

Aus dem Institut für Anästhesiologie
am Deutschen Herzzentrum München
(Direktor: Prof. Dr. Peter Tassani-Prell)

Klinik an der Technischen Universität München

**Wirksamkeit und hämodynamische
Auswirkungen von Lormetazepam in einer
neuen intravenösen Galenik und Midazolam zur
Narkoseeinleitung kardiochirurgischer
Patienten**

Valérie Yvonne Möller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Peter Tassani-Prell
2. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner

Die Dissertation wurde am 07.03.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2017
angenommen.

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Hintergrund und Problemdarstellung	9
1.2 Narkoseeinleitung bei kardiochirurgischen Patienten	10
1.3 Die Benzodiazepine: Midazolam und Lormetazepam	12
1.4 Fragestellungen	14
2 Methodik	16
2.1 Ethikvotum	16
2.2 Patienten	16
2.3 Anästhesiologisches Vorgehen	18
2.3.1 Prämedikation	18
2.3.2 Monitoring	18
2.3.3 Narkoseeinleitung	19
2.4 Datenerhebung	21
2.4.1 Präoperative Daten	21
2.4.1.1 Demographische Daten	21
2.4.1.2 Diagnosen	21
2.4.1.3 Risikoklassifikation	22
2.4.2 Daten während der Narkoseeinleitung	25
2.4.3 Intraoperative Daten	26
2.4.4 Postoperative Daten	26

	2
2.5 Statistik	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Präoperative Daten	28
3.1.1 Demographische Daten	28
3.1.2 Dauermedikation der kardiovaskulären Risikofaktoren	28
3.1.3 Risikoklassifikation	29
3.2 Wirksamkeit und hämodynamische Veränderungen	30
3.2.1 Beurteilung der Narkosequalität durch den Anästhesisten	30
3.2.2 BIS	30
3.2.3 Nachinjektionen	33
3.2.4 Herzrhythmus	33
3.2.5 Herzfrequenz	33
3.2.6 Mittlerer arterieller Blutdruck	36
3.2.7 Interventionen bei MAP < 65 mmHg	38
3.2.8 Schlagvolumen	39
3.2.9 Herz-Zeit-Volumen	41
3.2.10 SpO ₂	44
3.3 Intraoperative Daten	46
3.3.1 Art der OP	46
3.3.2 Dauer der OP	47
3.4 Postoperative Daten	47
3.4.1 Postoperativer Fragebogen zur intraoperativen Wachheit	47
4 Diskussion	48
4.1 Wirksamkeit der Benzodiazepine	48
4.2 BIS TM -Monitoring	51
4.3 Hämodynamische Veränderungen	54

	3
4.4 Pulskonturanalyse mittels ProAQT [®] -Sensor	55
4.5 Propylenglykol: das veraltete Lösungsmittel von Lormetazepam	57
4.6 Limitierungen der Beobachtungsstudien	58
5 Zusammenfassung	60
6 Literaturverzeichnis	62
7 Danksagungen	69

Abkürzungsverzeichnis

A

A.	Arterie
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AKE/P	Aortenklappenersatz/Plastik
Ao. asc.	Aorta ascendens

B

BIS	Bispektraler Index
-----	--------------------

C

CC	Creatinin-Clearance
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CPR	Cardio-pulmonale Reanimation

D

DHM	Deutsches Herzzentrum München
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

E

EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
Exp. Vol%	Expiratorische Volumenprozent

F

F French

Fa. Firma

FiO₂ Inspiratorischer Sauerstoffanteil

G

G Gauge

GABA γ -Aminobuttersäure

H

HF Herzfrequenz

HZV Herzzeitvolumen

I

IABP Intraaortale Ballonpumpe

IDDM Insulinpflichtiger Diabetes mellitus

K

kg Kilogramm

KG Körpergewicht

L

l Liter

LV Linksventrikulär

LVEF Linksventrikuläre Auswurfraction

M

m Meter

MAP Mittlerer arterieller Druck

MAZE	Operationsverfahren zur Therapie des Vorhofflimmerns
min	Minute
MKE/P	Mitralklappenersatz/Plastik
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Torr
µg	Mikrogramm
N	
NIDDM	Nicht-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
NYHA	New York Heart Association
O	
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
P	
PAK	Pulmonalerterieller Katheter
PAP	Pulmonalerterieller Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output (Fa. PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen)
PPV	Pulsdruckvariabilität
ProAQT®	Professional Arterial Flow Trending (Fa. PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen)
S	
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemvaskulärer Widerstand

SVV	Schlagvolumenvariabilität
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
T	
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
Z	
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in der Erwachsenen-Herzchirurgie	9
Abbildung 2: Strukturformel von (1) Midazolam und (2) Lormetazepam	12
Abbildung 3: Organigramm des Patientenkollektivs	16
Abbildung 4: Ablauf der Narkoseeinleitung	20
Abbildung 5: Veränderung des BIS	31
Abbildung 6: Veränderung der HF	34
Abbildung 7: Veränderung des MAP	36
Abbildung 8: Veränderung des SV	39
Abbildung 9: Veränderung des HZV	42
Abbildung 10: Veränderung der SpO ₂	44
Abbildung 11: Der GABA _A -Rezeptor	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungsstudien	17
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz	23
Tabelle 3: Demographische Daten	28
Tabelle 4: Präoperative Dauermedikation	29
Tabelle 5: NYHA-Klassifikation	29
Tabelle 6: Subjektive Einschlafqualität	30
Tabelle 7: BIS-Werte	32
Tabelle 8: Inzidenz von Nachinjektionen	33
Tabelle 9: HF	35
Tabelle 10: MAP	38
Tabelle 11: Interventionen bei MAP < 65 mmHg	39
Tabelle 12: SV	41
Tabelle 13: HZV	43
Tabelle 14: SpO ₂	46
Tabelle 15: Art der OP	46
Tabelle 16: Dauer der OP	47

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Problemdarstellung

Im Rahmen des demographischen Wandels und der stetig älter werdenden Population kam es in den vergangenen Jahrzehnten zu einem enormen Zuwachs an herzkranken Patienten. Der Anstieg der Lebenserwartung, der größere Anteil älterer Menschen in der Gesamtbevölkerung und die damit einhergehende steigende Inzidenz an Herzerkrankungen macht die adäquate anästhesiologische Betreuung der Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation unterziehen, zu einer großen Herausforderung.

Während bis in die 1980er Jahre eine kardiochirurgische OP größtenteils den unter 65 Jahre alten Patienten vorbehalten war, erhöhte sich der Anteil der älteren Patienten in den Folgejahren stetig. Die Anzahl der über 70-jährigen kardiochirurgischen Patienten hat sich in Deutschland zwischen 1990 und 2007 versiebenfacht und die der über 80-jährigen vervierundzwanzigfacht (Friedrich *et al.* (2009)) (Abbildung 1).

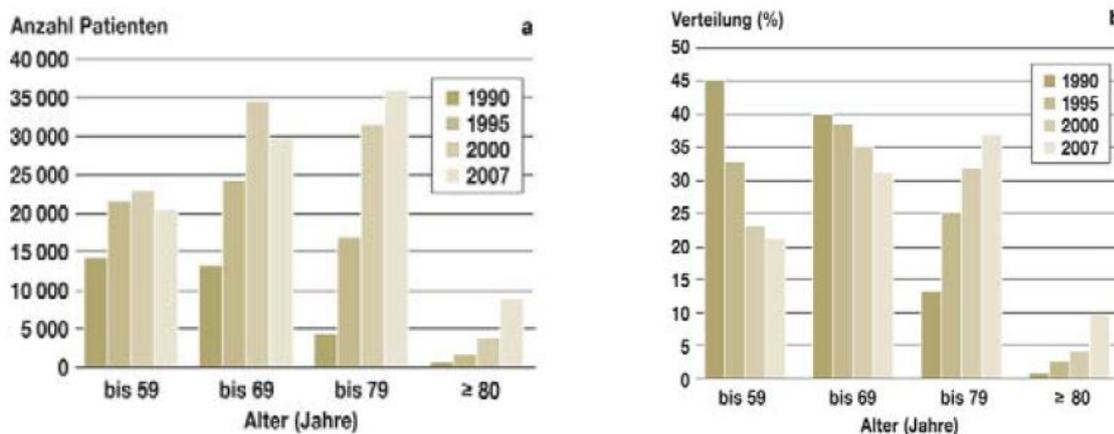


Abbildung 1: Altersverteilung in der Erwachsenen-Herzchirurgie; a) absolute Zahlen; b) prozentuale Verteilung (Friedrich *et al.* (2009))

Das erhöhte Lebensalter und die damit verbundenen physiologischen Alterungsveränderungen des Patienten sind oft vergesellschaftet mit einem gehäuften Auftreten von Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit oder Lungenerkrankung.

Eine kardiochirurgische Operation mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist ein schwerer Eingriff in die physiologischen Abläufe des Körpers und nur in

Allgemeinanästhesie ergänzt durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur Überwachung des Patienten durchführbar.

Die anästhesiologische Betreuung während einer Allgemeinanästhesie lässt sich generell in drei Phasen unterteilen: die Narkoseeinleitung, die Narkoseaufrechterhaltung und die Narkoseausleitung. Zur Narkoseeinleitung werden dem Patienten üblicherweise intravenös Anästhetika appliziert und es kommt meist neben der gewünschten Narkoseinduktion auch zu hämodynamischen Veränderungen. Allerdings gehören Patienten mit Herzerkrankungen zu einem sehr speziellen Patientenkollektiv, das eine geringere Toleranz bezüglich hämodynamischer Veränderungen hat, bevor es zu Komplikationen bis hin zur kardialen Dekompensation kommt. So sollte zum Beispiel bei Patienten mit Herzerkrankungen die sympathikotone Reaktion als Folge der Laryngoskopie soweit möglich verhindert werden und der Blutdruckabfall nach Gabe des intravenösen Anästhetikums so gering wie möglich ausfallen. Blutdruckabfälle können mit einer verminderten Koronarperfusion einhergehen und gering durchblutete Myokardareale sind dabei einer größeren Gefahr der Ischämie ausgesetzt. Daher wird besonders bei kardiochirurgischen Patienten darauf geachtet, dass Anästhetika mit einem geringen Nebenwirkungsprofil auf die Hämodynamik verwendet werden, um somit die kardiozirkulatorische Stabilität zu wahren.

Ein generell ideales intravenöses Anästhetikum sollte verlässlich zu steuern sein, das heißt einen zügigen Wirkeintritt sowie eine kurze Wirkdauer durch einen raschen Abbau ohne aktive Metaboliten aufweisen. Darüber hinaus sollte es so nebenwirkungsarm wie möglich sein, keine Interaktionen aufweisen und nicht im Gewebe kumulieren. Bis heute ist ein ideales intravenöses Anästhetikum noch nicht auf dem Markt. Es gibt ein weites Spektrum an intravenösen Anästhetika, doch jedes birgt gewisse Nachteile, so dass für jeden Patienten individuell neu entschieden werden muss, welches intravenöse Anästhetikum in dessen Fall verwendet werden sollte.

1.2 Narkoseeinleitung bei kardiochirurgischen Patienten

Dem Patienten wird unmittelbar nach Eintreffen im Einleitungsraum das Basismonitoring mit EKG, SpO₂-Messung und nicht invasiver Blutdruckmessung

angelegt. Bei dem EKG sollte es sich um ein 5-Kanal-EKG mit ST-Strecken-Analyse handeln, damit schon vor und bei der Narkoseeinleitung Ischämiezeichen oder Herzrhythmusstörungen sicher detektiert werden können. Der Patient wird mit einer peripheren Venenverweilkanüle versehen, über die er später die Narkosemedikamente appliziert bekommt. Gegebenenfalls kann es schon vor der Narkoseeinleitung sinnvoll sein, dem Patienten die Klebeelektroden für einen externen, transkutanen Defibrillator anzulegen. Da die Narkoseeinleitung bei diesen Patienten eine kritische Phase darstellen kann, wird dem Patienten bereits in der Vorbereitung eine blutige arterielle Blutdruckmessung angelegt, die später auch für Blutgasanalysen oder Blutentnahmen genutzt werden kann. Zu einer Narkoseeinleitung werden verschiedene Medikamente-Gruppen verwendet. Zum Einen wird ein Opioid zur Schmerzabschirmung appliziert, da die Laryngoskopie einen starken Schmerzreiz setzt. Zur tatsächlichen Induktion der Narkose wird ein intravenöses Anästhetikum verwendet, welches auf der einen Seite aus der Gruppe der Benzodiazepine, auf der anderen Seite aus der Gruppe der Hypnotika (Barbiturate, Etomidat, Propofol, Ketamin) gewählt werden kann. Zur Erleichterung der Maskenbeatmung und der Intubation wird schließlich ein Muskelrelaxans verabreicht. Neben den Narkosemedikamenten sind routinemäßig auch Notfallmedikamente wie Katecholamine (Noradrenalin, Adrenalin) und Atropin für die Einleitung vorbereitet. Es wird angestrebt, eine möglichst schonende Narkoseeinleitung unter Normoventilation durchzuführen, so dass hämodynamische Parameter wie Blutdruck und HF weitgehend konstant bleiben.

Nach der Narkoseeinleitung wird der Patient zunächst weiter auf die OP vorbereitet. Erst wird ein ZVK zur sicheren und herznahen Applikation von Medikamenten wie Katecholaminen platziert. Zudem bietet der ZVK die Möglichkeit, kontinuierlich den zentralen Venendruck zu messen. Für das erweiterte hämodynamische Monitoring wird dem Patienten ein PAK eingeschwenkt. Mit Hilfe des PAK kann man neben dem PAP und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck über die Thermodilution das SV messen und daraufhin mit Hilfe verschiedener Parameter das HZV, den pulmonalvaskulären Widerstand und den SVR errechnen. Diese Informationen ermöglichen eine differenziertere Therapie mit unterschiedlichen kreislaufwirksamen Medikamenten oder Volumen. Des Weiteren wird der Patient noch mit ausreichend peripheren Venenverweilkanülen versehen, um eine adäquate Volumentherapie zu

gewährleisten. Zuletzt werden dem Patienten zur Bilanzierung noch ein Blasenkatheter mit Temperatursonde sowie eine Magensonde eingeführt.

1.3 Die Benzodiazepine: Midazolam und Lormetazepam

Seit der Identifizierung des ersten Benzodiazepins Chlordiazepoxid in den 1950er Jahren kamen die neu synthetisierten Benzodiazepine ab den 1960er Jahren zur Therapie von Angstzuständen in Mode (Shader und Greenblatt (1993), Wick (2013)). Der intravenöse Gebrauch begann allerdings erst Mitte der 1960er Jahre, als Diazepam intravenös zur Narkoseinduktion appliziert wurde (Stovner und Endresen (1965)). Vor mehr als 30 Jahren kam das intravenöse applizierbare Benzodiazepin Midazolam auf den Markt. Heute gilt es in der klinischen Praxis als eine „Standardsubstanz“, wenn es um das Thema Anästhesie geht (Kleinschmidt (2013)).

Struktur und Galenik

Midazolam ist ein Derivat der Imidazobenzodiazepin-Gruppe, welches sich in der Struktur von den klassischen Benzodiazepinen unterscheidet (Gerecke (1983)) (Abbildung 2). Es liegt als wässrige Lösung zur intravenösen Injektion vor.

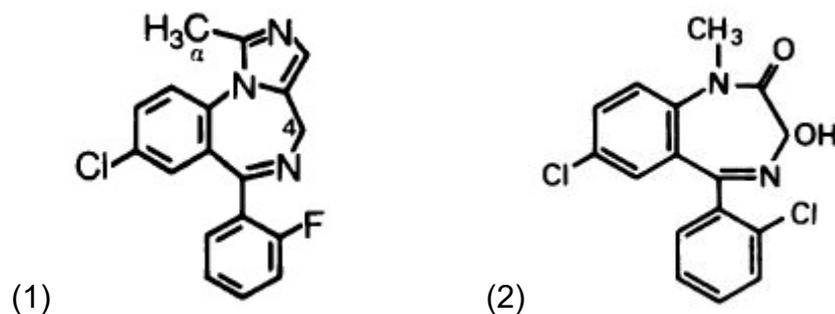


Abbildung 2: Strukturformel von (1) Midazolam (Gerecke (1983)) und (2) Lormetazepam (Nicholson und Stone (1982))

Lormetazepam, ein Vertreter aus der Gruppe der 1,4-Benzodiazepine, das eine 3-OH-Gruppe aufweist, ist in seiner oralen Form schon seit über 30 Jahren als Schlafmittel oder als Beruhigungsmittel bei Angst- und Panikstörungen auf dem Markt (Abbildung 2). Schon in den 1980er Jahren gab es ein intravenöses Präparat, welches sich aber aufgrund seiner Nebenwirkungen nicht durchsetzen konnte: wie

für viele wasserunlösliche Wirkstoffe wurde für das Lormetazepam das Lösungsmittel Propylenglycol verwendet, welches durch seine hohe Osmolarität für einen starken Injektionsschmerz mit Venenreizung, Thrombophlebitiden oder gar Thrombose verantwortlich ist (Doenicke *et al.* (1992)). Zudem führte es rasch zu erheblichen Hämolysen (Demey *et al.* (1988), Doenicke *et al.* (1994)). In Deutschland ist seit seiner Zulassung am 1. Juli 2011 ein neues intravenös zu applizierendes Präparat verfügbar, welches das Lösungsmittel Macrogol verwendet.

Wirkmechanismus

Durch seine starke Lipophilie verteilt sich Midazolam rasch in das ZNS und ins Fettgewebe. Im ZNS verstärkt es die Wirkung der GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des Gehirns, indem es an den gleichen Rezeptor bindet. Daraufhin öffnen sich Chlorid-Kanäle und das in die Zelle strömende Chlorid löst eine Hyperpolarisation aus. Diese Hyperpolarisation der Zelle erschwert eine erneute Depolarisation über exzitatorische Neurotransmitter und erklärt somit den sedierenden Effekt. Des Weiteren hat Midazolam eine anxiolytische, antikonvulsive, muskelrelaxierende Wirkung und führt zu einer anterograden Amnesie (Blumer (1998)).

Vergleichbar mit Midazolam wirkt Lormetazepam im ZNS über eine Verstärkung der GABA-ergen Hemmung nachgeschalteter Neurone. Wie alle Benzodiazepine hat es grundsätzlich ebenfalls eine sedierende, hypnotische, anxiolytische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkung.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Appliziert man beim Erwachsenen 1 – 2,5 mg Midazolam intravenös, so tritt nach etwa 30 – 60 Sekunden die Wirkung ein, die Wirkdauer beträgt 15 – 80 Minuten (Rathmell und Rosow (2015)). Midazolam wird nahezu vollständig in der Leber biotransformiert. Dabei wird es über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5-7 des Zytochroms P450 in drei Metabolite hydroxyliert (α -Hydroxymidazolam, 4-Hydroxymidazolam und $\alpha,4$ -Hydroxymidazolam) und im Anschluss als glucuronidierte Konjugate über die Niere ausgeschieden. Allerdings ist zu beachten,

dass der Hauptmetabolit α -Hydroxymidazolam eine minimale biologische Aktivität und eine Halbwertszeit von etwa 1 Stunde besitzt, bevor er in der Leber glucuronidiert wird (Blumer (1998)). Die Clearance von Midazolam liegt bei etwa 1,6 ml/kg/min, das Verteilungsvolumen bei 1,1 l/kg und die Eliminationshalbwertszeit bei 1,9 h (Rathmell und Rosow (2015)). Alle pharmakokinetischen Parameter sind variabel und unter anderem abhängig von Alter, Gewicht, Nieren- oder Leberfunktion. Außerdem kann es bei repetitiver Gabe zu Kumulationsphänomenen im Fettgewebe kommen (Kleinschmidt (2013)).

Nach intravenöser Injektion von 2 – 4 mg Lormetazepam konnte beim Erwachsenen innerhalb der ersten Minuten eine Narkose induziert werden, deren Wirkung bis zur 4. Stunde anhielt (Doenicke *et al.* (1979)). Die Clearance von Lormetazepam beträgt 0,25 l/min, das Verteilungsvolumen 4,5 l/kg und die Eliminationshalbwertszeit 10 – 12 Stunden (Mückter *et al.*). Damit hat es eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit als Midazolam, bietet allerdings über die 3-OH-Gruppe den Vorteil, dass es in der Leber über Glucoronidierung, das heißt Zytochrom P450-unabhängig, biotransformiert wird. Das bereits unwirksame Lormetazepamglucuronid wird zum ebenfalls unwirksamen Lorazepamglucuronid biotransformiert, womit es keine aktiven Metaboliten bildet (Reinhard Horowski, Berlin, persönliche Mitteilung 26.08.2015). Die Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeit bleibt bei einer eingeschränkten Leberfunktion des Patienten unbeeinflusst (Horowski und Dorow (1982), Dr. F. Köhler Chemie GmbH (2011)). Lormetazepam wird nur im geringen Umfang im Fettgewebe angereichert.

1.4 Fragestellungen

In der Doktorarbeit sollen die Wirksamkeit und die hämodynamischen Auswirkungen der intravenösen Anästhetika Lormetazepam und Midazolam zur Einleitung kardiochirurgischer Patienten untersucht werden. Dabei stellen sich folgende Fragen:

- Gibt es im Rahmen der Wirksamkeit bezüglich der Narkoseinduktion einen Unterschied zwischen den verwendeten Anästhetika (primärer Endpunkt)?
- Wie ist der zeitliche Verlauf der Wirksamkeit und der verursachten hämodynamischen Veränderungen nach Applikation der intravenösen Anästhetika?

- Unterscheiden sich die intravenösen Anästhetika bezüglich ihrer ausgelösten hämodynamischen Veränderungen untereinander, so dass der Bedarf an kreislaufwirksamen Medikamenten davon beeinflusst ist (sekundäre Endpunkte)?

2 Methodik

2.1 Ethikvotum

Die Daten zu Lormetazepam (Sedalam[®], Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim) wurden im Rahmen der „Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sedalam[®] zur Narkoseeinleitung bei herzchirurgischen Patienten“ erhoben. Ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Technischen Universität München lag unter der Projektnummer 5862/13 vor. Für die zweite Kohorte mit Midazolam wurde ein erneutes Votum der Ethikkommission unter der Projektnummer 32/14 eingeholt.

2.2 Patienten

Zunächst wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung 30 Patienten aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des DHM (Direktor: Prof. Dr. med. Rüdiger Lange), die sich einer primären herzchirurgischen Operation unterzogen und zur Einleitung das Benzodiazepin Lormetazepam erhielten, untersucht. Im Anschluss wurde eine zweite Beobachtungsstudie mit einer Kohorte von 20 Patienten untersucht, deren Narkose mit dem Benzodiazepin Midazolam eingeleitet wurde. Damit wurde schließlich ein Patientenkollektiv von 50 Patienten beobachtet (Abbildung 3).

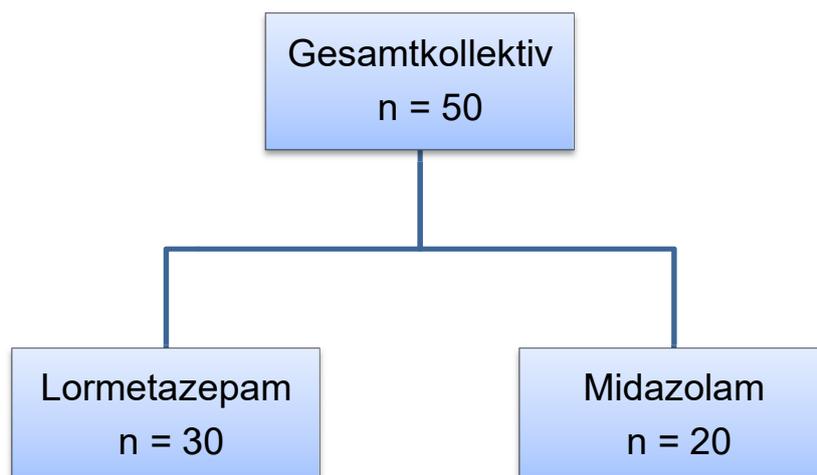


Abbildung 3: Organigramm des Patientenkollektivs

Für beide Kohorten wurden identische Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Geplante primäre herzchirurgische OP (ACVB, AKE/P, MKE/P, Ao. asc. OP, Kombinationseingriffe davon) • Männer und Frauen im Alter ≥ 18 Jahre • LVEF $> 35\%$ • Datenschutzerklärung und schriftliche Einverständnis zur Erhebung und Weitergabe der Daten
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Lormetazepam, andere Benzodiazepine oder einen der sonstigen Bestandteile • Stillzeit • Myasthenia gravis • Akute Vergiftung mit Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln, Psychopharmaka, (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithiumsalze) • Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen) • Bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest • EuroSCORE II $> 8\%$

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Beobachtungsstudien

Das anästhesiologische und kardiochirurgische Vorgehen war in beiden Patientengruppen bis auf das Einleitungsmedikament vergleichbar, da die Aufstellung der Anästhesisten und Operateure, das anästhesiologische Institutsprotokoll und das chirurgische Therapiekonzept im betreffenden Zeitraum identisch war. Die datenschutzrechtlichen Bestimmungen im Umgang mit den erhobenen Daten wurden eingehalten.

2.3 Anästhesiologisches Vorgehen

2.3.1 Prämedikation

Neben der Dauermedikation der Patienten, die am Operationstag mit Ausnahme von ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorantagonisten und oralen Antidiabetika weitergegeben wurde, bekamen die Patienten 30 Minuten vor Transport in den OP eine orale Prämedikation mit Flunitrazepam (Fluninoc[®], Fa. HEXAL, Holzkirchen). Patienten, die weniger als 70 kg wogen oder älter als 75 Jahre alt waren, bekamen 1 mg Flunitrazepam, alle anderen Patienten bekamen 2 mg Flunitrazepam verabreicht. Im Rahmen der klinischen Einschätzung durch den Anästhesisten konnte in besonderen Fällen von dieser Dosierung abgewichen werden.

2.3.2 Monitoring

Vor Beginn der Narkose wurden die Patienten mit einem erweiterten hämodynamischen Monitoring versehen. Neben dem EKG, der SpO₂-Messung und einer peripheren Venenverweilkanüle (Introcan Safety[®] 14G bis 18G, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen) wurden die Patienten standardmäßig mit einer 20G Verweilkanüle (Arterial leadercath, Fa. Vygon, Ecoen, Frankreich) in die A. radialis zur arteriellen Blutdruckmessung ausgestattet. An das bestehende Druckaufnehmersystem wurde der ProAQT[®]-Sensor (Fa. Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen) angeschlossen, der basierend auf dem PiCCO Pulskontur Algorithmus eine kontinuierliche SV- und HZV-Messung ermöglicht. Des Weiteren wurden die Patienten mit einem BIS[™]-Quatro-Sensor (Fa. Covidien, Neustadt/Donau) zur Messung der Narkosetiefe versehen.

Nach Präoxygenierung und Einleitung der Narkose (detaillierte Beschreibung siehe 2.3.3) wurden die Patienten orotracheal intubiert und mit einer FiO₂ von 1,0 kontrolliert beatmet (Beatmungsgeräte Cato und Pallas, Fa. Dräger, Lübeck), was mittels Kapnometrie und Blutgasanalysen überwacht wurde. In der weiteren Vorbereitung wurden die Patienten standardmäßig mit einer Magensonde sowie mit einer weiteren peripheren Venenverweilkanüle zur Volumentherapie ausgestattet. Des Weiteren wurde in die rechte Vena jugularis interna ein 3-lumiger ZVK der Größe 7 F (Fa. Arrow Deutschland GmbH, Kernen) und eine 8,5 F Schleuse (Fa. Arrow Deutschland GmbH, Kernen) angelegt, über die sich der PAK

(Thermodilutionskatheter 7,5 F, Fa. Biosensors International LTD, Singapur) einschwemmen ließ. Zur Kontrolle der Nierenfunktion und zur Bilanzierung wurde ein Blasenkatheter gelegt. Ein interventionsbedürftiges Absinken des Blutdrucks (MAP < 65 mmHg) wurde mit Reduktion von Sevofluran bzw. Gabe von Noradrenalin behandelt.

2.3.3 Narkoseeinleitung

Die Einleitung der Anästhesie erfolgte nach festgelegtem Protokoll mit dem jeweiligen intravenösen Anästhetikum der einzelnen Kohorten: Lormetazepam (Sedalam[®], Fa. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim) oder Midazolam (Fa. Rotexmedica, Trittau). In der Lormetazepam-Gruppe erfolgte die Narkoseeinleitung mit 0,8 µg/kg KG Sufentanil (Sufentanil-hamel[®], Fa. Hameln, Hameln), gefolgt von 0,03 mg/kg KG Lormetazepam und 1 mg/kg KG Rocuronium (Rocuroniumbromid Kabi[®], Fa. Fresenius Kabi, Bad Homburg) intravenös (Abbildung 4). War nach der primären Lormetazepam-Injektion nach 3 Minuten keine klinische Narkoseinduktion erfolgt, das heißt der Lidreflex war noch erhalten und der BIS noch über 50, so wurde Lormetazepam in der Dosierung 0,01 mg/kg KG nachinjiziert. War auch nach der Nachinjektion nach weiteren 2 Minuten kein Erfolg bei der Narkoseinduktion erreicht, so wurde Etomidat (Etomidat[®]Lipuro, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen) in 4 mg-Schritten intravenös appliziert, bis der BIS unter 50 abgefallen war und somit die Intubation erfolgen konnte.

In der Midazolam-Gruppe wurde das identische Anästhesie-Einleitungsprotokoll verwendet. Anstelle von Lormetazepam wurde hier Midazolam in der primären Dosierung von 0,1 mg/kg KG sowie in der Nachinjektionsdosis von 0,03 mg/kg KG verwendet.

Nach Einleitung wurde die Narkose als balancierte Anästhesie mit 1,0 exp. Vol% Sevofluran (SEVOrane[®], Fa. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden) aufrechterhalten.

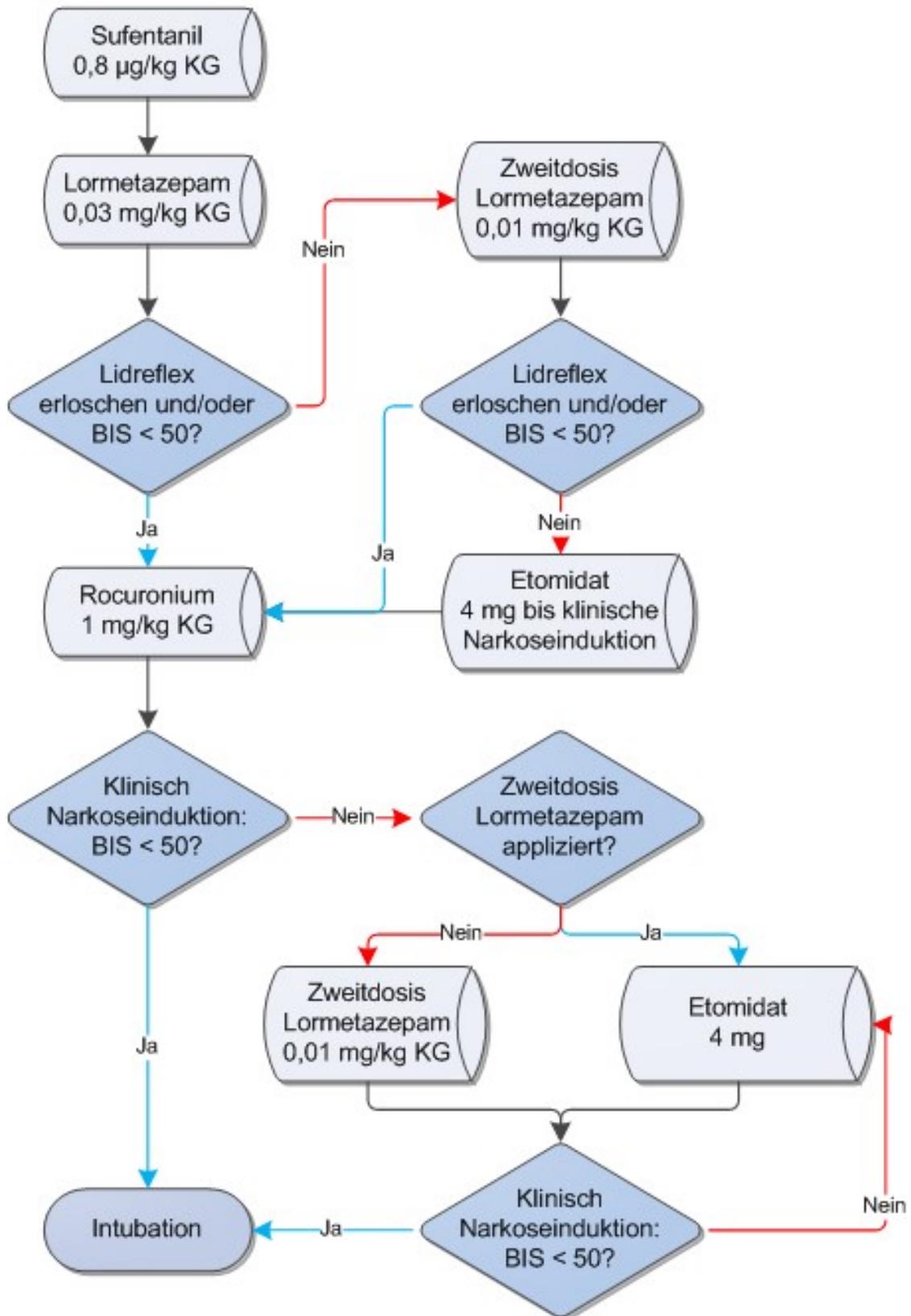


Abbildung 4: Ablauf der Narkoseeinleitung

2.4 Datenerhebung

Die demographischen und präklinischen Daten wurden folgenden Quellen entnommen:

- den kardiochirurgischen Datenblättern und dem erweiterten Datensatz Kardioanästhesie der DGAI
- den Patientenakten des DHM und
- den Laborwerten der Routineuntersuchungen des Labors des DHM

2.4.1 Präoperative Daten

2.4.1.1 Demographische Daten

Als demographische Daten wurden erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Körpergröße

2.4.1.2 Diagnosen

Als Vor- oder Begleiterkrankungen wurden aus den kardiochirurgischen Datenblättern und dem erweiterten Datensatz Kardioanästhesie der DGAI erfasst:

- Herz-/Kreislaufkrankungen: Hypertonie (Anamnese, Blutdruckmessung), akuter oder alter Myokardinfarkt (Anamnese, ST-Strecken-Hebungen im EKG, Infarkt Narben im EKG, Erhöhung der Myokard-Creatinkinase, positiver Troponin-Test), instabile oder stabile Angina pectoris (Anamnese, CCS-Klassifikation), vorangegangene perkutane Koronarintervention (Anamnese, Herzkatheter-Protokolle), aktive Endokarditis (Anamnese, Labordiagnostik, Echokardiographie)
- LVEF (Herzkatheteruntersuchung, Echokardiographie)
- Gefäßerkrankungen: arterielle Verschlusskrankheiten oder vorangegangene gefäßchirurgische Eingriffe (Anamnese, Duplex-Sonographie, OP-Protokolle, Narben)

- Neurologische Vorerkrankungen: vorangegangene TIA oder Apoplex (Anamnese, EEG, Cranio-Computertomographie)
- Atemwegserkrankungen: chronische Lungenerkrankung oder OSAS (Anamnese, Lungenfunktionsdiagnostik)
- Nierenerkrankungen: Niereninsuffizienz (Anamnese, Labordiagnostik, Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate)
- Stoffwechselerkrankungen: IDDM oder NIDDM (Anamnese, Blutzuckertest, Labordiagnostik)

Im Rahmen der Herz-/Kreislaufvorerkrankungen wurde die Dauermedikation zur Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen des Patienten erfasst. Zudem wurde die Art der OP, zu der sich der Patient vorstellt, aufgenommen.

2.4.1.3 Risikoklassifikation

Zur präoperativen Risikoklassifikation wurde die NYHA-Klassifikation und der EuroSCORE II verwendet.

NYHA-Klassifikation

Zur Einteilung der Herzinsuffizienz wird international die NYHA-Klassifikation herangezogen, bei der die Patienten in 4 Gruppen entsprechend ihrer Leistungsfähigkeit eingeteilt werden. Auch in Deutschland beruft sich die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie in der Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz auf jene NYHA-Klassifikation, die in Tabelle 2 dargestellt ist (Hoppe *et al.* (2005)).

Funktionelle Klassifizierung	
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (Hoppe *et al.* (2005))

EuroSCORE

Der EuroSCORE steht für European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. Dabei handelt es sich um eine Methode zur Berechnung der vorhergesagten operativen Mortalität bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen unter Berücksichtigung der Risikofaktoren. Erstmals wurde der EuroSCORE 1998 in Brüssel auf dem Treffen der EACTS vorgestellt (Nashef *et al.* (1999), Roques *et al.* (1999)). Aus dem lange benutzten additiven EuroSCORE, bei dem bei Vorhandensein eines Wertes oder Risikofaktors Punkte nach einer speziellen Tabelle addiert wurden, entwickelte sich der EuroSCORE II, der erstmals 2011 in Lissabon auf dem Treffen der EACTS vorgestellt wurde. In der Berechnung des EuroSCOREs werden folgende Eigenschaften berücksichtigt und bekommen einen eigenen Faktor zugeteilt:

- Alter

- Geschlecht
- Niereninsuffizienz (mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnete CC)
 - Normale Nierenfunktion, CC > 85 ml/min
 - Eingeschränkte Nierenfunktion, CC > 50 und < 80 ml/min
 - Schwere Niereninsuffizienz, CC < 50 ml/min
 - Dialyse unabhängig von CC
- Extrakardiale Arterienerkrankungen (eine/mehrere der folgenden Befunde: Claudicatio, A. carotis Verschluss oder mehr als 50%ige Stenose, vorausgegangene Amputation wegen arterieller Verschlusskrankheit, vorausgegangene oder geplante Intervention an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden)
- Starke Beeinträchtigung der Mobilität aufgrund muskuloskeletaler Erkrankung oder neurologischer Dysfunktion
- Vorangegangene herzchirurgische OP
- Chronische Lungenerkrankung (Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden)
- Aktive Endokarditis (Antibiotika-Therapie während OP)
- Kritischer präoperativer Status (ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, präoperative CPR, präoperative Beatmung, präoperative Verwendung von Inotropika oder IABP, präoperatives Nierenversagen mit Anurie oder Oligurie < 10 ml/h)
- IDDM
- NYHA-Klassifikation
- CCS 4 (Ruheangina)
- LV-Funktion:
 - Gute LV-Funktion, LVEF > 50%
 - Mäßig eingeschränkte LV-Funktion, LVEF 31-50 %
 - Stark eingeschränkte LV-Funktion, LVEF 21-30 %
 - Sehr stark eingeschränkte LV-Funktion, LVEF ≤ 20 %
- Vorangegangener Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage
- Pulmonaler Hypertonus
 - Kein pulmonaler Hypertonus, PAP systolisch < 30 mmHg
 - Mäßiger pulmonaler Hypertonus, PAP systolisch 31-55 mmHg
 - Schwerer pulmonaler Hypertonus, PAP systolisch > 55 mmHg

- Dringlichkeit:
 - elektiv (Routineeingriff)
 - dringlich (Patienten, die nicht elektiv geplant waren, aber aus medizinischen Gründen eine baldige Intervention benötigen; diese Patienten können ohne Intervention nicht wieder nach Hause geschickt werden)
 - notfallmäßig (OP noch vor Beginn des nächsten Arbeitstages ab der Indikationsstellung)
 - Rettungsversuch (Patienten, die auf dem Weg zur OP oder vor Narkoseeinleitung bereits kardiopulmonal reanimiert werden müssen; bezieht sich nicht auf CPR nach Narkoseeinleitung)
- Schwere der Intervention (ACVB, Klappenplastik oder –ersatz, Aortenersatz, Reparatur von strukturellen Defekten, MAZE-Prozedur, Resektion von kardialen Tumoren):
 - Isolierte ACVB
 - Isolierte OP mit Ausnahme der ACVB
 - 2-fach Eingriff
 - 3-fach Eingriff
- Eingriff an der thorakalen Aorta

2.4.2 Daten während der Narkoseeinleitung

Während der Narkoseeinleitung wurden während der ersten 5 Minuten nach Applikation des intravenösen Anästhetikums (T0) alle 20 Sekunden und in den darauffolgenden 15 Minuten alle 60 Sekunden folgende Daten erhoben:

- Beurteilung der Narkoseeinleitung durch den Anästhesisten
- BIS
- Herzrhythmus
- HF
- Blutdruck (systolisch, diastolisch, MAP)
- Interventionen bei MAP < 65 mmHg
- SV
- HZV
- SpO₂

Da Narkosequalität niemals ausschließlich objektiv mittels BIS-Monitoring sondern stets auch subjektiv durch die Einschätzung des Anästhesisten auf dem Boden seiner Erfahrung beurteilt wird, wurde auch während der Beobachtungsstudie eine subjektive Skala erstellt, nach der die Einschlafqualität mit Noten bewertet wurde (primärer Endpunkt). Mit Note 1 wurden alle Patienten bewertet, die nach Benzodiazepin-Gabe eine zügige und ausreichende Narkoseinduktion erreicht haben. Der Lidreflex war bei diesen Patienten weitestgehend erloschen und eine Maskenbeatmung mit Guedeltubus war ohne Probleme möglich. Die Note 2 wurde an Patienten vergeben, bei denen der Einschlafprozess verzögert eingetreten ist, so dass evtl. auch die zweite Dosis des Benzodiazepins verabreicht werden musste. Der Lidreflex war nur zögerlich erloschen. Patienten, die dagegen eine kaum ausreichende Narkoseinduktion durch das Benzodiazepin erreicht haben, der Einschlafprozess deutlich verlangsamt eintrat, die Guedeltubus-Platzierung und Maskenbeatmung erschwert waren, der Lidreflex kaum erloschen war und immer die zweite Dosis des Benzodiazepins sowie Etomidat verabreicht werden musste, damit eine ausreichende Narkoseinduktion erreicht wurde, wurden mit der Note 3 bewertet. Die Durchführung der Narkoseeinleitung ist ausführlich unter 2.3.3 beschrieben.

2.4.3 Intraoperative Daten

Als intraoperative Daten wurden die Art und die Dauer der OP erfasst.

2.4.4 Postoperative Daten

Im Rahmen der routinemäßig durchgeführten postoperativen Visite wurden speziell die Fragen nach einer intraoperativen Wachheit aus dem postoperativen Narkose-Fragebogen des Instituts für Anästhesiologie des DHM erfasst.

2.5 Statistik

Als statistischer Test wurde innerhalb der Gruppen bei Normalverteilung der t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Für die Vergleiche zwischen den Gruppen wurde entweder der t-Test für unabhängige Stichproben oder nach Umrechnung der Daten in Prozentwerte vom Ausgangswert der Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Kategorische Parameter zur Überprüfung der Gruppengleichheit wurden in Häufigkeiten in Kreuztabellen mittels des Chi-Quadrat-Tests bzw. Fishers exaktem Test überprüft. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt.

Primärer Endpunkt war der Vergleich der Einschlafqualität zwischen Lormetazepam und Midazolam (siehe 3.2.1). Alle weiteren Vergleiche hinsichtlich Wirksamkeit und hämodynamischen Veränderungen waren sekundäre Endpunkte, so dass auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus bei Mehrfachvergleichen („Bonferroni Korrektur“) verzichtet wurde.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 21 (Fa. IBM Corporation, Somers, NY, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

3.1.1 Demographische Daten

Die zwei Patientenkollektive wiesen in den Parametern ihrer demographischen Verteilung keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 3).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
Männlich	19 (63,3)	13 (65,0)	,904
Alter (Jahre)	67,6 ± 7,75	70,1 ± 7,36	,276
Größe (m)	1,71 ± 0,10	1,69 ± 0,10	,486
Gewicht (kg)	79,5 ± 12,06	79,1 ± 12,1	,902

Tabelle 3: Demographische Daten angegeben als Patientenzahl (Prozent) und Mittelwerte ± Standardabweichung

3.1.2 Dauermedikation der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die vorbestehende Dauermedikation, mit der sich die Patienten zur OP vorstellten, ließen keine signifikanten Unterschiede erkennen (Tabelle 4). Es zeichnete sich lediglich ein Trend ab, dass die Patienten, die Midazolam zur Einleitung erhielten, häufiger Betablocker in ihrer Dauermedikation einnahmen.

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
Betablocker	13 (43,3)	14 (70,0)	,064
Calciumantagonisten	10 (33,3)	4 (20,0)	,304
ACE-Hemmer / Angiotensin- Rezeptorantagonisten	20 (66,7)	14 (70,0)	,804
Nitrate	1 (3,33)	1 (5,00)	,768
Diuretika	12 (40,0)	9 (45,0)	,726
Lipidsenker	20 (66,7)	13 (65,0)	,903

Tabelle 4: Präoperative Dauermedikation angegeben als Patientenzahl (Prozent)

3.1.3 Risikoklassifikation

Die zur Einteilung des präoperativen Risikos verwendete NYHA-Klassifikation und der EuroSCORE zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven (Tabelle 5).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
NYHA I	2 (6,67)	3 (15,0)	} ,334
NHYA II	7 (23,3)	7 (35,0)	
NYHA III	21 (70,0)	10 (50,0)	
NYHA IV	0 (0,00)	0 (0,00)	
EuroSCORE (%)	1,97 ± 1,29	2,03 ± 1,41	,867

Tabelle 5: NYHA-Klassifikation angegeben als Patientenzahl (Prozent) und EuroSCORE angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung

3.2 Wirksamkeit und hämodynamische Veränderungen

3.2.1 Beurteilung der Narkosequalität durch den Anästhesisten

Die subjektive Einschätzung ergab keinen signifikanten Unterschied in der Notenvergabe beider Gruppen (Tabelle 6), jedoch zeigte die Midazolam-Gruppe mit einer durchschnittlichen Note von 1,2 eine tendenziell etwas bessere subjektive Einschlafqualität als die Lormetazepam-Gruppe mit der Durchschnittsnote von 1,36 ($p = 0,378$). Die Patienten der Lormetazepam-Gruppe vermittelten durch erhaltenen Lidreflex und subjektiv längere Anschlagszeit häufiger den Eindruck, noch nicht ganz eingeschlafen zu sein, als der Anästhesist mit der Maskenbeatmung beginnen wollte. Der Guedeltubus ließ sich allerdings fast immer problemlos platzieren.

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
Note 1	21 (70,0)	16 (80,0)	} ,459
Note 2	7 (23,3)	4 (20,0)	
Note 3	2 (6,66)	0 (0,00)	

Tabelle 6: Subjektive Einschlafqualität angegeben als Patientenzahl (Prozent)

3.2.2 BIS

Nach 60 Sekunden war der BIS-Wert in beiden Gruppen signifikant niedriger als der Ausgangswert. In der Lormetazepam-Gruppe fiel der Wert bis 140 Sekunden nach Applikation stetig signifikant weiter ab, in der Midazolam-Gruppe bis 160 Sekunden. Anschließend hatten beide Gruppen ein konstantes Niveau erreicht (Abbildung 5). Zwischen den Gruppen war der Unterschied nur nach 15 Minuten signifikant, bei 160 Sekunden verfehlte der niedrigere Wert in der Midazolam-Gruppe knapp die statistische Signifikanz (Tabelle 7).

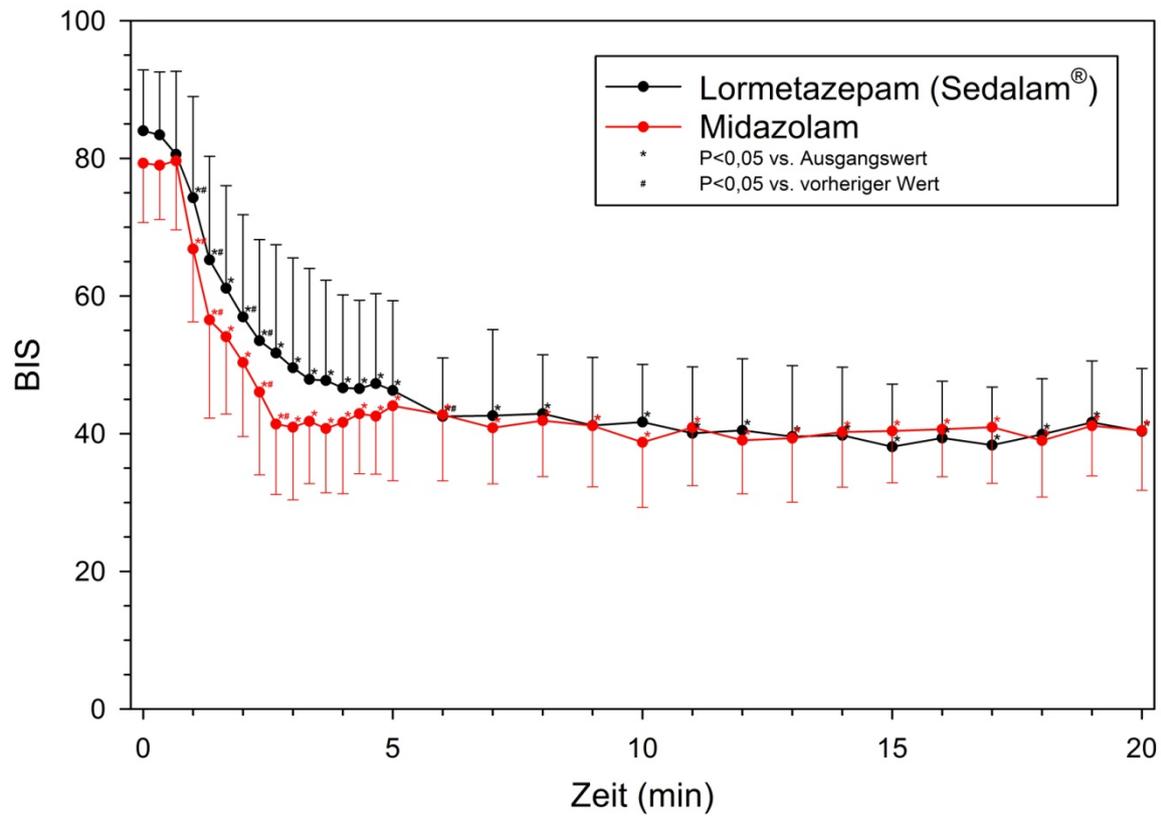


Abbildung 5: Veränderung des BIS (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	100 (97,4/101)	98,8 (96,7/101)	,815
40 sec	97,9 (95,6/102)	100 (93,4/102)	,369
60 sec	91,9 (86,8/97,4)	89,5 (69,6/93,8)	,186
80 sec	73,6 (67,8/91,5)	67,2 (56,8/87,7)	,186
100 sec	73,8 (60,8/86,1)	67,2 (54,7/81,3)	,349
120 sec	66,2 (54,9/81,5)	63,1 (53,3/70,8)	,428
140 sec	62,4 (51,6/70,8)	55,1 (47,4/66,4)	,268
160 sec	60,8 (48,5/75,6)	53,9 (43,4/59,6)	,056

180 sec	53,6 (45,9/65,2)	49,4 (44,2/57,7)	,113
200 sec	52,9 (46,4/70,2)	53,3 (47,0/58,9)	,662
220 sec	51,2 (44,2/68,3)	48,7 (42,6/56,1)	,276
240 sec	51,0 (44,3/71,4)	52,4 (44,5/64,6)	,760
260 sec	50,6 (42,6/65,2)	54,4 (46,2/62,8)	,815
280 sec	52,2 (45,2/67,4)	53,7 (48,0/58,3)	,887
5 min	51,9 (42,4/63,9)	57,6 (45,3/63,7)	,729
6 min	49,4 (42,8/59,8)	52,6 (48,5/62,4)	,207
7 min	48,2 (42,1/60,3)	53,3 (42,7/60,5)	,542
8 min	50,0 (41,4/59,8)	57,9 (43,6/62,3)	,528
9 min	47,6 (39,5/58,5)	53,9 (42,6/60,1)	,304
10 min	50,6 (41,0/58,5)	50,0 (41,5/60,5)	,992
11 min	49,4 (36,6/58,5)	53,6 (47,9/61,1)	,300
12 min	49,4 (38,0/55,8)	51,7 (43,3/58,5)	,489
13 min	49,5 (37,6/58,5)	52,3 (40,6/56,7)	,604
14 min	48,5 (37,9/55,6)	50,0 (46,3/57,4)	,295
15 min	45,0 (36,0/50,9)	50,3 (44,7/57,2)	,045
16 min	48,1 (37,5/53,0)	53,5 (43,7/59,0)	,075
17 min	45,5 (36,8/56,1)	52,5 (43,8/58,2)	,080
18 min	47,7 (39,3/56,1)	51,5 (43,8/57,2)	,684
19 min	50,6 (40,4/59,2)	52,0 (47,7/60,8)	,476
20 min	49,4 (40,4/55,2)	52,9 (44,1/56,7)	,242

Tabelle 7: BIS-Werte angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.2.3 Nachinjektionen

Die Häufigkeit der benötigten zweiten Dosis des Benzodiazepins bzw. der Applikation von Etomidat, bis laut klinischer Narkoseinduktion und BIS < 50 eine ausreichende Narkosetiefe zur Intubation sichergestellt war, war in der Lormetazepam-Gruppe tendenziell höher, unterschied sich jedoch nicht signifikant (Tabelle 8).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
2. Dosis Benzodiazepin	8 (26,7)	2 (10,0)	,149
Etomidat	4 (13,3)	1 (5,00)	,336

Tabelle 8: Inzidenz von Nachinjektionen, da klinische Narkoseinduktion und BIS keine ausreichende Narkosetiefe anzeigten, angegeben als Patientenzahl (Prozent)

3.2.4 Herzrhythmus

Mit Ausnahme eines Patienten, der ein Vorhofflimmern aufwies, präsentierten alle Patienten einen Sinusrhythmus. Nach Applikation der Narkosemedikamente blieben alle Rhythmen ausnahmslos identisch zu ihrem Ausgangsrhythmus.

3.2.5 Herzfrequenz

Nach Applikation der Narkosemedikamente fiel die HF zunächst signifikant verglichen zum Ausgangswert ab, stieg im Verlauf kurz wieder an, um sich schließlich auf einen Wert, der wieder signifikant niedriger zum Ausgangswert war, einzupendeln. Der kurze Wiederanstieg der HF korrelierte zeitlich mit mechanischen Manipulationen am Patienten, wie die Laryngoskopie zur Intubation oder die orale bzw. nasale Platzierung der Magensonde (Abbildung 6). Zwischen den beiden Gruppen bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied (Tabelle 9).

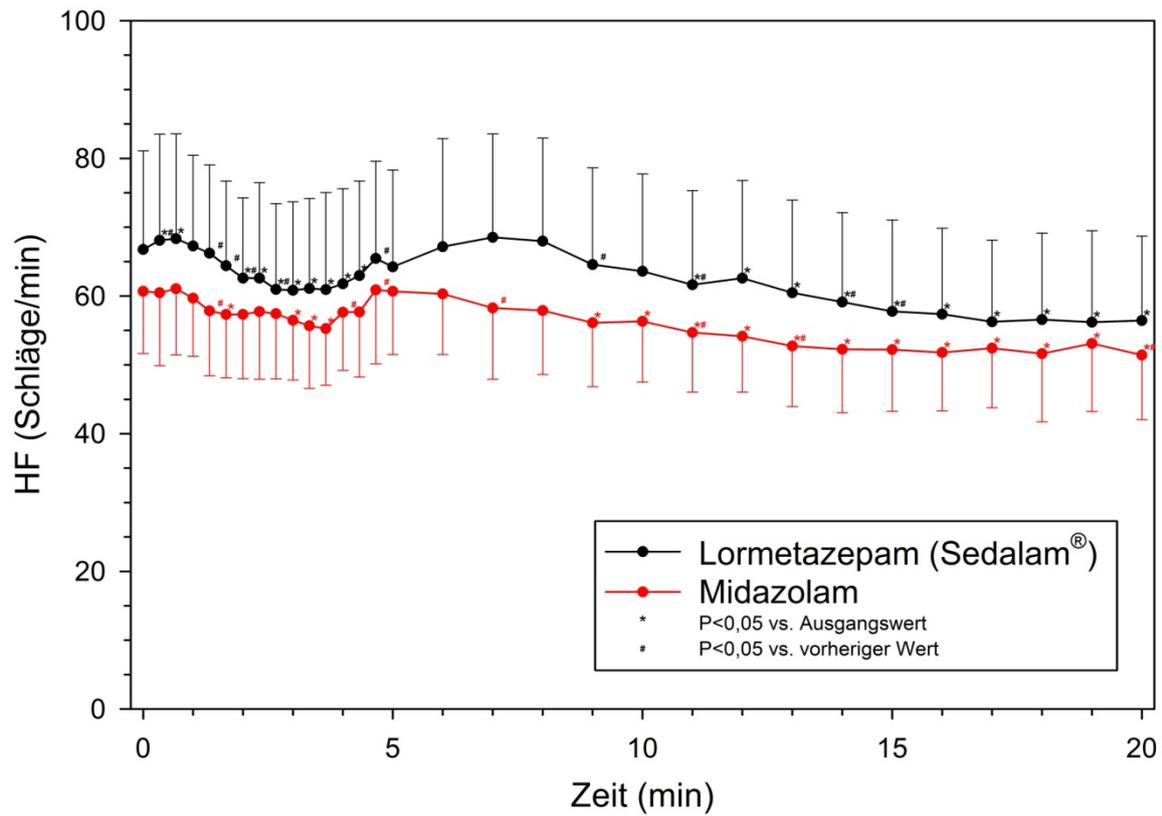


Abbildung 6: Veränderung der HF (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	101 (98,4/106)	100 (96,3/107)	,614
40 sec	101 (96,9/105)	100 (96,5/104)	,511
60 sec	101 (96,2/104)	97,1 (95,2/105)	,329
80 sec	100 (95,9/104)	96,7 (87,3/104)	,182
100 sec	97,4 (91,0/101)	95,6 (87,0/102)	,492
120 sec	95,2 (89,0/98,3)	97,1 (83,6/100)	,659
140 sec	92,7 (88,3/100)	96,7 (82,5/101)	,579
160 sec	90,9 (85,4/97,3)	93,4 (83,6/103)	,538

180 sec	92,9 (85,9/96,9)	93,5 (82,2/100)	,538
200 sec	91,0 (84,9/99,3)	91,2 (83,9/100)	,813
220 sec	91,4 (83,5/98,8)	92,4 (85,3/100)	,782
240 sec	93,8 (84,1/104)	95,5 (87,0/104)	,559
260 sec	92,7 (86,1/104)	96,9 (90,5/102)	,743
280 sec	97,5 (88,0/109)	101,9 (90,7/107)	,531
5 min	99,3 (81,7/107)	98,3 (92,4/114)	,394
6 min	101,5 (93,8/107)	98,4 (89,3/112)	,870
7 min	102,9 (93,1/113)	95,7 (86,8/109)	,179
8 min	100 (95,0/114)	94,6 (87,0/107)	,259
9 min	95,6 (90,4/106)	95,1 (85,9/102)	,350
10 min	92,8 (86,6/100)	98,2 (86,0/102)	,918
11 min	91,2 (85,9/98,4)	89,7 (84,0/100)	,573
12 min	90,5 (85,1/99,2)	89,3 (82,7/101)	,559
13 min	91,3 (83,1/95,5)	85,3 (79,6/96,9)	,335
14 min	88,2 (82,4/93,9)	83,9 (80,4/96,6)	,466
15 min	88,1 (81,4/94,7)	84,8 (79,7/96,6)	,902
16 min	86,6 (79,9/92,3)	86,8 (79,0/95,4)	,845
17 min	85,5 (79,8/92,2)	85,2 (79,6/95,7)	,845
18 min	86,0 (78,9/92,0)	85,2 (76,1/98,6)	,926
19 min	85,4 (77,6/90,3)	88,9 (78,3/95,8)	,372
20 min	86,6 (78,9/90,7)	87,0 (77,2/90,9)	,984

Tabelle 9: HF angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.2.6 Mittlerer arterieller Blutdruck

Einen ähnlichen zeitlichen Verlauf mit signifikantem Abfall verglichen zum Ausgangswert, Wiederanstieg bei mechanischer Manipulation und endgültigem signifikantem Abfall verglichen zum Ausgangswert zeigte der MAP in beiden Gruppen (Abbildung 7). Allerdings stieg der MAP in der Lormetazepam-Gruppe deutlich höher und über einen längeren Zeitraum wieder an im Gegensatz zur Midazolam-Gruppe und zeigte zudem von Minute 6 bis 11 einen signifikanten Unterschied (Tabelle 10).

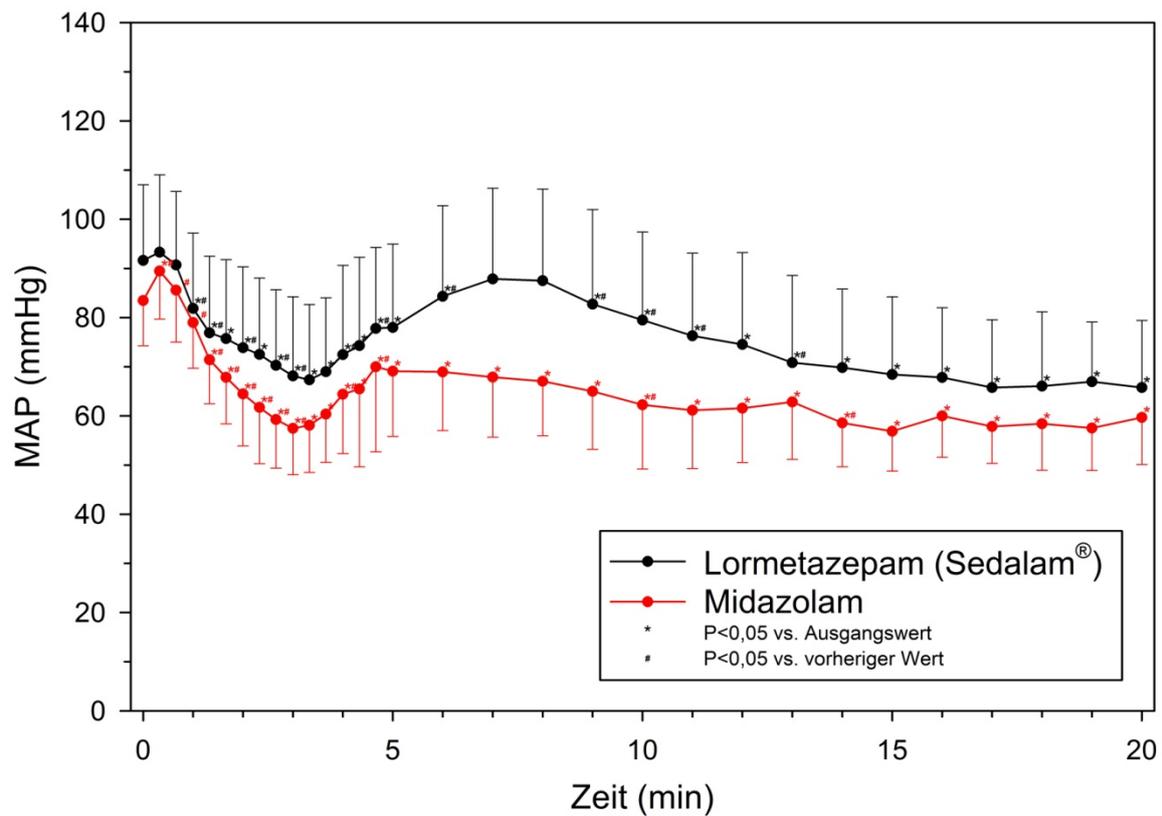


Abbildung 7: Veränderung des MAP (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	102 (97,7/105)	105 (100/117)	,056
40 sec	97,7 (92,4/103)	103 (92,7/109)	,291
60 sec	88,9 (80,1/102)	94,3 (83,5/106)	,145
80 sec	83,9 (75,8/89,6)	86,1 (74,0/93,6)	,580
100 sec	81,1 (73,9/91,5)	77,9 (71,8/87,5)	,637
120 sec	80,2 (71,5/90,5)	74,7 (67,1/83,0)	,378
140 sec	81,0 (71,6/87,5)	72,0 (63,6/80,5)	,126
160 sec	77,4 (68,2/87,3)	70,7 (61,6/80,5)	,109
180 sec	75,9 (67,0/82,3)	69,5 (61,1/78,1)	,101
200 sec	73,0 (66,3/82,3)	68,0 (62,0/82,1)	,226
220 sec	75,5 (67,3/85,5)	70,7 (61,2/84,2)	,356
240 sec	77,3 (69,5/89,8)	74,4 (68,0/87,8)	,525
260 sec	82,5 (72,9/94,6)	73,3 (65,0/85,6)	,189
280 sec	84,6 (73,4/96,2)	78,7 (73,6/91,1)	,315
5 min	81,2 (74,9/99,1)	80,0 (73,1/88,9)	,492
6 min	89,3 (79,3/109)	81,3 (67,1/94,1)	,048
7 min	93,2 (82,6/112)	81,8 (68,5/92,2)	,010
8 min	95,1 (81,7/108)	81,0 (70,6/90,7)	,003
9 min	92,9 (74,5/103)	77,7 (67,5/89,0)	,013
10 min	88,3 (72,0/103)	72,7 (64,6/89,8)	,020

11 min	82,2 (70,6/97,1)	72,5 (61,6/85,2)	,042
12 min	80,1 (68,5/102)	74,1 (59,5/85,7)	,189
13 min	77,9 (66,0/91,5)	74,0 (67,5/83,0)	,682
14 min	77,8 (64,8/89,2)	68,5 (58,8/84,3)	,203
15 min	75,7 (65,4/83,5)	69,4 (58,1/76,4)	,129
16 min	74,2 (65,3/84,9)	70,6 (66,7/80,2)	,644
17 min	72,9 (62,2/82,2)	68,8 (60,0/80,0)	,498
18 min	70,8 (63,6/81,6)	67,5 (57,3/80,8)	,479
19 min	74,9 (64,3/83,0)	66,7 (59,3/81,9)	,291
20 min	71,1 (64,1/80,2)	73,6 (64,1/84,3)	,992

Tabelle 10: MAP angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.2.7 Interventionen bei MAP < 65 mmHg

Nach der Applikation der narkoseinduzierenden Medikamente gab es zwischen beiden Patientenkollektiven nur knapp keinen signifikanten Unterschied in der Notwendigkeit, das Sevofluran abweichend vom Studienprotokoll zu reduzieren sowie einen Noradrenalin-Perfusor zu installieren.

Dagegen war der Bedarf an der Applikation eines Noradrenalin-Bolus zur unmittelbaren Therapie einer Hypotension in der Midazolam-Gruppe signifikant erhöht gegenüber der Lormetazepam-Gruppe (Tabelle 11).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
Sevofluran-Reduzierung	20 (66,7)	18 (90,0)	,058
Noradrenalin als Bolus	11 (36,7)	13 (65,0)	,049
Noradrenalin als Perfusor	1 (3,33)	3 (15,0)	,136

Tabelle 11: Interventionen bei MAP < 65 mmHg angegeben als Patientenzahl (Prozent)

3.2.8 Schlagvolumen

Insgesamt zeigte das SV in beiden Gruppen einen weitgehend konstanten Verlauf, auch wenn es zu signifikanten Veränderungen kam (Abbildung 8, Tabelle 12). Der initiale Abfall des SV war in der Midazolam-Gruppe etwas deutlicher ausgeprägt.

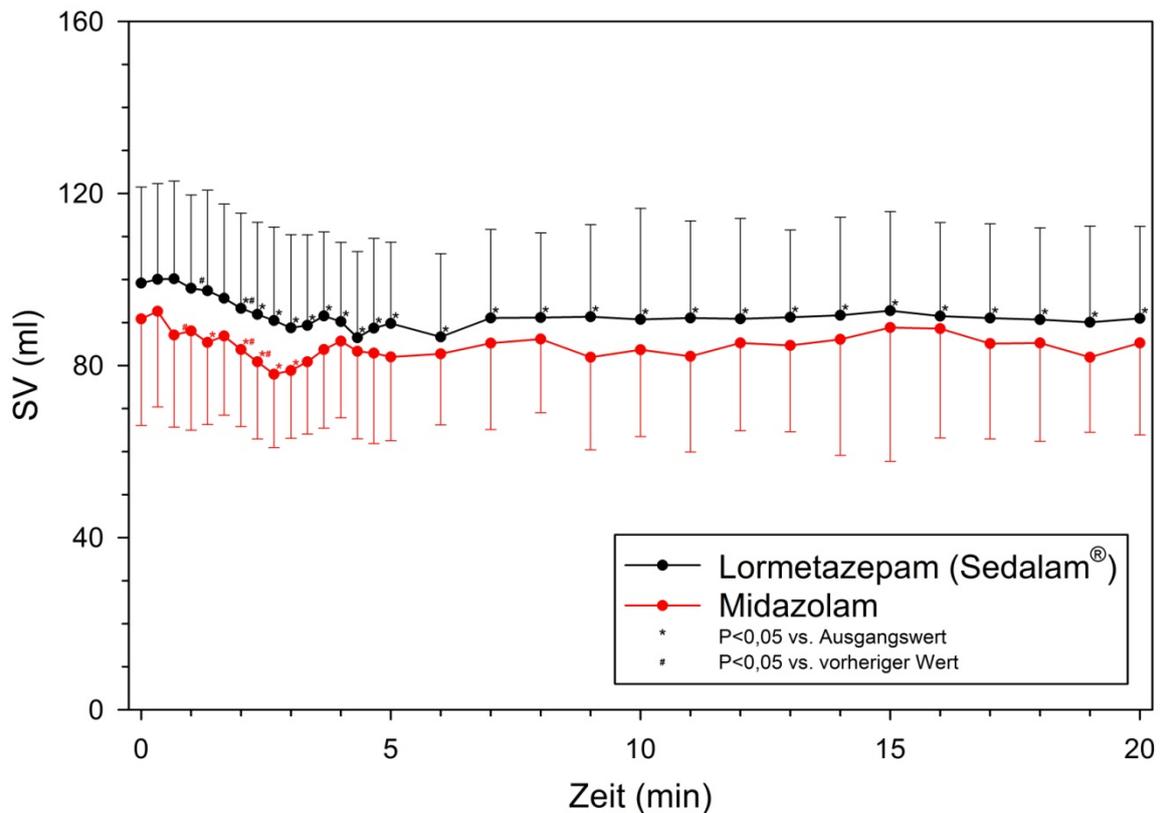


Abbildung 8: Veränderung des SV (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	100 (98,3/104)	99,2 (95,2/106)	,984
40 sec	99,6 (96,8/104)	96,4 (92,8/104)	,114
60 sec	97,8 (94,4/102)	96,7 (93,1/101)	,622
80 sec	97,0 (93,5/102)	94,1 (86,3/101)	,089
100 sec	96,5 (89,2/102)	91,9 (87,9/102)	,436
120 sec	93,2 (87,7/100)	91,9 (84,2/99,0)	,383
140 sec	92,5 (86,6/98,1)	89,1 (79,3/92,9)	,157
160 sec	89,9 (83,9/98,1)	83,2 (76,7/88,0)	,010
180 sec	87,9 (83,0/96,3)	82,0 (79,3/90,2)	,036
200 sec	87,7 (82,1/92,6)	84,3 (79,4/91,7)	,712
220 sec	89,4 (82,2/96,3)	88,0 (81,0/96,4)	,672
240 sec	89,3 (82,4/94,9)	88,1 (81,2/104)	,784
260 sec	87,3 (80,9/96,1)	88,8 (77,5/96,4)	,951
280 sec	89,0 (84,9/93,5)	86,5 (80,2/95,3)	,525
5 min	89,2 (84,8/94,2)	86,7 (83,3/94,0)	,584
6 min	88,6 (84,4/92,5)	85,7 (75,5/98,3)	1,00
7 min	92,0 (86,8/98,7)	92,2 (82,4/101)	,959
8 min	91,5 (88,7/97,1)	89,9 (82,8/101)	,630
9 min	91,5 (86,3/98,9)	91,8 (72,6/99,0)	,511
10 min	89,5 (85,0/98,9)	86,9 (81,5/97,8)	,400

11 min	92,2 (86,6/98,6)	86,2 (75,3/96,9)	,137
12 min	90,3 (84,5/99,1)	90,6 (81,9/98,8)	,902
13 min	89,9 (81,6/95,5)	89,5 (83,6/97,8)	,908
14 min	93,6 (83,8/100)	85,9 (83,3/100)	,418
15 min	94,0 (82,2/99,6)	89,1 (83,3/97,8)	,728
16 min	92,6 (83,5/99,0)	91,9 (86,2/100)	,750
17 min	92,6 (83,3/99,6)	93,0 (81,0/95,7)	,720
18 min	91,6 (79,6/98,3)	88,9 (83,6/96,4)	,792
19 min	91,1 (83,1/99,2)	88,0 (82,1/96,6)	,573
20 min	90,8 (81,8/98,3)	89,1 (84,5/96,5)	,744

Tabelle 12: SV angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.2.9 Herz-Zeit-Volumen

Nach dem anfänglichen Abfall nach Applikation der Narkosemedikamente, der wie beim SV in der Midazolam-Gruppe etwas deutlicher ausgeprägt war, erlebte das HZV keine wesentlichen Veränderungen und stellte sich zügig auf ein konstantes Niveau ein, welches in der Lormetazepam-Gruppe ab 100 Sekunden und in der Midazolam-Gruppe bereits ab 80 Sekunden nach Applikation signifikant niedriger als der Ausgangswert war (Abbildung 9, Tabelle 13).

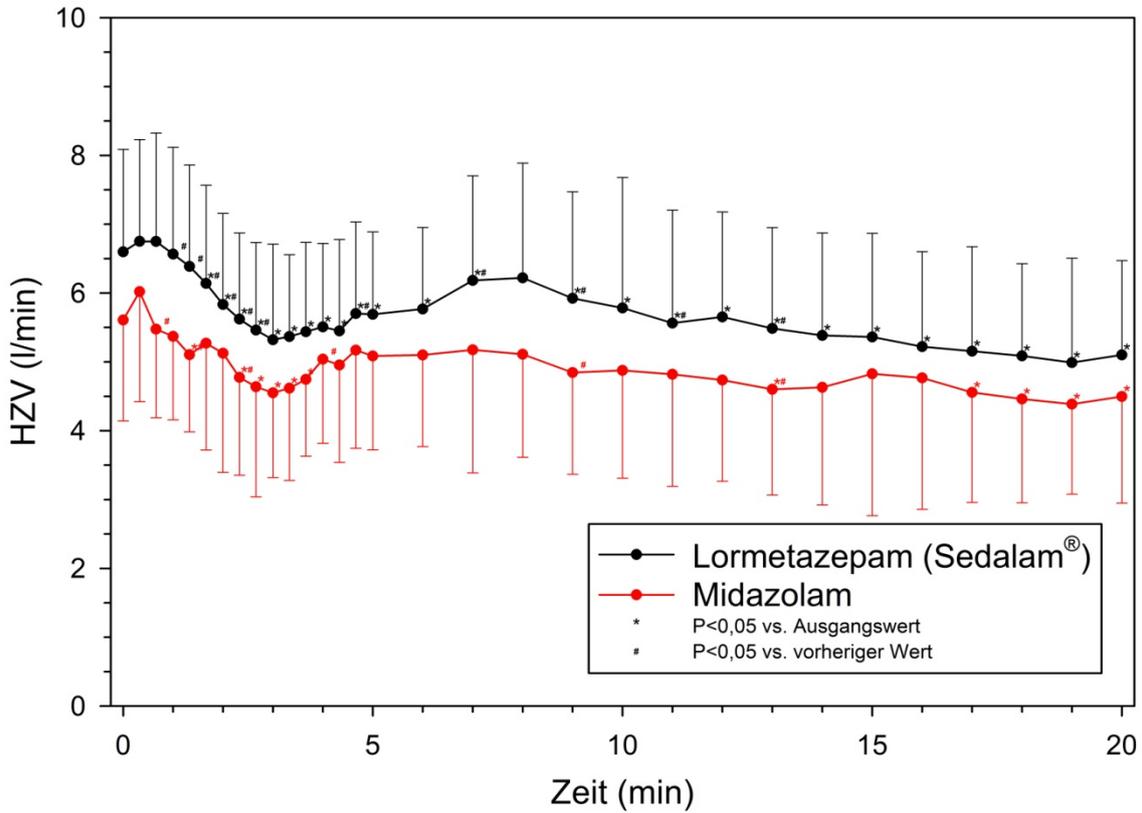


Abbildung 9: Veränderung des HZV (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	102 (97,9/107)	102 (95,6/110)	,984
40 sec	99,2 (96,6/107)	96,4 (90,3/103)	,078
60 sec	99,0 (90,8/108)	93,4 (88,9/103)	,251
80 sec	98,4 (90,6/103)	87,5 (81,2/95,5)	,035
100 sec	95,2 (82,0/102)	90,0 (82,7/94,5)	,286
120 sec	91,3 (76,8/98,7)	82,6 (78,2/94,6)	,315
140 sec	86,1 (75,8/94,3)	77,4 (70,6/92,6)	,182
160 sec	85,2 (73,5/93,7)	72,0 (67,4/89,5)	,114

180 sec	81,9 (72,5/89,8)	72,1 (67,4/91,6)	,378
200 sec	79,2 (73,4/85,6)	76,8 (69,0/90,8)	,534
220 sec	81,2 (73,5/88,1)	83,0 (76,7/96,6)	,488
240 sec	81,2 (74,8/93,9)	87,3 (74,5/104)	,307
260 sec	82,3 (77,6/92,1)	81,0 (70,3/104)	,984
280 sec	85,6 (78,1/95,8)	85,4 (73,8/108)	,667
5 min	85,3 (75,0/97,1)	89,1 (75,8/99,0)	,562
6 min	91,7 (76,5/100)	88,7 (70,9/105)	,935
7 min	96,1 (84,4/108)	85,8 (72,9/105)	,234
8 min	91,7 (84,2/107)	88,3 (75,1/101)	,203
9 min	87,7 (79,9/104)	81,3 (66,4/99,3)	,234
10 min	85,3 (74,5/97,6)	84,4 (72,1/93,2)	,552
11 min	83,2 (73,9/95,0)	81,3 (69,5/94,5)	,652
12 min	84,5 (74,9/100)	80,8 (69,3/94,1)	,436
13 min	84,0 (71,6/92,9)	75,0 (69,2/92,1)	,417
14 min	85,5 (69,7/93,3)	74,8 (68,3/95,8)	,412
15 min	81,8 (67,8/93,4)	78,3 (68,9/88,7)	,635
16 min	80,3 (68,3/91,8)	75,5 (69,5/84,8)	,697
17 min	80,2 (66,7/87,3)	76,3 (66,1/81,6)	,430
18 min	77,5 (65,2/85,2)	71,9 (63,8/91,8)	,941
19 min	76,5 (63,0/87,3)	74,9 (66,7/86,5)	,943
20 min	77,1 (64,2/85,0)	75,5 (66,9/92,4)	,874

Tabelle 13: HZV angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.2.10 SpO₂

Die SpO₂ zeigte in den ersten Minuten nach Narkosemittelapplikation einen kurzen Abfall, der sich am ehesten mit der erschwerten Maskenbeatmung, während der Patient noch nicht tief narkotisiert oder gar relaxiert war, erklären ließ (Abbildung 10). Untereinander zeigten die Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 14).

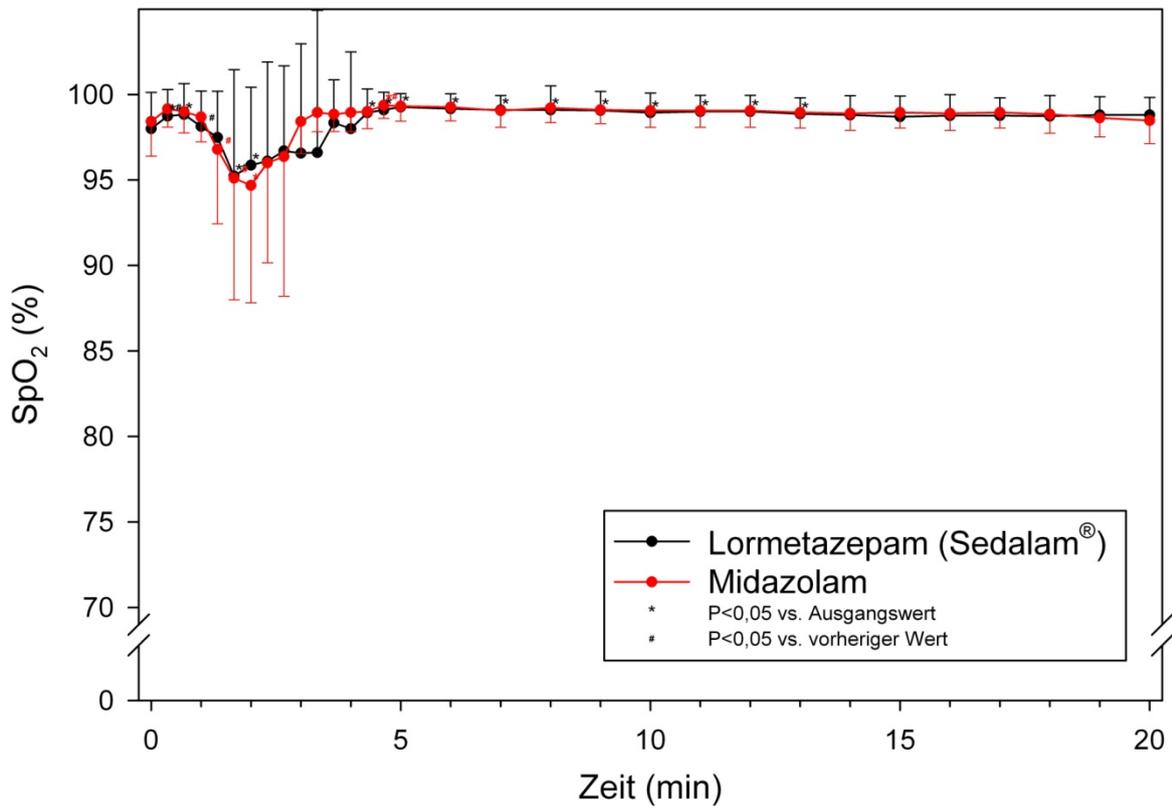


Abbildung 10: Veränderung der SpO₂ (Mittelwerte ± Standardabweichung)

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
T0	100 (100/100)	100 (100/100)	1,00
20 sec	100 (100/101)	100 (100/101)	,611
40 sec	100 (100/101)	100 (100/101)	,323
60 sec	100 (99,0/101)	100 (99,0/101)	,856
80 sec	100 (97,9/101)	100 (97,2/100)	,375
100 sec	98,5 (95,0/100)	99,0 (95,2/100)	,691
120 sec	99,0 (95,8/100)	98,5 (93,1/100)	,421
140 sec	100 (97,9/100)	99,5 (95,9/100)	,358
160 sec	100 (97,7/101)	100 (97,5/101)	,912
180 sec	100 (98,0/101)	100 (99,3/101)	,558
200 sec	100 (99,0/102)	100 (100/101)	,490
220 sec	100 (99,0/103)	100 (100/101)	,652
240 sec	100 (99,0/102)	100 (100/101)	,783
260 sec	100 (100/102)	100 (100/101)	,566
280 sec	100 (100/102)	101 (100/101)	,967
5 min	101 (100/102)	101 (100/101)	,502
6 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,460
7 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,236
8 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,573
9 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,343
10 min	100 (99,8/102)	100 (100/101)	,626

11 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,428
12 min	101 (100/102)	100 (100/101)	,399
13 min	100 (100/102)	100 (100/101)	,488
14 min	100 (99,0/102)	100 (100/101)	,807
15 min	100 (99,0/102)	100 (100/101)	,783
16 min	100 (99,8/102)	100 (99,0/101)	,460
17 min	100 (99,0/102)	100 (100/101)	,722
18 min	100 (99,8/102)	100 (99,3/101)	,509
19 min	101 (99,0/102)	100 (99,0/101)	,229
20 min	100 (99,0/102)	100 (99,0/101)	,345

Tabelle 14: SpO₂ angegeben als Prozentwerte des Ausgangswerts [Median (25./75. Perzentile)]

3.3 Intraoperative Daten

3.3.1 Art der OP

Beide Gruppen waren vergleichbar in der Art der OP, die sie erhielten (Tabelle 15).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
AKE	13 (43,3)	4 (20,0)	} ,188
ACVB	11 (36,7)	12 (60,0)	
Kombinations-OP	6 (20,0)	4 (20,0)	

Tabelle 15: Art der OP angegeben als Patientenzahl (Prozent)

3.3.2 Dauer der OP

Die OP der Midazolam-Gruppe dauerten signifikant länger, als die OP der Lormetazepam-Gruppe (Tabelle 16).

	Lormetazepam (n = 30)	Midazolam (n = 20)	p-Wert
OP-Dauer	236,9 ± 73,11	288,7 ± 78,4	,02

Tabelle 16: Dauer der OP angegeben als Mittelwerte in Minuten ± Standardabweichung

3.4 Postoperative Daten

3.4.1 Postoperativer Fragebogen zur intraoperativen Wachheit

Durch die postoperative Visite konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative Wachheit von keinem Patienten erlebt wurde.

4 Diskussion

Benzodiazepine werden aufgrund ihrer geringen kreislaufdepressiven Effekte bevorzugt in Kombination mit Opioiden für kardiochirurgische Patienten zur Narkoseinduktion verwendet.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Wirksamkeit und hämodynamischen Auswirkungen einer intravenösen Narkoseeinleitung mit Lormetazepam und Midazolam in zwei Kohortenstudien untersucht. Lormetazepam steht seit 2011 als neue intravenöse Zubereitung mit Macrogol-15-hydroxystearat als Lösungsmittel zur Verfügung (Sedalam[®]). Seine Eigenschaften bei der Narkoseeinleitung wurden bisher nicht untersucht.

Beim Vergleich der beiden Kohorten zeigte sich, dass in der subjektiven Einschätzung des Anästhesisten, der die Einleitung durchgeführt hat, die Einschlafqualität in der Midazolam-Gruppe tendenziell etwas besser beurteilt wurde als in der Lormetazepam-Gruppe (Durchschnittsnote 1,2 gegenüber 1,36). Dementsprechend zeigte sich auch im BIS-Monitoring ein tendenziell etwas schnellerer Abfall der Werte in der Midazolam-Gruppe. Weder in der subjektiven Einschätzung noch im objektiven Monitoring waren die Unterschiede jedoch signifikant.

Hinsichtlich der hämodynamischen Auswirkungen zeigten sich die deutlichsten Veränderungen beim MAP. Dabei war der Abfall in der Midazolam-Gruppe deutlicher ausgeprägt und musste auch häufiger medikamentös therapiert werden. Im Gruppenvergleich waren diese Unterschiede auch signifikant. Des Weiteren war der initiale Abfall von SV und HZV in der Midazolam-Gruppe etwas größer als in der Lormetazepam-Gruppe.

4.1 Wirksamkeit der Benzodiazepine

Struktur des GABA_A-Rezeptors

Angriffsort der Benzodiazepine ist der inzwischen gut untersuchte GABA_A-Rezeptor, der sich aus 5 Untereinheiten zu einem Ionenkanal zusammensetzt. Bisher konnten 19 verschiedene Untereinheiten des Rezeptors identifiziert werden: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , π , ρ_{1-3} . (Abbildung 11). Die Vielfältigkeit der heterogen zusammengesetzten

GABA_A-Rezeptoren spielt eine große pharmakologische Rolle (Jacob *et al.* (2008)). Die ρ_{1-3} -Untereinheit bildet einen eigenen homomeren Rezeptor, der gegenüber Bicucullin, Barbituraten, Baclofen und allen Benzodiazepinen unempfindlich ist (Möhler *et al.* (2002)).

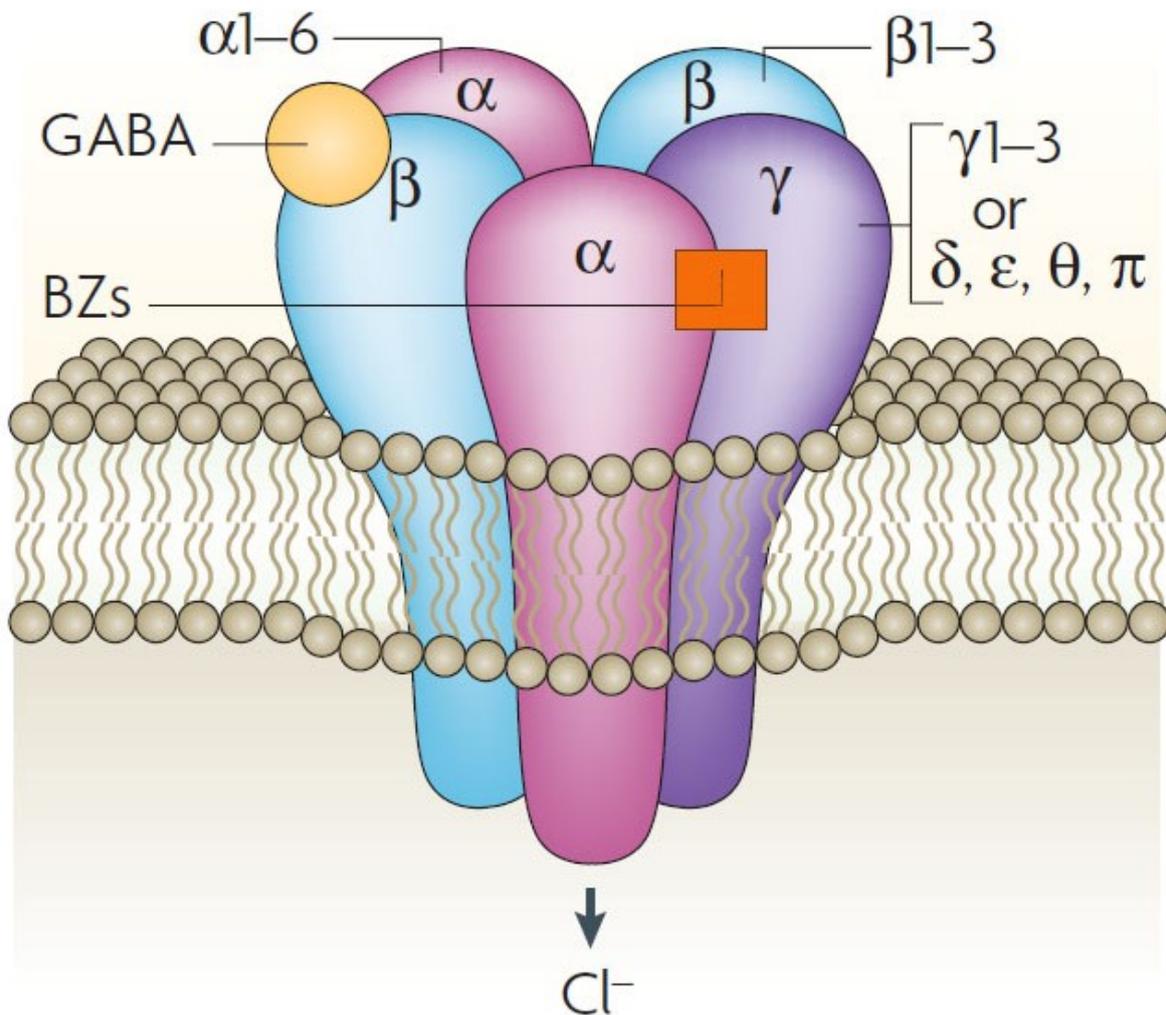


Abbildung 11: Der GABA_A-Rezeptor. Fünf Untereinheiten aus 7 Familien (α , β , γ , δ , ϵ , θ , π) formen einen Chlorid-permeablen Kanal. Benzodiazepine (BZs) binden zwischen der α - und γ -Untereinheit (Jacob *et al.* (2008)).

Über verschiedene Mausmodelle, bei denen durch ein Gen-knock-in die α -Untereinheiten allein gegenüber Diazepam auf der Benzodiazepin-bindenden Seite unempfindlich gemacht wurden, konnten die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften deutlich gemacht werden. Aufgrund jener Punktmutation, die die α -Untereinheit der jeweiligen Mausreihe zu einer fehlerhaften Einheit machte, wurde ein gewisser Benzodiazepin-Effekt in gedämpfter Form nachgewiesen verglichen mit

einer Wildtyp-Maus. So konnte dem α_1 -Rezeptor ein sedierender Effekt zugesprochen werden und darüber hinaus die Herbeiführung einer anterograden Amnesie. Dagegen vermittelt der α_2 -Rezeptor eine Anxiolyse (Rudolph *et al.* (1999), Löw *et al.* (2000), Möhler *et al.* (2002)).

Die Kombinationen aus den Untereinheiten α_1 , α_2 , α_3 oder α_5 mit zwei β -Untereinheiten und der γ_2 -Untereinheit herrschen im Gehirn vor und reagieren auf Benzodiazepine. Mit einem Anteil von etwa 60% besteht der häufigste GABA_A-Rezeptor aus den Untereinheiten $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ und ist mit wenigen Ausnahmen über das gesamte Gehirn verteilt: Er vermittelt den sedierenden, amnestischen und vor allen Dingen antikonvulsiven Effekt. An zweiter Stelle steht mit einer Häufigkeit von etwa 15-20% der anxiolytisch wirkende GABA_A-Rezeptor, bestehend aus den Untereinheiten $\alpha_2\beta_3\gamma_2$. Dieser Rezeptor ist hauptsächlich in Arealen mit einer geringen oder ausbleibenden α_1 -Untereinheit-Verteilung vertreten (Möhler *et al.* (2002)).

Wirkung von Lormetazepam und Midazolam am Rezeptor

Lormetazepam hat die größte Affinität zur α_2 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors, was die primär anxiolytische Wirkung erklärt. Im Gegensatz dazu bindet Midazolam wie die meisten Benzodiazepine weitgehend unspezifisch an die α_1 -, α_2 -, α_3 - und α_5 -Untereinheiten (Luetz *et al.* (2014), Blumer (1998)). Da der GABA_A-Rezeptor mit der α_1 -Untereinheit am häufigsten im Gehirn vertreten ist, könnte dies nach Midazolam-Gabe die stärkere Sedierung verglichen mit Lormetazepam herbeiführen.

In diesem Fall könnte das auch unser beobachtetes Phänomen erklären, dass im direkten Vergleich beider Untersuchungen die Patienten der Beobachtungsstudie mit Midazolam in der subjektiven Betrachtung etwas besser eingeschlafen sind bzw. dass diese Gruppe einen zeitlich schnelleren Abfall des BIS-Wertes zeigte als die Patienten der Anwendungsbeobachtung von Lormetazepam. Ob es sich bei jenen Beobachtungen allerdings um einen rein pharmakologischen Effekt handelt, lässt sich erst sicher sagen, wenn eine Aussage über die Äquipotenz der beiden Wirkstoffe hinsichtlich ihrer sedierenden / narkotischen Eigenschaften getroffen werden kann. Es könnte sich auch um einen Dosiseffekt handeln. Lormetazepam ist zur Narkoseinduktion nicht weit verbreitet, findet dagegen aus pharmakologischer

Sicht als interessante Alternative Anwendung zur Sedierung auf der Intensivstation. Derzeit wird eine doppelblinde Interventionsstudie zum Vergleich der Sedierung von Intensiv-Patienten mit Lormetazepam bzw. mit Midazolam durchgeführt, deren Ergebnisse allerdings nicht vor Januar 2018 zu erwarten sind (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02022592>). Möglicherweise gibt diese Studie Aufschlüsse darüber, mit welchen Dosen eine Äquipotenz der sedierenden Eigenschaften der beiden Substanzen gegeben ist.

Die unterschiedlichen Affinitäten der Wirkstoffe zu den verschiedenen Untereinheiten spiegeln sich auch in einer unterschiedlichen Einschlafqualität wider. Die Einleitung mit Lormetazepam erweckte häufig durch verzögert erloschenem Lidreflex oder erschwerter Guedeltubus-Platzierung bzw. Maskenbeatmung den Eindruck, die Patienten würden relativ lange nicht vollständig schlafen. Kleinschmidt (2013) führte eine nichtinterventionelle Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lormetazepam als titrierte Bolusgabe zur Sedierung bei Patienten mit axillärer Plexusblockade durch: dabei wurde als Zielparameter eine adäquate Sedierung während des Eingriffs definiert. Bei 91% der Patienten konnte am Ende eine adäquate Sedierung erreicht werden. Dagegen konnte bei 9% der Patienten trotz Gabe der Höchstdosis laut Studienprotokoll (2 mg) das Sedierungsziel nicht erreicht werden. In der postoperativen Befragung stellte sich aber heraus, dass diese inadäquate Sedierung von den Patienten nicht als unangenehm empfunden wurde. Doenicke und Hautkappe (1997) beschäftigen sich ebenfalls mit der potenten Wirkung von Lormetazepam im Rahmen von Amnesie und Anxiolyse, indem sie 24 unprämedizierten Patienten einen intravenösen Bolus von 0,015 mg/kg KG Lormetazepam applizierten und 6 Minuten danach die Narkose mit Thiopental eingeleitet wurde. Einer Kontrollgruppe wurde ein Placebo vor dem Thiopental verabreicht. Sie konnten schließlich zeigen, dass verglichen mit der Kontrollgruppe der Lidreflex deutlich schneller erloschen war, die nötige Thiopental-Dosis zur Narkoseinduktion verringert werden konnte sowie in der postoperativen Phase die Patienten von einer anterograden Amnesie mit hohem Grad an Anxiolyse profitierten.

4.2 BISTM-Monitoring

Die BISTM-Technologie (Fa. Covidien, Neustadt/Donau) basiert auf der Verwandlung von Roh-EEG-Daten in eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100, wobei der

Algorithmus nicht offengelegt ist. Dabei bedeutet ein Indexwert von 100, dass der Patient vollständig wach ist, ein Indexwert von 0 dagegen die Abwesenheit jeglicher Gehirn-Aktivität. Innerhalb dieses Bereichs kommt es zu einer Abstufung: ein Indexwert von 80 sei als leichte Sedierung (Patient durch Ansprache erweckbar), ein Indexwert von 60 als Stadium der Vollnarkose, ein Indexwert von 40 als tiefe Hypnose und ein Indexwert von 20 als Burst Suppression-Muster zu deuten (Avidan *et al.* (2008)). Somit zeigt ein BISTM-Indexwert zwischen 60 und 40 eine adäquate Narkosetiefe an. Der Indexwert wird dabei sekundlich ermittelt. Um eine übermäßige Fluktuation der Indexwerte zu verhindern, wird der Wert aus mehreren Sekunden gebildet und somit geglättet. Die BISTM-Technologie bietet dabei 3 verschiedene Glättungsraten an: 10 Sekunden, 15 Sekunden und 30 Sekunden. Dabei bietet eine Glättungsrate von 10 Sekunden eine erhöhte Reaktionsfähigkeit auf Zustandsänderungen, 30 Sekunden dagegen einen glatteren Trend, der weniger empfindlich auf Artefakte reagiert. Durch diese Methode kann trotz kurzzeitiger EEG-Signal-Unterbrechung ein Indexwert bestimmt werden. Bei raschen klinischen Veränderungen kommt es unabhängig von der Glättungsrate zu einer zeitlichen Latenz der Indexdarstellung.

Jene Indexwerte geben eine eher objektive Einschätzung der Narkosetiefe wieder, sind aber neben der klinischen Beurteilung des Anästhesisten nur als Hilfsmittel gedacht. So soll laut Hersteller das BISTM-Monitoring helfen, zwischen zerebraler und spinaler Antwort zu unterscheiden, und ermöglicht somit, die Narkose im Rahmen von Hypnose, Analgesie und Immobilität zu steuern. Die elektrische Aktivität des Gehirns korreliert direkt mit der Tiefe der Bewusstlosigkeit, damit also der Hypnose. Antworten auf chirurgische Reize sind dagegen über das Rückenmark geschaltet und werden als Indikatoren zur Verstärkung der Analgesie gewertet. Mit Hilfe des BISTM-Monitorings können Bewusstsein und Sedierung unabhängig von kardiovaskulärer Antwort beurteilt werden. Wie das System mit Störeinflüssen umgeht, bleibt durch den geheim gehaltenen Algorithmus verborgen. Eine mögliche Fehlerquelle ist die „Verunreinigung“ des EEG-Signals durch das unspezifische EMG der mimischen Muskulatur der Stirn. Verschiedene Arbeitsgruppen haben bereits die Qualität des BISTM-Monitorings hinterfragt und Untersuchungen bezüglich des Nutzens durchgeführt.

Myles *et al.* (2004) zeigten in der B-Aware-Studie eine Risikoreduktion der Awareness bei Hochrisiko-Patienten. Die Häufigkeit von Awareness in der Gruppe mit BISTM-Monitoring war 0,17 %, in der Kontrollgruppe ohne BISTM-Monitoring 0,91 %. Dem gegenüber steht das Ergebnis der Arbeitsgruppe von Avidan *et al.* (2008): sie haben versucht festzustellen, ob ein BISTM-basiertes Protokoll der Allgemeinanästhesie besser ist als ein Protokoll, das sich der endtidalen Narkosegaskonzentration bedient. In beiden Gruppen traten gleichermaßen Fälle von Awareness auf (0,2 % in beiden Gruppen), obwohl diese den Werten zu folge nicht hätten auftreten dürfen. Daher wollen sie einen routinemäßigen Einsatz von BISTM-Monitoring nicht unterstützen. In einer später durchgeführten Studie erweiterte die Gruppe sogar ihre Ergebnisse und zeigte, eine geringere Inzidenz der Awareness in der Gruppe, die die Narkose nach dem Protokoll der endtidalen Narkosegaskonzentration führte im Vergleich zur BISTM-Gruppe (Avidan *et al.* (2011)). Die Arbeitsgruppe um Whitlock *et al.* (2014) untersuchte in einer weiterführenden Studie die Häufigkeit eines aufgetretenen postoperativen Delirs nach BISTM-gesteuerter oder endtidaler Narkosegas-gesteuerter Narkose für kardiochirurgische Operationen. Dabei zeigte sich, wie auch in vorangegangenen Studien, dass eine BISTM-gesteuerte Narkose (BIS zwischen 40 und 60) das Auftreten eines postoperativen Delirs verringert. Einerseits ist eine zu tiefe Narkose mit Phasen von Burst Suppression EEG ein Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen Delirs, andererseits war eine niedrige durchschnittliche endtidale Narkosegaskonzentration ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs.

Gan *et al.* (1997) zeigten bei Patienten mit einer Allgemeinanästhesie (Propofol, Alfentanil, Lachgas) unter BISTM-Monitoring einen niedrigeren Bedarf an Propofol, eine raschere Extubation und dass die Patienten bei Ankunft im Aufwachraum orientierter waren als Patienten ohne BISTM-Monitoring. Wong *et al.* (2002) bestätigen in einer anderen Untersuchung eine Reduktion von Isofluran bei älteren Patienten, die sich einer Hüft- oder Knieprothesen-OP unterzogen. Auch die Arbeitsgruppe um Recart *et al.* (2003) zeigte im Vergleich einer Narkose mit BISTM-Monitoring mit der üblichen klinischen Praxis einen geringeren Verbrauch an Desfluran sowie einen kürzeren Aufenthalt im Aufwachraum.

Gerade im Bezug auf kardiochirurgische Patienten kann eine Reduktion von Narkosemitteln von besonderem Vorteil sein, da dieses Patientengut sehr empfindlich auf die hämodynamischen Effekte von Anästhetika reagiert. Puri und Murthy (2003) führten Narkosen mit und ohne einem BISTM-kontrollierten Protokoll bei kardiochirurgischen Eingriffen durch und zeigten eine größere hämodynamische Stabilität und eine vereinfachte Titrierung von Narkosemitteln während des kardiopulmonalen Bypasses mit BISTM-Monitoring.

4.3 Hämodynamische Veränderungen

Aus den frühen 80er Jahren gibt es zwei Untersuchungen, die sich mit den hämodynamischen Veränderungen nach intravenöser Gabe von Lormetazepam, beschäftigt haben. Allerdings kam dabei das Vorgänger-Präparat mit dem venenreizenden Lösungsmittel Propylenglykol zur Anwendung.

Schmucker *et al.* (1982) untersuchten Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen und erhaltener LV-Funktion (LVEF stets über 50%), die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Ihnen wurden nach Prämedikation mit Morphin und Phenobarbital eine Wacharterie und ein Swan-Ganz-Thermodilutionskatheter angelegt. Nach einer 20minütigen Pause und Erhebung der Kontrollmesswerte wurde den Patienten 2 mg Lormetazepam über 60 Sekunden appliziert. Nach 1, 3, 10 und 30 Minuten wurden die hämodynamischen Parameter erfasst. Die Autoren fanden heraus, dass es zu einem signifikanten Abfall des MAP um 14 % mit einem Maximum in der 10. Minute kam. Die HF nahm nicht signifikant um etwa 4 % ab. Dagegen kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg von Schlagvolumenindex und Herzindex um etwa 9 bzw. 6 %.

Kling *et al.* (1983) haben die hämodynamischen Auswirkungen einer intravenösen Lormetazepam-Applikation von 2 mg sowohl beim wachen, prämedizierten Patienten, der sich einer Bypassoperation unterziehen sollte, als auch unter Basisnarkosebedingungen untersucht. Als Prämedikation verwendeten sie Flunitrazepam, die Basisnarkose bestand aus Fentanyl und Lachgas. Es zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt (Lormetazepam beim wachen, prämedizierten Patienten) ein signifikanter Abfall des Herzindex (-7,5 % in der 2. Minute), sowie ein signifikanter Anstieg des Schlagindex in der 10. Minute um 7,5 %. HF und MAP nahmen

geringfügig ab. Zum zweiten Messzeitpunkt (Lormetazepam unter steady-state-Bedingungen der Narkose) zeigten Herzindex (Abfall um 26 %), Schlagindex (Abfall um 18 %) und HF (Abfall um 5,7 %) signifikant abfallende Veränderungen. Der MAP fiel wiederum nur minimal ab.

Grundsätzlich lassen sich unsere Ergebnisse gut in den bestehenden Kontext bringen, wobei die von uns verwendete Dosis körperrgewichtbezogen und etwas höher (bis 0,04 mg/kg KG) war. Wie Kling *et al.* (1983) haben auch wir Flunitrazepam zur Prämedikation verwendet und die zusätzliche Gabe von Sufentanil zur Narkoseeinleitung ähnelt der Basisnarkose in ihrer Untersuchung. Wie Kling *et al.* finden wir darunter einen signifikanten Abfall von SV und HZV. Wie in den beiden anderen Untersuchungen kommt es in unserer Untersuchung zu einem geringfügigen Abfall der HF, während der signifikante Abfall des MAP nur in der Studie von Schmucker *et al.* (1982) seine Entsprechung findet. Unterschiede hinsichtlich der Methodik (Pulskontur-HZV vs. PAK und Thermodilutions-HZV) und des Lösungsmittels (Macrogol versus Propylenglycol) werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Als weit verwendetes Benzodiazepin sind die hämodynamischen Veränderungen nach intravenöser Applikation von Midazolam inzwischen gut untersucht. Die von uns beobachteten Abfälle von HF (9 %), MAP (31 %), SV (18%) und HZV (28 %) sind im Rahmen bisheriger Studien, die in einem Buchkapitel zusammengefasst sind (Mitter *et al.* (2011)).

Insgesamt sind die hämodynamischen Auswirkungen nach Gabe von Lormetazepam geringer ausgeprägt als nach Gabe von Midazolam. Inwieweit es sich hier um unterschiedliche Effekte auf das Herz-Kreislauf-System handelt oder ob es nur Ausdruck einer etwas weniger tiefen Narkose ist (siehe Abschnitt 4.1) lässt sich mit den vorliegenden Anwendungsbeobachtungen nicht beurteilen.

4.4 Pulskonturanalyse mittels ProAQT[®]-Sensor

Die Firma PULSION Medical Systems SE hat mit ihrem PulsioFlex-Monitoring-System eine Plattform geschaffen, um Risikopatienten ein optimiertes perioperatives Monitoring in Fragen der Hämodynamik, Volumentherapie oder Leberfunktion zu gewährleisten. Der ProAQT[®]-Sensor (Fa. PULSION Medical Systems SE,

Feldkirchen) ist dabei ein System zum HZV-Trend-Monitoring. Basierend auf dem PiCCO Pulskontur Algorithmus, kann es manuell mit Referenz des HZV oder auch automatisch kalibriert werden. Es gibt Aussagen über SV, HZV, SVV und PPV (Informationen zur Volumenreagibilität) und SVR (Informationen über die Nachlast). Die automatische Kalibrierung bedient sich der eingespeisten Daten bestehend aus Geschlecht, Kategorie (erwachsen/pädiatrisch), Größe und Gewicht sowie der arteriellen Druckkurve, um einen Herzindex-Startwert zu bestimmen. Die Berechnung des Herzindex-Startwertes erfolgt geräteintern und wird vom Hersteller nicht offengelegt. Die Genauigkeit wird erhöht, indem man einen gemessenen Herzindex, zum Beispiel aus einem vorangegangenen Herzecho, manuell eingibt. Die Firma weist zum Einen darauf hin, dass die ermittelten Werte der beiden Methoden unter Vasopressortherapie voneinander abweichen können. Zum Anderen beschreiben sie, dass der automatisch generierte Kalibrierwert für das HZV nur als Schätzung gewertet werden darf und somit die klinische Situation nicht genau widerspiegelt (Pulsion Medical System (2013)). Das HZV berechnet das System schließlich aus folgenden Parametern: Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (wird vom Hersteller nicht näher definiert), HF, Fläche unter der Druckkurve, charakteristische Compliance der Aorta und Form der Druckkurve.

Während das PiCCO-System der Firma bereits weit verbreitet und auch in der Literatur Bestandteil zahlreicher Untersuchungen ist, findet man in der Literatur gegenwärtig nur zwei Studien, die das ProAQT[®]-System heranziehen. Smetkin *et al.* (2014) haben in einer Studie das neue ProAQT[®]-System evaluiert und mit der Thermodilutionsmethode als Goldstandard zur Bestimmung des Herzindex bei Patienten, die sich einer OPCAB-OP unterzogen, verglichen. Dabei stellten sie eine akzeptable Übereinstimmung bei einem Fehler von 31% fest. Dagegen beurteilten die Autoren die Fähigkeit des Systems, Trends vorherzusagen, als gering. In einer Studie an Intensivpatienten wurde demgegenüber die Fähigkeit des ProAQT[®]-Systems, Veränderungen des Herzindex durch Gabe von Volumen oder Noradrenalin zu erkennen, als zuverlässig beschrieben (Monnet *et al.* (2015)). Die Abweichung von der Thermodilutionsmethode war jedoch mit einem Fehler von 40% etwas höher. Insgesamt schnitt das ProAQT[®]-System aber besser als das etablierte Flo Trac/Vigileo[™]-System (Fa. Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA) ab.

4.5 Propylenglykol: das veraltete Lösungsmittel von Lormetazepam

Entgegen unserer Untersuchung, die wir mit Lormetazepam in seiner neuen intravenösen Galenik, also mit Macrogol-15-hydroxystearat als Lösungsmittel, durchgeführt haben, verwendeten alle früheren Studien intravenöses Lormetazepam in anderer Zubereitung. Daher muss an dieser Stelle das veraltete Lösungsmittel Propylenglykol betrachtet werden.

Propylenglykol war früher als Lösungsmittel für wasserunlösliche Pharmaka weit verbreitet. So fand es beim ersten intravenösen Präparat von Lormetazepam Verwendung wie auch beim Etomidat, Nitroglycerin, Diazepam oder Lorazepam. Als akute Nebenwirkungen sind meist Injektionsschmerz, Thrombosen und Thrombophlebitiden die Resultate von chemotoxischen Effekten, bedingt durch eine unphysiologisch hohe Osmolarität und einen unphysiologisch hohen pH der Lösung. Bei Langzeitanwendung von Präparaten mit Propylenglykol stellen sich Probleme wie Hyperosmolarität, metabolische Azidose, bedingt durch eine Laktatazidose, akutes Nierenversagen und Symptome eines SIRS in den Vordergrund (Zar *et al.* (2007)). Das erste kommerzielle Präparat von Lormetazepam war in 500 mg/ml Propylenglykol gelöst. Doenicke *et al.* (1992) zeigten, dass dies einer Osmolarität von 6750 mOsm/l und einem pH von 5,7 entsprach und auf diese Weise jenseits der physiologischen Werte lag. Des Weiteren zeigten Demey *et al.* (1988), dass bei hohen intravenösen Dosierungen eines in Propylenglykol gelösten Medikaments es vermehrt zu Lactatazidosen kommt und die Osmolarität erhöht wird, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Außerdem kann es zu akuten intravaskulären Hämolyse kommen (Demey *et al.* (1988)). Auch Doenicke *et al.* (1994) bestätigen, dass die rasche intravenöse Injektion einer 35%igen Propylenglycol-Lösung in eine periphere Vene zur Hämolyse führt.

Schon zeitig kamen Fallberichte auf, die die Nebenwirkungen in der Klinik bestätigten: ein 15 Monate alter Junge bekam ein hochdosiertes Vitamin C-Präparat, welches in 250 mg/ml Propylenglykol gelöst war, regelmäßig verabreicht. Während der Therapie kam es zu Sinusarrhythmien und bewusstlosen Episoden mit Hypoglykämien, die nach Absetzen des Präparates sistierten (Martin und Finberg (1970)). In einem anderen Bericht bekam eine 72-jährige Frau mit Niereninsuffizienz über mehrere Tage eine Nitroglycerin-Perfusor. Auch hier war das Lösungsmittel Propylenglykol. Während der Therapie kam es zu Hämolyse mit Hämoglobinurie,

schweren Hyperosmolaritäten und Lactatazidose und nach anfänglichen desorientierten bis hin zu stuporösen Episoden. Nach Absetzen der Medikation und Hämodialyse erholte sich die Patientin über mehrere Tage (Demey *et al.* (1984)).

Bei der Frage nach einem alternativen Lösungsmittel fanden Babl *et al.* (1997) heraus, dass sich aus dem Gebiet der parenteralen Ernährung Fettemulsionen ableiten lassen, die als Lösungsmittel von Lormetazepam eine physikalisch und chemisch stabile Emulsion bilden und alle Anforderungen eines intravenösen Präparates erfüllen. Dazu gehören Abbolipid 10%[®], Lipofundin MCT 10%[®] und Lipovenös 10% PLR[®]. Im Vordergrund steht jeweils die physiologische Osmolarität, so dass ein Injektionsschmerz vermieden werden kann. Eine kommerzielle Verbreitung fand diese Zubereitung nicht.

Dem heutigen Präparat ist das Lösungsmittel Macrogol-15-hydroxystearat beigelegt, ein chemisch inertes, wasserlösliches, nichttoxisches Polymer ohne negative Effekte wie Hämolyse oder Injektionsschmerz, welches häufig in der Pharmazie Anwendung findet (Singh (2009), Date und Nagarsenker (2008)).

4.6 Limitierungen der Beobachtungsstudien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um zwei nacheinander durchgeführte Beobachtungsstudien, deren Kohorten im Anschluss miteinander verglichen wurden. Auch wenn die Kohorten aufgrund des Vorgehens und der erhobenen Daten als vergleichbar angesehen werden können, sind die Ergebnisse eher als hypothesengenerierend denn als wissenschaftlich beweisend anzusehen. Insbesondere die Frage, ob die Unterschiede zwischen Lormetazepam und Midazolam hinsichtlich Wirksamkeit und hämodynamischen Auswirkungen substanzspezifische Effekte sind oder nur eine Frage der Dosis, sollte in weiteren, bevorzugt kontrolliert randomisierten Vergleichsstudien untersucht werden.

Tendenziell waren in der Midazolam-Gruppe mehr Patienten, die Betablocker einnahmen (Tabelle 4) und sich einer ACVB-OP unterziehen mussten (Tabelle 15). Dies dürfte auch Ursache für die längere OP-Dauer sein (Tabelle 16).

Generell wurden Unterschiede in den Ausgangswerten von BIS, HF, MAP, SV und HZV (Abbildungen 5-9) dadurch berücksichtigt, dass die Vergleiche zwischen der

Lormetazepam- und der Midazolam-Gruppe mit Prozentwerten vom Ausgangswert durchgeführt wurden.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich das Vorgehen bei einer Beobachtungsstudie rein an der klinischen Routine zu orientieren hat. Dies betrifft in unserem Fall neben der Medikamentengabe vor allem auch das Monitoring. So generiert die BISTM-Technologie der Firma Covidien auf der Grundlage von Roh-EEG-Daten eine dimensionslose Zahl zur Beurteilung der Narkosetiefe, legt dabei den Algorithmus des Systems aber nicht offen. Ähnlich ist es bei der ProAQT[®]-Technologie der Firma PULSION Medical Systems SE: für die automatische Kalibrierung generiert das System geräteintern einen Startwert für das HZV, dessen Algorithmus nicht bekannt ist. Bereits der Hersteller bestätigt die Einschränkung, dass es sich bei diesem Wert um eine Schätzung handelt und vom tatsächlichen HZV abweichen kann. Auf die Anlage eines PAK oder einer arteriellen Druckmessung in der A. femoralis für das PiCCO System zur HZV-Kalibrierung beim wachen Patienten wurde verzichtet, weil es nicht der klinischen Routine entsprach. Nichtsdestotrotz sind das BIS-Monitoring und die Trendmessung des HZV mittels Pulskonturanalyse, worauf auch die ProAQT-Technologie basiert, etablierte und validierte Verfahren, die in zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen Anwendung gefunden haben.

5 Zusammenfassung

Der klassische kardiochirurgische Patient ist ein betagter Patient mit zahlreichen Begleiterkrankungen. Die anästhesiologische Betreuung dieser Patienten stellt hohe Anforderungen an die hämodynamische Stabilität, um Komplikationen wie kardialer Dekompensation zu entgehen. Die Narkoseeinleitung bildet eine kritische Phase der Narkose, bei der dem Patienten Anästhetika appliziert werden und es neben der gewünschten Narkoseinduktion auch meist zu hämodynamischen Veränderungen kommt. Wegen ihrer geringen Beeinträchtigung der Hämodynamik finden in der Kardioanästhesie häufig Benzodiazepine in Kombination mit Opioiden Verwendung. Als „Standardsubstanz“ ist Midazolam am weitesten verbreitet, allerdings steht seit Juli 2011 Lormetazepam in neuer intravenöser Galenik zur Verfügung (Sedalam[®], Fa. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim). Es zeichnet sich neben seiner sedierenden Wirkung aus durch eine hohe Affinität zur α_2 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors, der die Anxiolyse vermittelt und den Cytochrom p450-unabhängigen Abbau ohne aktive Metabolite. Bisher wurden seine Eigenschaften bei der Narkoseeinleitung von kardiochirurgischen Patienten nicht untersucht, was schließlich zu der vorliegenden Arbeit führte:

In zwei unabhängig voneinander durchgeführten Beobachtungsstudien wurden der klinischen Routine entsprechend zur Narkoseeinleitung von kardiochirurgischen Patienten Sedalam[®] oder Midazolam verwendet und deren Ergebnisse auf Wirksamkeit bezüglich der Narkoseinduktion sowie auf den zeitlichen Verlauf der hämodynamischen Veränderungen und die Notwendigkeit von kreislaufwirksamen Medikamenten untersucht.

Im Rahmen der Wirksamkeit wurde durch den Anästhesisten, der die Einleitung durchführte, die Einschlafqualität der Midazolam-Gruppe etwas besser beurteilt als jene der Lormetazepam-Gruppe (Note 1,2 gegenüber 1,36) (Tabelle 6). Ein erhaltener Lidreflex und der subjektive Eindruck einer verzögerten Anschlagszeit vermittelten häufiger den Eindruck einer unzureichenden Narkoseinduktion zum Zeitpunkt der Maskenbeatmung, jedoch ohne zeitgleiche Hinweise von Abwehrbewegungen. Demgemäß fielen in der objektiven Beurteilung mittels BIS-Monitoring die Werte der Midazolam-Gruppe ebenfalls etwas rascher ab (Abbildung 5). Hinsichtlich der Wirksamkeit konnten allerdings weder subjektiv noch objektiv signifikante Unterschiede gezeigt werden.

Im Hinblick auf die hämodynamischen Auswirkungen kam es nach Gabe sowohl von Lormetazepam als auch von Midazolam zum Abfall von HF, MAP, SV und HZV (Abbildungen 6-9). Dieser war nach Midazolam deutlicher ausgeprägt als nach Lormetazepam. Bei ähnlichen zeitlichen Verläufen der Parameter HF, SV und HZV mit nur punktuellen signifikanten Unterschieden (Tabellen 9, 12 und 13) war der deutlichste Unterschied beim MAP zu erkennen (Tabelle 10). Zwischen der 6. und 11. Minute nach Gabe der Benzodiazepine war der Abfall gegenüber dem Ausgangswert in der Midazolam-Gruppe signifikant deutlicher ausgeprägt und musste auch häufiger mit Noradrenalin therapiert werden (Tabelle 11).

Abschließend lässt sich die Hypothese aufstellen, dass Lormetazepam gegenüber Midazolam neben einem anderen Einschlafverhalten Vorteile bezüglich der hämodynamischen Stabilität zu bieten scheint. Um diese zu bestätigen, sind weitere, bestenfalls randomisierte, kontrollierte Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich. Dabei ist auch die Frage zu klären, ob es sich bei den Beobachtungen um einen substanzspezifischen oder einen dosisabhängigen Effekt handelt.

6 Literaturverzeichnis

Avidan, M. S., Jacobsohn, E., Glick, D., Burnside, B.A., Zhang, L., Villafranca, A., Karl, L., Kamal, S., Torres, B., O'Connor, M., Evers, A. S., Gradwohl, S., Lin, N., Palanca, B. J., Mashour, G. A., (2011). Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *N. Engl. J. Med.*, 365(7): 591-600.

Avidan, M. S., Zhang, L., Burnside, B. A., Finkel, K. J., Searleman, A. C., Selvidge, J. A., Saager, L., Turner, M. S., Rao, S., Bottros, M., Hantler, C., Jacobsohn, E., Evers, A. S. (2008). Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *N. Engl. J. Med.*, 358(11): 1097-1108.

Babl, J., Doenicke, A., Mönch, V. (1997). New formulation of lorazepam in an emulsion: approach to reduce pain on injection. *Eur. J. Hosp. Pharm.*, 3(1): 24-30.

Blumer, J. L. (1998). Clinical Pharmacology of Midazolam in Infants and Children. *Clin. Pharmacokinetic*, 35(1): 37-47.

Date, A. A., Nagarsenker, M. S. (2008). Parenteral microemulsions: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 355: 19-30.

Demey, H., Daelemans, R., De Broe, M. E., Bossaert, L. (1984). Propyleneglycol intoxication due to intravenous nitroglycerin. *The Lancet*, 323(8390): 1360.

Demey, H. E., Daelemans, R. A., Verpooten, G. A., De Broe, M. E., van Campenhout, C. M., Lakiere, F. V., Schepens, P. J., Bossaert, L. L. (1988). Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapie. *Intensive Care Med.*, 14: 221-226.

Doenicke, A., Hautkappe, M. (1997). Intravenous lorazepam for induction of amnesia, anxiolysis and reduction of thiopental dosage. *Brit. J. Anaesth.*, 78: A317.

Doenicke, A., Hoernecke, R., O'Connor, M. F., Moss, J., Roizen, M. F. (1994). Propylene glycol 35% causes hemolysis in humans. *Anesth. Analg.*, 78: 93.

Doenicke, A., Kugler, J., Kropp, M., Laub, M., Kalbfleisch, G. (1979). Der hypnotische Effekt des neuen Benzodiazepinderivates Lorazepam nach intravenöser Injektion. *Anaesthesist*, 28: 578-583.

Doenicke, A., Nebauer, A. E., Hoernecke, R., Mayer, M., Roizen, M. F. (1992). Osmolalities of Propylene Glycol-Containing Drug Formulations for Parenteral Use. Should Propylene Glycol Be Used as a Solvent? *Anesth. Analg.*, 75(3): 431-435.

Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim (2011). Fachinformation: SEDALAM® 2mg/10ml Injektionslösung.

Friedrich, I., Simm, A., Kötting, J., Thölen, F., Fischer, B., Silber, R. E. (2009). Cardiac Surgery in the Elderly Patient. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 106(25): 416-422.

Gan, T. J., Glass, P. S., Windsor, A., Payne, F., Rosow, C., Sebel, P., Manberg, P. (1997). Bispectral Index Monitoring Allows Faster Emergence and Improved Recovery from Propofol, Alfentanil, and Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology*, 87(4): 808-815.

Gerecke, M. (1983). Chemical structure and properties of midazolam compared with others benzodiazepines. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 16: 11S-16S.

Hoppe U. C., Böhm M., Dietz R., Hanrath P., Kroemer H. K., Osterspey A., Schmaltz A. A., Erdmann E. (2005). Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie, 94(8): 488-509.

Horowski, R., Dorow, R. (1982). Die Bedeutung pharmakokinetischer Befunde für die klinische Wirkung von Benzodiazepinen. Internist, 23: 632-640.

Jacob, T. C., Moss, S. J., Jurd, R. (2008). GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat. Rev. Neurosci., 9(5): 331-343.

Kleinschmidt, S. (2013). Lormetazepam (Sedalam®) zur Sedierung bei Eingriffen in Regionalanästhesie: eine nichtinterventionelle Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit axillärer Plexusblockade. Intensiv- und Notfallbehandlung, 38: 1-7.

Kling, D., Bormann, B. v., Scheld, H. H., Kramer, M., Hempelmann, G. (1983). Hämodynamische Veränderungen nach Injektion von Lormetazepam unter Prämedikations- und Narkosebedingungen bei koronarchirurgischen Patienten. Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin, 18: 298-300.

Löw, K., Crestani, F., Keist, R., Benke, D., Brünig, I., Benson, J. A., Fritschy, J. M., Rüllicke, T., Bluethmann, H., Möhler, H., Rudolph, U. (2000): Molecular and Neuronal Substrate for the Selective Attenuation of Anxiety. Science, 290(5489):131-134.

Luetz, A., Weiss, B., Spies, C. D., (2014). Intravenous Lormetazepam during Sedation Weaning in a 26-Year-Old Critically Ill Woman. Case Rep. Crit. Care: Article ID 372740, 4 pages.

Martin, G., Finberg, L. (1970). Propylene glycol: A potentially toxic vehicle in liquid dosage form. *Brief clinical and laboratory observations*, 77(5): 877-878.

Mitter, N., Grogan, K., Nyhan, D., Berkowitz, D. E. (2011). Pharmacology of Anesthetic Drugs. In J. A. Kaplan, D. L. Reich und J. S. Savino (Eds.), *Kaplan's cardiac anesthesia: the echo era*, 6th Edition, 193-234. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.

Möhler, H., Fritschy, J. M., Rudolph, U. (2002). A New Benzodiazepine Pharmacology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 300(1): 2-8.

Monnet, X., Vaquer, S., Anguel, N., Jozwiak, M., Cipriani, F., Richard, C., Teboul, J.-L. (2015). Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Brit. J. Anaesth.*, 114(2): 235-43.

Mückter, H., Hoerneck, R., Doenicke, A. W. Lormetazepam – eine Neuentwicklung. Sedalam[®] Literatur CD-ROM, Dr. F. Köhler GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 22-28, 64625 Bensheim.

Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., Chan, M. T. V. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *The Lancet*, 363: 1757-1763.

Nashef, S. A. M., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., Salamon, R., the EuroSCORE study group (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 16: 9-13.

Nicholson, A. N., Stone, B. M. (1982). Hypnotic activity and effects on performance of lormetazepam and camazepam-analogues of temazepam. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13: 433-439.

Pulsion Medical System (2013). PulsioFlex (PC4000) Version 4.0
Gebrauchsanweisung und Produktinformation. 30-33.

Puri, G. D., Murthy, S. S. (2003). Bispectral index monitoring in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 20: 451-456.

Rathmell, J. P., Rosow, C. E. (2015). Intravenous Sedatives and Hypnotics. In S. Shafer, J. P. Rathmell, P. Flood (Eds.). *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*, 5th Edition, 174-177. USA: Wolters Kluwer Health.

Recart, A., Gasanova, I., White, P. F., Thomas, T., Ogunnaike, B., Hamza, M., Wang, A. (2003). The Effect of Cerebral Monitoring on Recovery After General Anesthesia: A Comparison of the Auditory Evoked Potential and Bispectral Index Devices with Standard Clinical Practice. *Anesth. Analg.*, 97(6): 1667-1674.

Roques, R., Nashef, S. A. M., Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., Cortina, J., David, M., Faichney, A., Gabrielle, F., Gams, E., Harjula A., Jones, M. T., Pinna Pintor, P., Salamon, R., Thulin, L. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 15: 816-823.

Rudolph, U., Crestani, F. Benke, D., Brüning, I., Benson, J. A., Fritschy, J. M., Martin, J. R., Bluethmann, H., Möhler, H. (1999). Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acidA receptor subtypes. *Nature*, 401: 796-800.

Schmucker, P., van Ackern, K., Franke, N., Vogel, H., Weber, W., Laubenthal, H., Kemkes, B. (1982). Einwirkung von intravenös appliziertem Lormetazepam auf Hämodynamik und arterielle Blutgase bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Der Anästhesist*, 31: 557-563.

Shader, R.I., Greenblatt, D.J. (1993). Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1398-1405.

Singh, K. K. (2009). Polyethylene Glycol. In R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, 391-393. London: Pharmaceutical Press und Washington D. C.: American Pharmacists Association.

Smetkin, A. A., Hussain, A., Kuzkov, V. V., Bjertnæs, L. J., Kirov, M. Y. (2014). Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *Brit. J. Anaesth.*, 112(6): 1024-1031.

Stovner, J., Endresen, R. (1965). Diazepam in intravenous anaesthesia. *The Lancet*, 286(7425): 1298-1299.

Whitlock, E. L., Torres, B. A., Lin, N., Helsten, D. L., Nadelson, M. R., Mashour, G. A., Avidan, M. S. (2014). Postoperative Delirium in a Substudy of Cardiothoracic Surgical Patients in the BAG-RECALL Clinical Trial. *Anesth. Analg.*, 118(4): 809-817.

Wick, J.Y. (2013). The history of benzodiazepines. *Consult. Pharm.*, 29(9): 538-548.

Wong, J., Song, D., Blanshard, H., Grady, D., Chung, F. (2002). Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can. J. Anaesth.*, 49(1): 13-18.

Zar, T., Graeber, C., Perazella, M. A. (2007). Recognition, Treatment, and Prevention of Propylene Glycol Toxicity. *Semin. Dial.*, 20(3): 217-219.

7 Danksagungen

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Gunther Wiesner für die Bereitstellung des Themas, die freundschaftliche Betreuung sowie die ausgezeichnete und engagierte Unterstützung während der Arbeit im konstruktiven wie auch im organisatorischen Sinne. Die Diskussion mit ihm hat diese Arbeit maßgeblich bereichert.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die Möglichkeit, die Arbeit an seinem Institut durchzuführen. Er hat sie mit viel Zuspruch unterstützt.

Weiterhin gilt mein Dank PD Dr. Klaus Martin, Dr. Ralph Gertler und Dr. Jürgen Knorr, die mir in zahlreichen Fragen mit kritischen Anregungen und vielen Gesprächen mit Rat zur Seite standen.

Herrn Dr. Reinhard Horowski gebührt großer Dank für die Ergänzungen der Arbeit aus der Sicht eines pharmakologischen Experten.

Bei Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, bedanke ich mich, für die Möglichkeit die Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Mein Dank gilt Frau Doris Kienmoser und Frau Helga Seggebrock für die wohlwollende Unterstützung der Arbeit. Bei der Lösung organisatorischer Probleme standen sie mir hilfsbereit mit Rat und Tat zur Seite.