

# ANESTHESIE EN DE NORMALE ZWANGERSCHAP

# 1.

## De geschiedenis van pijnstilling en anesthesie tijdens de baring

*Marcel Vercauteren*

*Prof. em. dr. anesthesioloog Universiteit Antwerpen*

### 1.1 Inleiding

“Met smart zult gij kinderen baren.” Deze tekst uit het Oude Testament, Genesis 3, vormde eeuwenlang de basis voor de breed gedragen mening dat de bariende vooral lijdzaam en dapper haar barenspijnen moest doorstaan. ‘Smart’ wordt in deze zin vaak geïnterpreteerd als ‘pijn en smarten, droefenis’.

Pijn tijdens de bevalling was vroeger maatschappelijk aanvaard, hoe hevig die ook kon zijn; zowel in puriteins Amerika als in het calvinistische Europa werd tot op hoog kerkelijk en politiek niveau gestreden tegen elke vorm van pijnverlichting. Vooral in het 19de-eeuwse Engeland liep de controverse hoog op, maar nadat koningin Victoria in 1853 en 1857 gebruik had gemaakt van pijnstilling tijdens haar latere bevallingen, nam in de Angelsaksische landen de medische en maatschappelijke acceptatie toe.

In veel andere culturen en geloofsovertuigingen was er geen uitgesproken bezwaar tegen pijnbestrijding. Maar vaak vormde het ontbreken van effectieve middelen wel een belangrijke beperking.

### 1.2 Van de prehistorie tot het begin van de 19de eeuw

Hoewel er uit de prehistorie niets over pijnstilling bij baring is overgeleverd, zullen volkeren uit die vroege tijden allicht ook getracht hebben een remedie te vinden tegen de pijnen bij de geboorte van het nageslacht. Opium werd voor het eerst gecultiveerd rond 3500 voor Christus in Mesopotamië, en de Chinezen gebruikten het in combinatie met alcohol ter verlichting van de barenspijn. De Egyptenaren verbrandden terpentijn in de onmiddellijke omgeving van de bariende en smeerden specifieke mengsels, die overgeleverd en beschreven werden, op het abdomen en de labia van de zwangere, zoals warme

olijfolie. De Azteken maakten hiervoor een mengsel van kruiden, fijngemalen steen en uitwerpselen van adelaars, zoals beschreven in de Badianus-manuscript. Andere culturen gebruikten amuletten en offers aan de goden.

Heel uiteenlopende tradities en rituelen zijn beschreven ter verdrijving van barens-pijnen, maar de meeste hadden maar weinig analgetisch effect.



**Figuur 1.1.** Azteekse vroedvrouw, Codex Florentinus.

Ook in het Europa van tijdens en na de middeleeuwen had men weinig meer ter beschikking dan mengsels van kruiden en andere bestanddelen, waaronder komijn, mandragora (alruin), dierlijke ingewanden en vruchten. Maar er zijn ook beschrijvingen uit die tijd over een vorm van hypnose, en aderlatingen werden toen effectief bevonden omdat ze het zenuwstelsel onderdrukten en zo ook de pijngewaarwording.

De zoektocht naar en toepassing van pijnstilling tijdens de bevalling waren evenwel niet zonder gevaren. In de 16de eeuw werd die geassocieerd met ketterij en hekserij. In 1591 werd zowel Eufame McLayne, die om pijnbestrijding had verzocht tijdens de bevalling van haar tweeling, als haar vroedvrouw Agnes Samson tot de brandstapel veroordeeld.

### 1.3 Morton, 1846: de eerste ethernarcose

Ook al waren in de 19de eeuw opium en morfine bekende pijnstillende substanties, toch was er maar weinig enthousiasme om deze te gebruiken omdat ze de weeën onderdrukten en een effect hadden op de neonat.

Een keerpunt vormde de eerste algehele narcose met ether op 16 oktober 1846 bij een tandheekkundige ingreep door William Morton in Boston, na jaren van experimenteren met ether en lachgas. In 1842 verrichtte Crawford Long al de eerste chirurgische ingreep onder ether-anesthesie, en Horace Wells had lachgas uitgeprobeerd bij tandheekkundige ingrepen. Maar een openbare demonstratie van die toepassing van lachgas in 1844 werd een mislukking. Beiden kregen helaas niet de erkenning die ze verdienden, omdat ze hun ervaringen niet neergeschreven hadden.

Dat is ook de reden waarom de eerste gedocumenteerde algehele narcose door Morton als vertrekpunt wordt genomen voor de geschiedenis van de obstetrische anesthesie (zie bijlage). De verdere historische ontwikkeling van de anesthesiologie wordt gelinkt aan de eerste toepassingen in de verloskundige pijnstilling en anesthesie. De ontdekking van bepaalde geneesmiddelen betekende niet automatisch dat ze al onmiddellijk klinisch toegepast werden, en al zeker niet bij zwangeren, aangezien er nog maar weinig bekend was over transplacentaire passage.

Ook het historische begin van pijnstilling tijdens de baring is onduidelijk. Chauvinisme en officiële rapportering, in de vorm van een dagboek of publicatie in een medisch tijdschrift, spelen hier een rol. Mogelijk kan Crawford Long ook hier als pionier gezien worden met zijn gebruik van ether voor obstetrische patiënten, maar daar bestaan geen officiële meldingen van. Die kwam er pas in 1847, een jaar na de eerste narcose met ether, van Nathan Cooley Keep, de eerste decaan van de Harvard Dental School. Hij had Fanny Longfellow, de echtgenote van de gerenommeerde dichter Henry Wadsworth Longfellow, tijdens haar bevalling op 7 april 1847 ether toegediend en publiceerde daarover een week later een rapportering in de *Boston Medical Surgical Journal*. In Londen zou ether voor het eerst op 25 januari 1847 zijn toegepast bij een keizersnede door S.J. Tracey, die er later dat jaar verslag over deed in de *London Medical Gazette*.

De eer van de allereerste toediening van een inhalatie-anestheticum tijdens de bevalling gaat naar James Young Simpson, een Schotse gynaecoloog die ether al op 19 januari 1847 tijdens een bevalling toediende. Hierover publiceerde hij een case report in het maartnummer van de *Monthly Journal of Medical Sciences*. Maar omdat hij niet tevreden was, zocht hij een alternatief in chloroform, dat hij, na experimenten in zijn eigen huis en met gasten, voor het eerst verloskundig gebruikte op 4 november 1847; de officiële rapportering volgde een week later. Zijn eerste patiënte was zijn nicht. Die was zo enthousiast over de pijnstilling dat ze haar dochter Anaesthesia noemde. In datzelfde jaar diende Charles Darwin chloroform toe aan zijn echtgenote tijdens haar bevalling, gevolgd door een tweede keer bij een van haar andere acht bevallingen, maar daarover zijn geen wetenschappelijke documenten beschikbaar.

Maar het bekendst uit die tijd is allicht het gebruik van chloroform door Queen Victoria tijdens de geboorte van twee van haar kinderen: prins Leopold (1853) en prinses

Beatrice (1857). Het was John Snow, een vooraanstaand medicus en bekend als de ontdekker van de oorzaak van cholera, die de chloroform toediende. Die techniek werd later ‘anesthesia à la reine’ genoemd. Mogelijk had Snow ook al in 1846 ether gebruikt voor pijnbestrijding tijdens de bevalling.

De religieuze en politieke discussies die ontstonden na de eerste toepassing van anesthesie in het algemeen en in het bijzonder tijdens de geboorte, waren heftig: sommigen beschouwden het als een zonde, een teken van zwakte en iets onnatuurlijks. James Young Simpson wees in dat verband naar de Bijbel, waar in Genesis 2 beschreven staat dat God Adam liet slapen wanneer een van zijn ribben werd weggenomen om Eva te vormen. Simpson beschouwde dat als een eerste vermelding van narcose, waardoor niemand er bezwaar tegen kon hebben. Hij voorspelde ook dat de definitieve acceptatie van anesthesie maar een kwestie van tijd zou zijn; hierin kreeg hij uiteindelijk gelijk.

De volgende decennia valt er weinig spectaculairs te melden op het vlak van inhalatieanesthetica. Een uitzondering is de eerste uitvoerige documentatie van lachgasgebruik tijdens de bevalling door de gynaecoloog Klikovitz uit St.-Petersburg in 1881. In het *Archiv für Gynaekologie* beschreef hij uitvoerig de effecten van lachgas en meldde ook dat er geen invloed was op de baarmoedertonus.

Zowel ether, chloroform, lachgas als volatiele anesthetica zoals cyclopropan, ethyleen, trilene en methoxyflurane werden tot vrij laat in de 20ste eeuw met wisselend succes toegepast. Maar men was zich ook bewust van de negatieve aspecten van sommige middelen met betrekking tot de weeënactiviteit en de veiligheid voor moeder en kind.

In 1961 introduceerde de Britse anesthesioloog Mike Tunstall een stabiel 50% mengsel van lachgas en zuurstof in een tank met een gelijkmatige uitgifte: ‘Entonox 50:50’. Dat maakte de toediening van lachgas veiliger, waardoor het opnieuw werd aangewend als sedativum/analgeticum tijdens de partus, vooral in de Angelsaksische landen. Opioiden zoals morfine, papaveretum en hyoscine werden ook nog altijd gebruikt, zij het minimaal, om het bewustzijn te benevelen.

In de 19de eeuw werden die middelen oraal toegediend of via een techniek vergelijkbaar met vaccinatie. In de huid werden enkele gaatjes gemaakt nadat er morfine op gedruppeld werd. Preciezere toedieningswijzen – intramusculair, subcutaan of intraveneus – werden mogelijk door de ontwikkeling van holle naalden in 1853. Maar het duurde nog een flink aantal jaren voordat die gebruikt werden voor pijnstilling tijdens de baring.

De introductie van ‘Dämmerschlafl’ of ‘twilight sleep’ door Steinbüchel in het begin van de 20ste eeuw deed de belangstelling voor en behoefte aan pijnstilling toenemen. Däm-

*merschlaff* betrof een combinatie van morfine en scopolamine intraveneus toegediend om vrouwen comfort en amnesie te bieden tijdens de bevalling. Aanvankelijk werd dit vooral in Duitsland gepropageerd, met name door C.J. Gauss in Freiburg. Maar het waaide al snel over naar de Verenigde Staten nadat twee vrouwelijke journalisten hierover geschreven hadden in een damestijdschrift. Er ontstond een golf van voorvechtsters die streden voor de toegang tot adequate pijnstilling tijdens de bevalling, niet bezorgd over de mogelijke risico's en bijwerkingen en de op de voorgrond staande amnesie, ondanks de terughoudendheid van de medici. Maar na het overlijden van een van de voorvechtsters van die methode taande de belangstelling enigszins. Inmiddels kenden de Verenigde Staten een verschuiving naar ziekenhuisbevalling en bleef men zoeken naar middelen om de bevalling draaglijk te maken, eerst met gebruik van nieuwere middelen zoals barbituraten (ook oraal en rectaal toegediend) en pethidine, later ook met behulp van locoregionale en neuraxiale technieken.

De anesthesie bij keizersneden is in de loop der jaren geëvolueerd van algehele anesthesie naar neuraxiale technieken. Terwijl ether en chloroform vroeger de keuze-anesthetica waren, werden later in de 20ste eeuw ook barbituraten populair.

Aanvankelijk werd de patiënte onder anesthesie gebracht zonder intubatie. Maar in 1946 beschreef Mendelson het naar hem genoemde beeld van een aspiratiepneumonitis na een keizersnede, waarop maatregelen genomen werden om dat te voorkomen, ook al omdat door de hogere zuurgraad van het aspiraats tijdens de zwangerschap dit beeld in het algemeen ernstig kan verlopen bij deze groep patiënten.

Vroeger werd een maagspoeling geadviseerd voorafgaand aan een keizersnede, later werden er antacida gebruikt en ging men steeds vaker over tot het intuberen van patiënten.

De combinatie van thiopentone en suxamethonium – al in de jaren 1930 ontdekt en gebruikt voor andere toepassingen – vormde de basis voor de anesthesietechniek bij een keizersnede met intubatie. Brian Sellick vulde die techniek verder aan in 1961 met de beschrijving van cricoïdcompressie tijdens intubatie.

Er kwam ook meer aandacht voor de toestand van de nieuwgeboren baby en de effecten van anesthetica en pijnstillers op de neonat. In 1953 beschreef Virginia Apgar, de eerste vrouwelijke hoogleraar (anesthesie) van Columbia University in New York, een eenvoudig systeem om de klinische toestand van pasgeborenen te beoordelen, beter bekend als de Apgar-score. Een aantal snelle, eenvoudige observaties worden daarbij weergegeven in een getal. Zo werd het mogelijk om de gevolgen van de verschillende anesthesietechnieken voor de neonat te vergelijken. Bovendien geeft de Apgar-score ook aan wanneer gestart moet worden met neonatale resuscitatie en richtte ze de aandacht van de obstetrische zorg ook toenemend op de toestand van het pasgeboren kind.

Mede dankzij de observaties van Virginia Apgar en de Apgar-score werd duidelijk dat neuraxiale technieken voor de keizersnede veiliger waren, zowel voor de moeder als voor de baby.

## 1.4 De opkomst van regionale anesthesie

De ontdekking van lokale anesthetica en hun toepassing in anesthesietechnieken, zoals lokale anesthesie met cocaïne (Koller, 1884), de spinale anesthesie door August Bier in 1898 en de epidurale (in feite een caudale) techniek beschreven door Sicard en Cathelin in 1901, bracht in eerste instantie geen grote verandering. Chirurgen voelden zich veiliger als ze zelf de regionale anesthesie uitvoerden in plaats van ze in handen te geven van personen die zich ‘anesthesisten’ noemden.

De eerste obstetrische rapportering van succesvolle spinale anesthesie met cocaïne bij zes parturiënten is van Oskar Kreis, een gynaecoloog verbonden aan de universiteit van Bazel, en dateert van 1900.

Uit de experimenten van August Bier kwam naar voren dat spinale anesthesie hoofdpijn kon veroorzaken. Die techniek werd dan ook in eerste instantie niet aangeraden voor pijnbestrijding bij de bevalling. Dat zou, op enkele uitzonderingen na, ruim zeventig jaar duren. Het was dus wachten op het perfectioneren van de techniek voor epidurale en caudale anesthesie, niet alleen op het vlak van medicatie en apparatuur (naalden, spuiten), maar ook wat de mogelijkheid betreft om langduriger pijnstilling te garanderen met behulp van katheters.

In 1909 voerde de Duitse gynaecoloog Walter Stoeckel caudale analgesie uit bij 141 vrouwen *in partu*, waarbij procaine (Novocaine, ontdekt in 1905) werd toegediend in combinatie met adrenaline op het einde van de ontsluitingsfase en tijdens de uitdrijvingsfase. Ondanks een middelmatig succes werd het lagere risico op hoofdpijn als een belangrijk voordeel gezien. Een jaar later voerde Lăwen in Duitsland een operatieve verlossing uit met caudaal procaine en demonstreerde hij dat toevoeging van natriumbicarbonaat de onsettijd versnelde. Ook in Duitsland werden voor het eerst pudendusblocks (Müller) en paracervicale blocks (Gellert) toegepast, respectievelijk in 1908 en 1926.

In 1931 beschreef de Roemeense gynaecoloog Eugen Bogdan Aburel een methode voor continue pijnstilling via een combinatie van een paravertebrale lumbosacrale plexusinjectie met cinchocaine (Nupercaine, Dibucaine) via een urethrale katheter, gevolgd door een caudaal block voor de uitdrijvingsfase.

Pas in 1942 werd een continue caudale verdoving met katheter beschreven door Hingson en Edwards, die dit onder andere hadden toegepast voor een spoedkeizersnede bij een vrouw met reumatoïde cardiale problematiek van wie men vermoedde dat ze de ingreep niet zou overleven onder algehele anesthesie.

Hoewel Corning al in 1885 de lumbale toediening van cocaïne beschreven had, nog voor de eerste spinale anesthesie van Bier, is het onduidelijk of het hier om een accidentele epidurale anesthesie ging dan wel om het beoogde subarachnoidale block.

De eerste bewuste *single dose* epidurale wordt toegeschreven aan Fidel Pages in 1921; Dogliotti en Guttierrez hebben in 1933 die techniek geoptimaliseerd. Ze beschreven ook een identificatiemethode van de epidurale ruimte, Dogliotti met de weerstandsverliesteknik (*loss of resistance*), Guttierrez met de 'hangende druppel' (*hanging drop*)-methode.

Een lumbale epidurale anesthesie werd voor het eerst toegepast bij een bevalling met behulp van een eenmalige injectie door Graffagnino en Seyler in New Orleans in 1938.

Robert Hingson beschreef, nu in samenwerking met de chirurg Southworth, in 1944 als eerste een continue epidurale anesthesie. In 1949 paste Flowers voor het eerst een continue epidurale analgesie toe met behulp van een polyethyleen katheter bij een vaginale partus en keizersnede. Naar het einde van de jaren 1940 zorgde een beter design van de epidurale naalden dankzij Tuohy, die in 1944 aanvankelijk via de epidurale naald een spinale continue techniek voorstelde, en Curbelo (1949) ervoor dat het opvoeren van een katheter gemakkelijker werd.

Toch bleef in de jaren 1950 de continue caudale analgesie de meest bestudeerde techniek. Het zou tot na 1960 duren vooraleer de epidurale techniek de caudale benadering zou verdringen. Ondertussen werden er ook betere lokale anesthetica ontdekt, zoals lidocaine (1948) en bupivacaine (1957, eerste klinische gebruik: 1963, eerste epidurale toepassing: 1968).

In Vlaanderen begon Albert Van Steenberge in 1957 als eerste met de toepassing van epidurale analgesie voor pijnbestrijding tijdens de vaginale partus.

## 1.5 Evolutie naar de 'moderne' locoregionale analgesie en anesthesie

### 1.5.1 Epiduraal

Vanaf het begin van de jaren 1960 evolueerde de epidurale analgesie voor vaginale partus en kwamen er meer mogelijkheden, ook al was dat nog sterk regioafhankelijk. Voor de keizersnede bleef de algehele anesthesie nog steeds de regel.

In het Verenigd Koninkrijk organiseerde Andrew Doughty in 1969 een symposium over epidurale analgesie voor de partus, en in datzelfde jaar richtte hij de Obstetric An-



aesthetists Association (OAA) op, met Selwyn Crawford als eerste voorzitter. In de Verenigde Staten werd tegelijkertijd een soortgelijke vereniging opgericht, die uiteindelijk na enkele naamswijzigingen de definitieve naam Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) kreeg.

In 1973 startte Doughty met individuele trainingen van twee weken voor anesthesiologen en gynaecologen. In de Lage Landen begonnen meerdere gynaecologen met epidurale analgesie ter vervanging van de te gevaarlijke paracervicale anesthesie of de toediening van pethidine. Een mooi voorbeeld hiervan is het proefschrift in 1982 van Josien Holm, een gynaecologe uit Den Haag, over de toepassing van epidurale pijnstilling bij een hoogrisicozwangerschap. De concentratie van bupivacaine die toen gebruikt werd, lag hoog, rond 0,375-0,5%. Dat veroorzaakte een motorisch block met een lange werkingsduur, maar dat werd als een groot voordeel gezien omdat het de anesthesioloog toeliet zijn werk in het operatiekwartier voort te zetten.



**Figuur 1.2.** Albert Van Steenberge (1925-2010), medeoprichter van de European Society of Regional Anesthesia [ESRA] in 1980.

In 1974 publiceerde de Belgische anesthesioloog Albert Van Steenberge (1925-2010; figuur 1.2) zijn eerste ervaringen met bupivacaine 0,125% voor epidurale analgesie.

Voor Vlaanderen maakten Leo Vaes en Maurice Soetens van het Elisabethziekenhuis in Turnhout het expertisecentrum voor epidurale analgesie bij de baring. Meer dan 90% van de zwangeren kregen er een epidurale analgesie. Zij organiseerden ook informatieavonden voor zwangeren en hun partner en publiceerden in 1979 samen met Van Steenberge (en Bleyaert en Van der Donck) een studie over 3000 vaginale bevallingen met deze laaggeconcentreerde epidurale met bupivacaine 0,125% + 1:800.000 adrenaline.

André Van Zundert ging verder op datzelfde thema en verdedigde in 1985 zijn proefschrift daarover, terwijl hij al werkzaam was in Eindhoven. Dat was het startsein voor een algemeen aanvaard gebruik van lagere concentraties bupivacaine. Het nadeel was evenwel dat bijna om het uur een top-up moest worden toegediend. In 1996 werd het lijvige Engelstalige handboek over obstetrische analgesie en anesthesie gepubliceerd, onder redactie van André Van Zundert en Gerald Ostheimer, en met de medewerking van negen Vlaamse en Nederlandse gynaecologen en anesthesiologen.

Gefascineerd door de ontwikkelingen in de Lage Landen organiseerde de OAA een symposium in Maastricht in september 1984. De incidentie van epidurale analgesie had toen in Vlaanderen al de kaap van de 50% bereikt, terwijl in Nederland de meerderheid van de bevallingen nog thuis plaatsvond, waardoor de epidurale analgesie slechts mondjesmaat werd toegepast. Dat leidde tot hevige discussies.

Een tweede belangrijke mijlpaal vormde de ontdekking van opioïdreceptoren ter hoogte van de achterste ruggenmerghoorn, waardoor men hoopte dat bupivacaine te vervangen was door opioïden. Dat zou de motorische blokkade en bloeddrukverlaging kunnen vermijden die kunnen optreden als gevolg van lokale anesthetica. De eerste neuraxiale injectie van opioïden dateerde eigenlijk al van 1901; die gebeurde door de Roemeense chirurg Racoviceanu-Pitesti. De eerste gerapporteerde ervaring met epiduraal morfine voor de verlichting van pijn tijdens de bevalling was evenwel bedroevend (Husemeyer, 1980). Een jaar later probeerde Husemeyer het met pethidine, blijkbaar met meer succes, maar dat was te wijten aan de hogere plasmaconcentraties dan na intramusculaire toediening en bijgevolg niet aan een spinaal effect. Wegens de trage onset en het risico op late ademhalingsdepressie zocht men zijn heil bij de lipofiele opioïden met een snellere onset maar een kortere werkingsduur.

In 1982 rapporteerden Justins en Reynolds de toevoeging van fentanyl aan de epidurale testdosis. De hoop om enkel met neuraxiale opioïden te kunnen werken bij de vaginale partus werd opgegeven en vanaf dan werd de toevoeging van eerst fentanyl, later alfentanil en sufentanil algemeen van toepassing. Albert Van Steenberge publiceerde in 1987 als eerste een dubbelblinde studie waarbij bupivacaine voor epidurale pijnstilling bij de barende vergeleken werd met bupivacaine waaraan sufentanil was toegevoegd. In 1991 publiceerde Vertommen als eerste auteur een Belgische gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie bij meer dan 695 parturiënten waarbij bupivacaine 0,125% met of zonder sufentanil-bolus werd vergeleken. Bij parturiënten die sufentanil kregen, waren er minder vaginale kunstverlossingen nodig terwijl de pijnstilling in beide groepen even adequaat bleek.

De werkingsduur van een bolusinjectie veranderde echter niet, waardoor geleidelijk het geven van top-ups door een arts of vroedvrouw vervangen werd door het gebruik van continue infusiepompen (vanaf 1985) en later Patient Controlled Epidural Analgesia (PCEA) (Gambling, 1988).

Ook voor de keizersnede was er in het laatste decennium van de 20ste eeuw een geleidelijke overgang merkbaar van de algehele anesthesie naar epidurale anesthesie, waardoor de hoge maternale mortaliteit ten gevolge van aspiratiepneumonie en intubatieproblemen voorkomen kon worden en de aanstaande moeder steeds beter de geboorte van haar kind bewust kon beleven.

Men bleef de epidurale peripartum-analgesie verder optimaliseren: een lagere dosis en concentratie van het lokale anestheticum door toevoeging van adjuvantia epiduraal kon het risico op een motorisch block doen afnemen. Diverse studies verschenen over de toevoeging van clonidine voor de epidurale pijnstilling tijdens de baring. België liet zich hier niet onbetuigd, met studies van Le Polain in Brussel (1993), Cigarini in Luik (1995) en Claes in Turnhout (1998). Voor de keizersnede bleek dit adjuvans minder in trek, waarschijnlijk door de al vrij perfecte anesthesie die bereikt werd met het lokale anestheticum en de vrees dat clonidine de hypotensie nog zou versterken en ongewenste sedatie zou veroorzaken. Als clonidine dan toch overwogen werd, was het doorgaans op het einde van de ingreep om de postoperatieve analgesie te verbeteren of te verlengen.

Een andere stap naar perfectie en meer veiligheid was de introductie van ropivacaine (1996, maar onderzoek was al bezig sinds 1992) en levobupivacaine (2000). Stienstra uit Leiden was een van de eersten die een vergelijkende studie verrichtte tussen epiduraal bupivacaine en ropivacaine 0,25% tijdens de partus.

### 1.5.2 Intrathecaal

Aangezien epiduraal toegediende morfine niet steeds het gewenste resultaat opleverde, probeerden diverse centra het via de intrathecale weg. Intrathecaal werd alleen een optimale pijnstilling (zowel somatisch als visceraal) bereikt met doseringen van 1-2 mg (Scott, 1980; Baraka, 1981), dat is tien keer hoger dan nodig is voor alleen somatische pijnbestrijding; de oppervlakkige receptoren in de achterste ruggenmerghoorn zijn immers gemakkelijker bereikbaar voor de hydrofiele morfine dan de dieper gelegen receptoren. Doordat de grootte en het design van de toenmalige spinale naalden en de noodzakelijke duur van analgesie herhaaldelijk punteren en daardoor ook een vrij hoge incidentie van postspinale hoofdpijn tot gevolg hadden, stagneerde de toediening langs deze weg.

Ook voor de keizersnede, waarbij een eenmalige spinale punctie wel volstaat, was het enthousiasme niet vergelijkbaar met de populariteit van de epidurale anesthesie. Tussen 1970 en 1980 verschenen er amper zo'n vijftien publicaties over intrathecale anesthesie voor keizersnede. Ondanks hernieuwde interesse in spinale anesthesie rond

de bevalling bleven de problemen van hoofdpijn en hypotensie een rem op de verspreiding van die techniek.

Toch ontstond in de jaren 1980 een nieuwe techniek binnen de obstetrische anesthesie en analgesie. Hoewel een combinatie van een epidurale/caudale met een intrathecale injectie al werd gerapporteerd in het interbellum, bracht Curelaru in 1979 die techniek weer onder de aandacht. Brownridge rapporteerde in 1981 als eerste de combinatie van epidurale en spinale anesthesie (Combined Spinal Epidural, CSE) via een dubbele segmenttechniek voor een keizersnede. Mumtaz en Coates rapporteerden over de needle-through-needletechniek in 1982 als een 'letter to the editor' in hetzelfde nummer van *Anaesthesia*. Carrie (Verenigd Koninkrijk) en Rawal (Zweden) verfijnden die techniek verder (1984, 1988) voor de keizersnede, hoewel velen daar zeer sceptisch tegenover stonden. Het was duidelijk nog veel te vroeg om die gecombineerde techniek op grotere schaal toe te passen.

Aan het einde van de jaren 1980 kwamen er spinale naalden met pencilpointdesign op de markt. Dankzij Sprotte in 1987, na zes jaar expertise met meer dan 30.000 patiënten, en Whitacre in 1978 en 1982 (toen nog met 22G-naalden), kwam de intrathecale toedieningsweg toch weer in trek, meer dan dertig jaar na de eerste beschrijving in 1951. Die hernieuwde belangstelling was ook toe te schrijven aan het dunner worden van de naalden (24G-26G).

Barabara Morgan (Verenigd Koninkrijk) en William Camann (VS) deelden in 1993 hun ervaringen met CSE voor de vaginale partus. In de VS was sufentanil 10 µg aanvankelijk de basiscomponent. In 1995 was D'Angelo de eerste om CSE bij de partus te vergelijken met een epidurale. In het Verenigd Koninkrijk daarentegen was een combinatie van fentanyl 25 µg met bupivacaine 2,5 mg de regel. Collis vergeleek in 1995 die combinatie met epidurale analgesie. Een derde vergelijkende studie volgde in Vlaanderen (Kartawiadi, 1996). Het vrij complexe spinale mengsel bestond uit sufentanil 5 µg, bupivacaine 1 mg en adrenaline 25 µg.

Vanaf dan verschenen er diverse vergelijkende studies tussen epidurale en intrathecale analgesie (sufentanil, fentanyl, bupivacaine, alleen of in combinatie) waarbij de snelle onset, de uitstekende pijnstilling, minder motorisch block en lagere totaaldosering als voornaamste voordelen naar voren kwamen. Morgan introduceerde in 1995 de term 'walking epidural', waarbij zeer lage epidurale concentraties van een lokaal anestheticum, volgend op een intrathecale injectie, het risico op een motorisch block minimaliseerden en de vrouw *in partu* mobiel kon blijven.

Men ging er toen van uit dat het opioïd de belangrijkste component was, in tegenstelling tot de epidurale analgesie, waarbij het eerder als adjuvans ter versterking diende van het lokale anestheticum. In 1997 rapporteerde Vercauteren dat men het epidurale

mengsel even goed kon gebruiken voor de intrathecale component, met minder risico op contaminatie en vergissingen als gevolg van het maken van diverse mengsels. Bupivacaine 2,5 mg in combinatie met sufentanil 1,5 µg en adrenaline 2,5 µg (2 ml van het epidurale mengsel) resulteerde niet alleen in een analgesieduur van 90 minuten maar veroorzaakte ook minder jeuk dan sufentanil 7,5 µg. Ook bleek die combinatie minder foetale bradycardie te veroorzaken. Dat bevestigde Van de Velde in 2001 en 2004, eerst in een retrospectieve en later ook in een prospectieve studie.

Toch bleven sommige anesthesiologen geloven dat neuraxiale pijnstilling zonder lokale anesthetica voor de vaginale baring perfect mogelijk moest zijn, in ieder geval tijdens de eerste uren van de ontsluitingsfase, waarbij de ambulante van de barendes zolang mogelijk gewaarborgd zou blijven. Gautier, die deel uitmaakte van de groep rond Van Steenberge, was in 1998 vrijwel de eerste om een 'dose-finding'-studie uit te voeren: van de diverse mengsels van sufentanil en clonidine leverde de combinatie van 30 µg clonidine met 2,5-5 µg sufentanil het meest bevredigende resultaat op. Naast clonidine werd ook neostigmine intrathecally uitgetoetst onder impuls van Eisenachs groep.

Ook voor de keizersnede werden er in 1998 enkele studies gepubliceerd waarbij clonidine toegevoegd werd aan het intrathecale mengsel en vervolgens gekeken werd naar de kwaliteit van de intra- en postoperatieve pijnstilling. Toch zal het tot 2006 duren vooraleer er een volgende dubbelblind gerandomiseerde studie hierover verscheen, uitgevoerd door van Tuijl in Utrecht.

Het laatste decennium van de 20ste eeuw werd vooral gekenmerkt door een aantal verfijningen, vooral wat de CSE-techniek betreft. Op het vlak van apparatuur kregen anesthesiologen de mogelijkheid om de spinale naald te fixeren in de Tuohy-naald na het aanprikken van de dura. Ook werden er dubbellumennaalden in de handel gebracht waarvan de eerste types al in 1986 waren voorgesteld. Die naaldcombinaties maakten het mogelijk om eerst de epidurale katheter te plaatsen en eventueel te testen, waarna de spinale naald werd ingebracht via een apart lumen parallel aan of binnen het lumen van de Tuohy-naald. In 1996 ten slotte toonde Stienstra aan dat een epidurale top-upbolus met fysiologisch zout het spinale block met twee dermatomen kon doen uitbreiden, wat later Epidural Volume Extension (EVE) genoemd werd.

Ondanks de inspanningen van de industrie, zoals de ontwikkeling van microkatheters (eerder gerelateerd aan het ontstaan van cauda equinasyndromen) via extra dunne spinale naalden of katheter-over-naaldtechniek, bleef de continue spinale anesthesie/analgesie een uitzondering en doorgaans beperkt tot patiënten met een belangrijke comorbiditeit.

## 1.6 De 21ste eeuw

Voor de vaginale partus is de epidurale analgesie, eventueel door middel van CSE (met intrathecale toediening van een lokaal anestheticum, een lipofiel opioïd en sporadisch een ander adjuvans), de gouden standaard geworden. Voor de keizersnede is de intrathecale toediening van een lokaal anestheticum, via een singleshottechniek of met behulp van een CSE, gecombineerd met een lage dosis opioïd (ook nog steeds morfine) algemeen van toepassing, terwijl epidurale anesthesie voor keizersnede doorgaans gereserveerd wordt voor parturiënten die een secundaire keizersnede ondergaan, na een poging tot vaginale partus waarbij al tijdens de ontsluitingsfase een epidurale katheter werd geplaatst.

De gebruikte concentraties van het lokale anestheticum en adjuvans worden gestaag zwakker. Concentraties ver beneden 0,1% zijn geen uitzondering meer en ook de concentratie van sufentanil is gedaald van 0,75-1 µg/ml naar 0,25 µg/ml. Onder impuls van Roelants (Brussel) en Van de Velde (Leuven) tracht men opnieuw interesse te wekken voor het gebruik van epiduraal clonidine en neostigmine, alleen of gecombineerd, eventueel samen met sufentanil maar bij voorkeur met weinig tot geen lokaal anestheticum. Toch zal dat nooit doordringen in de dagelijkse routinepraktijk vanwege de maternale en foetale bijwerkingen en blijft die toepassing beperkt tot de behandeling van doorbraakpijn tijdens de partus.

Ook voor de keizersnede liggen de spinaal gebruikte doseringen laag, vooral in een CSE-methode. Een studie uitgevoerd in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen met bupivacaine 6,6 mg en sufentanil 3,3 µg krijgt een editorial mee (Crowhurst & Birnbach, 2000). Van de Velde bevestigde later dat een keizersnede onder CSE met een combinatie van sufentanil 2,5 µg en bupivacaine 6,5 mg resulteert in een identieke anesthesiekwaliteit maar met minder maternale hypotensie en een sneller herstel van het motorische block dan een combinatie met 9,5 mg. Algemeen gezien, zal men in Vlaanderen tijdens een CSE-techniek voor een keizersnede de (doorgaans hyperbare) bupivacaine niet hoger doseren dan 6-7 mg; 8-9 mg vormt meestal de dosering bij een enkelvoudige spinale dosis. De vervanging van bupivacaine door het minder potente ropivacaine of levobupivacaine blijkt van weinig nut te zijn aangezien de doseringen intrathecaal aangepast moeten worden. Ook is het twijfelachtig of conversie naar chloroprocaine of hyperbaar prilocaine voor meer optimalisering kan zorgen. In een vergelijkende studie in 2016 vond Maes (Universiteit Brussel) als eerste dat spinaal 2-chloroprocaine (40 mg) een snellere recuperatie had dan bupivacaine 7,5 mg.

De betere spinale naalden, de CSE-techniek en de daaraan gekoppelde significante dosisverlaging van de toegediende lokale anesthetica zorgen ervoor dat de redenen waarvoor spinale anesthesie vroeger werd afgeraden, nu niet meer gelden.

De continue intrathecale toediening zowel voor partus als keizersnede blijft een uitzondering en voorbehouden voor de hoogrisicozwangere of als rescue na een accidentele durale punctie. Momenteel is de grootste reeks parturiënten met een accidentele durale tap, waarbij een vergelijking werd gemaakt tussen CSA of het herplaatsen van de epidurale, nog steeds te vinden in de database van het UZ Leuven. Hoewel er sprake is van een trend, is het toch niet echt duidelijk of het inbrengen van een spinale katheter de incidentie van postspinale hoofdpijn (PDPH) en/of de behoefte aan een epidurale bloodpatch (EBP) significant verlaagt. Het blijft wachten op een grote prospectieve gerandomiseerde studie naar de gevolgen van het doorschuiven van de epidurale katheter in de spinale ruimte na een accidentele durale punctie, maar die is zowel ethisch als praktisch moeilijk realiseerbaar.

Men blijft verder streven naar perfectie en alternatieven. Voor PCEA, waarbij de parturiënte zelf beslist wanneer gebruik wordt gemaakt van een bolustoediening, wordt het principe van de PIEB (Programmed Intermittent Epidural Bolus) beschreven. Daarbij krijgt de parturiënte ook obligeert een bolus toegediend, naast haar vraag. Dit vergde wel het ontwerp van een speciaal daartoe geprogrammeerde pomp. Hetzelfde geldt voor een computer-integrated PCEA-systeem, waarbij het achtergrondinfuus zich aanpast als functie van het aantal opgevraagde bolussen. Dat idee is evenwel niet nieuw; de ODAC's (On Demand Analgesia Computers) van Janssen Farmaceutica hadden al van voor 1985 een dergelijke methode.

Lachgas gecombineerd met 50% zuurstof geniet een wederopstanding, niet alleen voor verloskundige indicaties. Ook in Nederland genoot lachgas sinds meerdere decennia enige mate van populariteit op klinische verloskamers, tot na de geboorte van een onevenredig groot aantal gehandicapte kinderen bij het personeel dat werkte op de verlosafdeling in een Haags ziekenhuis, de Inspectie van Volksgezondheid in 2004 adviseerde het lachgasgebruik te minimaliseren. De laatste jaren kan lachgas echter weer op hernieuwde belangstelling rekenen, nu vanuit verloskundige hoek. De eenvoudige en relatief veilige (van het 50%-mengsel) toediening weegt op tegen de minimale analgesie. Entonox wordt beschouwd als een goed alternatief voor epidurale analgesie, op voorwaarde dat de toediening en luchtreiniging optimaal verlopen.

Een ander alternatief voor de neuraxiale pijnstilling wordt vanaf 2000 naar voren geschoven: het gebruik van remifentanyl toegediend met behulp van Patient Controlled Intravenous Analgesia (PCA). In Nederland, waar het gebruik van epidurale analgesie tijdens de bevalling minder dan de helft is dan in België, is het enthousiasme voor het

gebruik van remifentanil groot; vooral in handen van een gynaecoloog en vroedvrouw vraagt het minder betrokkenheid van de anesthesioloog. Intussen heeft dat geleid tot minstens vijf gerandomiseerde studies in Nederland, tegenover geen enkele voor België. In 2015 verscheen een grote (wederom vooral obstetrische) multicenter gerandomiseerde studie uit Nederland (Freeman et al.), met op dat moment het grootste aantal geïncludeerde patiënten (ongeveer 1400, waarvan de helft remifentanil of epidurale).

In België is het gebruik van remifentanil voor de vaginale partus eerder uitzondering dan regel en zal het alleen overwogen worden als er een contra-indicatie is voor een neuraxiale techniek. Bij een keizersnede onder algehele anesthesie is er wel een toenemende interesse voor het gebruik van remifentanil. Waar tot voor enkele jaren het gebruik van remifentanil voor de incisie slechts toegepast werd bij parturiënten met een belangrijke comorbiditeit, zoals beschreven in een serie van Van de Velde in 2004, raadt Van de Velde aan remifentanil routinematig te gebruiken, met als belangrijkste voordelen een lager risico op awareness, stabielere hemodynamische parameters, lagere spiegels van stresshormonen en mogelijk minder foetale stress.

Met betrekking tot de keizersnede onder algehele anesthesie zijn er nog andere significante wijzigingen opgetreden, zoals de vervanging van succinylcholine door de combinatie rocuronium/sugammadex, het verminderde belang van cricoïdcompressie en de toediening van antibiotica voor de incisie in plaats van na afklemming van de navelstreng. Over awareness en eten en drinken tijdens de partus, voorafgaand aan een altijd mogelijke keizersnede, blijft de discussie aanhouden.

Ten slotte is er ook nog steeds, in het geval van een secundaire keizersnede, controverse over het uitvoeren van een intrathecale anesthesie na een al dan niet succesvolle epidurale analgesie tijdens de ontsluitingsfase. Ondanks rapporten van totale en hoge spinale blocks en suggesties voor bijkomende voorzorgsmaatregelen (geen epidurale top-up gedurende 30 minuten voorafgaand aan de intrathecale dosis, die bovendien lager is dan gebruikelijk) is de ruime retrospectieve cohortstudie van Visser uit Breda (2009) eerder geruststellend. Uit de vergelijking tussen het optoppen van de bestaande epiduraal voor de keizersnede of conversie naar spinale anesthesie blijkt dat een epidurale top-up een hoger faalrisico veroorzaakt en spinale anesthesie zonder voorzorgsmaatregelen veilig is, zonder majeure complicaties.

Voor de pijnstilling na keizersnede blijft het moeilijk om een oordeel te vellen over de optimale techniek. Dat varieert van paracetamol, een anti-inflammatoir middel en een opioïd (alleen of in combinatie), tot toepassing van regionale analgesie zoals intrathecaal morfine, PCEA, een tap-block, wondinfiltratie of een wondkatheter. Nog minder duidelijk is welke techniek de voorkeur geniet om het risico op chronisering van acute pijn tegen



te gaan. Vooral Lavand'homme uit Brussel verricht hieromtrent toonaangevend klinisch onderzoek.

Michael Heesen, een Duitse anesthesioloog, publiceerde sinds 2012 een twaalftal meta-analyses omtrent diverse controversen in de obstetrische anesthesie, zoals timing van antibioticagebruik, CSE en succes van de epidurale top-up, strategie na accidentele durale taps, al dan niet meer postpartumbloedingen na algehele anesthesie, het nut van een achtergrondinfuus in PCEA, ketamine en remifentanil bij keizersnede, de keuze van de vasopressor enzovoort. Van de Velde is coauteur van een aantal van die publicaties.

Een tweede voorbeeld van samenwerking over de grenzen heen is een multicenterstudie uit 2004 bij 450 parturiënten waarbij Vlaamse, Nederlandse en Duitse centra een vergelijkende studie maakten tussen bupivacaine en ropivacaine, in combinatie met sufentanil, bij de vaginale partus. Hoewel sinds een aantal jaren de discussie over de potentieverschillen tussen bupivacaine en de nieuwere lokale anesthetica ropivacaine en levobupivacaine zeer levendig is, toonde de studie geen verschil aan.

Een derde voorbeeld van grensoverschrijdende samenwerking is de organisatie van een jaarlijkse Refresher Course Obstetrische Anesthesie, sinds 2010 georganiseerd voor Belgische en Nederlandse anesthesiologen.

## 1.7 Conclusie

De pijnstilling tijdens de partus en de anesthesie voor keizersnede hebben een belangrijke historische evolutie doorgemaakt, vooral dan tijdens de laatste vier decennia. Mede dankzij de bijdrage vanuit België en Nederland heeft dit geleid tot een verdere optimalisatie, zowel op het vlak van efficiëntie als met betrekking tot de veiligheid voor de parturiënte en de neonat.

## Referenties

- Bleyaert, A., Soetens, M., Vaes, L., Van Steenberge, A.L., & Van der Donck, A. (1979). Bupivacaine, 0.125 per cent, in obstetric epidural analgesia: Experience in three thousand cases. *Anesthesiology*, 51, 435-438.
- Boogmans, T., Vertommen, J., Valkenborgh, T., Devroe, S., Roofthoof, E., & Van de Velde, M. (2014). Epidural neostigmine and clonidine improves the quality of combined spinal epidural analgesia in labour: A randomised, double-blind controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 31, 190-196.
- Claes, B., Soetens, M., Van Zundert, A., & Datta, S. (1998). Clonidine added to bupivacaine-epinephrine-sufentanil improves epidural analgesia during childbirth. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23, 540-547.
- Douma, M.R., Verwey, R.A., Kam-Endtz, C.E., van der Linden, P.D., & Stienstra, R. (2010). Obstetric analgesia: A comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth*, 104, 209-215.
- Freeman, L.M., Bloemenkamp, K.W., Franssen, M.T., Papatsonis, D.N., Hajenius, P.J., Hollmann, M.W., Woiski, M.D., Porath, M., van den Berg, H.J., van Beek, E., Borchert, O.W., Schuitemaker, N., Sikkema, J.M., Kuipers, A.H., Logtenberg, S.L., van der Salm, P.C., Oude Rengerink, K., Lopriore, E., van den Akker-van Mar-

- le, M.E., le Cessie, S., van Lith, J.M., Struys, M.M., Mol, B.W., Dahan, A., & Middeldorp, J.M. (2015). Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: Randomised multicentre equivalence trial. *BMJ*, 23, 350, h846.
- Gautier, P.E., De Kock, M., Fanard, L., Van Steenberge, A., & Hody, J.L. (1998). Intrathecal clonidine combined with sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*, 88, 651-656.
- Gogarten, W., Van de Velde, M., Soetens, F., Van Aken, H., Brodner, G., Gramke, H.F., Soetens, M., & Marcus, M.A. (2004). A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol*, 21, 38-45.
- Kartawiadi, L., Vercauteren, M.P., Van Steenberge, A.L., & Adriaensen, H.A. (1996). Spinal analgesia during labor with low-dose bupivacaine, sufentanil, and epinephrine. A comparison with epidural analgesia. *Reg Anesth*, 21, 191-196.
- Lavand'homme, P. (2006). Postcesarean analgesia: Effective strategies and association with chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 19, 244-248.
- Roelants, F. (2006). The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 19, 233-237.
- Stienstra, R., Dahan, A., Alhadi, B.Z., van Kleef, J.W., Burm, A.G. (1996). Mechanism of action of an epidural top-up in combined spinal epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 83, 382-386.
- Stienstra, R., Jonker, T.A., Bourdrez, P., Kuijpers, J.C., van Kleef, J.W., & Lundberg, U. (1995). Ropivacaine 0.25% versus bupivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: A double-blind comparison. *Anesth Analg*, 80, 285-289.
- Van de Velde, M., Vercauteren, M., & Vandermeersch, E. (2001). Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: The effect of intrathecal opioids. *Reg Anesth Pain Med*, 26, 257-262.
- Van de Velde, M., Teunkens, A., Kuypers, M., Dewinter, T., & Vandermeersch, E. (2004). General anaesthesia with target controlled infusion of propofol for planned caesarean section: Maternal and neonatal effects of a remifentanyl-based technique. *Int J Obstet Anesth*, 13, 153-158.
- Van Steenberge, A., Debroux, H.C., & Noorduin, H. (1987). Extradural bupivacaine with sufentanil for vaginal delivery. A double-blind trial. *Br J Anaesth*, 59, 1518-1522.
- van Tuijl, I., van Klei, W.A., van der Werff, D.B., & Kalkman, C.J. (2006). The effect of addition of intrathecal clonidine to hyperbaric bupivacaine on postoperative pain and morphine requirements after Caesarean section: A randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 97, 365-370.
- Vercauteren, M., Bettens, K., Van Springel, G., Schols, G., & Van Zundert, J. (1997). Intrathecal labor analgesia: Can we use the same mixture as is used epidurally? *Int J Obstet Anesth*, 6, 242-246.
- Verstraete, S., Walters, M.A., Devroe, S., Roofthoof, E., & Van de Velde, M. (2014). Lower incidence of post-dural puncture headache with spinal catheterization after accidental dural puncture in obstetric patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58, 1233-1239.
- Vertommen, J.D., Vandermeulen, E., Van Aken, H., Vaes, L., Soetens, M., Van Steenberge, A., Mourisse, P., Willaert, J., Noorduin, H., Devlieger, H., et al. (1991). The effects of the addition of sufentanil to 0.125% bupivacaine on the quality of analgesia during labor and on the incidence of instrumental deliveries. *Anesthesiology*, 74, 809-814.
- Visser, W.A., Dijkstra, A., Albayrak, M., Gielen, M.J., Boersma, E., & Vonsée, H.J. (2009). Spinal anesthesia for intrapartum Cesarean delivery following epidural labor analgesia: A retrospective cohort study. *Can J Anaesth*, 56, 577-583.

**Bijlage** Geschiedenis van de obstetrische anesthesie.

Ontwikkeling in de anesthesiologie	Tijdlijn	Toepassing in de obstetrie, incl. Nederland & Vlaanderen
Morton 1846 : eerste anesthesie (ether)	1840	Simpson 1847 : eerste gebruik van N2O en chloroform voor bevalling
Eerste spuit en hypodermische naald 1853	1850	Snow 1853 : Queen Victoria 'à la reine' (al ether in 1846?)
Koller 1884 : eerste lokale verdoving (cocaine)	1880	
Corning 1885 eerste epidurale ??		
Bier 1898 : eerste spinale anesthesie	1890	
Sitard en Cathelin 1901 eerste caudaal block	1900	Kreis 1900 : eerste spinale anesthesie voor vaginale partus
1901: eerste intrathecale opiaatinjectie		Müller 1908 pudendusblock
1905 procaine, 1907 Barker hyperb cocaine		Stoekel 1909 : caudaal procaine + adrenaline voor vaginale partus
1911 cinchocaine eerste synthetisch amide	1910	Läwen 1910 eerste keizersnede caudaal procaine
1921 Fidel PAGES lumbaal epiduraal block	1920	Gellert 1926 paracervicaal block
1929 : eerste klinisch gebruik cinchocaine		
1932: succinylcholine, pethidine: eerste synthetisch opiaat	1930	Aburel 1931 lumbosacrale katheter (paravertebraal) + caudaal block

Ontwikkeling in de anesthesiologie	Tijdlijn	Toepassing in de obstetrie, incl. Nederland & Vlaanderen
1933: Dogliotti LOR, Guttierrez hanging drop		Graffagnino & Seyler 1938 lumbale epidurale single dose vaginale partus
1934 thiopenthal		
1944 Hingis eerste lumbale epidurale katheter	1940	Hingis 1942 continue caudale (ureter) katheter
Tuohy 1945; Curbelo 1949 epidurale katheter via Tuohy		Ullery 1945 continue spinale voor keizersnede
1948 lidocaine		Flowers 1949 : eerste epidurale partus en keizersnede polyethyleenkatheter
1951 Whitacre, suxamethonium eerste gebruik	1950	Lamaze 1952 psychopofylaxis
Halothane 1956, bupivacaine 1957, fentanyl 1959	1955	eerste epidurale België Van Steenberghe 1957
Gormley 1960 EBF; Sellick 1961 cricoïddruk	1960	Tunstall 1961 entonox
eerste epiduraal gebruik bupivacaine 1968	1965	1969 Oprichting OAA
1974 sufentanil	1970	Van Steenberghe 1974 bupivacaine 0,125%
1979 Curelaru Combined Spinal Epidural	1975	Bleyaert 1979 : bupivacaine 0,125% 3000 ptn
1980 Stichting ESRA (o.a. Van Steenberghe )	1980	Husemeyer 1980 epiduraal morfine
		Scott 1980 intrathecaal morfine
		Brownridge 1981 eerste keizersnede CSE
1982 Coates en Mumtaz CSE single level		Justins & Reynolds 1982 : bupivacaine + fentanyl
		Thesis Holm (NI) 1982, OAA congres Maas-tricht 1984

Ontwikkeling in de anesthesiologie	Tijdlijn	Toepassing in de obstetrie, incl. Nederland & Vlaanderen
1985 epiduraal sufentaniil (Donadoni)	1985	Van Steenberge 1987 bupivacaine + sufentaniil Thesis Van Zundert (B) 1985
1987 Sprotte naalden (6 jaar ervaring)		CEI 1985, Gambling 1988 PCEA 1989 propofol voor keizersnede
1992 ESRA Brussel, 10de WCA Den Haag	1990	1990 continue spinale analgesie (diverse)
1993 Atraucan naald		Barbara Morgan 1993 CSE voor vaginale partus
1996 ropivacaine	1995	Stienstra 1995 ropivacaine vs bupivacaine 0,25% RCT
1999 ESA Amsterdam		1995 Morgan "Walking Epidural"
2000 levobupivacaine	2000	Thurlow 2000 remifentanyl PCA, COMET 2001
2001 Oprichting BARA (F. Singelyn)		2003 Belgische richtlijnen/aanbevelingen OB anesthesie 2004 ESOA houdt op te bestaan
2005 Oprichting DARA (R. Stienstra)	2005	Chua & Sia 2004 Programmed Epidural Bolus Van de Velde 2004 eerste serie remifentanyl (keizersnede)
2011 ESA Amsterdam	2010	Mc Donnell 2008 TAP-block keizersnede 2010 rocuronium / sugammadex
	2008	2008 Nederlandse richtlijn medicamenteuze bestrijding van bevallingspijn
	2010	2010 Eerste Refresher Course Nederland-België in Utrecht
	2012	2012 ESA OB subcommittee chair : Van de Velde

Ontwikkeling in de anesthesiologie	Tijdlijn	Toepassing in de obstetrie, incl, Nederland & Vlaanderen
		2014 SOP remifentanyl
2015	Freeman 2015 : RCT remifentanyl vs epidurale (MCT)	2015 Start Europese EPIMAP-studie (ESA CTN)
		2015 PROSPECT pijn na keizersnede (Van de Velde)
	Tao 2015 : Wiley Spinal 23G CSA voor vaginale partus	2015 ESA OB subcommittee chair: Vercauteren
		2017 OAA-BARA-CARO Nederlandse, Zwitserse en Italiaanse subsociety's meeting Brussel