne	6	-	-	1	-	-	-
placebo	8	-	1	1	6	-	1
C prilocaïne	15	-	1	-	5	-	1
placebo	12	2	-	-	5	-	1
D prilocaïne	4	-	-	-	-	-	-
placebo	4	-	1	-	-	-	-

Na het block blijkt het totale aantal barenden bij wie één of meer deceleraties met een intervaltijd \leq 20 seconden werd gevonden te zijn toegenomen. Tussen de frequentie van voorkomen na prilocaïne, respectievelijk placebo, bestaat echter in de groepen A en C geen significant verschil (Fisher toets). De aantallen in de groepen B en D zijn te klein voor zinvolle statistische toetsing. De trajecten, waarin de deceleraties na het block voor het eerst werden waargenomen, zijn vermeld in tabel 5.23.

Tabel 5.23. Het aantal barenden met deceleraties, onderscheiden naar de trajecten waarin de deceleraties voor het eerst werden waargenomen.

	het relatieve aantal barenden met deceleraties	traject waarin deceleraties begonnen			
		Tr 2	Tr 3	Tr 4	Tr 5
intervaltijd \leq 20 sec.					
prilocaine	11/40 *	6	2	1	2
placebo	18/37	7	6	3	2
intervaltijd $>$ 20 sec.					
prilocaine	7/40	5	1	0	1
placebo	6/37	2	0	2	2

* Bij 4 barenden met een prilocaine block en eveneens bij 4 barenden met placebo kwamen beide soorten deceleraties voor.

Er is geen significant verschil tussen het relatieve aantal barenden met prilocaine, respectievelijk placebo, voor wat betreft het optreden van de deceleraties in traject 2 en/of traject 3 -dus kort na het block- en in latere trajecten (Fisher toets). Slechts bij één barend (C27), die vóór het block deceleraties had met een inter-
valtijd \leq 20 seconden, kwamen deze na het block ook voor. De pasgeborenen van 4 barenden met deceleraties met een inter-
valtijd \leq 20 seconden hadden een Apgarscore $<$ 7 na 1
minuut. Enkele gegevens van deze zwangeren (A14, A23, C9
en C14) zijn opgenomen in tabel 5.28.

Gezien de selectiecriteria (zie hoofdstuk 4.7.2.) kwamen bij geen van de barenden vóór het block deceleraties voor met een inter-
valtijd $>$ 20 seconden. Ná het block werden deze deceleraties bij 13 van de 77 barenden gevonden (tabel 5.22). Het moment waarop de deceleraties optraden blijkt weer uit tabel 5.23. Tien van de 13 patiënten

behoren tot groep A. Tussen de barenen in groep A die prilocaine en die placebo kregen toegediend, kan geen verschil in frequentie van optreden van "late" deceleraties worden aangetoond (Fisher toets). Bij 6 van de 7 barenen uit de prilocainegroep begonnen de deceleraties in traject 2 of 3, dus kort na het block; dit was slechts bij 2 van de 6 patiënten uit de placebogroep het geval. In tabel 5.24. wordt een overzicht gegeven van een aantal gegevens van de zwangeren, die late deceleraties na toediening van een paracervicaal block vertoonden.

Tabel 5.24. Gegevens van barenen met late deceleraties na toediening van een paracervicaal block.

groep	code	aantal decele- raties	ontsluitings- duur van block tot v.o. (min)	duur uit- drijving (min)	zuur-base evenwicht kind						Apgarscore na 1 en 5 min.	gewicht kind (gr)	omstreng- ling
					n.b.o.-II			post partum					
					pH	B.E.	pCO ₂	pH	B.E.	pCO ₂			
A prilocaine	4	1	137	38	7.41	-3	32.5	7.30	-12	34.5	9/10	4150	nee
	13	3	81	36	7.31	-7	36.5	7.16	-16	31.5	7/7	2695	1 x
	19	1	123	18	7.43	-6	23	7.24	-14	29	9/10	3120	nee
	21	1	61	58	7.34	-	-	7.17	-	-	9/10	2850	1 x
	31	2	455	116	7.36	-7	29	7.19	-12	40	8/10	3040	nee
placebo	20	1	80	20	7.30	-3	48	7.16	-14	37.5	8/9	3180	1 x
	26	1	60	62	7.40	-7	28	7.08	-18	41	8/10	3360	nee
	29	1	168	90	7.35	-1	46	7.21	-11	45	9/10	2465	1 x
B placebo	12	1	76	7	7.41	-	-	7.21	-	-	8/10	3460	nee
C prilocaine	26	1	130	68	7.32	-8	33	7.33	-8	33	8/10	4760	nee
	placebo	32	1	143	47	7.26	-1	53	7.05	-11	58	8/10	3230

In geen van de gevallen wezen de resultaten van het m.b.o.-II op het bestaan van foetale acidose. In alle gevallen was de Apgarscore van de neonatus na 1 minuut 7 of meer.

Beat-to-beat variatie. Op grond van de selectiecriteria hadden alle aan het onderzoek deelnemende zwangeren vóór het block een gemeten foetale beat-to-beat variatie van 6 of meer slagen per minuut. Na het block werd uitsluitend gekeken naar een eventueel aanwezige vermindering van de beat-to-beat variatie ten opzichte van het eerste traject, vóór het paracervicale block. Uit tabel 5.25. blijkt dat niet zelden vermindering van de beat-to-beat variatie in een van de trajecten werd gevonden. Het verschil in frequentie van voorkomen hiervan na prilocaine (28 van de 40) en na placebo (30 van de 37) is echter niet significant (χ^2 toets).

Tabel 5.25. Aantallen barenden met gelijkgebleven of veranderde beat-to-beat variatie in de trajecten na het block, in vergelijking met het referentietraject.

groep	n	Tr 2	Tr 3	Tr 4	Tr 5
		= ↓ ↑	= ↓ ↑	= ↓ ↑	= ↓ ↑
A prilocaine	15	9-1-5	9-3-3	10-4-1	8-6-1
placebo	13	9-1-3	12-0-1	8-3-2	5-3-5
B prilocaine	6	3-0-3	3-1-2	3-1-2	3-0-3
placebo	8	5-2-1	5-2-1	4-2-2	5-1-2
C prilocaine	15	8-1-6	9-2-4	8-4-3	11-2-2
placebo	12	8-2-2	7-3-2	7-3-2	6-3-3
D prilocaine	4	2-1-1	3-0-1	2-1-1	2-1-1
placebo	4	3-1-0	2-2-0	3-1-0	3-1-0

= gelijk gebleven

↑ toegenomen

↓ afgenomen

Bespreking. De basishartfrequenties vóór toediening van het paracervicale block zijn in de onderzochte groepen niet verschillend. Na een paracervicaal block blijkt de basishartfrequentie in het algemeen in geringe mate te dalen, zonder dat echter in de meeste gevallen foetale bradycardie (< 120 slagen/min gedurende tenminste 3 minuten) optreedt. Opvallend is dat in groep A de daling van de basishartfrequentie significant meer uitgesproken is na placebo dan na prilocaine. Daarom kan worden aangenomen, dat de vaak optredende -geringe- daling van de foetale basishartfrequentie niet kan worden toegeschreven aan de werking van prilocaine. Zelfs wordt in groep C na prilocaine een -geringe- toeneming van de basishartfrequentie gezien. In de literatuur is uitsluitend een onderzoek gepubliceerd over het effect van een paracervicaal block met bupivacaine en mepivacaine op de foetale basishartfrequentie (Fischer et al, 1971). Hierin werd, evenals in ons onderzoek, een geringe, niet-significante, daling gevonden van de basishartfrequentie in vergelijking met een controlegroep.

In ons onderzoek komt foetale bradycardie uitsluitend voor na prilocaine. Zoals werd besproken in hoofdstuk 3.5. zouden locaalanesthetica foetale bradycardie kunnen veroorzaken via een directe werking op het foetale hart of indirect, via spasme van de arteriae uterinae, verminderde uteroplacentaire doorbloeding en foetale hypoxie. De eerstgenoemde hypothese vindt steun in de resultaten van ons onderzoek, waarin het microbloedonderzoek bij de vier barenden met foetale bradycardie geen aanwijzing gaf voor het bestaan van foetale acidose.

Uitsluitend Stockhausen (1970) en Bloom et al. (1972) hebben een onderzoek verricht met prilocaine als lokaalanestheticum voor het paracervicale block, terwijl de foetale hartfrequentie door middel van cardiotoekografie werd vervolgd. Stockhausen (1970) vond 3 foetale brady-

cardieën bij 42 zwangeren (7 %) (tabel 3.5.), een frequentie die overeenkomt met die in ons onderzoek (5 %). Bloom et al. (1972) vonden bij 51 barenden geen foetale bradycardie na een paracervicaal block met 160 mg prilocaine. Shnider et al. (1973) dienden gemiddeld 192 mg lidocaine, mepivacaine of prilocaine paracervicaal toe. Auscultatoir bleek foetale bradycardie bij prilocaine het minst (11 %) en bij mepivacaine het meest voor te komen (25 %). Dat foetale bradycardie overigens ook na toediening van een paracervicaal block met een placebo zou kunnen voorkomen, komt uit het onderzoek van Pitkin et al. (1963) en Westholm et al. (1970) naar voren. Voor een aantal barenden in ons onderzoek zou men de optredende deceleraties met een intervaltijd ≤ 20 seconden wellicht kunnen verklaren (zeer korte navelstreng, druk op het foetale hoofd bij inwendig onderzoek, caputcompressie bij bijna volledige ontsluiting). Voor de overige na het paracervicale block optredende deceleraties is geen duidelijke verklaring aanwezig. Het lijkt niet mogelijk om het toegediende prilocaine hiervoor aansprakelijk te stellen, aangezien de frequentie van voorkomen van deceleraties na prilocaine niet verschilt van die na placebo. Mogelijk zou het inbrengen van de naald en/ of het inspuiten van de vloeistof in het paracervicale weefsel een prikkel kunnen uitoefenen op de uteriene vaten, waarvan een kortdurende vasoconstrictie en verminderde uteroplacentaire circulatie een gevolg zou kunnen zijn. Deze veronderstelling kan noch door de resultaten van ons onderzoek, noch op grond van literatuurgegevens worden gesteund of verworpen. De resultaten van het foetale microbloedonderzoek wijzen echter niet op het bestaan van foetale acidose.

Er zijn twee onderzoekingen (Bloom et al., 1972; Gabert et al., 1973) waarin het voorkomen van deceleraties na een paracervicaal block wordt vermeld. De tijd, waarin de beschreven deceleraties vóór respectievelijk ná het block

voorkwamen, wordt niet nader aangegeven. Wel blijkt dat 6 van de 11 variabele deceleraties uit het onderzoek van Bloom et al. (1972) tijdens de uitdrijving werden geregistreerd. Uit het recente onderzoek van Voorhorst (1977) is duidelijk geworden, dat het foetale cardiovasculaire systeem op uitdrijvingsweeën anders reageert dan op ontsluitingsweeën. Daarom moet aan deceleraties in de uitdrijvingsperiode een andere betekenis worden toegekend dan aan die in de ontsluitingsfase. Goodlin et al. (1976) zagen in hun onderzoek (met toepassing van minder dan 200 mg lidocaine paracervicaal) dat het voorkomen van "type I dips" vóór toediening van het block gepaard ging met een hoog percentage foetale bradycardie na toediening van een block (81 %). In ons onderzoek hadden 4 zwangeren in de prilocainegroep vroege deceleraties (type I dips), bij twee ontstond na toediening van een paracervicaal block foetale bradycardie (A27, A28).

In ons onderzoek werd met de gehanteerde -vrij grove- visueel vergelijkende methode bij 28 van de 40 barenden die prilocaine kregen en bij 30 van de 37 barenden die placebo kregen een vermindering van de beat-to-beat variatie in één van de trajecten na het block vastgesteld. Uit de literatuur blijkt dat dit een belangrijk en vroeg symptoom zou kunnen zijn van foetale nood (Beard et al., 1971; Hammacher, 1968; Hon et al., 1963; Kubli et al., 1972). Uit ons onderzoek komt het bestaan van foetale nood niet naar voren, waarbij moet worden opgemerkt dat nimmer een "strak patroon" werd gezien; de vermindering van de beat-to-beat variatie was in alle gevallen gering tot matig. Alleen Bloom et al. (1972) blijken de beat-to-beat variatie vóór en ná een paracervicaal block te hebben bestudeerd. Bij 9 van de 51 zwangeren (17.6 %) was de beat-to-beat variatie na toediening van een paracervicaal block verminderd. Geen van de Apgarscores, 1 minuut na de geboorte opgemaakt, was minder dan 7.

5.4.3. Effecten op het foetale zuur-base evenwicht.

Zoals besproken in hoofdstuk 4.8. werd het m.b.o.-I steeds afgenomen 30 minuten vóór het aanleggen van het block. Het tijdstip van het m.b.o.-II was enigszins wisselend, doch lag altijd tussen 10 en 30 minuten na het block.

Overeenkomstig de selectiecriteria waren alle foetale pH's vóór toediening van een paracervicaal block hoger dan 7.24. Tengevolge van technische moeilijkheden konden bij een aantal zwangeren voor en/of na het block geen of geen volledige foetale zuur-base waarden worden verkregen. Aangezien onze belangstelling uitging naar veranderingen in het m.b.o.-II ten opzichte van het m.b.o.-I, konden uitsluitend die zwangeren in de beschouwing worden betrokken, bij wie de foetale pH, de pCO_2 of de B.E. uit beide m.b.o.'s konden worden bepaald. Dit verklaart dat, voor wat betreft de foetale pH, 12 barenden met prilocaine en 13 met placebo onbruikbaar waren. Voor wat betreft de foetale pCO_2 waren dat er 27 met prilocaine en 21 met placebo. Bij de bepaling van het foetale base-excess waren er 26 uitvallers met prilocaine en 25 met placebo. De verschillen tussen de waarden van de foetale pH, de pCO_2 en het base-excess vóór en ná toediening van het paracervicale block zijn samengevat in tabel 5.26.

Voor elke groep werd, voorzover mogelijk in verband met de aantallen barenden in de steekproef, met behulp van de toets van Wilcoxon onderzocht of er significante verschillen konden worden aangetoond tussen de veranderingen in de variabelen van de foetale zuur-base status na prilocaine, respectievelijk placebo. Dit bleek in geen enkele groep het geval te zijn, zodat mag worden geconcludeerd dat nóch het paracervicale block met prilocaine, nóch dat met placebo een aantoonbaar effect heeft op de foetale zuur-base toestand tijdens de ontsluitingsperiode.

Tabel 5.26. De verschillen tussen de variabelen van de foetale zuur-base status, bepaald vóór en ná het block, getoetst met de Wilcoxon toets.

groep	pH _{II} vs pH _I			B.E. _{II} vs B.E. _I			pCO ₂ _{II} vs pCO ₂ _I		
	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P	n	mediaan van het verschil	P
A prilocaine	14	-0.01	>0.05	7	-1	>0.05	8	-3	>0.05
placebo	11	+0.01		7	-2		8	-5	
B prilocaine	5	+0.01	>0.05	2	+2	*	1	-	*
placebo	6	+0.01		4	-1		4	-2	
C prilocaine	11	-0.01	>0.05	8	0	>0.05	9	-2	>0.05
placebo	11	+0.01		6	+2		10	+4	
D prilocaine	4	-0.03	*	3	-	*	1	-	*
placebo	3	+0.05		2	-		1	-	

* niet getoetst wegens te kleine aantallen

De waarden van de pH, de pCO₂ en het base-excess, bepaald in arterieel navelstrengbloed post partum, zijn vermeld in tabel 5.27.

Er konden in de groepen geen significante verschillen worden aangetoond tussen de verdeling van de variabelen na prilocaine en placebo (toets van Wilcoxon).

Zeven kinderen hadden een pH kleiner of gelijk aan 7.10 (uit de prilocainesubgroep: A10 en B19 en uit de placebo-groep: A12, A23, A26, C20 en C32). Van deze zeven zwangeren zijn relevante gegevens in tabel 5.28. en bijlage B, C, D en E te vinden. Er lijkt geen verband te zijn met het optreden van foetale bradycardie of deceleraties of een verminderde beat-to-beat variatie na het block.

Tabel 5.27. De zuur-base status van de neonatus, bepaald in arteriëel navelstrengbloed.

groep	pH			B.E. (mEq/l)			pCO ₂ (mmHg)		
	n	mediaan	P*	n	mediaan	P*	n	mediaan	P*
A prilocaine	17	7.17	>0.05	14	- 14	>0.05	14	40	>0.05
placebo	15	7.14		15	- 15		15	40	
B prilocaine	9	7.23	>0.05	8	- 12	>0.05	8	40	>0.05
placebo	9	7.22		8	- 9		8	40	
C prilocaine	15	7.21	>0.05	13	- 12	>0.05	13	33	>0.05
placebo	15	7.21		15	- 11		15	39	
D prilocaine	5	7.24	>0.05	5	- 9	>0.05	4	29	>0.05
placebo	4	7.30		4	- 10		4	31.5	

* toets van Wilcoxon

Bespreking. De in ons onderzoek vastgestelde afwezigheid van enig effect van een paracervicaal block met prilocaine op de zuur-base toestand van de foetus kan niet aan literatuurgegevens worden getoetst. Wel vonden ook Fischer et al. (1971) in een dubbelblinde studie met gebruik van een placebo, waarin de foetale zuur-base toestand vóór en ná een paracervicaal block met bupivacaine en mepivacaine werd onderzocht, geen significante verschillen tussen de foetale pH, het B.E. en de pCO₂ vóór en ná het paracervicale block in de twee groepen. In dit onderzoek werd vóór het block twee maal en na het block vier maal een foetaal en maternaal microbloedonderzoek verricht. Hollmén et al. (1970) constateerden daarentegen een metabole acidose bij de foetus direct na toediening van een paracervicaal block met bupivacaine. Vijfenveertig minuten later was de acidose bij zwangeren die uitsluitend bupivacaine hadden toegediend gekregen verdwenen, bij zwangeren die bupivacaine met adrenaline hadden gekregen

duurde dit herstel langer. Bij een dubbelblind onderzoek met fysiologisch zout met of zonder adrenaline in de bij het hiervoor genoemde onderzoek gebruikte concentratie, bleken geen verschillen in de foetale pH vóór en na een paracervicaal block te worden gevonden. Ook Teramo et al. (1967) onderzochten het effect van een paracervicaal block met 50 mg bupivacaine op de zuur-base toestand van de foetus, in vergelijking met een placebo. Zij vonden dat uitsluitend in geval van -auscultatoir vastgestelde- foetale bradycardie de pH en het B.E. daalden en de $p\text{CO}_2$ steeg, met een minimum respectievelijk een maximum op ongeveer 20 minuten na het block. De gemiddelde daling van de pH bedroeg 0.05 eenheden, van het B.E. 1.74 mEq/l en de gemiddelde stijging van de $p\text{CO}_2$ 3.7 mmHg. Deze veranderingen werden niet gezien in de placebogroep. Toevoeging van adrenaline of verdubbeling van de hoeveelheid bupivacaine veroorzaakten dezelfde veranderingen. Deze laatste bevinding van Teramo et al. (1967) wijkt af van die in een eerder door deze auteur en Widholm (Teramo et al., 1967) uitgevoerd onderzoek met mepivacaine en een controlegroep. Gebruikt werd 200 of 400 mg mepivacaine zonder adrenaline. Verdubbeling van de toegediende hoeveelheid mepivacaine veroorzaakte foetale bradycardiën, met een langere duur en een lagere minimum foetale hartfrequentie. Bovendien bereikten de gemiddelde foetale pH's lagere waarden. Jägerhorn (1975) vond in zijn onderzoek na toediening van een paracervicaal block met 24 mg bupivacaine met adrenaline 1 : 400.000, geen significante verschillen in de foetale pH en de $p\text{CO}_2$ in vergelijking met een controlegroep. Het foetale base-excess was echter in de bupivacainegroep significant lager dan in de controlegroep, wat wijst op een gecompenseerde metabole acidose.

5.4.4. Perinatale morbiditeit.

Gegevens betreffende de pasgeborenen, die een minuut na de geboorte een Apgarscore van 6 of minder hadden, zijn

vermeld in tabel 5.28. In de groep die prilocaïne kreeg toegediend waren dat 10 kinderen (21.7 %); in de groep met placebo 5 (11.3 %). Dit verschil is niet significant (χ^2 toets). De prilocaïneconcentraties liggen, als de Apgarscore ≤ 6 is, zowel bij de moeder als bij de neonatus significant lager dan in de gevallen waarin de Apgarscore > 6 is (toets van Wilcoxon, $p < 0.01$). Dit kan worden verklaard doordat de tijdsduur tussen de toediening van het block en de geboorte, bij de kinderen met lage Apgarscores relatief lang was. Dit gegeven en de overige klinische gegevens lijken er niet op te wijzen, dat in ons onderzoek prilocaïne een oorzakelijke factor zou kunnen zijn bij het ontstaan van de lage Apgarscores.

Bespreking. Beoordeling van het kind post partum met behulp van de Apgarscore wordt in de literatuur over het paracervicale block regelmatig vermeld. In een dubbelblind onderzoek met gebruik van een placebo vonden Pitkin et al. (1963), Seeds et al. (1962) en Westholm et al. (1970) geen verschil tussen blocks met locaalanestheticum en met placebo, er werden "gezonde kinderen" geboren. Bij het onderzoek van Teramo (1971) met een placebo kwamen in beide groepen drie kinderen voor met een Apgarscore na 1 minuut van 6 of minder. In de locaalanestheticumgroep kwamen bradycardieën met pH dalingen voor, in de placebo-groep niet. Er wordt echter niet vermeld of de kinderen met lage Apgarscores in de locaalanestheticumgroep dezelfde waren als die na het block pH dalingen met bradycardieën toonden. Tenslotte moet worden opgemerkt dat in beide groepen zwangeren voorkwamen met toxicose en serotinitas. Nyirjesy et al. (1963), die patiënten selecteerden met een voldragen zwangerschap en een kind in hoofdligging, vonden in de groep met een paracervicaal block met lidocaïne meer gedeprimeerde kinderen (Apgarscore ≤ 6) dan in de controle-groep, namelijk 6/66 (10.6 %), respectievelijk 10/335 (2.98 %). Niet beschreven wordt hoeveel blocks aan elke

patiënte werden gegeven, en hoe het beloop van de uitdrijving was. Wel werd bij 15 barenden (22 %) auscultatoir een foetale bradycardie gesignaleerd, doch er wordt niet vermeld of deze kinderen gedeprimeerd werden geboren. Saloheimo (1968) vond geen verschil in de toestand van kinderen, geboren uit zwangeren aan wie een paracervicaal block met een niet nader gespecificeerd locaalanestheticum was toegediend en een controlegroep. Shnider et al. (1973) vonden geen verschil in Apgarscore na 1 minuut tussen een controlegroep en een groep zwangeren met paracervicaal block zonder bradycardie. In een groep met foetale bradycardie na toediening van een block steeg het aantal lagere Apgarscores, het minst na prilocaine. Teramo et al. (1967) verdubbelden de hoeveelheid mepivacaine (van 200 naar 400 mg) in een onderzoek bij 10 zwangeren met een controlegroep (zie tabel 3.5.). Zeven maal ontstond bradycardie; twee kinderen werden met een lage Apgarscore geboren. Bij 15 zwangeren die slechts 200 mg mepivacaine kregen werd drie maal foetale bradycardie gezien. Alle neonaten hadden echter 1 minuut na de geboorte een Apgarscore groter dan 6.

5.4.5. Complicaties tengevolge van het aanleggen van het paracervicale block.

Evenals bij de moeder kwamen ook bij het kind geen complicaties voor tengevolge van het aanleggen van het block. De enkele complicaties die in de literatuur zijn beschreven werden reeds besproken in hoofdstuk 3.5.2.

5.4.6. Conclusie.

Uit de resultaten van ons onderzoek komt naar voren dat paracervicaal toegediend prilocaine in een dosering van 200 mg nōch bij de moeder, nōch bij de foetus methemoglobinemie veroorzaakt. Als enig aantoonbare effect op het foetale hart werd enkele malen bradycardie waargenomen.

Uit de afwezigheid van foetale acidose in deze gevallen kan worden afgeleid dat dit effect waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een directe werking van prilocaine op het foetale hart en niet door een vermindering van de utero-placentaire circulatie. Ook op de foetale zuur-base status en op de Apgarscore van de neonatus kon geen effect van prilocaine worden aangetoond. Voor wat betreft de bijwerkingen bij foetus en neonatus mag een paracervicaal block met 200 mg prilocaine dus als veilig worden beschouwd.

Tabel 5.28. Gegevens betreffende zwangeren met kinderen met een Apgarscore ≤ 6 na 1 minuut.

groep	code	Apgarscore na 1/5 en 10 min.	ontsluitingsduur van block tot v.o. (min)	duur uitdrijving (min)	cardiotokogram na het block				zuur-base evenwicht kind						bijzonderheden uitdrijving	geboortegewicht (gr)	prilocaineconcentraties		
					†btb	var. dec.	late dec.	brady-cardie	m.b.o.-II			post partum					moeder	kind	
									pH	B.E. mEq/l	pCO ₂ mmHg	pH	B.E. mEq/l	pCO ₂ mmHg					
A	prilocaine	10	5/9/	230	81	-	-	-	-	7.41	-5	28	7.07	-22	28	V.E.	3635	0.1	<0.05
		15	6/6/ 9	167	77	2 tr	-	-	+	7.28	-10	35.5	7.16	-10	55	geen	3880	0.4	0.2
		16	4/8/10	47	54	-	-	-	-	7.27	-6	54	7.11	-14	55	schouderdystocie	3690	0.2	0.4
		24	6/8/ 9	217	28	-	-	-	-	7.34	-	-	7.22	-10	44	omstrengeling (2x)	3740	<0.05	0.05
B	prilocaine	16	6/9/	63	43	-	-	-	-	7.31	-8	36	7.20	-13	38.5	V.E.	4840	0.1	0.3
		19	1/4/ 6	576	98	2 tr	-	-	-	7.34	-	-	7.05	-22	42	sectio caesarea	4180	<0.05	<0.05
C	prilocaine	1	5/9/	204	41	-	-	-	-	7.36	-5	36	7.14	-14	42	geen	3500	<0.05	0.1
		9	6/9/	245	12	2 tr	2	-	-	7.32	-	-	7.19	-15	30	V.E., n.streng 32 cm	3055	<0.05	<0.05
		16	6/9/	70	41	-	-	-	-	7.29	-	-	7.23	-10	44	geen	2710	0.05	0.2
		18	5/7/10	245	52	-	-	-	-	7.33	-9	29	7.18	-19	24.5	geen	3100	0.1	0.2
A	placebo	14	5/8/10	75	19	-	6	-	-	7.33	-12	22	7.14	-16	34	n.streng 35 cm	2500	-	-
		23	5/9/	75	58	-	-	-	-	7.41	-5	31	6.94	-18	81	V.E.	4020	-	-
B	placebo	17	6/9/	48	5	-	-	-	-	7.38	+1	45	-	-	-	omstrengeling (1x)	3220	-	-
C	placebo	14	4/6/9	52	49	-	3	-	-	7.36	-7	31.5	7.19	-15	33.5	V.E.	2880	-	-
		20	6/8/10	25	69	niet beoordeeld				-	-	-	7.08	-18	47	V.E.	3080	-	-

HOOFDSTUK 6.

SLOTCONCLUSIES.

Een adaequaat onderzoek betreffende farmacologische vermindering of opheffing van de pijn tijdens de ontsluitingsperiode van de baring behoort te voldoen aan de in Hoofdstuk 2 besproken eisen. Uit het literatuuroverzicht in Hoofdstuk 3 blijkt, dat in de meeste onderzoeken hieraan niet of slechts ten dele wordt voldaan. Om deze reden en ook omdat over het paracervicale block met prilocaine relatief weinig is gepubliceerd, kunnen onze resultaten slechts in geringe mate worden vergeleken met die in de literatuur.

In de voorgaande hoofdstukken is een dubbelblind vergelijkend onderzoek beschreven naar de analgetische werking en de mogelijke bijwerkingen van het paracervicale block. De behandeling met prilocaine, respectievelijk placebo, werd aselekt toegewezen aan barenden in voor wat betreft het ongestoorde verloop van de zwangerschap, pariteit en oxytocine stimulatie homogene groepen. De mate van verkregen pijnvermindering werd door middel van een aantal beoordelingssystemen gestandaardiseerd beoordeeld. Ook de mogelijke bijwerkingen werden gestandaardiseerd onderzocht. Deze opzet is in principe bruikbaar voor elk onderzoek betreffende farmacologische pijnbestrijding tijdens de baring.

Op grond van de in het voorgaande hoofdstuk besproken resultaten kunnen de in de inleiding gestelde vragen als volgt worden beantwoord.

De analgetische werking. Hoewel ook na een paracervicaal block met placebo door een aantal barenden vermindering van pijn wordt aangegeven, is toch na een block met prilocaine het relatieve aantal barenden met pijnvermindering significant groter. Dit komt zowel naar voren uit de

subjectieve pijnbeoordeling, niet gerelateerd aan de pijn die de barende tevoren had, alsook uit de subjectieve vergelijking met de pijn van 20 minuten tevoren. De meeste barenden die minder pijn aangeven, zowel na prilocaïne als na placebo, worden ook rustiger.

De mate van analgesie die met een eenmalig toegediend paracervicaal block met 200 mg prilocaïne kan worden verkregen is beperkt; complete analgesie kwam slechts bij 5 van de 46 barenden voor. Ook is de duur van de analgesie meestal niet langer dan 30-50 minuten. Dit geldt uiteraard uitsluitend voor de door ons toegepaste dosering en wijze van toedienen; door herhaalde toediening via een naald of door continue toediening via een catheter zou mogelijk een betere en langer durende analgesie kunnen worden verkregen. Daarbij zou dan echter waarschijnlijk ook de kans op bijwerkingen toenemen.

Bijwerkingen van het paracervicale block. Bij de barende werden in ons onderzoek geen algemene bijwerkingen ten gevolge van het gebruikte locaalanestheticum waargenomen; evenmin werden overgevoeligheidsreacties waargenomen. Volgens de literatuur zou prilocaïne de vorming van methemoglobine kunnen bevorderen. Bij de door ons gebruikte hoeveelheid van 200 mg blijkt dit echter niet het geval te zijn; nòch bij de barende, nòch bij de neonatus was de concentratie methemoglobine na prilocaïne hoger dan na placebo. Het paracervicale block met 200 mg prilocaïne heeft geen waarneembare invloed op de door ons onderzochte variabelen van de uterusactiviteit en op de snelheid van de ontsluiting. Complicaties tengevolge van het inbrengen van de naald in het paracervicale weefsel werden nòch bij de barende, nòch bij de foetus of neonatus waargenomen. De enige aangetoonde bijwerking van prilocaïne bij de foetus is bradycardie. Deze bradycardie is kortdurend en lijkt geen invloed te hebben op de conditie van de foetus. Wegens het ontbreken van duidelijke veranderingen in het

foetale zuur-base evenwicht kan de bradycardie waarschijnlijk worden toegeschreven aan een directe invloed van het farmacon op het foetale hart. Naar onze mening vormt deze bijwerking geen contraindicatie voor toepassing van een paracervicaal block met prilocaine bij gezonde barenden met een foetus in goede conditie. Uit ons onderzoek kan niet worden geconcludeerd in hoeverre prilocaine de toestand van een niet-optimaal functionerend foetaal hart, bijvoorbeeld bij foetale hypoxie en acidose, in negatieve zin zou kunnen beïnvloeden. Terughoudendheid lijkt in deze gevallen aangewezen.

De klinische bruikbaarheid van het paracervicale block met prilocaine in de verloskunde. Uit het voorgaande blijkt dat met behulp van een paracervicaal block met 200 mg prilocaine, toegediend tijdens de ontsluitingsperiode, op betrekkelijk eenvoudige wijze vermindering van de baringspijn met volledig behoud van bewustzijn kan worden verkregen. Daarbij behoeft men niet beducht te zijn voor bijwerkingen bij de moeder, terwijl de enige bijwerking bij de foetus -bradycardie- weinig frequent voorkomt en niet van ernstige aard is. De beperking van de methode ligt in de korte duur (30-50 minuten) en de veelal onvoldoende mate van de analgesie die ermee wordt bereikt. Om deze redenen lijkt het paracervicale block met prilocaine niet geschikt om te worden toegepast bij barenden, die vragen naar optimale analgesie tijdens de ontsluitingsperiode. Op grond van literatuurgegevens kan worden gesteld dat deze conclusie mutatis mutandis ook geldt voor paracervicale blocks met andere locaalanesthetica.

Bijlage A. Frequentie van voorkomen van uitingen van (motorische) onrust bij 62 barenden.

vragen	aanwezig	percentage
<u>I. Algemeen</u>		
1. geen aandacht kan worden getrokken door een eenvoudig gesprek	3	5
2. hijgen, zuchten, steunen	39	63
3. gillen	3	5
4. boos, geergerd, opstandig	2	3
5. krachttermen	1	1
6. het bed is na ordenen van de lakens binnen korte tijd een warboel	5	8
<u>II. Hoofd</u>		
1. gelaatsuitdrukking: gespannen/verwongen	41	66
2. sluit de ogen tijdens een wee	40	64
3. onrustig draaien van het hoofd	19	31
4. fronsen	8	13
5. bijten	16	26
<u>III. Armen</u>		
1. knijpen	22	35
2. vuist maken	19	31
3. wegslaan van echtgenoot	3	5
4. het laken wordt door de zwangere afgegooid	2	3
<u>IV. Benen</u>		
1. rusteloos trappen of wringende bewegingen makend	11	18
2. de benen worden krampachtig gestrekt gehouden	5	8
<u>V. Romp</u>		
1. voorkeur voor zijligging	18	26
2. rollen van de ene zij naar de andere	4	6

Bijlage B: Enkele algemene gegevens betreffende de spontaan in
partu gekomen nulliparae (groep A).

Groep A: P R I L O C A I N E

code no	leeftijd (jaren)	ontsluiting bij toedie- ning p.c.b. (cm)	ontsluitingsduur vanaf p.c.b. tot v.o. (min)	duur uitdrijving (min)	pethidine	maximale subj. analg. effect (score)	deceleraties	
							intervaltijd ≤ 20 sec (n)	intervaltijd > 20 sec (r)
A 1	24	8	83	20	nee	+ 2	3	-
A 2	18	5	212	60	ja	+ 1	-	-
A 4	17	5	137	38	ja	+ 1	-	1
A 7	26	7	27	54	nee		-	-
A 8	22	6	138	64	nee	+ 3	-	-
A10	25	6	230	81	ja		-	-
A13	26	5	81	36	nee	+ 2	6	3
A15	19	6	167	77	ja	+ 4	-	-
A16	25	7	47	54	nee	+ 2	-	-
A19	25	4	123	18	ja	+ 1	8	1
A21	27	8	61	58	nee	+ 2	8	1
A22	21	4	345	85	ja	+ 3	-	-
A24	20	4	217	28	ja	+ 2	-	-
A27	23	5	279	75	ja	+ 1	-	-
A28	17	7	43	42	nee	+ 1	-	-
A31	28	5	455	116	ja	+ 1	-	2
A38	24	7	140	38	nee		-	1

Groep A: P L A C E B O

A 3	19	8	176	36	nee		-	-
A 5	25	7	16	32	nee		-	-
A 6	20	7	95	14	nee	+ 3	-	-
A 9	19	7	39	10	nee		-	-
A11	29	5	159	68	nee		-	-
A12	28	7	152	56	ja		-	-
A14	18	5	75	19	ja		6	-
A17	31	5	105	25	ja		4	-
A18	23	8	75	31	nee	+ 1	-	1
A20	20	5	80	20	nee		-	1
A23	25	8	75	58	nee		2	-
A25	20	7	147	34	ja		-	-
A26	26	5	60	62	nee		6	1
A29	27	5	168	90	ja		7	1
A30	27	7	107	24	ja		3	-

geboortegewicht (gr)	Apgarscore na 1/5 en 10 min.	foetale zuur-base status						bijzonderheden
		m.b.o.-II			m.b.o.post partum			
		pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	
035	7/10/	7.34	-6	35.5	7.18	-17	31.0	bradycardie uitdrijving
646	9/10/	7.34	-8.5	30.5	7.13			V.E.: niet vorderende uitdrijving
150	9/10/	7.41	-3	32.5	7.30	-12	34.5	
865	9/10/				7.25	-9	40.5	1 x losse omstrengeling
180	8/10/	7.25	-13	30.5	7.23	-14	29	V.E.: niet vorderende uitdrijving
635	5/ 9/	7.41	-5	28.5	7.07	-22	28	V.E.: tijdsindicatie
695	7/ 7/ 9	7.31	-7	36.5	7.16	-16	31.5	1 x losse omstrengeling
1880	6/ 6/ 9	7.28	-10	35.5	7.16	-10	55	post p.c.b. foet. bradycardie
690	4/ 8/10	7.27	-6	54	7.11	-14	55	schouderdystocie; 1 x strakke omstrengeling
1120	9/10/	7.43	-6	23	7.24	-14	29	
1850	9/10/	7.34	-	-	7.17	-	-	1 x losse omstrengeling
1345	7/ 9/	-	-	-	7.26	-	-	V.E.: tijdsindicatie
1740	6/ 8/ 9	7.34	-	-	7.22	-10	44	2 x losse omstrengeling
1500	9/10/	7.36	-3	40	7.15	-18	39	post p.c.b. foet. bradycardie; 1 x losse omstr.
1090	9/10/	7.27	-9	43	7.16	-15	40	post p.c.b. foet. bradycardie
1040	8/10/	7.36	-7	29	7.19	-12	40	V.E.: tijdsindicatie; 1 x losse omstrengeling
1280	8/10/	-	-	-	7.29	-7	42	
1300	9/10/	7.36	-7	30.5	7.19	-14	37	V.E.: bradycardie uitdrijving
1770	7/10/	-	-	-	7.18	-17	25.0	V.E.: bradycardie uitdrijving
1855	10/10/	7.34	-	-	7.22	-10	41	
1665	9/10/	-	-	-	7.29	-12	28	
1460	9/10/	7.31	-6	41	7.15	-15	41	
1700	7/10/	7.42	-8	20.5	7.09	-16.5	44	1 x losse omstrengeling
1500	5/ 8/10	7.33	-12	22	7.14	-16	34	bradycardie uitdrijving
1050	9/ 9/	7.33	-8	28	7.22	-13	35.5	
1680	9/10/	7.34	-3	41	7.15	-15	47	
1180	8/ 9/	7.30	-3	48	7.16	-14	37.5	
1020	5/ 9/	7.41	-5	31	6.94	-18	81	V.E.: bradycardie uitdrijving; 1 x losse omstr.
1675	7/10/	7.28	-12	29	7.14	-16	40	
1360	8/10/	-	-	-	7.08	-18	41	V.E.: tijdsindicatie
1465	9/10	7.35	-1	46	7.21	-11	45	1 x losse omstrengeling
1405	9/10/	7.40	-4	32.5	7.20	-14	36.5	1 x losse omstrengeling

Bijlage C: Enkele algemene gegevens betreffende de spontaan in partu gekomen primi/multiparae (groep B).

Groep B: P R I L O C A I N E

code no	leeftijd (jaren)	ontsluiting bij toediening p.c.b. (cm)	ontsluitingsduur vanaf p.c.b. tot v.o. (min)	duur uitdrijving (min)	pethidine	maximale subj. analg. effect (score)	deceleraties	
							intervaltijd \leq 20 sec (n)	interval $>$ 20 sec
B 2	26	7	13	5	nee		-	-
B 3	28	4	91	6	nee	+ 1	-	-
B 6	24	6	112	13	nee	+ 3	6	-
B 7	24	8	85	11	nee		-	-
B10	23	7	72	15	nee	+ 4	-	-
B13	23	7	9	16	nee		-	-
B15	26	5	8	3	nee		-	-
B16	21	8	63	43	nee		-	-
B19	28	5	576	98	ja		-	-

Groep B: P L A C E B O

B 1	35	5	85	4	nee		-	-
B 4	21	5	60	7	nee		3	-
B 5	28	5	74	7	nee		1	-
B 8	27	7	38	43	nee		-	-
B 9	24	5	202	18	ja		3	-
B12	24	4	76	7	nee		4	1
B14	25	4	242	7	ja		3	-
B17	24	8	48	5	nee		-	-
B18	31	8	39	13	nee	+ 1	6	-
B20	21	6	85	5	nee		2	-

oor- icht gr)	Apgarscore na 1/5 en 10 min.	foetale zuur-base status						bijzonderheden
		m.b.o.-II			m.b.o.post partum			
		pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	
75	9/10/				7.36	- 7	41	1 x strakke omstrengeling
25	9/10/				7.23			
25	8/10/	7.34	-2	44	7.18	-12	45	1 x losse omstrengeling
10	9/10/	7.39			7.25	-13	30	
75	10/10/	7.30	-6	42	7.18	-12	42	
10	8/10/				7.30	- 9	33.5	
70	8/10/				7.46	- 7	27	1 x strakke omstrengeling
40	6/ 9/	7.31	-8	36	7.20	-13	38.5	V.E.: tijdsindicatie
80		7.34			7.05	-22	42	S.C.: mislukte V.E. en forcipale extractie
20	10/10/	7.33	-5	40	7.18	- 9	54	
75	9/10/				7.29	- 8	36	
70	9/ 9/	7.33	-5	37.5	7.28	- 9	38	
44	9/10/				7.13	-15	38.5	
65	8/ 9/	7.37			7.22	- 3	55	schouderdystocie, 1 x losse omstrengeling
50	8/10/				7.21			
50	8/10/	7.35	-2	44	7.27	- 8	42	
20	6/ 9/	7.38	+1	45				1 x losse omstrengeling
30	9/10/	7.36	-6	32	7.21	-13	42	
55	9/10/	7.41	-1	36	7.30	- 9	33	

Bijlage D: Enkele algemene gegevens betreffende met oxytocine
ingeleide nulliparae (groep C).

Groep C: P R I L O C A I N E

code no	leeftijd (jaren)	ontsluiting bij toedie- ning p.c.b. (cm)	ontsluitingsduur vanaf p.c.b. tot v.o. (min)	duur tot uitdrijving (min)	pethidine	maximale subj. analg. effect (score)	deceleraties	
							intervaltijd ≤ 20 sec (n)	intervaltijd > 20 sec (n)
C 1	22	7	204	41	ja		-	-
C 3	23	6	84	28	nee		-	-
C 6	23	7	85	30	nee		-	-
C 9	21	5	245	12	ja	+ 2	1	-
C12	24	7	65	63	nee	+ 2	1	-
C13	18	7	67	22	nee	+ 2	-	-
C15	23	5	133	25	ja	+ 1	-	-
C16	32	7	70	41	nee	+ 1	-	-
C18	29	4	245	52	ja	+ 2	-	-
C19	26	7	125	95	nee	+ 1	-	-
C24	22	8	64	65	nee	+ 1	-	-
C26	25	7	130	68	ja	+ 2	1	1
C27	24	6	115	18	nee	+ 2	8	-
C28	26	7	70	44	nee		2	-
C31	20	8	90	14	nee	+ 2		

Groep C: P L A C E B O

C 2	23	7	77	19	nee		-	-
C 4	23	5	90	16	nee		1	-
C 5	25	7	235	60	nee	+ 1	4	-
C 8	24	5	204	26	ja		-	-
C10	22	5	95	7	nee		-	-
C11	23	7	98	52	nee		-	-
C14	26	7	52	49	nee		3	-
C17	23	5	55	23	nee		2	-
C20	20	7	25	69	nee		-	-
C21	21	6	160	72	nee		-	-
C22	19	7	130	38	nee		-	-
C23	23	7	97	32	nee	+ 1	-	-
C25	22	8	34	35	nee		-	-
C29	28	7	53	29	nee		-	-
C32	34	5	143	47	ja	+ 1	1	4

geboortegewicht (gr)	Apgarscore na 1/5 en 10 min.	foetale zuur-base status						bijzonderheden
		m.b.o.-II			m.b.o.post partum			
		pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	
1500	5/ 9/	7.36	-5	36	7.14	-14	42	
1860	10/10/	7.33	-5	38.5	7.25	-14	28	
1085	9/10/	7.28	-7	43	7.19	- 6	50	
1055	6/ 9/10	7.32			7.19	-15	30	V.E.: bradycardie uitdrijving
1230	9/10/				7.16			V.E.: niet vorderende uitdrijving; 1 x losse omstr.
1595	8/10/				7.24	- 7	49	
1070	8/ 9/				7.15	-18	32.0	2 x losse omstrengeling
1710	6/ 9/	7.29			7.23	-10	44	
1100	5/ 7/10	7.33	-9	29	7.18	-19	24.5	
1980	8/ 9/	7.35	-9	26	7.29	-12	27.5	
1160	7/10/	7.38	-4	35	7.21			1 x losse omstrengeling
1760	8/10/	7.32	-8	33	7.33	- 8	33	
1750	9/10/	7.29	-4	46.5	7.22	-12	37	1 x losse omstrengeling
1645	9/10/	7.39	-7	26.5	7.26	-12	30.5	
1310	9/10/	7.25	-6	50	7.18	- 9	54	
1710	9/10/	7.41	-5	29	7.20	-11	44	
1455	8/10/	7.41	-6	27	7.23	-13	31.5	1 x losse omstrengeling
1270	9/10/	7.31	-1	70	7.35	- 8.5	28	
1000	8/10/	7.33	-6	37	7.16	-17	29.5	
1580	8/ 9/10				7.15	-16	38.5	bradycardie uitdrijving
1310	7/ 9/				7.28	- 8	39	
880	4/ 6/ 9				7.19	-15	33.5	V.E.: bradycardie uitdrijving
540	9/10/	7.37	-4	35	7.24	-10	41	
080	6/ 8/10				7.08	-18	47	V.E.: bradycardie uitdrijving
430	9/10/	7.40	-4	31	7.19	- 8	59	
935	10/10/	7.35	-6	33	7.23	-13	34	
785	9/10/	7.29	-5	50	7.25	- 5	56	
270	9/10/	7.33			7.26	- 5	50	1 x losse omstrengeling
015	9/10/	7.38	-2	39	7.21	-13	39	
230	8/10/	7.26	-1	53	7.05	-11	58	

Bijlage E: Enkele algemene gegevens betreffende met oxytocine
ingeleide primi/multiparae (groep D).

Groep D: P R I L O C A I N E

code no	leeftijd (jaren)	ontsluiting bij toedie- ning p.c.b. (cm)	ontsluitingsduur vanaf p.c.b. tot v.o. (min)	duur uitdrijving (min)	pethidine	maximale subj. analg. effect (score)	deceleraties	
							intervaltijd ≤ 20 sec (n)	intervaltijd > 20 sec (r)
D 1	23	5	118	5	nee		-	-
D 3	33	7	159	10	nee		2	-
D 4	27	5	83	27	nee	+ I	-	-
D 6	22	7	59	7	nee	+ I	-	-
D 7	30	6	21	8	nee		-	-

Groep D: P L A C E B O

D 2	28	5	93	9	nee		-	-
D 5	24	5	53	10	nee		-	-
D 8	21	4	95	6	nee		-	-
D 9	28	4	163	5	ja		-	-

geboortegewicht (gr)	Apgarscore na 1/5 en 10 min.	foetale zuur-base status						bijzonderheden
		m.b.o.-II			m.b.o.post partum			
		pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	pH	B.E. meq/l	pCO ₂ mmHg	
050	9/10/	7.31	-7	39	7.22	-17	28	
155	9/10/	7.44			7.24	-13	29	2 x losse omstrengeling
435	8/10/	7.34	-3	28	7.22	-9	49	
110	9/ 9/	7.28			7.34			
130	9/ 9/				7.27	-5	50	post p.c.b. foetale bradycardie
010	10/10/	7.35	-5	36	7.31	-10	29.5	
465	9/10/	7.36	-3	41	7.20	-16	27	
355	8/ 9/	7.37			7.36	-11	22	1 x losse omstrengeling
490	9/10/				7.29	-10	33.5	

SAMENVATTING.

In hoofdstuk 1 wordt het doel van het onderzoek omschreven. Wanneer farmacologische bestrijding van de pijn tijdens de ontsluitingsperiode van de baring wordt gewenst of noodzakelijk wordt geacht, zal moeten worden gezocht naar een methode die effectief is en daarbij veilig, zowel voor de barende als voor de foetus. De methode zal niet mogen interfereren met het fysiologische verloop van de baring. De veel gebruikte, meestal parenteraal toegediende, analgetica hebben een sederende werking en maken de barende in meerdere of mindere mate suf. Dit nadeel is niet aanwezig bij de regionale analgesie.

Van de vele methoden voor regionale analgesie in de verloskunde lijkt het paracervicale block vooral aantrekkelijk wegens de betrekkelijk eenvoudige wijze van toediening en de geringe kans op complicaties. Complicaties bij moeder en foetus kunnen echter niet alleen worden veroorzaakt door de wijze van uitvoering van de regionale anesthesie, doch ook door het locaalanestheticum, dat in de moederlijke en de foetale circulatie komt. Op grond van een aantal literatuurgegevens lijkt prilocaine voor wat dit betreft een relatief veilig middel te zijn.

Daarom werd een onderzoek uitgevoerd naar de analgetische werking van het paracervicale block met 200 mg prilocaine, toegediend tijdens de ontsluitingsperiode. Daarbij werden in het bijzonder ook de mogelijke complicaties van de methode en de bijwerkingen van het locaalanestheticum bij de barende, de foetus en de neonatus onderzocht. Op grond van de resultaten van dit onderzoek werd getracht een uitspraak te doen over de klinische bruikbaarheid van deze methode van analgesie tijdens de baring.

In hoofdstuk 2 worden een aantal algemene eisen besproken, waaraan adequaat onderzoek van farmacologische pijnbestrijding tijdens de baring moet voldoen. Het onderzoek zal ge-

standaardiseerd en vergelijkend moeten zijn. Gezien het sterk affectieve karakter van zowel de beleving als de beoordeling van pijn, zal het onderzoek dubbelblind moeten worden uitgevoerd, waarbij het gebruik van een placebo als controle de voorkeur heeft. Belangrijk is ook om te trachten op gestandaardiseerde wijze bij alle proefpersonen hetzelfde verwachtingspatroon te induceren.

Het resultaat van de toegepaste methode van pijnbestrijding kan uitsluitend adequaat worden beoordeeld, indien gebruik wordt gemaakt van één of meer gestandaardiseerde beoordelings-systemen. Een dergelijk systeem kan gebaseerd zijn op weergave van de subjectieve beleving van de pijn door de berende maar ook op beoordeling van het gedrag van de berende door de onderzoeker.

Tenslotte zal ook het onderzoek naar de bijwerkingen van de toegepaste methode van pijnbestrijding op gestandaardiseerde wijze moeten plaatsvinden. Voor het opsporen van bijwerkingen bij de foetus kan de cardiotoekografie en het foetale microbloedonderzoek niet worden gemist.

In hoofdstuk 3 worden literatuurgegevens betreffende het paracervicale block besproken. Aan de in het vorige hoofdstuk geformuleerde algemene eisen blijkt slechts in een beperkt aantal onderzoeken te zijn voldaan. In de literatuur kon geen adequaat onderzoek naar de analgetische werking van het paracervicale block met prilocaine worden gevonden. Verschillende technieken voor toediening van een paracervicaal block zijn beschreven. Meestal wordt het locaalanestheticum via één van de diverse types daarvoor ontwikkelde naalden ter weerszijden van de cervix in het paracervicale weefsel ingespoten. De penetratiediepte van de gebruikte naalden varieert tussen 2 en 20 mm. Ook voor wat betreft het aantal en de localisatie van de plaatsen waar het lokaalanestheticum paracervicaal moet worden ingespoten is de literatuur verre van eenstemmig.

Een groot aantal verschillende locaalanesthetica blijkt voor het paracervicale block te worden gebruikt. Alle bekende bijwerkingen van deze locaalanesthetica zijn casuïstisch in mededelingen over het paracervicale block beschreven. In een vrij groot aantal gevallen lijken zij een gevolg te kunnen zijn van overdosering. Prilocaine komt naar voren als een weinig toxisch locaalanestheticum; wel zou dit middel met-hemoglobinemie kunnen veroorzaken.

Uit publicaties betreffende paracervicale blocks met diverse locaalanesthetica blijkt dat niet zelden foetale bradycardie wordt waargenomen. De opzet van deze onderzoeken en de wijze waarop de resultaten worden weergegeven laten in het algemeen geen betrouwbare uitspraken toe over de frequentie van voorkomen en de ernst van deze bijwerking.

In hoofdstuk 4 wordt de opzet en de uitvoering van het eigen onderzoek beschreven. Het onderzoek werd dubbelblind uitgevoerd, met placebo als controle. De criteria voor selectie van de proefpersonen worden gegeven. Uitsluitend zwangeren in partu met een fysiologisch verlopen zwangerschap werden in het onderzoek opgenomen. De baring was spontaan begonnen of electief ingeleid met oxytocine en tot het moment van het aanleggen van het block ongestoord verlopen. Alle barenden werden op gestandaardiseerde wijze psychologisch voorbereid op het block.

Het block -met in totaal 200 mg prilocaine òf placebo- werd toegediend via een Kobak naald op 8 en 4 uur paracervicaal. Verandering in de door de berende gevoelde pijn werd op tevoren vastgestelde tijdstippen volgens twee afzonderlijke systemen gescored. Tevens werden veranderingen in het gedrag van de berende op gestandaardiseerde wijze beoordeeld en gescored.

Cardiotokografie werd uitgevoerd vanaf minimaal een half uur vóór het aanleggen van het block tot tijdens de uitdrijving. De wijze van beoordeling van de cardiotokogrammen wordt nauwkeurig beschreven. Op tevoren vastgestelde tijd-

stippen vóór en ná het block werden zuur-base waarden bepaald in uit de foetale hoofdhuid afgenomen bloedmonsters en in moederlijk veneus bloed. Tevens werden post partum foetale zuur-base waarden bepaald in arterieel navelstrengbloed.

Direct na de geboorte werd uit de navelstreng en van de moeder veneus bloed verkregen voor bepaling van de concentratie van prilocaine en methemoglobine.

Aan het einde van dit hoofdstuk worden tenslotte de methoden aangegeven, die werden toegepast bij de statistische analyse van de resultaten.

In hoofdstuk 5 worden de resultaten van het onderzoek beschreven en besproken. In totaal zijn 90 barenden onderzocht. Deze werden verdeeld in 4 groepen: nulliparae, spontaan in partu (n = 32); nulliparae, ingeleid of gestimuleerd (n = 30); primi/multiparae, spontaan in partu (n = 19); primi/multiparae, ingeleid of gestimuleerd (n = 9). In totaal kregen 46 barenden prilocaine en 44 placebo.

Binnen de groepen is de patientenverdeling over de twee behandelingen geheel vergelijkbaar, voor wat betreft de leeftijd van de zwangeren, de operateur die het block toediende, het al dan niet hebben gedaan van zwangerschapsoefeningen en de angst voor de bevalling. De duur van de ontsluiting en de uitdrijving na behandeling met prilocaine verschilt niet significant van die na placebo.

Een paracervicaal block met prilocaine geeft bij significant meer barenden vermindering van pijn dan een block met placebo. Het effect houdt echter in het algemeen niet langer dan 50 minuten aan. In veel gevallen gaat vermindering van pijn samen met een rustiger gedrag.

Bij de zwangere werden geen complicaties tengevolge van toediening van het block gezien. Een aantal subjectieve bijwerkingen, die in de literatuur worden toegeschreven aan prilocaine, blijken in vergelijkbare frequentie voor te komen na placebo. Het paracervicale block met prilocaine

veroorzaakt geen significante veranderingen in de variabelen van de uterusactiviteit of van het zuur-base evenwicht van de barende.

Als enige aantoonbare bijwerking op het foetale hart werd bij 4 van de 46 barenden die prilocaine kregen toegediend en voorbijgaande foetale bradycardie waargenomen. Dit effect wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een directe werking van prilocaine op het foetale hart. Een paracervicaal block met prilocaine blijkt geen invloed te hebben op de zuur-base toestand van de foetus of de neonatus, noch op de Apgar-score.

De veneuze concentratie methemoglobine na de bevalling bij de moeder en de neonatus was na een block met prilocaine niet significant verschillend van die na placebo.

In hoofdstuk 6 wordt naar aanleiding van de in het vorige hoofdstuk beschreven resultaten en tegen de achtergrond van de in hoofdstuk 1 geformuleerde vraagstellingen een aantal algemene conclusies getrokken. Het paracervicale block met 200 mg prilocaine kan als veilig voor moeder en foetus worden beschouwd. De analgetische werking is echter in het algemeen niet voldoende voor adequate pijnbestrijding tijdens de ontsluitingsperiode van de baring.

SUMMARY.

In chapter 1 the objectives of the investigation are defined. If administration of a pharmacologic agent for pain relief during the first stage of labor is desired or is considered necessary, a method should be applied which can be regarded as effective and safe for both the patient and her fetus. This method should not interfere with the physiologic course of labor. All of the often used and usually parenterally administered analgesics have a sedative effect and cause some degree of drowsiness. This disadvantage does not occur with regional analgesia.

Considering the many methods used for obstetric regional analgesia, paracervical block appears to be an attractive technique. It combines simplicity of administration with a minor risk of complications. However, fetal and maternal complications are not only caused by the technique of administration of regional analgesia, but also by the effects of the local anesthetic which enters the maternal and fetal circulations. Data from the literature suggest that, in this respect, prilocaine is a relatively safe local anesthetic agent.

Therefore, a study was designed to investigate the analgesic effect of paracervical block with 200 mg of prilocaine administered during the first stage of labor. In addition, particular attention was given to the possible complications of the technique and to the side-effects of the local anesthetic in the patient, the fetus, and the newborn. In conclusion, an attempt was made to evaluate on the basis of the results of our study the clinical usefulness of this method of regional analgesia during labor.

In chapter 2 a number of requirements is discussed, to which an adequate study of drug-mediated pain relief during labor should conform. The investigation should be designed as a standardized and comparative study. The subjective experience

of pain as well as the judgement of its severity by an observer are strongly affective in character. Therefore, the design of the study should be double blind, preferably with the use of placebo as a control. It is important to induce in all subjects under study similar expectations with regard to the result of the method.

The results of any method used to obtain alleviation of pain can only be adequately estimated if one or more standardized systems of evaluation are applied. Such a system can be based on grading the experience of pain as indicated by the patient but also on observation of patient behavior by an independent observer.

Finally, the possible occurrence of complications and side-effects of the method should be systematically investigated. Cardiotokography and fetal scalp blood sampling must be considered indispensable tools in the detection and recognition of side-effects in the fetus.

In chapter 3 data from the literature concerning paracervical block are reviewed and discussed. It appears that the requirements which were outlined in the previous chapter are partially met in only a limited number of publications. In the literature no adequate study could be found on the analgesic effect of paracervical block with prilocaine. Several techniques for administration of a paracervical block have been described. Generally, the local anesthetic is injected into the paracervical tissue on both sides of the cervix through one of the various types of needles developed for that purpose. The depth of penetration of these needles appears to vary between 2 and 20 mm. The literature reports are also far from unanimous relative to the number and the location of the paracervical points where the local anesthetic should be administered. A good many local anesthetic drugs are used for paracervical block. All of the reported side-effects of these drugs have been described in case reports on the use of

paracervical block in obstetrics. In many cases they might be attributed to overdosage. Prilocaine appears to be one of the least toxic local anesthetic agents, though it might cause methemoglobinemia.

The occurrence of fetal bradycardia is not infrequently reported in studies on paracervical block with various local anesthetics. Generally, the design of these studies and the manner in which the results are presented does not allow reliable conclusions on the frequency of occurrence and the severity of this complication.

In chapter 4 the design, the methods, and the subjects of the investigation presented in this thesis are described. It concerns a double blind study, with placebo as a control. The criteria applied to the selection of the subjects under investigation are presented. The study was restricted to parturient women, who had had a completely physiologic course of pregnancy. They were either in spontaneous or in oxytocin induced labor, which up to the time of administration of the paracervical block was considered to progress normally. All subjects were psychologically prepared for the block in a standardized manner.

The block -with 200 mg of prilocaine or placebo- was administered by means of a Kobak needle at 8 and 4 o'clock paracervically.

Changes in the experience of pain by the patient were scored at predetermined intervals according to two different systems. Changes in behavior of the patient were determined and scored in a standardized manner.

Cardiotokography was performed from at least half an hour prior to administration of the block through delivery.

The methods of analysis of the cardiotokograms are presented in detail. Acid-base values were measured at predetermined intervals before and after the block in fetal scalp blood samples and in maternal venous blood. Fetal acid-base values were also determined in arterial cord blood after delivery.

Immediately post partum venous blood was collected from the umbilical cord and from the mother for determination of prilocaine and methemoglobine levels.

At the end of this chapter the methods are outlined, which were applied to the statistical analysis of the results.

In chapter 5 the results of the study are presented and discussed. A total of 90 parturient women was investigated. They were divided into 4 groups: nulliparae in spontaneous labor (n = 32); nulliparae with oxytocin induced or stimulated labor (n = 30); primi/multiparae in spontaneous labor (n = 19); primi/multiparae with oxytocin induced or stimulated labor (n = 9). A total of 46 patients received prilocaine, whereas 44 received placebo.

Patient distribution within the groups relative to the two treatments appeared to be comparable with regard to patient age, the presence or absence of pregnancy education and fear of the delivery, and the person who administered the block. The duration of the first and the second stage of labor following a block with prilocaine does not significantly differ from that after placebo.

Pain relief is observed significantly more frequently following paracervical block with prilocaine than after a block with placebo. Generally, the analgesic effect does not last longer than 50 minutes. Alleviation of pain is often accompanied by a more quiet behavior of the patient.

No complications which could be attributed to administration of the paracervical block were observed in any of the subjects under study. The frequency of occurrence of a number of subjective side-effects, which in the literature are generally ascribed to prilocaine, appeared to be similar after both treatments. Paracervical block with prilocaine does not cause significant changes in the variables of uterine activity or in the acid-base status of the patient.

Transitory fetal bradycardia was observed in 4 out of 46 patients who received prilocaine and in none of the patients

who received placebo. This was the only effect on the fetal heart demonstrated in our study. Fetal bradycardia is probably due to a direct action of prilocaine on the fetal heart. No influence of paracervical block with prilocaine could be demonstrated on fetal or neonatal acid-base status, or on the Apgar scores.

Venous concentrations of methemoglobine after delivery in the mother and in the newborn in patients who had received prilocaine did not differ from those in women to whom placebo had been administered.

In chapter 6 general conclusions are drawn from the results presented in the previous chapter, against the background of the objectives formulated in chapter 1. Paracervical block by means of 200 mg of prilocaine can be considered to be safe for both the patient and her fetus. However, the analgesic effect will be generally insufficient to accomplish adequate pain relief during the first stage of labor.

LITERATUURLIJST.

- ADRIANI, J. (1960): The clinical pharmacology of local anesthetics. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1: p. 645.
- ÅKERMAN, B., ÅSTROM, A., ROSS, S., TELC, A. (1966a): Studies on the absorption, distribution and metabolism of labelled prilocaine and lidocaine in some animal species. *Acta pharmacol.* 24: p. 389.
- ÅKERMAN, B., PETERSSON, S.A., WISTRAND, P. (1966b): Methaemoglobin forming metabolites of prilocaine. *Proc.Third Int.Pharmacol. Meet., São Paolo*, p. 237.
- ALTURA, B.M., ZWEIFACH, B.W. (1965): Pharmacologic properties of antihistamines in relation to vascular reactivity. *Amer.J.Physiol.* 209: p. 550.
- ALVARADO-DURAN, A., BAZAN, T., PEREDO, C. (1967): Continuous paracervical block. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 97: p. 367.
- ANDERSSEN, K.E., GENNSER, G., NILSEN, E. (1970a): Influence of acid-base changes on isolated human foetal hearts. *Acta physiol. scand.* 80, suppl. 353: p. 20.
- ANDERSSEN, K.E., GENNSER, G., NILSEN, E. (1970b): Influence of mepivacaine on isolated human foetal hearts at normal and low pH. *Acta physiol.scand.* 80, suppl. 353: p. 34.
- APGAR, V. (1953): A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr.Res.Anesth.* 32: p. 260.
- ARABIN, H. (1970): Die Parazervikal Blockade mit Dauersonden. *Geburtsh.Frauenheilk.* 30: p. 438.
- ÅSTROM, A., PERSSON, N.H. (1961): Some pharmacological properties of O-methyl- α -propyl aminopropionanilide, a new local anesthetic. *Brit.J.Pharmacol.* 16: p. 32.
- ÅSTROM, A. (1965): Factors affecting the action of Citanest in vivo. *Acta anaesth.scand.* 16: p. 23.
- BAGGISH, M.S. (1964): Continuous paracervical block. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 88: p. 968.
- BEARD, R.W., FILSKIE, S.M., KNIGHT, C.A. et al. (1971): The significance of the changes in the continuous fetal heart rate in the first stage of labour. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 78: p. 865.
- BEMMEL, J.H. van, WEIDE, H. van der (1966): Detection procedure to represent the fetal heart rate and electrocardiogram. *I.E.E.E., Trans.Biomed.Engng.B.M.E.* 13: p. 175.
- BERGER, G.S., TYLER, C.W., HARROD, E.K. (1974): Maternal deaths associated with paracervical block anesthesia. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 118: p. 1142.
- BERGSTROM-WALAN, M. (1963): Efficacy of Education for Childbirth. *Research Bull.Inst.Educ.Univ.Stockholm*, 13.
- BETKE, K. (1974): *Advanced Haematology*. Richard C. Huntman, George C. Jenkins (Editors), Butterworths. p. 56.
- BLAUSTEIN, M.P., GOLDMAN, D.E. (1966): Competitive action of calcium and procaine in lobster axon. *J.gen.Physiol.* 49: p. 1043.
- BLOOM, S.L., HORSWILL, C.W., CURET, L.B. (1972): Effects of paracervical blocks on the fetus during labor: A prospective study with the use of direct fetal monitoring. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 114: p. 218.

- BODEN, D.C. (1968): A review of 350 cases of paracervical nerve block. *Austr.N.Z.J.Obstet.Gynaec.* 8: p. 230.
- BOER, R. de, TUSHUIZEN, P.B.Th., SCHELLEKENS, L.A. (1976): Epidurale analgesie voor een pijnloze bevalling? *Ned.T.Geneesk.* 39: p.120.
- BONICA, J.J. (1967): Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia. F.A. Davis Company, Philadelphia, Vol.I: p. 512.
- BREMER, B. (1973): Die kontinuierliche Parazervikalblockade zur Geburtserleichterung. *Geburtsh.Frauenheilk.* 33: p. 92.
- BRIDENBAUGH, Ph.O., BRIDENBAUGH, L.D., MOORE, D.C. (1969): Methemoglobinemia and infant response to lidocaine and prilocaine in continuous caudal anesthesia: A double blind study. *Anesth.Analg.* *Curr.Res.* 48: p. 824.
- BROMAGE, P.R., ROBSON, J.G. (1961): Concentration of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*, 16: p. 461.
- BROWN, E.O., ENGEL, T., DOUGLAS, R.G. (1965): Paracervical block analgesia in labor. *Obstet.Gynec.* 26: p. 195.
- BURCHELL, R.C., SADOVE, M.S. (1964): Continuous paracervical block in Obstetrics. *Obstet.Gynec.* 23: p. 112.
- BUYTENDIJK, F.J.J. (1943): *Over de pijn. "Het Spectrum"*, Utrecht.
- CHEHAB, H.E. (1968): Transvaginal regional anesthesia for labor and delivery. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 102: p. 920.
- CIBILS, L.A. (1976): Response of human uterine arteries to local anesthetics. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 126: p. 202.
- CLELAND, J.G.P. (1933): Paravertebral anaesthesia in Obstetrics. *Surg.Gynec.Obstet.* 57: p. 51.
- CLIMIE, C.R., McLEAN, S., STARMER, G.A., THOMAS, J. (1967): Methaemoglobinaemia in mother and foetus following continuous epidural analgesia with prilocaine. *Brit.J.Anaesth.* 39: p. 155.
- COULTON, D. (1963): Obstetrical paracervical anesthesia. *J.Maine Med. Ass.* 54: p. 4.
- CRAWFORD, O.B. (1965): Methemoglobin in man following the use of prilocaine. *Acta anaesth.scand.* 16: p. 183.
- CRAWFORD, J.S. (1972): Principles and practice of obstetric anaesthesia. Third Edition. Blackwell Scientific Publication (Oxford).
- DAVIS, A.A. (1933): The innervation of the uterus. *J.Obstet.Gynaec. brit.Emp.* 40: p. 481.
- DAVIS, J.E., FRUDENFELD, J.C., FRUDENFELD, K., FRUDENFELD, J.H., WEBB, A.N. (1964): The combined paracervical-pudendal block anesthesia for labor and delivery. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 89: p. 366.
- DAVIS, J.E. (1966): Paracervical block in Obstetrics and Gynecology. *Calif.Med.* 105: p. 421.
- DENNIS, K.J. (1964): Unilateral parametritis following paracervical nerve block. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 71: p. 797.
- DOLFF, C., FRANKE, R., FREIBERGER, U., TILLMANN, H. (1970): Technische Verbesserung der Parazervikalblockade und kritische Stellungnahme auf Grund unserer Erfahrungen. *Geburtsh.Frauenheilk.* 30: p. 427.
- DRILL, (1971): *Drill's Pharmacology in Medicine*. Edited by Joseph Dipalma, Fourth Edition, McGraw Book Company.

- ENGLERSON, S., ERIKSSON, E., ÖRTENGREN, B., WAHLQVIST, S. (1965): Differences in tolerance to intravenous Xylocaine^R and Citanest^R. Acta anaesth.scand. suppl. 16: p. 141.
- EPS, L.W.St. van (1954): Over de baringspijn. Proefschrift, Amsterdam.
- EPSTEIN, B.S., BANERJER, S.G., COAKLEY, Ch.S. (1968): I. Passage of Lidocaine and Prilocaine across the placenta. Anesth.Analg.Curr. Res. 47: p. 223.
- ERIKSSON, E., Per-Ola GRAUBERG (1965): Studies on the renal excretion of Citanest^R and Xylocaine^R. Acta anaesth.scand. suppl. XVI: p. 79.
- ERIKSSON, E. (1966): Review of the properties of two new local anaesthetics, prilocaine and lidocaine. Acta anaesth.scand. 25: p. 54.
- ERIKSSON, E. (1969): Illustrated handbook in local anaesthesia. Lloyd-Luke, Medical Books, Ltd., London.
- EVELYN, K.A., MALLOY, H.T. (1938): Spectrophotometry of haemoglobin derivatives. J.biol.Chem. 126: p. 655.
- FISCHER, W.M., THASSLER, J., FRITZ, S., BRANDT, W., CAYÉ, P. (1971): Säure-Basenstatus und Atemgasdrucke des mütterlichen und fetalen Blutes sowie fetale Herzfrequenz und Wehentätigkeit nach paracervicalem Block mit Bupivacain (Carbostesin): Eine Untersuchung im doppelten Blindversuch. Arch.Gynäk. 211: p. 278.
- FOLDES, F.F., MOLLOY, R., McNALL, P.G. (1960): Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. J.amer. med. Ass. 172: p. 1493.
- FREEMAN, D.W., BELLVILLE, T.P., BARNO, A. (1956): Paracervical block anesthesia in labor. Obstet.Gynec. 8: p. 270.
- FREEMAN, R., GUTIERREZ, N.A., RAY, M.L., STOVALL, D., PAUL, R.H., HON, E.H. (1972): Fetal cardiac response to paracervical block anesthesia. Part I. Amer.J.Obstet.Gynec. 113: p. 583.
- GABERT, H.A., STENCHEVER, M.A. (1973): Electronic fetal monitoring in association with paracervical blocks. Amer.J.Obstet.Gynec. 116: p. 1143.
- GAD, Cl. (1967): Paracervical block. A 30 months' report. Acta obstet. gynec.scand. 47: p. 7.
- GEDDES, I.C. (1965): Studies of the metabolism of Citanest^R C¹⁴. Acta anaesth.scand. suppl. XVI: p. 37.
- GELLERT, Ph. (1926): Aufhebung der Wehenschmerzen und Wehenüberdruck. Mschr.Geburtsh.Gynäk. 73: p. 142.
- GIANELLI, R., GROEBEN, J.O. von der, SPIVACK, A.P. (1967): Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart diseases. New Engl.J.Med. 277: p. 1215.
- GIBBS, C.P., NOEL, S.C. (1976): Human uterine artery response to lidocaine. Amer.J.Obstet.Gynec. 126: p. 313.
- GILLAM, J.S., FREEMAN, D.W. (1950): Paracervical block anesthesia during labour. J.Lancet 70: p. 206.
- GOMEZ, D.F. (1964): Hazards of paracervical block. Amer.J.Obstet. Gynec. 88: p. 1099.
- GOODLIN, R.C., CROCKER, K., HAESSLEIN, H.C. (1976): Post-paracervical block bradycardia: Its prediction and preventibility. Amer.J. Obstet.Gynec. 125: 665.

- GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (1970): The pharmacological basis of therapeutics. 4th Edition. McMillan Company, London-Toronto.
- GORDON, H.R. (1968): Fetal bradycardia after paracervical block. Correlation with fetal and maternal blood levels of local anesthetic (mepivacaine). *New Engl.J.Med.* 279: p.910.
- GRIMES, D.A., WILLARD CATES Jr. (1976): Deaths from paracervical anesthesia used for first trimester abortion, 1972-1975. *New Engl.J.Med.* 295: p.1397.
- HAAN, J. de (1971): De snelle variaties in het foetale hartfrequentiepatroon. Proefschrift, Groningen.
- HAHN, L. (1969): Continuous paracervical block anaesthesia. *Acta obstet.gynec.scand.* 48: p. 10.
- HAMMACHER, K. (1968): The clinical significance of cardiotocography. Proc. 1st European Congress of Perinatal Medicine, Berlin.
- HENRIET, J. et al. (1937): Les bases anatomo-physiologiques et technique personnelle de l'infiltration du plexus pelvi-périnéal. *Strasbourg méd.* 97: p. 623.
- HICKL, E.J., KIRCHNER, E. (1968): Parazervikal block und fetale Herzaktion. *Münch.med.Wschr.* 38: p. 2149.
- HINGSON, R.A., HELLMAN, L.M. (1956): Anesthesia for Obstetrics. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- HJELM, M., HOLMDAHL, M. (1965): Biochemical effects of aromatic amines. Cyanosis, methaemoglobinemia and Heinz-body formation induced by a local anaesthetic agent (prilocaine). *Acta anaesth. scand.* 9: p. 99.
- HOEKEGARD, K.H. (1969): Marcaine for paracervical anesthesia during labor. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 105: p. 278.
- HOLLMÉN, A., OJALA, A., KORHONEN, M. (1969a): Paracervical blockade with marcaine/adrenaline. Plasma concentration of marcaine and foetal acid-base balance. *Acta anaesth.scand.* 13: p. 1.
- HOLLMÉN, A., KORHONEN, M., OJALA, A. (1969b): Bupivacaine in paracervical block-plasma levels and changes in maternal and foetal acid-base balance. *Brit.J.Anaesth.* 41: p. 603.
- HOLLMÉN, A., NUMMI, S., OJALA, A. (1970): Maternal and foetal marcaine (bupivacaine) plasma concentration and acid-base values after paracervical block in obstetric analgesia. *Acta anaesth. scand.* 37: p. 270.
- HON, E.H. (1960): The instrumentation of the fetal heart rate and fetal electrocardiography. I. A fetal heart monitor. *Conn.Med.* 24: p. 289.
- HON, E.H., LEE, S.T. (1963): The electronical evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding death; further observation. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 87: p. 814.
- HON, E.H., QUILLIGAN, E.J. (1968): Electronic evaluation of fetal heart rate. *Clin.Obstet.Gynec.* 11: p. 145.
- HON, E.H. (1975): An introduction to fetal heart rate monitoring. 2nd Edition, New Haven, Connecticut.
- HOPPE, J.O., DUPREY, L.P., REZNEK, S., LUDUENA, F.P. (1959): Observations on the use of the trypan blue and skin-twitch test for measuring local tissue toxicity. *Toxicol appl.Pharmacol.* 1: p. 73.
- HYMAN, A.L. (1970): The effects of lidocaine, hexamethonium and alpha and beta adrenergic blocking agents on the pulmonary veins in intact dogs. *J.Pharmacol.exp.Ther.* 174: p. 487.

- JÄGERHORN, M. (1975): Paracervical block in obstetrics. An improved injection method. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 54: p. 9.
- JENSSEN, H., BERGSJØ, P. (1970): Foetal bradycardia after paracervical block assessed by continuous e.c.g. *Acta anaesth.scand.* 37: p. 264.
- JENSSEN, H. (1973): The effect of paracervical block on cervical dilatation and uterine activity. *Acta Obstet.Gynec.Scand.* 52: p. 13.
- JENSSEN, H. (1975): The shape of the amniotic pressure curve before and after paracervical block during labour. *Acta Obstet. Gynec.Scand. supp.* 42.
- JONG, R.H. de, FREUND, F.G. (1970): Physiology of peripheral nerve and local anesthesia. *Int.Anesth.Clinics* 8: p. 35.
- JONGE, H. de (1963): Inleiding tot de medische statistiek. Deel I. Wolters-Noordhoff, N.V., Groningen.
- JONGE, H. de (1964): Inleiding tot de medische statistiek. Deel II. Wolters-Noordhoff, N.V., Groningen.
- JORFELDT, L., LOFSTROM, B., PERNOW, B., PERSSON, F., WAHREN, J., WIDMAN, B. (1968): The intravenous toxicity of L.A.C.-43 in dog and man, evaluated by physiological methods. *Proc. III World Congress of Anesthesia, São Paulo, Vol.I., p. 340.*
- JORFELDT, L., LOFSTROM, B., PERNOW, B. (1970): The effect of mepivacaine and lidocaine on forearm resistance and capacitance vessels in man. *Acta anaesth.scand.* 14: p. 183.
- JUNG, H., KOPECKY, P., KLÖCK, F.K. (1969): Die fetale Gefährdung durch die "Parazervikalblockaden". *Geburtsh.Frauenheilk.* 29: p. 519.
- KIESE, M. (1966): The biochemical production of ferrihemoglobin-forming derivatives from aromatic amines, and mechanisms of ferrihemoglobin formation. *Pharmacol.Rev.* 18, no.3: p. 1091.
- KOBAK, A.J., SADOVE, M.S. (1960): Transvaginal regional anesthesia simplified by a new instrument. *Obstet.Gynec.* 15: p. 387.
- KOBAK, A.J., SADOVE, M.S. (1961): Combined paracervical and pudendal nerve blocks - a simple form of transvaginal regional anesthesia. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 81: p. 72.
- KOBAK, A.J., SADOVE, M.S., MAZEROS, W.T. (1962): Anatomic studies of transvaginal regional anesthesia. Roentgenographic visualization of neural pathways. *Obstet.Gynec.* 19: p. 302.
- KOBAK, A.J., SADOVE, M.S., KOBAK, A.J.Jr. (1963): Childbirth pain relieved by combined paracervical and pudendal nerve blocks. *J.amer.med.Ass.* 183: p. 931.
- KOK, F.Th.J.G.Th. (1977): *Ultrasone cervimetrie. Proefschrift, Rotterdam.*
- KRANTZ, K.E. (1959): Innervation of the human uterus. *Am.N.Y.Acad. Sci.* 75: p. 770.
- KUBLI, F., RUTTGERS, H., HALLER, U., BOGDAN, C., RAMZIN, M. (1972): Die antepartale fetale Herzfrequenz. II. Verhalten von Grundfrequenz, Fluktuation und Dezelerationen bei antepartum Fruchttod. *Z.Geburtsh.Perinatologie* 176: p. 309.

- LAMAZE, F. (1956): Qu'est-ce que l'accouchement sans douleur par la méthode psycho-prophylactique? La Farandale, Paris.
- LEEUEWE, J. de, TOUW-ZONDERVAN, J. (1966): Psychologie in de verloskunde. Uitg. L.Stafleu en Zn., Leiden.
- LeHEW, W.L. (1972): Paracervical block in obstetrics. Amer.J. Obstet.Gynec. 113: p.1079.
- LEVINSON, G., SHNIDER, S.M. (1973): Placental transfer of local anesthetics: Clinical implications. In: Parturition and Perinatology, G.F. Marx, M.D. 10: p. 173.
- LIEBERMAN, N.A., HARRIS, R.S., KATZ, R.I., LIPSCHUTZ, H.M., DOLGIN, M., FISHER, V.J. (1968): The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. Amer.J.Cardiol. 22: p. 375.
- LÖFGREN, N., TEGNÉR, C. (1960): Studies on local anesthetics. XX. Synthesis of some α -monoalkylamino-2-methylpropionanilides. A new useful local anesthetic. Acta chem.scand. 14: p. 486.
- LUND, P.C. (1965): Citanest and Methemoglobinemia. Acta anaesth. scand. 16: p. 189.
- LUND, P.C., CWIK, J.C. (1965): Propitocaine (Citanest) and methemoglobinemia. Anaesthesia 28: p. 569.
- MARTIUS, H. (1964): Lehrbuch der Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 381.
- MEINRENKEN, H. (1969): Die Paracervicalanaesthesia in der Geburtshilfe. Arch.Gynäk. 207: p. 208.
- MOIR, D.D. (1971): Recent advances in pain relief in childbirth. II. Regional anaesthesia. Brit.J.Anaesth. 43: p. 849.
- MOORE, D.C. (1964): Anesthetic techniques for obstetrical anesthesia and analgesia. Ed.: Charles C. Thomas, Springfield-Illinois, U.S.A.
- MORISHIMA, H.O., DANIEL, S.S., FINSTER, M., POPPERS, P.J., JAMES, L.S. (1966): Transmission of mepivacaine hydrochloride (carbo-caine) across the human placenta. Anesthesiology 27: p. 147.
- MURPHY, P.J., WRIGHT, J.D., FITZGERALD, T.B. (1970): Assessment of paracervical nerve block anaesthesia during labour. Brit.med.J. 1: p. 526.
- NIKOLAJEV, A.P. (1964): Psychoprophylactic preparation of pregnant women for parturation in the Sovjet Union. J.Inter.Fed.Gynaec. Obstet. 2: p. 3.
- NISHIMURA, N., MORIOKA, T., SATO, S. (1965): Effects of local anesthetic agents on the peripheral vascular system. Anesth.Analg. 44: p. 135.
- NYIRJESY, I., HAWKS, B.L., HEBERT, J.E., HOPWOOD, H.G., FALLS, H.C. (1963): Hazards of the use of paracervical block anesthesia in obstetrics. Amer.J.Obstet.Gynec. 87: p. 231.
- O'GURECK, J.E., ROUX, J.F., NEUMAN, F., NEUMAN, M. (1972): A practical classification of fetal heart rate patterns. Obstet.Gynec. 40: p. 356.
- PAUL, R.H., FREEMAN, R.K. (1972): Fetal cardiac response to paracervical anesthesia. Part II. Amer.J.Obstet.Gynec. 113: p. 592.
- PETRIE, R.H., PAUL, W.L., MILLER, F.C., ARCE, J.J., PAUL, R.H., NAKAMURA, R.M., HON, E.H. (1974): Placental transfer of lidocaine following paracervical block. Amer.J.Obstet.Gynec. 120: p. 791.

- PHILLIPS, O.C. (1975): Preferable methods of pain relief in labor, delivery and late pregnancy complications. Controversy in Obstetrics and Gynecology, Reid and Christian, Sanders, Toronto.
- PICTON, F.C.R. (1969): Paracervical nerve block in labour. *Brit.J. clin.Pract.* 23: p. 162.
- PITKIN, R.M., GODDARD, W.B. (1963): Paracervical and uterosacral block in obstetrics. A controlled, double-blind study. *Obstet. Gynec.* 21: p. 737.
- POPPERS, P.J., FINSTER, M. (1966): Use of Citanest, a new local anesthetic drug, in obstetrics. Placental transfer and methemoglobin formation in mother and fetus. Symposium, Sienna.
- PRIBRAM, E. (1927): Die schmerzlose Geburtsleitung in Lokalanästhesie. *Klin.Wschr.* 27: p. 1282.
- RANNEY, B. (1966): Paracervical block for first-stage pain in primigravida. *Obstet.Gynec.* 27: p. 757.
- READ, G.D. (1954): Childbirth without fear. Heinemann, 3e druk, London.
- ROGERS, R.E. (1970): Fetal bradycardia associated with paracervical block anesthesia in labor. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 106: p. 913.
- ROSEFSKY, J.B., PETERSIEL, M.E. (1968): Perinatal deaths associated with mepivacaine paracervical-block anesthesia in labor. *New Engl.J.Med.* 278: p. 530.
- SALING, E. (1962): Neues Vorgehen zur Untersuchung des Kindes unter der Geburt. Einführung, Technik und Grundlagen. *Arch.Gynäk.* 197: p. 108.
- SALOHEIMO, A.M. (1968): Paracervical block anaesthesia in labor. *Acta obstet.gynec.scand. suppl.* V, p. 47.
- SALOMONSON, J.G. (1924): Het stillen van pijn tijdens de normale baring. Een historisch-kritische en klinische studie. Proefschrift, Amsterdam.
- SANDERS, H.D. (1969): Procaine-induced contraction in vein and its modification by drugs. *Canad.J.Physiol.Pharmacol.* 47: p. 218.
- SANDMIRE, H.F., AUSTIN, S.O. (1964): Paracervical block anesthesia in obstetrics. *J.amer.med.Ass.* 187: p. 775.
- SCANLON, J.W., BROWN, W.V., ALPER, M.H. (1971): Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia (abstract). *Ann.Meeting Amer.Soc.Anesthesiologist*, p. 107.
- SCOTT, D.B., OWEN, J.A., RICHMOND, J. (1964): Methaemoglobinaemia due to prilocaine. *Lancet*, p. 728.
- SEEDS, A.E., STEIN-MESSINGER, P., DORSEY, J.H. (1962): Paracervical Blocks: Results of a double-blind evaluation. *Obstet.Gynec.* 20: p. 462.
- SELEY, J.E., GOLD, E.M. (1966): Paracervical block in the management of labor. *Obstet.Gynec.* 27: p. 116.
- SHNIDER, S.M., WAY, E.L. (1968a): The kinetics of transfer of lidocaine (Xylocaine^R) across the human placenta. *Anesthesiology*, 29: p. 944.
- SHNIDER, S.M., WAY, E.L. (1968b): Plasma levels of lidocaine (Xylocaine^R) in mother and newborn following obstetrical conduction anesthesia: clinical applications. *Anesthesiology*, 29: p. 951.

- SHNIDER, S.M., ASLING, J.H., HOLL, J.W., MARGOLIS, A.J. (1970): Paracervical block anesthesia in obstetrics. I. Fetal complications and neonatal morbidity. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 107: p. 619.
- SHNIDER, S.M., GILDEA, J. (1973): Paracervical block anesthesia in obstetrics. III. Choice of drug: fetal bradycardia following administration of lidocaine, mepivacaine and prilocaine. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 116: p. 320.
- SIEBEKER, K.L., KIMMEY, J.R., BAUFORTH, B.J., STEINHAUS, J.E. (1960): Effect of lidocaine administered intravenously during ether anesthesia. *Acta anaesth.scand.* 4: p. 97.
- SIGGAARD ANDERSON, O. (1962): The pH log pCO₂ blood acid-base nomogram revised. *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 14: p. 598.
- SMITH, I.S. (1973): Regional anesthesia in obstetrics. *Int.Anesth.Clinics* 11: p. 45.
- SPANOS, W.J., STEELE, J.C. (1959): Uterosacral block. *J.Obstet.Gynec.* 2: p. 129.
- STEEL, G.C. (1973): Obstetric analgesia. *Int.Anesth.Clinics*, vol II, no. I, p. 75.
- STOCKHAUSEN, H. (1967): Über die Anwendung des paracervicalen Blockes zur Geburtserleichterung. *Geburtsh.Frauenheilk.* 27: p. 266.
- STOCKHAUSEN, H. (1970): Die Parazervikalblockade und ihre Auswirkungen auf den Feten. *Z.prak.Anästh.Wiederbel.* 5: p. 168.
- STÖFFLER, G., THAUER, R.K., UEHLEKE, H. (1966): Methämoglobinbildung durch p-Hydroxyl-amino- und p-Nitrosobenzol sulfonamid in Nabelschnur- und Erwachsenen- Erythrocyten. *Arch.exp.Path.Pharmakol.* 252: p. 359.
- SVINHUFVUD, G., ÖRTENGREN, B., JACOBSSON, S.E. (1965): The estimation of lidocaine and prilocaine in biological material by gas chromatography. *Scand.J.clin.Lab.Invest.* 17: p. 162.
- TAFEEEN, C.H., FREEDMAN, H.L., HARRIS, H. (1966): A system of continuous paracervical block anesthesia. Preliminary report. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 94: p. 854.
- TAYLOR, R.E. (1959): Effect of procaine on electrical properties of squid axon membrane. *Amer.J.Physiol.* 196: p. 1071.
- TERAMO, K., WIDHOLM, O. (1967): Studies of the effect of anaesthetics on foetus. Part I. The effect of paracervical block with mepivacaine upon foetal acid-base values. *Acta obstet.gynec.scand.* 46 (suppl II): p. 3.
- TERAMO, K. (1969a): Fetal acid-base balance and heart rate during labour with bupivacaine paracervical block anaesthesia. *J.Obstet.Gynaec.brit.Cwlth.* 76: p. 881.
- TERAMO, K. (1969b): Studies on foetal acid-base values after paracervical blockade during labour. *Acta obstet.gynec.scand.* 48 (suppl. 3): p. 80.
- TERAMO, K. (1971): Effects of obstetrical paracervical blockade on the fetus. *Acta obstet.gynec.scand.* 16: p. 6.

- TERAMO, K., RAJAMÄKI, A. (1971): Foetal and maternal plasma levels of mepivacaine and foetal acid-base balance and heart rate after paracervical block during labour. *Brit.J.Anaesth.* 43: p. 300.
- THIERY, M., VROMAN, S. (1972): Paracervical block analgesia during labor. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 113: p. 988.
- VAN PRAAGH, I.G.L., POVEY, W.G. (1966): Paracervical block anaesthesia in labour. *Canad.med.Ass.J.* 94: p. 262.
- VELVOVSKY, I. et al. (1960): Painless childbirth through psychoprophylaxis. Moscow.
- VOORHORST, E.J. (1977): Het foetale cardiogram bij eerstbarenden. Proefschrift, Amsterdam.
- VROMAN, S., THIERY, M. (1969): A simplified technique for transcervical intra-amniotic tocography during labor. *Bull.Soc. Roy.Belge.Gynaec.Obstët.* 39: p. 349.
- VROMAN, S. (1976): In discussie 453e Vergadering Ned.Ver.Obstetrie Gynaecologie en Veren.Nederlandstalige Gynecologen van België, Antwerpen, november.
- WALLENBURG, H.C.S. (1975): Effects of catecholamines on utero-placental circulation in the rhesus monkey. *J.Med.Primat.* 4: p. 397.
- WERNITZ, J. (1909): Über die Lokalanästhesie bei Operationen an den weiblichen Geschlechtsorganen. *Zbl.Gynäk.* 33: 1033.
- WESTHOLM, H., MAGNO, R., BERG, A.Å. (1970): Paracervical block in labour. A double-blind study with bupivacaine, marcaine. *Acta anaesth.scand.* 37: p. 276.
- WHITEHOUSE, D.B. (1968): Paracervical block with bupivacaine. *Brit.med.J.* 2: p. 764.
- WIEDLING, S. (1960): Studies on α -n-propylamino-2-methylpropionanilide - a new local anaesthetic. *Acta pharmacol.* 17: p.233.
- WLADIMIROFF, J.W. (1974): Foetale bewaking. Proefschrift, Nijmegen.
- ZOURLAS, P.A., KUMAR, D. (1965): An objective evaluation of paracervical block on human uterine contractility. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 91: p. 217.

CURRICULUM VITAE.

De schrijver van dit proefschrift werd op 28 september 1941 te Leiden geboren. Hij behaalde in 1960 het diploma HBS-B aan het Kennemer Lyceum te Bloemendaal. Na de vervulling van zijn militaire dienstplicht, begon hij in 1962 met de medische studie aan de Rijksuniversiteit te Leiden. In 1970 behaalde hij het artsexamen. Op 1 augustus 1971 begon hij zijn opleiding tot vrouwenarts op de Afdeling Obstetrie en Gynaecologie (Hoofd: destijds Prof.Dr.A.L.C.Schmidt, heden Prof.Dr.A.C. Drogendijk Jr.) van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. In het laatste jaar van de opleiding was hij werkzaam op de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam (Hoofd: Dr. H.F. Heins). Op 1 augustus 1976 werd hij als vrouwenarts in het Specialisten Register ingeschreven. Sindsdien is hij als gynaecoloog werkzaam in het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam.

