

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert)



Der Einfluss einer oralen Prämedikation mit Midazolam
auf Puls, Blutdruck und Oxigenierung des arteriellen
Blutes während zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen
unter Lokalanästhesie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jana Grube- Jahn
geboren am 21. Februar 1975 in Wippra

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. J. Schubert
2. Prof. Dr. J. Radke
3. Prof. Dr. Dr. U. Eckelt

03.06.2003

13.11.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005863

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005863>]

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

GLIEDERUNG

	Seite
1. Einleitung	1
2. Grundlagen	2
2.1 Stressbedingte Kreislaufreaktionen	2
2.2 Prämedikation	3
2.3 Benzodiazepine	4
2.3.1 Applikationsformen der Benzodiazepine	5
2.3.2 Pharmakokinetik der Benzodiazepine	5
2.3.3 Pharmakodynamik - Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine	6
2.3.4 Benzodiazepinantagonist Flumazenil	7
2.4 Midazolam	7
2.4.1 Indikationen	8
2.4.2 Kontraindikationen	8
2.4.3 Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka	8
2.4.4 Pharmakokinetik von Midazolam	8
3. Material und Methode	9
3.1 Patienten	9
3.2 Studienziele	11
3.3 Durchführung der Studie	12
3.4 Messparameter und ihre Bestimmung	14
3.4.1 Die arterielle Sauerstoffsättigung SaO ₂	14
3.4.2 Blutdruckmessung	17
3.5 Statistische Auswertung	18
4. Ergebnisse	19
4.1 Probandenkollektiv	19
4.2 Klinische Messwerte	19
4.2.1 Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂)	19
4.2.2 Kreislaufparameter	23

4.3	Ergebnisse der Fragebogenauswertung	28
4.3.1	Ergebnisse der STAI-Fragebögen	28
4.3.2	Ergebnisse der Selbsteinschätzungsfragebögen der Patienten sowie der Fragebögen von Arzt und Assistent	37
5.	Diskussion	46
6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	56
7.	Literatur	60
8.	Thesen	67
	Anhang	
	Lebenslauf	
	Erklärungen	
	Danksagungen	

Kurzreferat

Ein zahnärztlich-chirurgischer Eingriff in Lokalanästhesie stellt für viele Patienten eine enorme Stresssituation dar. In einer prospektiven randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie sollte die Wirksamkeit einer oralen Prämedikation mit Midazolam im Hinblick auf Anxiolyse und Sedierung überprüft werden. Besonders interessierte, ob unter der gewählten Dosierung mit dem Auftreten einer unerwünschten Atemdepression gerechnet werden muss. Die Untersuchungen erfolgten an 36 Patienten der ASA-Klasse I, bei denen insgesamt 41 ambulante Osteotomien in Lokalanästhesie durchgeführt wurden. Zusätzlich zur Messung der klinischen Parameter (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung) wurden auch Wachheitsgrad, Kooperationsfähigkeit sowie Angstgefühl und Schmerzempfinden der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass Midazolam in der gewählten Dosierung keine Atemdepression auslöste. Anhand der klinischen Messwerte war lediglich eine Tendenz zur stressreduzierenden Wirkung von Midazolam nachweisbar, die Vitalparameter wurden jedoch signifikant durch bestimmte Operationsphasen beeinflusst. Ein wesentlicher anxiolytischer Effekt konnte nicht belegt werden, obwohl die Midazolampatienten den Eingriff deutlich entspannter und furchtloser erlebten. Der Sedierungsgrad wurde vom Behandler in der Midazolamgruppe signifikant höher, der Behandlungsverlauf durch die bessere Patientencompliance wesentlich positiver eingeschätzt. Die Schmerzempfindung bzw. die Erinnerung daran wurde durch die Prämedikation nicht beeinflusst, es zeigten sich aber deutliche Geschlechtsunterschiede.

Obwohl eine orale Prämedikation mit Midazolam bei gesunden Patienten eine komplikations- und nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Reduktion der perioperativen Stressbelastung darstellt, ist sie nicht uneingeschränkt empfehlenswert. Wenn bei gesunden Patienten die Anxiolyse als Indikation im Vordergrund steht, sollten eine höhere Dosis, eine andere Medikation oder Applikationsform gewählt werden.

Grube-Jahn, Jana: Der Einfluss einer oralen Prämedikation mit Midazolam auf Puls, Blutdruck und Oxygenierung des arteriellen Blutes während zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie

1. EINLEITUNG

Die ambulante zahnärztliche Behandlung stellt für viele Patienten eine enorme Stresssituation dar, da Eingriffe im Zahn- und Mundbereich als besonders unangenehm empfunden werden [CARLSSON et al. 1980, FRITSCHKE 1991, ZÖLLER und ZÖLLER 1992]. Der Patient hat Angst vor Schmerzen und die Praxisumgebung sowie negative Erlebnisse und schlechte Erfahrungen [BREITKOPF und BÜTTNER 1986, WILSON und SINISKO 1997] verstärken dieses Gefühl. In solchen vor und während der Behandlung auftretenden Stressmomenten werden vegetative Kreislaufreaktionen ausgelöst, die vor allem für Risikopatienten eine Gefahr darstellen können. Zur Reduktion der Stressbelastung eignet sich eine Prämedikation. Diese ist vor allem bei der Behandlung von überängstlichen und kreislauf labilen Patienten, bei behandlungsunwilligen Kindern, Risikopatienten und in der Notfallmedizin indiziert [KRÄMER et al. 1991, KIELBASSA 1992, KRAFFT et al. 1992, GOEPFERT et al. 1996].

Für die Prämedikation bei zahnärztlichen und kieferchirurgischen Eingriffen werden in der Literatur verschiedene Substanzen und unterschiedliche Applikationsformen angeführt.

In einer randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie sollte bei relativ gleichartigen ambulanten zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen in Lokalanästhesie die Wirksamkeit einer oralen Prämedikation mit Midazolam geprüft werden. Es interessierte insbesondere, ob unter der gewählten Dosierung ein therapeutisch nutzbarer Effekt hinsichtlich anxiolytischer und sedierender Wirkung bzw. eine unerwünschte Atemdepression auftreten. Das Mittel empfahl sich auf Grund seiner bereits in anderen Studien nachgewiesenen sedierenden, anxiolytischen und anterograd amnestischen Wirkung [LANZ et al. 1987, RODRIGO und CHEUNG 1987, ROELOFSE et al. 1996, LIM et al. 1997, NADIN und COULTHARD 1997] sowie durch seinen schnellen Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer [ALLONEN et al. 1981].

Die klinischen Untersuchungen an 41 Patienten wurden von November 2000 bis Februar 2001 durchgeführt.

2. GRUNDLAGEN

2.1 Stressbedingte Kreislaufreaktionen

Nach SELYE (1974) ist Stress die unspezifische Reaktion des Organismus auf jede Anforderung, die an ihn gestellt wird. Stressoren sind die Reize, die den Stress auslösen. Als solche wirken zum Beispiel Schmerzen, die Angst vor Schmerzen und das Umfeld in der Zahnarztpraxis wie weiße Kittel, typische Gerüche oder Bohrergeräusche [BREITKOPF und BÜTTNER 1986, HOFMANN und KLEEMANN 1991]. Allein die gedankliche Vorstellung eines Stressors kann genügen, um vegetative Reaktionen auszulösen.

Der menschliche Organismus reagiert auf verschiedenartige bedrohliche Reize in stets der gleichen Weise [RAITH und EBENBECK 1986]. Unter der Einwirkung von Stressoren kommt es zu einem Anstieg der Glukokortikoidkonzentration im Blut. Zusätzlich wird die Aktivität des Sympathikus gesteigert, was eine verstärkte Ausschüttung von Katecholaminen (Adrenalin/Noradrenalin) aus dem Nebennierenmark zur Folge hat. Noradrenalin (NA) führt zur Erregung der glatten Gefäßmuskulatur und damit zu einer Vasokonstriktion in allen Gefäßbereichen (mit Ausnahme der Hirn- und Koronararterien). Adrenalin (A) verengt die Gefäße im Bereich der Haut, während es im Bereich der Skelettmuskulatur eine Vasodilatation bewirkt. Durch die Anwesenheit der Glukokortikoide wird zudem die Empfindlichkeit der Gefäße auf Katecholamine gesteigert. Adrenalin und Noradrenalin erhöhen außerdem das Schlagvolumen des Herzens (positiv inotrope Wirkung). Adrenalin steigert zusätzlich die Herzfrequenz (positiv chronotroper Effekt) und beschleunigt die atrioventrikuläre Überleitung (positiv dromotroper Effekt). Daraus resultiert eine Erhöhung vor allem des systolischen Blutdrucks. Puls und Blutdruck sind daher als Stressparameter anzusehen [THEWS und VAUPEL 1997].

Neben den genannten Kreislaufreaktionen nehmen Katecholamine Einfluss auf Atmung und Stoffwechsel. So bewirken sie in der Lunge eine Bronchodilatation, wodurch es zu einer Senkung des Atemwiderstandes und einer Steigerung der Atemtiefe kommt. In Stresssituationen werden auch die Blutspiegel von Glukose, Laktat und freien Fettsäuren erhöht [KREIDEL 1985, THEWS und VAUPEL 1997].

Diese Stressreaktionen werden, wie jede Aktivierung des sympathischen Nervensystems, vom Organismus mit einer parasympathischen Gegenreaktion (Blutdruckabfall durch Senkung der Herzfrequenz und Vasodilatation v.a. in den Extremitäten) beantwortet. Dadurch bedingt können vor allem bei kreislauf labilen Patienten Synkopen oder orthostatische Dysregulationen auftreten. Für Patienten mit Hypertonie ist bei einem zusätzlichen Anstieg des Blutdrucks das Risiko eines Schlaganfalls erhöht.

2.2 Prämedikation

Die Prämedikation umfasst die Verordnung bestimmter Medikamente vor einer Operation oder invasiven Untersuchung, durch die der Patient in einen entspannten und angstfreien, sedierten Zustand gebracht werden, gleichzeitig aber erweckbar und kooperativ bleiben soll. Bei Bedarf kann die Prämedikation durch Analgetika ergänzt werden (Analosedierung) [LARSEN 1994]. Unter Analosedierung versteht man den durch Medikamente (Sedativa und Analgetika) hervorgerufenen Zustand der Entspannung sowie Angst- und Schmerzfreiheit bei erhaltenen Schutzreflexen. Der Patient muss dabei jederzeit in der Lage sein, auf verbale Aufforderungen reagieren zu können [ZÖLLER und ZÖLLER 1992]. Durch diese Maßnahmen wird die Ausbildung der Stressreaktionen eingeschränkt.

Zur Prämedikation und Analosedierung werden folgende Substanzgruppen eingesetzt [LARSEN 1994]:

- Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam, Flunitrazepam)
- Opioide (Morphin, Pethidin, Methadon, Tramadol etc.)
- Neuroleptika (Droperidol, Promethazin)
- Barbiturate (Phenobarbital, Pentobarbital)
- Anticholinergika (Atropin, Scopolamin)
- Antihistaminika (Cimetidin).

Die Auswahl der geeigneten Substanz(en) und deren Dosierung richten sich nach der medizinischen Indikation (gewählte Anästhesieform in Abhängigkeit vom Untersuchungs- bzw. Operationsverfahren und der Kooperationsfähigkeit des Patienten) sowie den individuellen Bedürfnissen

des Patienten (Körpergewicht, bestehende Vorerkrankungen wie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen).

Von besonderem Interesse im Rahmen dieser Studie ist die Gruppe der Benzodiazepine.

2.3 Benzodiazepine

Die Benzodiazepine, 1957 von Sternbach entdeckt und 1960 in die Therapie eingeführt, stellen heute die am häufigsten verwendeten Pharmaka für die Prämedikation dar [TOLKSDORF 1988, KRETZ et al. 1990, LIPP und DAUBLÄNDER 1991]. Auf Grund ihres breiten Wirkungsspektrums und ihrer geringen Toxizität werden sie in der Medizin häufig eingesetzt. Sie wirken:

- anxiolytisch
- sedativ-hypnotisch
- muskelrelaxierend
- antikonvulsiv
- anterograd amnestisch [NADIN und COULTHARD 1997].

Als unerwünschte Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Benommenheit und Gangunsicherheiten (Ataxie), Atemdepression, Herz-Kreislauf-Störungen, paradoxe Reaktionen (Erregung, Schlaflosigkeit, Unruhe und Angstzustände, Muskelkrämpfe und selten Halluzinationen) vorkommen [Rote Liste 1999].

Das Auftreten der genannten Nebenwirkungen ist unter anderem von der gewählten Applikationsform und Dosierung sowie von gleichzeitigen Zusatzmedikationen (Wechselwirkungen) abhängig.

Die verschiedenen Benzodiazepinderivate unterscheiden sich hauptsächlich in ihrem pharmakologischen Verhalten. Sie werden entsprechend ihrer Halbwertszeit in sehr kurz (2-4 Stunden), kurz (4-8 Stunden), mittellang (9-24 Stunden) und lang/sehr lang (25 Stunden bis mehrere Tage) wirkende Substanzen unterteilt [Tabelle 2-1] [KOJDA 1997].

Für ambulante oralchirurgische Eingriffe erscheinen Benzodiazepine mit einer sehr kurzen Halbwertszeit am besten geeignet, da hierdurch die Zeit für eine postoperative Nachbetreuung verkürzt und das Risiko auftretender Nebenwirkungen außerhalb der zahnärztlichen Praxis vermindert werden kann.

Tabelle 2-1: Halbwertszeiten einiger Benzodiazepine [nach KOJDA 1997]

Wirkstoff	Handelsname	Halbwertszeit
Midazolam	Dormicum®	Sehr kurz
Triazolam	Halcion®	Sehr kurz
Brotiazolam	Lendormin®	Kurz
Flunitrazepam	Rohypnol®	Mittellang
Lorazepam	Tavor®	Mittellang
Tetrazepam	Musaril®	Mittellang
Diazepam	Valium®	Lang / sehr lang
Dikaliumchlorazepat	Tranxilium®	Lang / sehr lang
Medazepam	Rudotel®	Lang / sehr lang

2.3.1 Applikationsformen der Benzodiazepine

Benzodiazepine können intravenös, intramuskulär, oral, rektal, sublingual oder transdermal verabreicht werden [TOLKSDORF 1988]. Für Midazolam wurde auch die intranasale (transmuköse) Anwendung in Form einer Sprühlösung beschrieben [GOEPFERT et al.1996].

Die rektale und intranasale bzw. die orale Gabe in Saftform werden hauptsächlich in der Pädiatrie und Kinderzahnheilkunde angewendet, da die mangelnde Kooperationsbereitschaft dieser Patienten eine intravenöse Verabreichung erschwert bzw. unmöglich macht [KRÄMER et al. 1991, KIELBASSA 1992, KRAFFT 1992, GOEPFERT et al. 1996]. TOLKSDORF empfiehlt bei Kindern auf Grund der besseren Akzeptanz und des schnellen Wirkungseintritts bei nahezu fehlenden Nebenwirkungen die rektale Applikation von Midazolam. Ein noch schnellerer Wirkungseintritt kann bei intranasaler Anwendung von Midazolam erzielt werden [BÜNZ und GOSSLER 1991], weshalb diese Methode auch in der Notfallmedizin eingesetzt wird [GOEPFERT 1996].

Bei Erwachsenen erweist sich die orale Applikation in Tablettenform als das einfachste Verfahren [TOLKSDORF 1988].

2.3.2 Pharmakokinetik der Benzodiazepine

Benzodiazepine werden nach oraler Gabe schnell und in hohem Ausmaß im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Sie unterliegen einem ausgeprägten hepatischen first-pass-Effekt. Darunter versteht man den bei peroraler Verabreichung verstärkten Abbau von Arzneistoffen auf Grund der

Leberpassage vor ihrer Verteilung im Blutkreislauf bzw. im Organismus. Die Plasmakonzentrationen erreichen 1-2 Stunden nach der Einnahme ihre maximalen Werte. Die Biotransformation der Benzodiazepine findet hauptsächlich in der Leber statt. Hier werden überwiegend Desalkylierungen und Hydroxylierungen am intakten Diazepamring vollzogen. Die Ausscheidung der zum Teil noch aktiven Metabolite erfolgt in freier, teils in konjugierter Form über die Niere [Abbildung 2-1]. Bei einer gestörten Leberfunktion ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen [KRIEGLSTEIN UND AHLMEYER 2000].

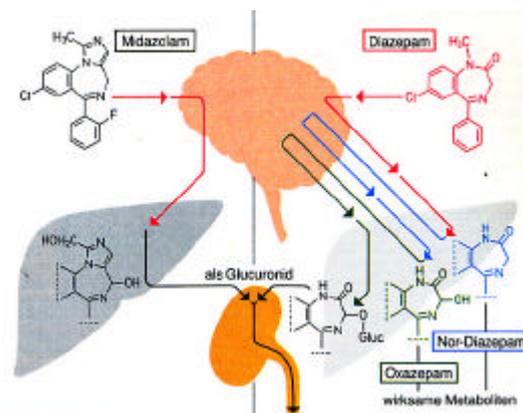


Abb. 2-1: Biotransformation von Benzodiazepinen
[aus Lüllmann et al. 1996]

2.3.3 Pharmakodynamik - Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine

Alle Benzodiazepine binden an eine spezifische Benzodiazepin-bindungsstelle innerhalb der GABA- (Gamma-Aminobuttersäure-) Rezeptoren und modulieren dort die Bindung und damit auch die Wirkung des Neurotransmitters GABA. Solche Bindungsstellen sind fast ausschließlich im ZNS lokalisiert (Ausnahme: Retina). Gamma-Aminobuttersäure wirkt im menschlichen Gehirn als inhibitorischer Neurotransmitter [KOJDA 1997]. GABA, welche präsynaptisch in Vesikeln gespeichert ist, wird auf einen elektrischen Impuls hin in den synaptischen Spalt abgegeben und reagiert postsynaptisch mit dem GABA-Rezeptor. Dadurch erhöht sich der Chlorid-Ionen-Einstrom an der postsynaptischen Membran bestimmter Nervenzellen, so dass eine Hyperpolarisation hervorgerufen und die Erregbarkeit der Membran reduziert wird. Das klinische Korrelat dazu sind Sedierung, Schlafinduktion, Anxiolyse und

antikonvulsive Effekte. Durch Bindung eines Benzodiazepins am GABA-Rezeptorenkomplex wird die Frequenz der Cl⁻-Kanalöffnung und damit die inhibitorische Wirkung von GABA gesteigert [KRETZ et al. 1990, NEAL und STAHLMANN 1995].

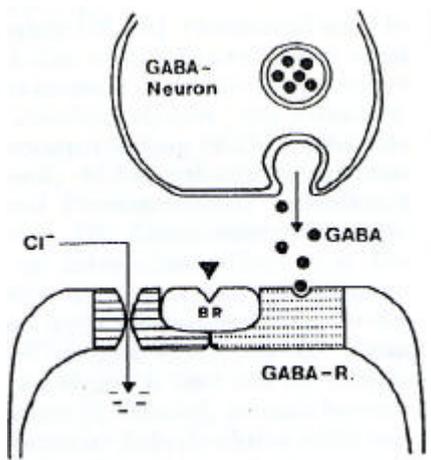


Abb. 2-2: GABA-Rezeptorkomplex (GABA-R.) mit Benzodiazepin-Rezeptor-Untereinheit (BR)

2.3.4 Benzodiazepinantagonist Flumazenil

Das Imidazo-Benzodiazepin Ro 15-1788 (Flumazenil / Handelsname: Anexate[®]) zeigt eine hohe Bindungsaffinität am Benzodiazepinrezeptor, hat jedoch nur einen geringen Einfluss auf den Cl⁻-Influx (intrinsic activity). Durch seine hohe Bindungsaffinität verdrängt es andere Benzodiazepine vom Rezeptor. Flumazenil antagonisiert zuverlässig den Effekt von Diazepam und Midazolam [KRETZ et al.1990].

2.4 Midazolam

Midazolam gehört zur Substanzgruppe der Imidazobenzodiazepine, welche sich durch einen schnellen, im Zusammenhang mit der hohen Lipophilie der Substanz stehenden Wirkungseintritt und eine kurze Wirkdauer auszeichnen [ALLONEN et al. 1981]. Letztere ist durch den Imidazolring im Midazolam bedingt, der den Stoff relativ basisch macht, was wiederum die Bildung wasserlöslicher Salze – Maleat oder Hydrochlorid – begünstigt (gute Wasserlöslichkeit) [DOENICKE et al. 1992].

2.4.1 Indikationen

Midazolam eignet sich auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit als Prämedikation zur Sedierung vor diagnostischen oder kurzen operativen Eingriffen in Lokalanästhesie [LANZ et al. 1987] und im Rahmen der Narkoseeinleitung [CLARK et al 1987, KLOTZ 1988].

2.4.2 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen stellen eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine, krankhafte Muskelschwäche (Myasthenia gravis) sowie Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus dar. Außerdem sollte Midazolam beim Vorliegen einer akuten Intoxikation mit Schlafmitteln oder Alkohol, Vergiftungen mit Neuroleptika, Antidepressiva oder Lithium, während der Schwangerschaft, bei akuter Ateminsuffizienz sowie bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht angewendet werden.

2.4.3 Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka

Laut Herstellerangaben verstärkt Midazolam die zentral-sedierende Wirkung von Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquilizern, von Antikonvulsiva und Hypnotika sowie Anästhetika und Analgetika. Die Art der Wechselwirkungen mit Alkohol sind nicht vorhersehbar. Die Wirkung von Vasodilantien (Antihypertensiva) wird ebenfalls durch Midazolam verstärkt.

Als Nebenwirkungen können alle bereits bei den Benzodiazepinen beschriebenen Effekte auftreten.

2.4.4 Pharmakokinetik von Midazolam

Midazolam, 6-Chlor-6- (2-fluorphenyl) -1-methyl -4H -imidazo (1,5) (1,4) benzodiazepin, wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und zeigt eine ausgeprägte Plasmaproteinbindung (96 %). Der Wirkstoff unterliegt dem beschriebenen hepatischen first-pass-Effekt, wodurch seine Bioverfügbarkeit nur 40 bis 60 Prozent beträgt [KLOTZ 1988, BOCK und KLOTZ 2000].

Nach der Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgt in der Leber die Hydroxylierung der Methyl-Gruppe am Imidazolring [Abbildung 2-3]. Das hydroxylierte Midazolam wird nach der Kopplung an Glucuronsäure rasch über die Nieren ausgeschieden [LÜLLMANN et al. 1996]. Beide Metabolite scheinen selbst keine biologische Aktivität zu besitzen [ALLONEN et al. 1981]. LANZ et al. [1987] beschreiben Hydroxymethylmidazolam jedoch als aktiven Metaboliten, der aber auf Grund seiner im Vergleich zum Midazolam kürzeren Halbwertszeit klinisch nicht in Erscheinung tritt.

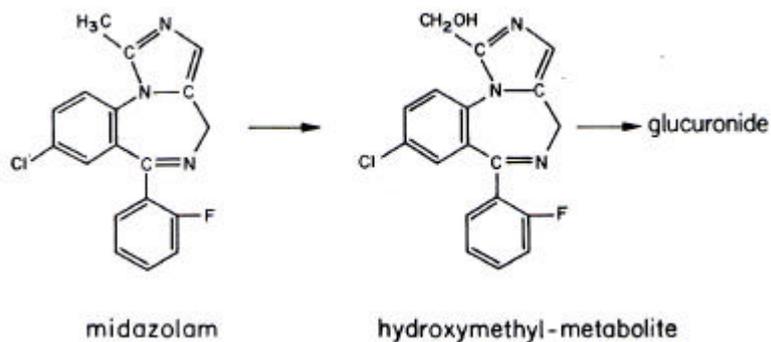


Abb. 2-3: Chemische Struktur von Midazolam und seines Hauptmetaboliten
[ALLONEN 1981]

3. MATERIAL UND METHODE

3.1 Patienten

Für die Teilnahme an der Studie, die zuvor von der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt worden war (Mitteilung der Ethikkommission vom 27.10.2000), galten folgende Einschlusskriterien:

- ASA-Klasse I [KEATS 1978, STEVENS 1983].
- keine nachgewiesenen Allergien
- keine Blutungsanamnese
- keine bestehende Schwangerschaft oder Stillperiode.

Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über Ablauf und Ziele der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Beteiligung [Anlage 1 und 2]. Bei den minderjährigen Patienten war die Einwilligung der Erziehungsberechtigten Voraussetzung zur Studienteilnahme. Die Patienten verpflichteten sich, am Operationstag in Begleitung zu erscheinen und die häusliche Nachsorge sicherzustellen. Die Studienteilnehmer wurden bei jedem Eingriff randomisiert einer der beiden Medikationsgruppen (Verumgruppe: Midazolam, Kontrollgruppe: Placebopräparat) zugeteilt. Deshalb werden im folgenden auch Patienten, die sich mehrfach einer chirurgischen Intervention unterzogen, einzeln und im Zusammenhang mit der jeweiligen Operation betrachtet.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit wurde Midazolam in Form einer Lacktablette (Dormicum[®] 7,5) zur Prämedikation verwendet. Der Wirkstoff ist Midazolamhydrogenmaleat.

Die Durchführung der Studie erfolgte im Doppelblinddesign, das heißt weder der Patient noch das Operationsteam und der behandelnde Arzt wussten, welches Präparat verwendet wurde.

Im Zeitraum von November 2000 bis Februar 2001 wurden bei 36 Patienten, die sich zur Studienteilnahme bereit erklärt hatten, insgesamt 41 ambulante Operationen in Lokalanästhesie durchgeführt.

Ausgewählt wurden chirurgische Eingriffe, die eine Osteotomie erforderten, z.B. operative Weisheitszahnentfernungen, Wurzelspitzen-resektionen und Zystenoperationen, um eine relativ gleichartige Abfolge der Arbeitsschritte [siehe Tabelle 3-1] zu gewährleisten. Die Anästhesie erfolgte jeweils mit Ultracain[®] DS forte (Articain 4%, Adrenalin 1:100000), die Initialdosis lag bei 4 ml. Bei Bedarf, in jedem Fall jedoch bei der Entfernung von zwei Weisheitszähnen, wurde intraoperativ nachinjiziert. Die Messwerte der Nachinjektion sowie die Zeit nach dem Einspritzen gingen ebenfalls in die Auswertung ein. Sie wurden entsprechend den Arbeitsschritten 3 (Lokalanästhesie) und 4 (Zeit nach der Lokalanästhesie) zugeordnet [Tabelle 3-1]. Danach wurde der operative Eingriff durchgeführt.

20 Patienten (48,2%), 6 männliche und 14 weibliche Probanden, erhielten Dormicum[®] zur Prämedikation. 21 Patienten (51,2%), 13 Männern und 8 Frauen, wurde ein Placebopräparat verabreicht.

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 15 und 54 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 27,1 Jahre.

Tabelle 3-1: Protokollierte Arbeitsschritte

Arbeits-schritt	Zeitpunkt bzw. durchgeführte chirurgische Maßnahme
T 1	vor Prämedikation
T 2	vor Lokalanästhesie
T 3	während Lokalanästhesie
T 4	nach Lokalanästhesie
T 5	Schnittführung und Präparation des Mukoperiostlappens
T 6	Fräsen (Osteotomie) einschließlich Entfernung der Krankheitsursache
T 7	Naht
T 8	Aufklärungsgespräch

3.2 Studienziele

Ziel der Studie war es, einen eventuell auftretenden, v.a. für die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen beschriebenen atemdepressorischen Effekt [FORSTER et al. 1980, HOVAGIM et al. 1989, LOWE and BROOK 1991, YANO et al.1998] aufzudecken und die Wirksamkeit der oralen Midazolamprämedikation hinsichtlich Anxiolyse und Sedierung einzuschätzen.

Um diese zwei wesentlichen Studienziele zu erreichen, wurde folgendes vorgenommen:

1. Zum Nachweis einer möglicherweise auftretenden Atemdepression wurde die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) kontinuierlich gemessen. Zusätzlich wurden die Kreislaufparameter Blutdruck und Herzfrequenz periodisch über die gesamte Untersuchungszeit bestimmt.
2. Um die Prämedikation mit Midazolam hinsichtlich ihrer anxiolytischen und sedierenden Wirkung zu beurteilen, sollten zu verschiedenen Zeitpunkten vom Arzt (A) sowie von einem der OP-Assistenten (B) Ängstlichkeit, Kooperation und Wachheitsgrad eingeschätzt werden. Dazu wurden nach KRÄMER, KIELBASSA und BARCLAY modifizierte Fragebögen (Anhang A / B) verwendet [BARCLAY et al. 1985, KRÄMER et al. 1991, KIELBASSA 1992]. Die Patienten selbst teilten ihre Gefühle und Empfindungen in einem eigenen Fragebogen (Anhang P1 - P4) mit. Zur Einschätzung der Angst wurden die Fragebögen (X1 und X2) des State-Trait-Angstinventars (STAI) nach SPIELBERGER verwendet (Anhang STAI-X1 und STAI-X2) [SPIELBERGER et al. 1981].

Die Auswertung der Fragebögen des State-Trait-Angstinventars erfolgte nach der von den Autoren vorgegebenen Methode, wobei ein Wert von 20 dem Fehlen von Angst und ein Wert von 80 dem Gefühl maximaler Angst entspricht. Für den Vergleich der Trait-Angst (Angst als Eigenschaft, Grundängstlichkeit) wurden die sog. T-Werte (aus einer vorgegebenen Normwerttabelle) verwendet, da sich diese als Normen für Intergruppenvergleiche eignen [SPIELBERGER et al. 1981].

Als Einflussfaktor auf die klinischen und psychologischen Parameter wurde neben der Zuordnung zu einer der Medikationsgruppen (Midazolam versus Placebo) das Patientengeschlecht untersucht.

3.3 Durchführung der Studie

Am Tag des präoperativen Aufklärungsgesprächs wurde das allgemeine Angstverhalten der Patienten mit dem STAI-X2 Fragebogen nach SPIELBERGER bestimmt.

Am Operationstag wurde zunächst der aktuelle Angstzustand mit dem STAI-X1/1 Fragebogen gemessen. Zusätzlich sollten die Probanden ihr subjektives Angstgefühl- und Müdigkeitsempfinden auf einem separaten Fragebogen einschätzen (P 1). Gleichzeitig wurden die ersten Messdaten erfasst und auf das OP-Protokoll übertragen. Danach erfolgte die Prämedikation durch einen nicht an der Operation beteiligten Arzt nach einem festgelegten Dosierungsschema [Tabelle 3-2].

Die durchschnittliche Dosis von Midazolam lag somit zwischen 0,1 und 0,15 mg pro Kilogramm Körpermasse.

Tabelle 3-2: Dosierung der oralen Prämedikation mit Midazolam

Körpergewicht in kg	Dosierung von Midazolam in mg	Entspricht Tabletten Dormicum® 7,5 mg
< 50	3,75	0,5
50 < 75	7,5	1,0
75 < 100	11,25	1,5
> 100	15,0	2,0

Danach durften die Patienten unter Aufsicht einer Begleitperson wieder im Wartezimmer Platz nehmen. Nach 60 Minuten begannen die OP-Vorbereitungen. Den Patienten wurden zunächst die Fragebögen STAI-X1/2 und P2 zur Beantwortung vorgelegt. Danach erfolgte die Lokalanästhesie:

bei Eingriffen im Unterkiefer eine Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae sowie eine terminale Anästhesie, im Oberkiefer eine Leitungsanästhesie am Foramen palatinum major bzw. Foramen incisivum sowie eine terminale Anästhesie. In der Zeit nach der Lokalanästhesie wurden alle Maßnahmen für ein steriles Arbeiten getroffen. Nach durchschnittlich 10,2 Minuten begann der chirurgische Eingriff. Der zeitliche Ablauf der einzelnen Arbeitsschritte [Tabelle 3-2] wurde von einem Assistenten protokolliert.

Im Anschluss an die Operation erfolgten nochmals die mündliche und schriftliche Aufklärung der Patienten über mögliche postoperative Komplikationen und deren Vermeidung sowie der wiederholte Hinweis auf die für mindestens 12 Stunden eingeschränkte Verkehrstauglichkeit [Rote Liste 1999]. Danach wurden die Probanden gebeten, die Fragebögen STAI-X 1/3 und P3 zu beantworten. Schließlich konnten die Patienten mit ihrer Begleitperson die Klinik verlassen.

Am darauf folgenden Tag erschienen die Patienten zu Nachkontrolle und schätzten retrospektiv das Operationsgeschehen ein [Fragebogen P4]. Um eine für das Midazolam beschriebene anterograde Amnesie [BARCLAY et al. 1985, CLARK et al. 1987, CLARK und RODRIGO 1986, GHONHEIM und MEWALDT 1990, NADIN und COULTHARD 1997] aufzudecken, sollten die Patienten erneut die intraoperative Schmerzempfindung während des operativen Eingriffs mittels einer visuellen Analogskala einschätzen und die Erinnerung an die Lokalanästhesie sowie ihre Empfindungen und Gefühle während der Operation beschreiben (P4).

Operateur und Assistenz hatten jeweils vor der Prämedikation (A1 und B1), zu Operationsbeginn (A2 und B2) und am Ende des Eingriffs (A3 und B3) ihre Einschätzung hinsichtlich Gemütszustand, Wachheitsgrad, Behandlungsverlauf und Kooperation des Patienten gegeben.

Der Operateur war in allen Fällen dieselbe Person. Als Assistenz standen abwechselnd Studenten des 5. Studienjahres zur Verfügung.

3.4 Messparameter und ihre Bestimmung

Die arterielle Sauerstoffsättigung sowie die Kreislaufparameter Blutdruck und Pulsfrequenz wurden mit dem Vitaldatenüberwachungsgerät DINAMAP[®] PRO 300 der Firma CRITIKON bestimmt. Die oszillometrische Messung der Blutdruckwerte erfolgte nichtinvasiv über eine Blutdruckmanschette am linken Arm der Patienten, jeweils im Abstand von einer Minute mit einer Genauigkeit von +/- 3,5% vom Messwert (Herstellerangaben der Firma CRITIKON). Die Sauerstoffsättigung wurde mit dem integrierten Pulsoximeter vom Typ NELLCOR[™] über einen Fingerclipsensor am Zeigefinger der rechten Hand fortlaufend bestimmt und ein Wert pro Minute aufgezeichnet. Veränderungen der Messwerte in einen wählbaren kritischen Bereich sowie unkorrekte Positionen der Blutdruckmanschette bzw. des Fingerclipsensors wurden durch akustische und optische Signale angezeigt. Die Datenausgabe erfolgte über den im Messgerät integrierten Drucker.

3.4.1 Die arterielle Sauerstoffsättigung SaO₂

Um die unerwünschte Wirkung einer Atemdepression zu erfassen [KRETZ 1990, TOLKSDORF 1988], ist es notwendig, die Oxigenierung, die durch den arteriellen Sauerstoffstatus beschrieben wird, fortlaufend zu bestimmen [ZANDER und MERTZLUFFT 1988].

Zur Beschreibung des Blutsauerstoffstatus‘ werden folgende Begriffe unterschieden [LIPP et al. 1988]:

- Hypoxie: Abfall des Sauerstoffpartialdrucks (PaO₂, mm Hg)
- Hypoxämie: Abfall des Sauerstoffgehaltes (CaO₂, ml/dl)
- Hypoxigenation: Abfall der Sauerstoffsättigung (SaO₂, %).

Das klinische Zeichen einer Sauerstoffmangelsituation –also eine Zyanose– kann erst sehr spät, nämlich bei einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung unter 80%, erkannt werden. Als nichtinvasive und klinisch praktikable Methode zur Abschätzung des globalen Sauerstoffstatus bietet sich die kontinuierliche Messung der peripheren Sauerstoffsättigung an [SINGER 1987, STRIEBEL et al. 1988, WAHLMANN und KLEEMANN 1990, FIEDLER et al. 1991, ZÖLLER und ZÖLLER 1992, RIERMEIER 1996]. Die Pulsoximetrie stellt hier ein einfaches und zuverlässiges Verfahren zur

frühzeitigen Erkennung von Sauerstoffmangelzuständen dar und ermöglicht so ein rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen [STRIEBEL et al. 1988, STRIEBEL und KRETZ 1989, WALZ 1991].

Das Prinzip der Pulsoximetrie

Die nichtinvasive Methode der Pulsoximetrie zur Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung wurde erstmalig 1975 von NAKAYIMA und Mitarbeitern beschrieben [WALZ et al. 1991]. Die Zuverlässigkeit dieser Technik konnte in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen werden [SEVERINGHAUS und NAIFEH 1987, STRIEBEL et al. 1988, STRIEBEL und KRETZ 1989].

Das Funktionsprinzip beruht auf dem unterschiedlichen Lichtabsorptionsverhalten und der dadurch bedingten unterschiedlichen Färbung von oxigeniertem Hämoglobin (HbO_2) und reduziertem Hämoglobin (Hb). Die Extinktion (Lichtabsorption) des oxigenierten Hämoglobins (HbO_2) ist im roten Wellenlängenbereich deutlich geringer als die von reduziertem Hämoglobin (Hb) [Abbildung 3-1].

Ein Pulsoximeter misst bei zwei verschiedenen Wellenlängen:

1. im sichtbaren roten Bereich (660 nm) und
2. im nicht sichtbaren Infrarotbereich (940 nm).

Das durchblutete Gewebe an Fingerbeere, Ohrläppchen oder Zehe wird nun in den Lichtweg zwischen zwei Lumineszenzdioden der verschiedenen Wellenlängen und einer Fozelle (Lichtdetektor) eingelegt

[Abbildung 3-2]. Die Extinktion des Lichtes beider Wellenlängen wird in schneller Folge bestimmt und der pulsunabhängige Anteil (durch Haut, Pigmentation, Gewebe, Knochen und nicht pulsierendes venöses Blut absorbiertes Licht) rechnerisch eliminiert. Nur die pulsabhängige, durch das einströmende arterielle Blut bedingte Extinktion ist für die Messung der Sauerstoffsättigung entscheidend, daher auch der Name: Pulsoximetrie.

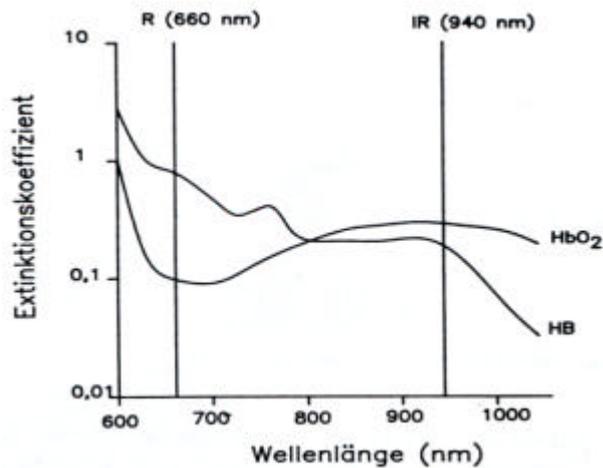


Abb. 3-1: Extinktionsverhalten von reduziertem Hämoglobin (Hb) und oxigeniertem Hämoglobin (HbO₂) [nach STRIEBEL 1989]

Nach dem Lambert-Beer-Gesetz kann in korpuskulären Flüssigkeiten (Blut) von der Lichtabsorption auf die Konzentration eines Stoffes geschlossen werden. Unter der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins versteht man den prozentualen Anteil des oxigenierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin.

Das Gesamthämoglobin (Hb_{gesamt}) setzt sich zusammen aus:

- oxigeniertem Hämoglobin (HbO₂)
- reduziertem Hämoglobin (Hb)
- Kohlenmonoxidhämoglobin (COHb) und
- Methämoglobin (MetHb).

Das Pulsoximeter berechnet die sogenannte funktionelle Sättigung (SaO_{2 (func.)}) des arteriellen Blutes anhand der unterschiedlichen Extinktionskurven von oxigeniertem (HbO₂) und reduziertem Blut (Hb) :

$$\text{SaO}_{2 \text{ (func.)}} = \frac{\text{HbO}_2}{\text{Hb} + \text{HbO}_2} \times 100$$

Die Anteile der Dyshämoglobine, die normalerweise sehr niedrig sind, bleiben bei der pulsoximetrischen Messung unberücksichtigt. Deshalb liegen im Normalfall die gemessenen Werte der funktionellen Sättigung nur unwesentlich höher als die der korrekten fraktionellen Sättigung (SaO_{2 (frakt.)}) des Blutes :

$$\text{SaO}_{2 \text{ (frakt.)}} = \frac{\text{HbO}_2}{\text{Hb}_{\text{gesamt}}} \times 100$$

[STRIEBEL et al. 1988, SMITH et al. 1989, STRIEBEL und KRETZ 1989, GANDY 1995, WAHLMANN und KLEEMANN 1992].

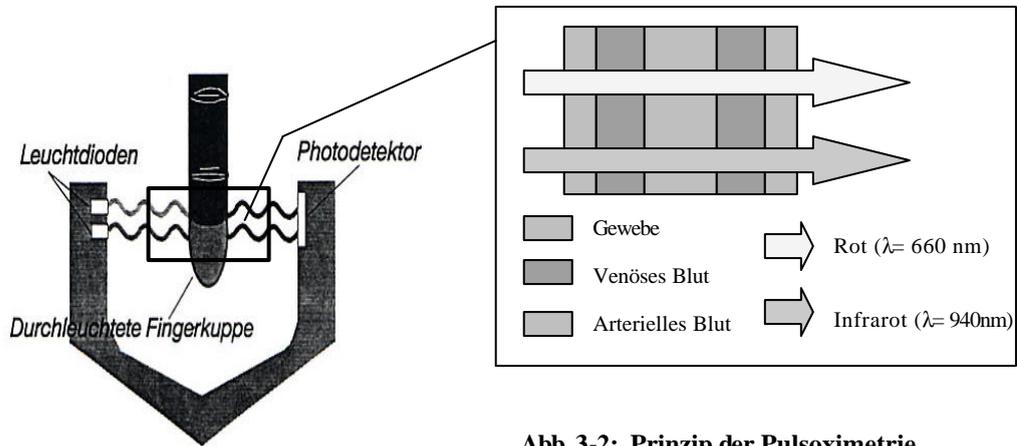


Abb. 3-2: Prinzip der Pulsoximetrie
[modif. nach POLANSKY et al.1995]

3.4.2 Blutdruckmessung

Die Blutdruckwerte wurden nach dem Verfahren der oszillometrischen Messung bestimmt und in Millimeter Quecksilbersäule (mm Hg) gemessen.

Prinzip der oszillometrischen Blutdruckmessung

Bei der oszillometrischen Blutdruckmessung werden vom Gerät die beim Ablassen des Manschettendrucks auftretenden, unterschiedlich starken Druckschwankungen auf die Manschette ausgewertet. Zusätzlich wird der mittlere arterielle Druck, das ist der durch Mittelung (Planimetrie) der arteriellen Pulscurve gewonnene oder elektronisch durch Dämpfung des pulsatischen Drucksignals ermittelte Blutdruck, berechnet und auf dem Monitor angezeigt [Abbildung 3-3] [Roche Lexikon 1999].

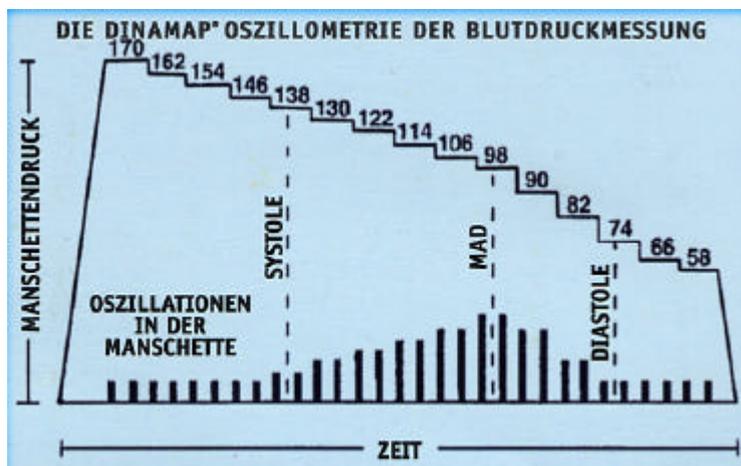


Abb. 3-3: Prinzip der oszillometrischen Blutdruckmessung (aus dem Mitteilungsblatt der Firma CRITIKON)

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der in der Untersuchung gewonnenen Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 10.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Haerting).

Die Analyse der klinischen Messdaten Blutdruck, Herzfrequenz und periphere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) erfolgte im multivariaten Modell mit Messwiederholung. Die in den verschiedenen Arbeitsphasen gemessenen Werte wurden gemittelt. Pro Patient gingen demnach 8 Mittelwerte des jeweiligen Messparameters in die Auswertung ein.

Um die Änderungen der klinischen Parameter zwischen den einzelnen Arbeitsphasen zu bestimmen, wurden die Daten im t-Test für gepaarte Stichproben verglichen und nach einer Bonferroni-Korrektur auf Signifikanz geprüft.

Die Punktwerte der Fragebögen des State-Trait-Angstinventars wurden gemittelt und mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) getestet.

Die Ergebnisse der Selbsteinschätzungsfragebögen (P 1-4) sowie die Aussagen von Behandler (B 1-3) und Assistenten (A 1-3) wurden in Kreuztabellen verglichen und mit dem Chi-Quadrat- (χ^2) Test überprüft.

Die Änderungen in den State-Angstwerten (STAI-X1/1-3) über die Zeit wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben untersucht.

4. ERGEBNISSE

4.1 Probandenkollektiv

Die nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Medikationsgruppen zugeteilten Probanden - in der Midazolamgruppe wurden 20 Patienten, in der Placebogruppe 21 Patienten untersucht - zeigten signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (χ^2 -Test: $p = 0,041$). Diese waren durch die randomisierte Zuordnung bedingt und stellten sich innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen wie folgt dar:

Midazolamgruppe (M-Gruppe): 6 Männer / 14 Frauen,

Placebo-Gruppe (P-Gruppe): 13 Männer / 8 Frauen.

Hinsichtlich der Altersgruppenverteilung zeigten sich zwischen den Untersuchungsgruppen keine gravierenden Abweichungen. Das Durchschnittsalter der Patienten lag in der M-Gruppe bei 27,9 Jahren, in der P-Gruppe bei 26,5 Jahren.

Die Dauer der in der Untersuchung definierten Arbeitsschritte (T1-8) ist in der Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Dauer der einzelnen Arbeitsphasen in Minuten

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Mittelwert	4,8	3,7	3,4	10,2	4,1	24,0	7,9	4,7
SD	0,87	1,58	1,50	2,26	1,77	17,42	3,63	1,67
Minimum	3	1	2	7	2	3	4	2
Maximum	8	8	8	19	10	64	23	9

4.2 Klinische Messwerte

4.2.1 Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂)

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung belegen eine signifikante Beeinflussung der arteriellen Sauerstoffsättigung durch die verschiedenen Arbeitsphasen (Pillay-Spur: $p < 0,001$) [Abbildung 4-1]. Der Kurvenverlauf zeigt in der Gesamtpatientengruppe einen deutlichen Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung während der invasiven Operationsphasen (T5-T7). Im

Vergleich zum Ausgangswert lagen jedoch nur die Messdaten zum Zeitpunkt der Naht (T7: $p = 0,001$) und dem postoperativen Aufklärungsgespräch (T8: $p = 0,031$) signifikant niedriger.

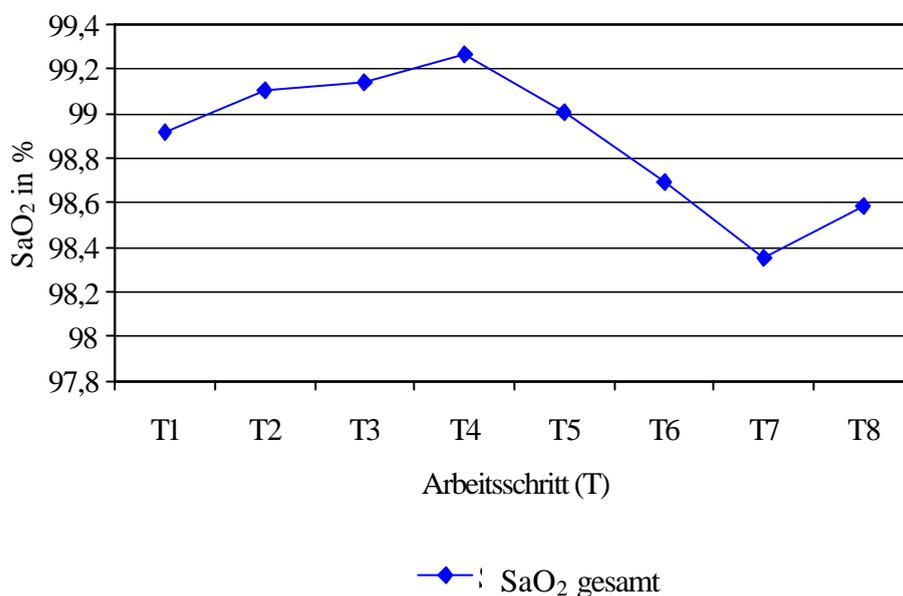


Abb. 4-1: Verlauf der Sauerstoffsättigungskurve (SaO₂) in der Gesamtpatientengruppe über die Zeit

Die Prämedikation konnte nicht als signifikante Einflussgröße ermittelt werden ($p = 0,170$). Die Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung betragen in der Verumgruppe im Mittel 98,6% und in der Placebogruppe 98,9%.

Auch im Vergleich der einzelnen Arbeitsphasen zeigten sich zwischen den beiden Medikationsgruppen keine signifikanten Unterschiede (Pillay-Spur: $p = 0,190$), obwohl die Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung in der Placebogruppe über den gesamten Messzeitraum höher lagen als in der Midazolamgruppe [Abbildung 4-2].

Signifikante Abweichungen vom Ausgangswert (T1) der Sauerstoffsättigung zeigten sich in der Midazolamgruppe zum Zeitpunkt T7 ($p = 0,034$) und in der Placebogruppe zu den Zeitpunkten T2 ($p = 0,020$) und T4 ($p = 0,007$). In der Grafik 4-2 ist ersichtlich, dass es ab der Schnittführung (T5) in beiden Medikationsgruppen zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung kam, der sich bis zum Zeitpunkt des Nähens (T7) kontinuierlich verstärkte.

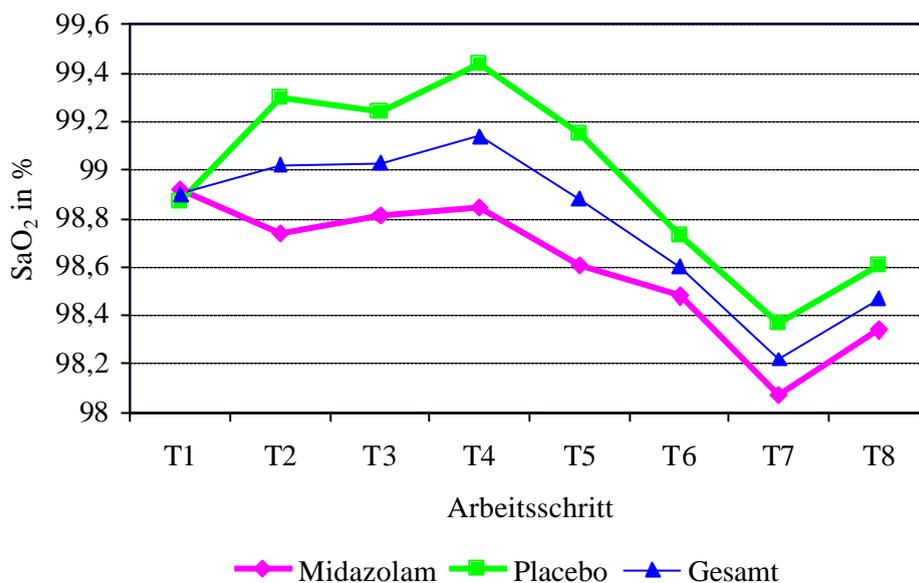


Abb. 4-2: Arterielle Sauerstoffsättigung in % im Medikationsgruppenvergleich

Das Geschlecht beeinflusste die Werte der arteriellen Sauerstoffsättigung signifikant ($p < 0,001$).

Der Vergleich zeigte, dass die Gesamtmittelwerte der arteriellen Sauerstoffsättigung bei den weiblichen Patienten ($\bar{x} = 99,5\%$) signifikant höher lagen als bei den männlichen Probanden ($\bar{x} = 98,1\%$) (ANOVA: $p = 0,001$). Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch innerhalb der einzelnen Medikationsgruppen [Tabelle 4-2].

Tabelle 4-2: Gesamtmittelwerte der arteriellen Sauerstoffsättigung in % im Geschlechtervergleich

	Midazolam		Placebo	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mittelwert	97,8	99,3	98,5	99,3
SD	1,396	0,768	0,782	0,725
p-Wert	<i>0,006</i>		<i>0,035</i>	

Während den einzelnen Arbeitsphasen (Zeitverlauf) konnten im Geschlechtervergleich jedoch keine signifikanten Differenzen ermittelt werden (Pillay-Spur: $p = 0,171$). Auch in Abhängigkeit von Geschlecht und Medikation zeigten sich im multifaktoriellen Modell über die Zeit keine signifikanten Ergebnisse (Pillay-Spur: $p = 0,420$), obwohl deutlich wurde, dass die arterielle Sauerstoffsättigung der Frauen in beiden

Untersuchungsgruppen höher lag als bei den männlichen Studienteilnehmern [Abbildung 4-3].

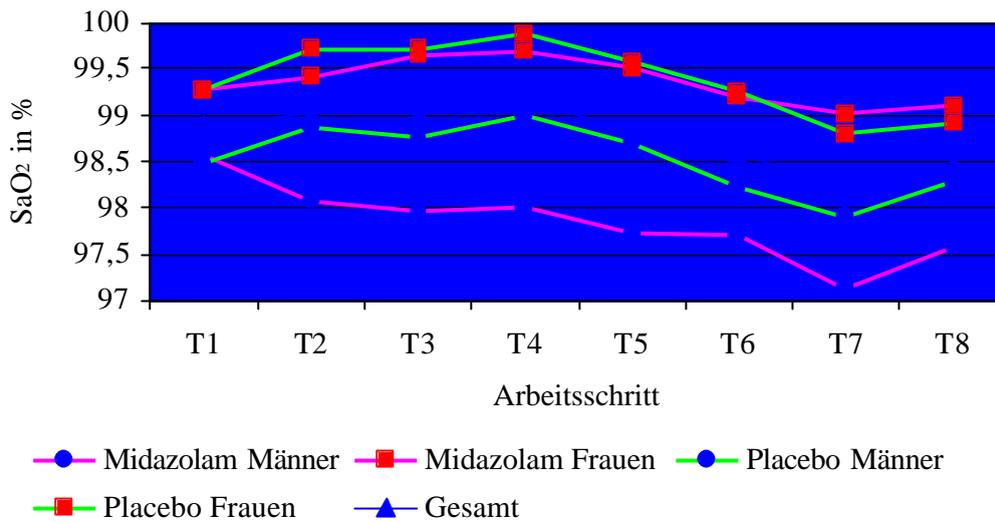


Abb. 4-3: Arterielle Sauerstoffsättigung im Geschlechtsvergleich

Im Vergleich zum Ausgangswert fanden sich bei den Frauen in beiden Medikationsgruppen zu keinem anderen Messzeitpunkt statistisch gesicherte Unterschiede in den Sauerstoffsättigungswerten. Bei den männlichen Probanden der Midazolamgruppe differierten die SaO₂-Messwerte zu den Zeitpunkten T6 ($p = 0,042$) und T7 ($p = 0,029$), in der Placebogruppe zu den Zeitpunkten T4 ($p = 0,035$) und T7 ($p = 0,039$) deutlich im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Schwankung der Sauerstoffsättigung (SaO₂-Differenz) wurde weder durch die verschiedenen Arbeitsschritte noch durch Medikation oder Geschlecht signifikant beeinflusst.

Die Differenzen der Gesamtmesswerte bezüglich des höchsten und niedrigsten gemessenen Wertes lagen in der M-Gruppe im Mittel bei 0,859% und in der P-Gruppe bei 0,968% (ANOVA: $p = 0,265$).

4.2.2 Kreislaufparameter

a) Systolischer Blutdruck

Im multifaktoriellen Test ließ sich ein Einfluss der verschiedenen Arbeitsschritte auf die Werte des systolischen Blutdrucks statistisch nachweisen (Pillay-Spur: $p = 0,002$) [Abbildung 4-4]. Ab dem Zeitpunkt nach der Lokalanästhesie (T4) lagen alle gemessenen Werte signifikant unter dem Ausgangswert (T1) ($p < 0,05$).

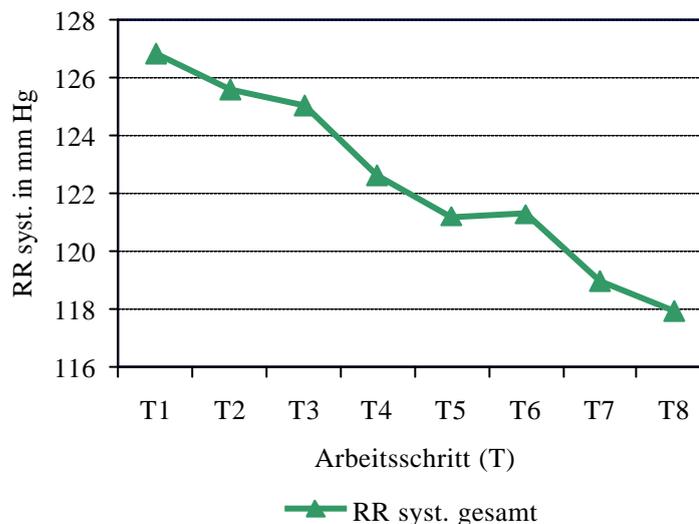


Abb. 4-4: Systolischer Blutdruck im Zeitverlauf

Die Medikation hatte keinen signifikanten Einfluss auf die systolischen Blutdruckwerte ($p = 0,783$). Dennoch lagen die Messdaten über nahezu den gesamten Behandlungszeitraum in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe [Abb. 4-5].

Bezüglich des Ausgangswertes (T1) unterschieden sich in der Placebogruppe die Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der Naht (T7: $p = 0,021$) und des Aufklärungsgespräches (T8: $p = 0,005$) signifikant. In der Midazolamgruppe lagen ab dem Zeitpunkt nach der Lokalanästhesie (T4) alle systolischen Blutdruckwerte signifikant niedriger als vor der Prämedikation (T1) [Tabelle 4-3].

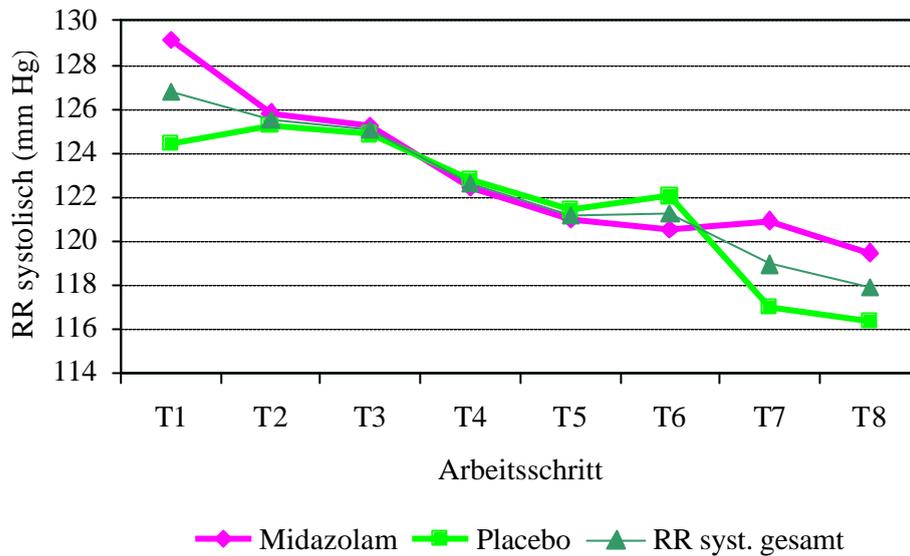


Abb. 4-5: Systolischer Blutdruck in mm Hg im Medikationsgruppenvergleich

Tabelle 4-3: p-Werte für den systolischen Blutdruck im Vergleich der Arbeitsschritte T4 bis T8 gegen den Ausgangswert (T1) in der Midazolamgruppe

Arbeitsschritt	p-Wert
T4 → T1	0,017
T5 → T1	0,008
T6 → T1	0,002
T7 → T1	0,013
T8 → T1	0,007

Für die Werte des systolischen Blutdrucks konnte im multivariaten Modell das Geschlecht als signifikante Einflussgröße ermittelt werden ($p=0,014$), wobei die weiblichen Probanden sowohl vor als auch nach der Prämedikation deutlich niedrigere Messwerte aufwiesen als die männlichen [Abbildung 4-6].

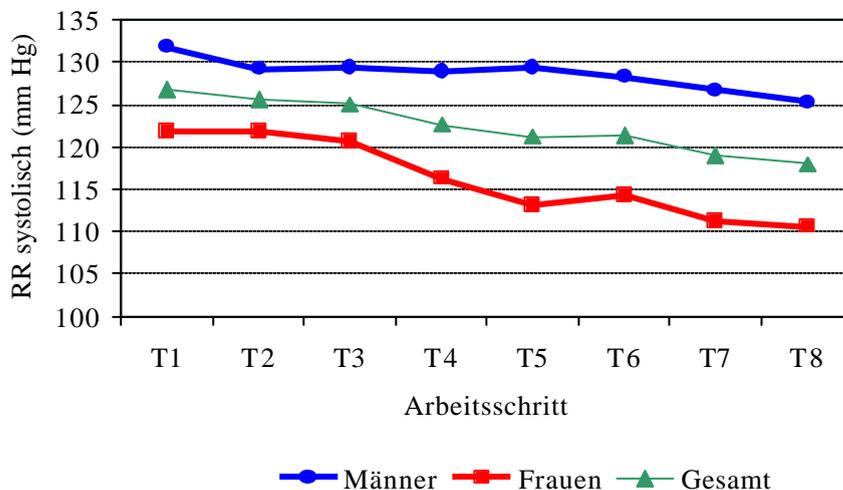


Abb. 4-6: Systolischer Blutdruck im Geschlechtsvergleich

Beim Geschlechtsvergleich innerhalb der Medikationsgruppen wurde deutlich, dass in beiden Untersuchungsgruppen die Werte des systolischen Blutdrucks bei den Frauen niedriger lagen als bei den Männern. Diese Differenzen über die Zeit konnten im multifaktoriellen Modell im Geschlechts- und Medikationsgruppenvergleich jedoch nicht statistisch gesichert werden (Pillay Spur: $p = 0,676$) [Abbildung 4-7].

Im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich in der Midazolamgruppe bei den Männern keine signifikanten Abweichungen, während die Blutdruckwerte bei den Frauen ab dem Zeitpunkt nach der Lokalanästhesie (T4) signifikant unter dem Ausgangswert (T1) lagen [Tabelle 4-4].

In der Placebogruppe fanden sich bei den männlichen Probanden keine signifikanten Abweichungen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei den Frauen dieser Gruppe lag der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt des Aufklärungsgesprächs (T8) deutlich unter dem Anfangswert (T1) ($p = 0,018$) [Abbildung 4-7].

Tabelle 4-4: p-Werte für den systolischen Blutdruck im Vergleich der Arbeitsschritte T4 bis T8 gegen den Ausgangswert (T1) bei den Frauen in der Midazolamgruppe

Arbeitsschritt	p-Wert
T4 → T1	0,023
T5 → T1	0,002
T6 → T1	0,001
T7 → T1	<0,001
T8 → T1	0,001

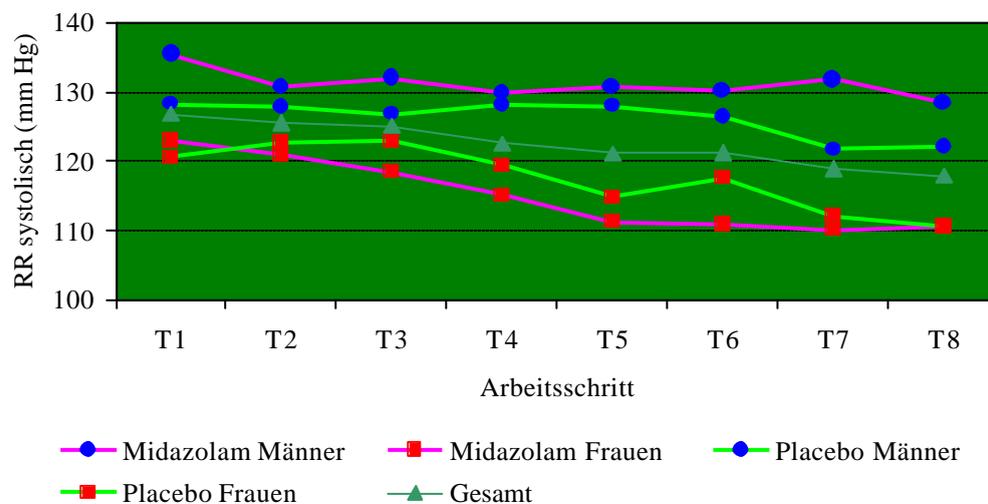


Abb. 4-7: Systolischer Blutdruck in mm Hg im Gruppen- und Geschlechtsvergleich

b) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde laut Auswertung im multifaktoriellen Modell lediglich durch die Arbeitsphasen signifikant beeinflusst (Pillay-Spur: $p = 0,0006$) [Abbildung 4-8].

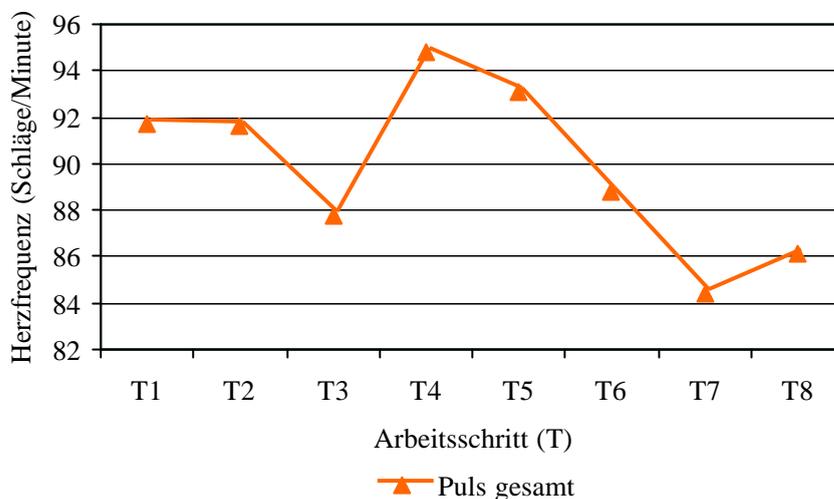


Abb. 4-8: Herzfrequenz im Zeitverlauf

Die Herzfrequenzwerte unterschieden sich in der Gesamtpatientengruppe zu den Zeitpunkten T3, T4, T7 und T8 signifikant vom Ausgangswert [Tabelle 4-5].

Tabelle 4-5 : p-Werte für die Herzfrequenz im Vergleich der Arbeitsschritte T4 bis T8 gegen den Ausgangswert (T1)

Arbeitsschritt	p-Wert
T3 → T1	0,006
T4 → T1	0,027
T7 → T1	< 0,001
T8 → T1	< 0,001

Für Medikation ($p = 0,556$) und Geschlecht ($p = 0,677$) konnte statistisch kein Einfluss auf die Herzfrequenz nachgewiesen werden. Wie aus der Abbildung 4-9 hervorgeht, zeigten jedoch die Patienten der Midazolamgruppe über den gesamten Behandlungszeitraum niedrigere Pulswerte als die Probanden der Placebogruppe.

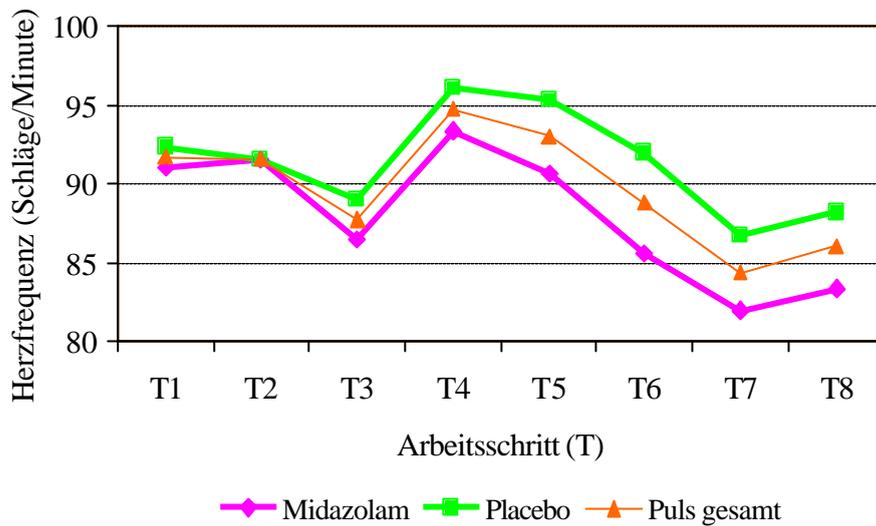


Abb. 4-9: Herzfrequenz in Schläge pro Minute im Gruppenvergleich

Bezüglich des Ausgangswertes zeigten sich in der Midazolamgruppe signifikante Differenzen in der Herzfrequenz zum Zeitpunkt T6 ($p = 0,015$), T7 ($p < 0,001$) und T8 ($p = 0,001$). In der Placebogruppe unterschieden sich die Pulswerte zum Zeitpunkt T3 ($p = 0,025$), T7 ($p = 0,008$) und T8 ($p = 0,006$) signifikant vom Ausgangswert vor der Prämedikation.

Wie die Abbildung 4-9 zeigt, kam es nach der Lokalanästhesie (T3) in beiden Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz. Diese Änderung der Herzfrequenz stellte sich im t-Test für gepaarte Stichproben als hochsignifikant dar ($p < 0,005$). Auch der Abfall der Pulswerte zwischen T2 und T3 in der Midazolamgruppe war signifikant ($p < 0,05$).

Während der operativen Behandlungsphasen war eine Abnahme der Pulswerte zu verzeichnen. Beim postoperativen Aufklärungsgespräch stieg die Herzfrequenz in beiden Untersuchungsgruppen wieder leicht an. Sowohl in der Midazolam- als auch in der Kontrollgruppe war, wie bereits oben erwähnt, ein signifikanter Abfall der Pulswerte vom Beginn (T1) bis zum Ende der Messungen (T8) zu verzeichnen.

4.3. Ergebnisse der Fragebogenauswertung

4.3.1 Ergebnisse der STAI-Fragebögen

STAI-X 2

In der Auswertung der STAI-X2-Fragebögen, welche die Grundängstlichkeit (Eigenschaftsangst, Trait-Angst) beurteilen, zeigten sich im Geschlechtsvergleich statistisch nachweisbare Unterschiede (ANOVA: $p = 0,037$). Die Frauen schätzen sich mit durchschnittlich 37,86 Punkten deutlich ängstlicher ein als die männlichen Studienteilnehmer ($\bar{x} = 32,95$ Punkte) [Abbildung 4-10].

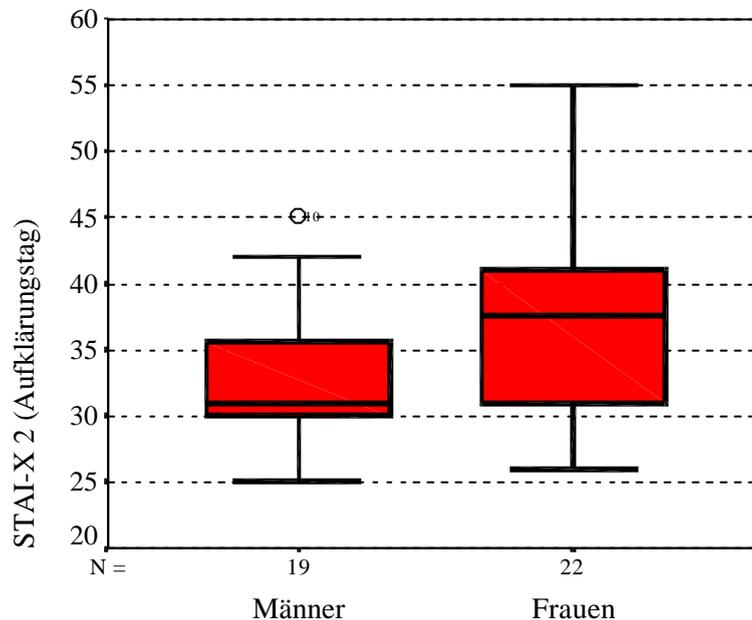


Abb. 4-10: Trait-Angstwerte (STAI-X2) im Geschlechtsvergleich

Die durchgeführte Randomisierung bedingte keine wesentlichen Unterschiede in der Bewertung der Grundängstlichkeit (ANOVA: $p = 0,768$). Bei den Patienten, die später der Midazolamgruppe zugeteilt wurden, ergab sich allerdings eine deutlich höhere Schwankungsbreite der Werte [Abbildung 4-11].

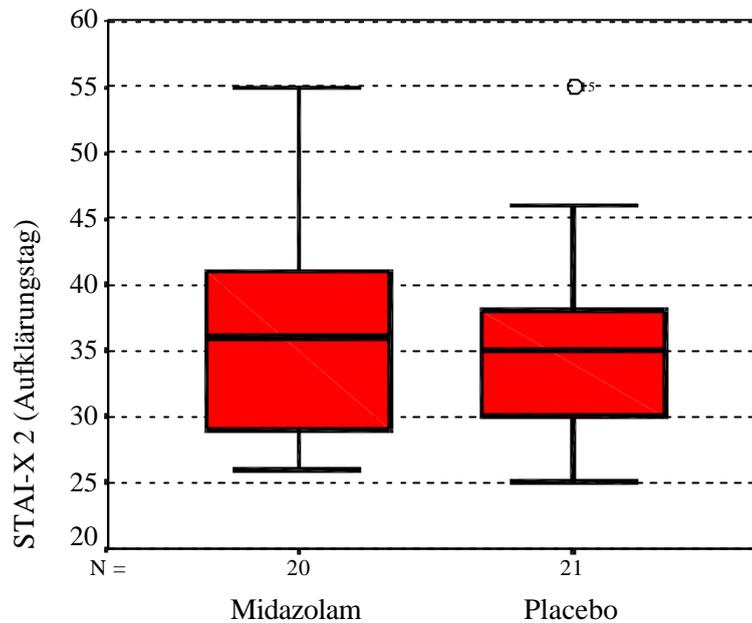


Abb. 4-11: Trait-Angstwerte (STAI-X2) im Gruppenvergleich

STAI-X 1/1

Die Beurteilung der Zustandsangst (Mittelwerte der STAI-X1/1 Fragebögen) zeigte vor der Prämedikation im Geschlechtervergleich keinen Unterschied mehr. Der Mittelwert der Frauengruppe lag mit 46,32 Punkten jetzt sogar niedriger als bei den männlichen Studienteilnehmern ($x = 49,14$ Punkte). Die Schwankungsbreite der Aussagewerte war bei den männlichen Teilnehmern größer als bei den weiblichen [Abbildung 4-12].

Die später randomisiert eingeteilten Untersuchungsgruppen unterschieden sich in den vor der Prämedikation angegebenen Werten der Zustandsangst ebenfalls nicht wesentlich (ANOVA: $p > 0,189$), so dass von gleichen Anfangsbedingungen ausgegangen werden konnte [Abbildung 4-13].

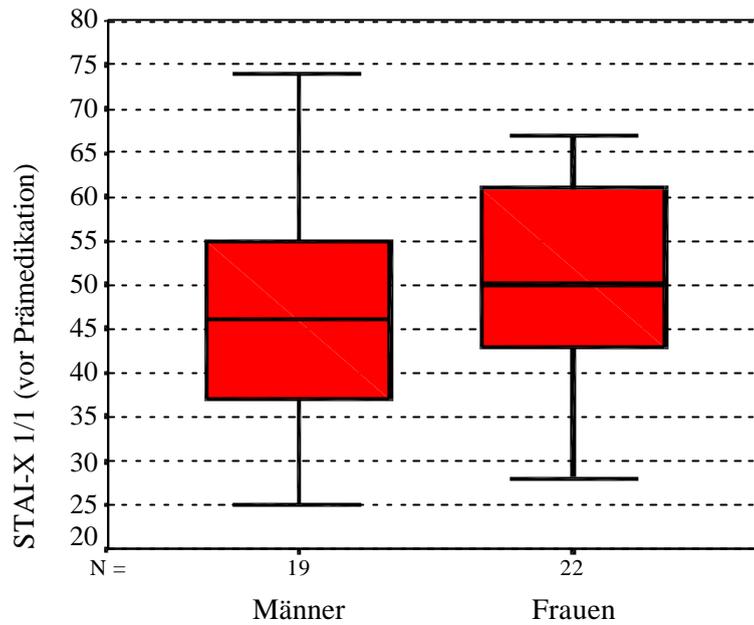


Abb. 4-12: State-Angstwerte vor der Prämedikation im Geschlechtsvergleich

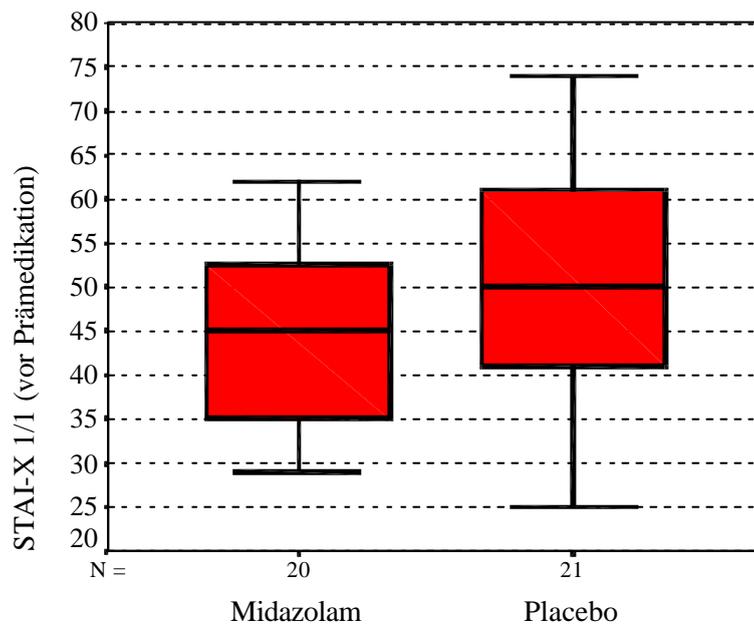


Abb. 4-13: State-Angstwerte vor der Prämedikation im Medikationsgruppenvergleich

STAI-X 1/2

Eine Stunde nach der Prämedikation zeigten sich in den beiden Untersuchungsgruppen wiederum nahezu gleiche Punktwerte und Standardabweichungen (ANOVA: $p = 0,857$) in der Beurteilung der Zustandsangst [Abbildung 4-14].

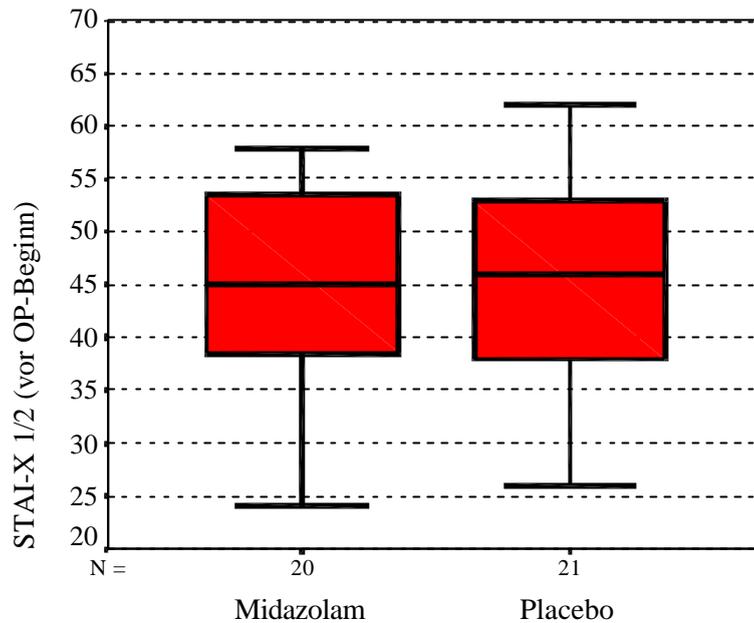


Abb. 4-14: State-Angstwerte vor Operationsbeginn im Medikationsgruppenvergleich

Der Geschlechtsvergleich zeigte, dass sich in der Gesamtpatientengruppe jetzt die weiblichen Studienteilnehmer ($x = 46,41$ Pkte. / Median = 40 Pkte.) im Vergleich zu den männlichen ($x = 43,16$ Pkte. / Median = 48 Pkte.) ängstlicher einstufen [Abbildung 4-15]. Die Unterschiede im Geschlechtsvergleich waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,318$).

Innerhalb der Placebogruppe fanden sich im Geschlechtsvergleich zwar auffällige Unterschiede in den STAI-X 1/2-Mittelwerten (Männer: $x = 41,77$ Punkte, Frauen: $x = 50,75$ Punkte), es konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0,070$).

In der Midazolamgruppe lag der durchschnittliche Punktwert bei den weiblichen Patienten bei 43,93 und bei den männlichen Studienteilnehmern bei 46,17. Dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,646$) [Abbildung 4-16].

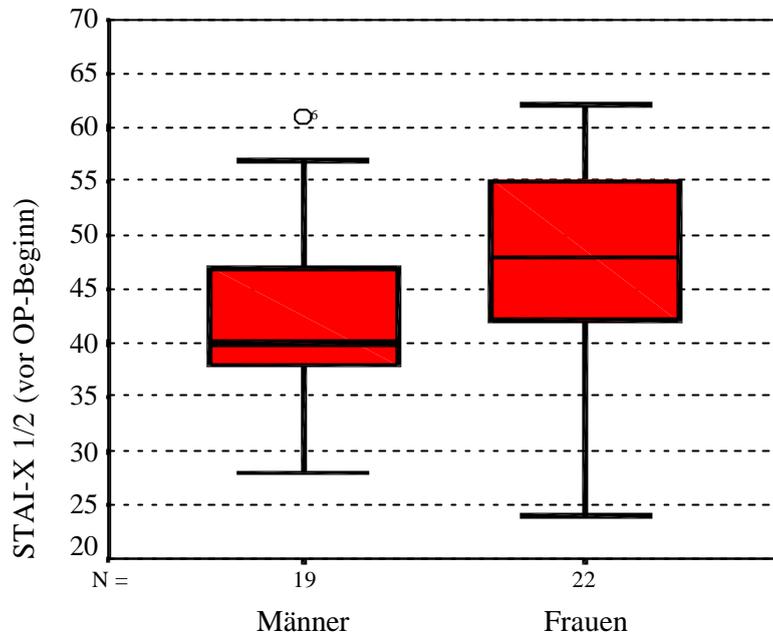


Abb. 4-15: State-Angstwerte vor Operationsbeginn im Geschlechtsvergleich

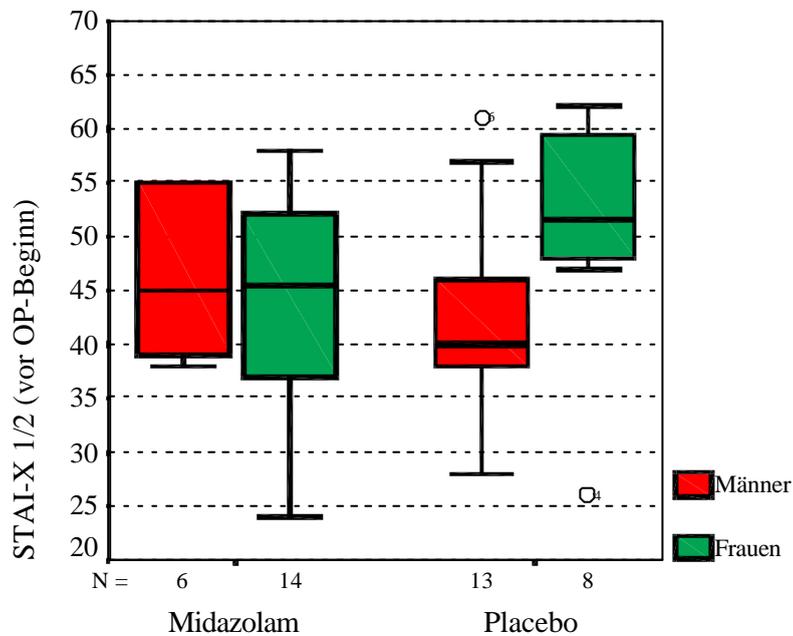


Abb. 4-16: State-Angstwerte vor Operationsbeginn im Gruppen- und Geschlechtsvergleich

STAI-X 1/3

Im postoperativen Fragebogen zur Zustandsangst beurteilten sich die Patienten der Placebogruppe im Vergleich zur Midazolamgruppe als weniger ängstlich [Abbildung 4-17]. Die Unterschiede in den Werten waren jedoch nicht signifikant ($p = 0,210$).

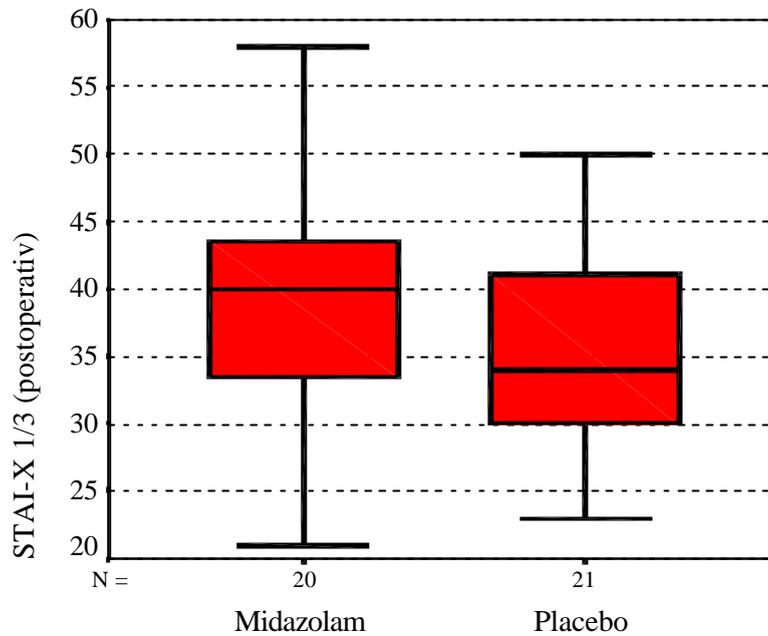


Abb. 4-17: State-Angstwerte postoperativ im Medikationsgruppenvergleich

Die Zustandsangst blieb von Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2 in der Midazolamgruppe etwa auf gleichem Niveau, während sie in der Placebogruppe signifikant abnahm. Der Rückgang der Zustandsangst von Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 war für beide Untersuchungsgruppen statistisch signifikant [Tabelle 4-6 /Abbildung 4-18].

Tabelle 4-6 : Änderungen der State-Angstwerte zwischen den Befragungszeitpunkten

Fragebögen	Midazolam p-Wert	Placebo p-Wert
STAI-X1 / 1 → 2	n.s.	0,009
STAI-X1 / 2 → 3	0,007	0,002
STAI-X1 / 1 → 3	0,021	0,0001

n.s. = nicht signifikant

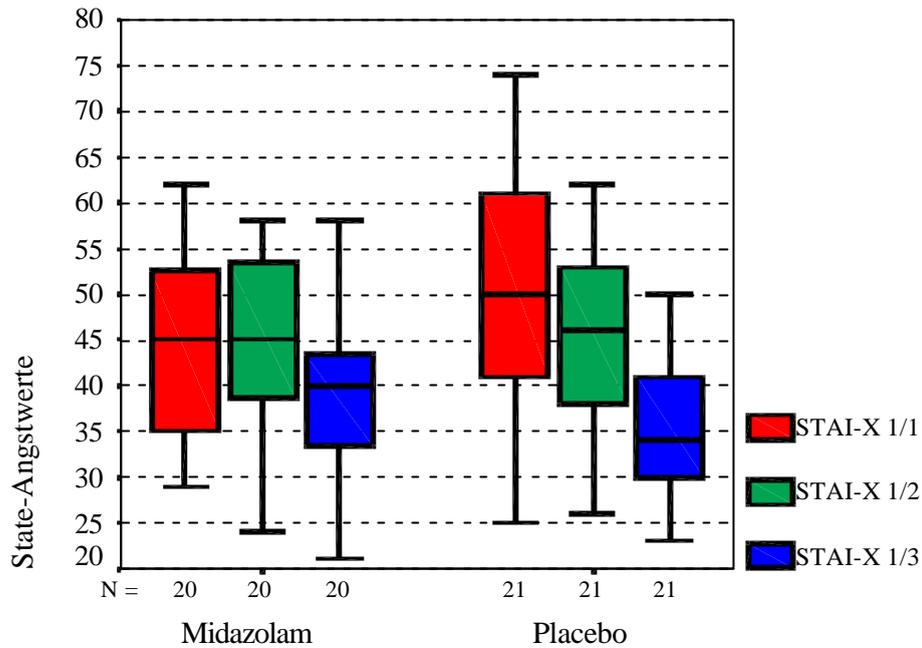


Abb. 4-18: State-Angstwerte der verschiedenen Messzeitpunkte im Medikationsgruppenvergleich

Im Geschlechtsvergleich differierten die Aussagen postoperativ nur geringfügig ($p = 0,902$) [Abbildung 4-19].

Innerhalb der Medikationsgruppen ließen sich nach der Operation zwischen den Geschlechtern ebenfalls keine statistisch gesicherten Unterschiede nachweisen ($p > 0,5$).

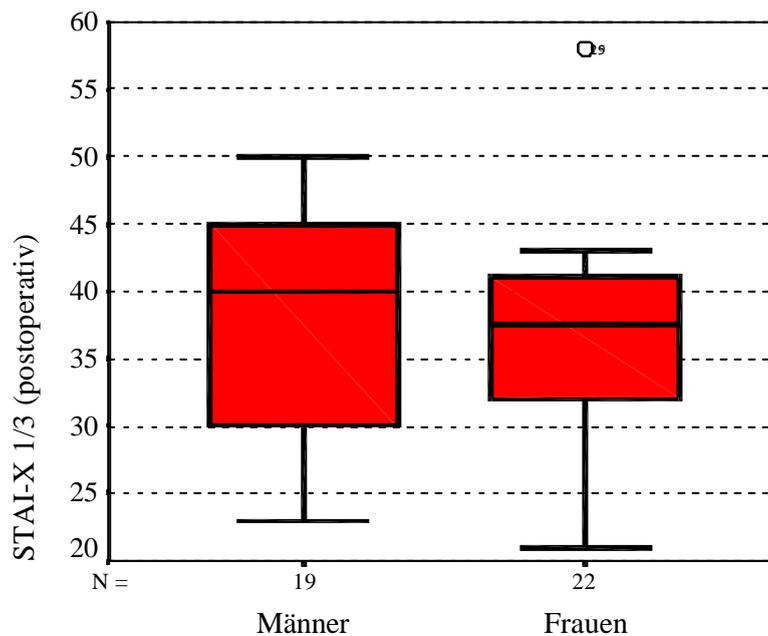


Abb. 4-19: State-Angstwerte postoperativ im Geschlechtsvergleich

Vor allem in der Placebogruppe fand eine kontinuierliche Abnahme der Zustandsangst vom Zeitpunkt vor der Prämedikation bis postoperativ statt. Diese wurde insbesondere bei den Frauen zwischen Zeitpunkt 2 und 3 deutlich [Tabelle 4-7 / Abbildung 4-20].

Tabelle 4-7: Änderungen der State-Angstwerte in der Placebogruppe zwischen den verschiedenen Befragungszeitpunkten im Geschlechtsvergleich

Fragebögen	Placebogruppe	
	Männer	Frauen
STAI-X1 / 1 → 2	0,038	n.s.
STAI-X1 / 2 → 3	n.s.	0,006
STAI-X1 / 1 → 3	0,009	0,006

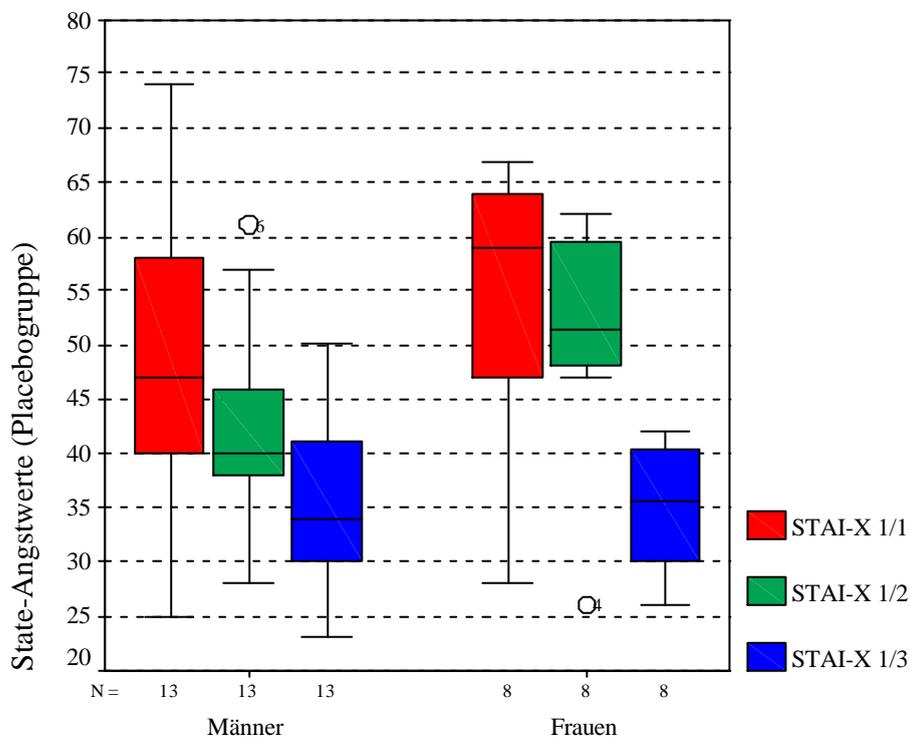


Abb. 4-20: State-Angstwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten in der Placebogruppe

In der Midazolamgruppe zeigte sich bei den Männern zunächst ein Anstieg der Zustandsangst von Zeitpunkt 1 bis zu Beginn der Operation, sowie ein Abfall der Angst postoperativ, der jedoch das präoperative Ausgangsniveau nicht wieder erreichte.

Bei den Frauen der Midazolamgruppe konnte hingegen eine kontinuierliche Abnahme der Zustandsangst über den Gesamtzeitraum mit einem stärkeren

Abfall von Zeitpunkt 2 zum Zeitpunkt 3 festgestellt werden. Auch die prä- und postoperativen Angstwerte unterschieden sich signifikant [Tabelle 4-8 / Abbildung 4-21].

Tabelle 4-8: Änderungen der State-Angstwerte in der Midazolamgruppe zwischen den verschiedenen Befragungszeitpunkten im Geschlechtsvergleich

Fragebögen	Midazolamgruppe	
	Männer	Frauen
STAI-X1 / 1 → 2	n.s.	n.s.
STAI-X1 / 2 → 3	n.s.	0,042
STAI-X1 / 1 → 3	n.s.	0,020

n.s. = nicht signifikant

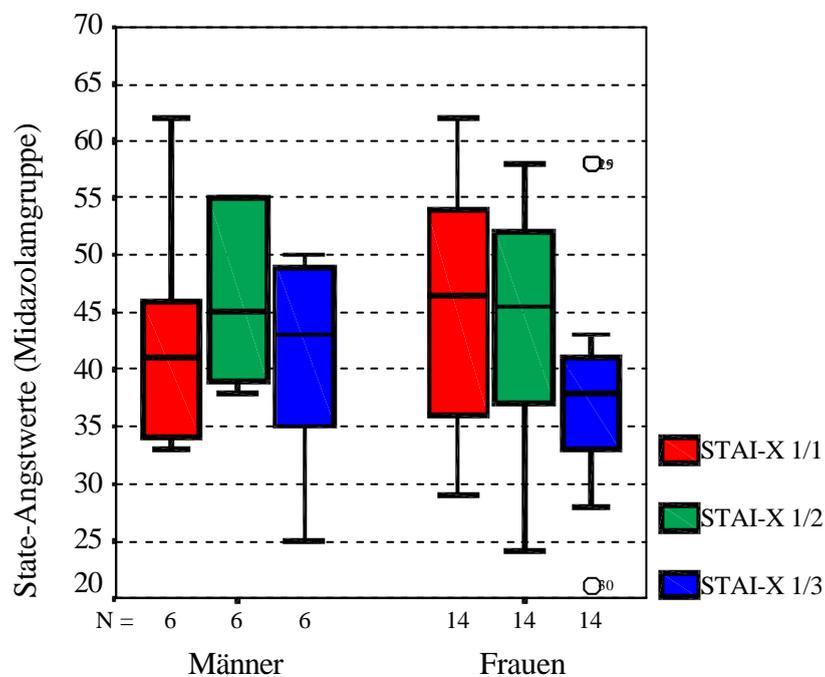


Abb. 4-21: State-Angstwerte zu verschiedenen Messzeitpunkten in der Midazolamgruppe im Geschlechtsvergleich

4.3.2. Ergebnisse der Selbsteinschätzungsfragebögen der Patienten
sowie der Fragebögen von Arzt und Assistent

Zeitpunkt 1 – vor Prämedikation

Vor der Prämedikation wurde die Gemütsverfassung des Patienten sowohl vom Patienten selbst als auch von Arzt und OP-Assistenz mittels Fragebogen beurteilt [Tabelle 4-9] .

Tabelle 4-9 : Einschätzung der Gemütsverfassung der Patienten vor der Prämedikation durch Patient, Arzt und OP-Assistent

Antwort	Patient		Arzt		Assistent	
	n	%	n	%	N	%
Panisch / sehr ängstlich	0	0	1	2,4	2	4,9
Ängstlich	19	46,4	21	51,2	18	43,9
Gelassen	21	51,2	16	39,0	19	46,3
Heiter	1	2,4	3	7,4	2	4,9

Vergleiche der Aussagen zum Gemütszustand von Patient und Arzt sowie von Patient und Assistent zeigten statistisch gesicherte Unterschiede (χ^2 -Test: $p < 0,05$). Hochsignifikante Differenzen wurden auch in den Aussagen von Arzt und Assistent (χ^2 -Test: $p < 0,005$) gefunden.

Die Selbsteinschätzungen der Patienten sowie die Aussagen von Arzt und Assistenten hinsichtlich des Wachheitsgrades vor der Prämedikation zeigten im Vergleich der später randomisiert eingeteilten Medikationsgruppen keine Unterschiede, weshalb die Ausgangssituation als gleich angenommen werden konnte.

Alters- und Geschlechtsunterschiede in den Aussagen zu Wachheitsgrad und Gemütszustand konnten ebenfalls nicht gefunden werden.

Zeitpunkt 2 – vor OP-Beginn (ca. 1 Stunde nach Prämedikation)

→ *Wachheitsgrad*

In den Patientenaussagen zum Wachheitsgrad fanden sich zu diesem Zeitpunkt im Medikationsgruppenvergleich keine statistisch signifikanten Differenzen (χ^2 -Test: $p > 0,05$) [Tabelle 4-10]. Das Geschlecht hatte auf die Selbsteinschätzung der Patienten ebenfalls keinen deutlichen Einfluss.

In der Beurteilung des Arztes wurde im Gruppenvergleich ein statistisch belegbarer Unterschied deutlich (χ^2 -Test: $p < 0,005$) [Tabelle 4-10 / Abbildung 4-22].

Die Aussagen der Assistenten unterschieden sich im Medikationsgruppenvergleich kaum voneinander [Tabelle 4-10].

Tabelle 4-10: Einschätzung des Wachheitsgrades vor Operationsbeginn

Antwort	Patient				Arzt				OP-Assistent			
	M		P		M		P		M		P	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hellwach	2	10,0	6	28,6	0	0	3	14,8	2	10,0	5	23,8
Wach	6	30,0	10	47,6	7	35	17	81	13	65,0	14	66,7
Schläfrig	10	50,0	5	23,8	11	55	1	4,8	3	15,0	2	9,5
Schlafend, aber weckbar	2	10,0	0	0	2	10	0	0	2	10,0	0	0

M = Midazolamgruppe

P = Placebogruppe

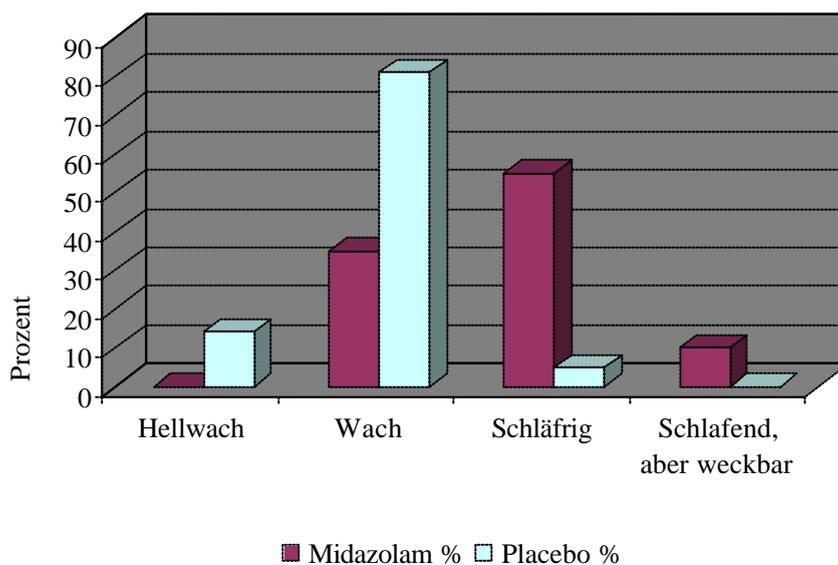


Abb. 4-22: Einschätzung des Arztes zum Wachheitsgrad vor Operationsbeginn

Im Geschlechtsvergleich zeigten sich in der Einschätzung von Arzt und Assistenten sowie Arzt und Patienten keine statistisch gesicherten Unterschiede (χ^2 -Test : $p > 0,05$).

Insgesamt waren die Abweichungen in den Aussagen von Arzt und Assistenz jedoch nicht als zufällig zu betrachten (χ^2 -Test: $p < 0,005$) [Tabelle 4-11].

Tabelle 4-11: Aussagen von Patient, Arzt und Assistenz hinsichtlich des Wachheitsgrades vor OP-Beginn (1h nach Prämedikation)

Antwort	Patient		Arzt		Assistent	
	n	%	n	%	n	%
Hellwach	8	19,5	3	7,3	7	17,1
Wach	16	39,0	24	58,5	27	65,8
Schläfrig	15	36,6	12	29,3	5	12,2
Schlafend aber weckbar	2	4,9	2	4,9	2	4,9

→ *Gemütszustand*

Hinsichtlich des Gemütszustandes fanden sich in den Selbstaussagen der Patienten keine medikationsbedingten Unterschiede zum Zeitpunkt vor dem Operationsbeginn.

Signifikante Differenzen zeigten sich dagegen im Geschlechtsvergleich der Selbstaussagen hinsichtlich der Ängstlichkeit. Die Männer beurteilten sich häufiger als gelassen, Frauen häufiger als ängstlich (χ^2 -Test: $p = 0,017$) [Tabelle 4-12 / Abbildung 4-23].

Tabelle 4-12: Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich des Gemütszustandes vor OP-Beginn

Antwort	Männer		Frauen	
	N	%	n	%
Panisch	1	5,3	0	0
Ängstlich	3	15,8	13	59,1
Gelassen	15	78,9	8	36,4
Heiter	0	0	1	4,5

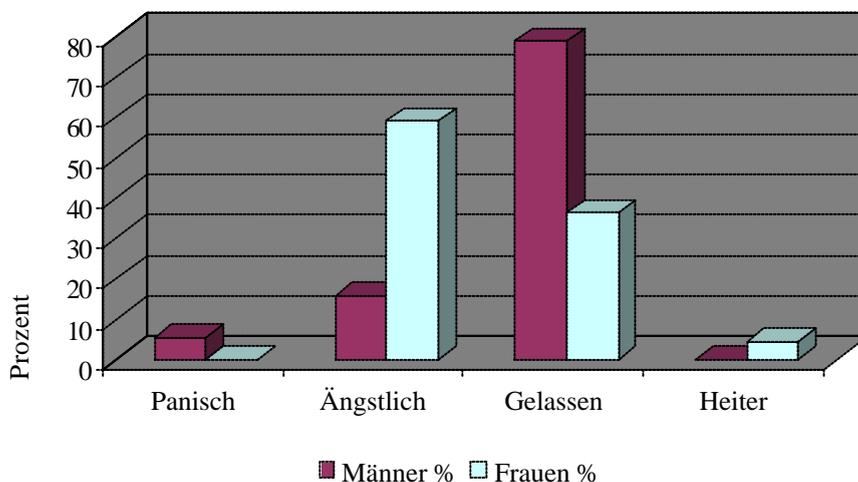


Abbildung 4-23: Präoperative Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich des Gemütszustandes

Zeitpunkt 3 – postoperativ am OP-Tag und

Zeitpunkt 4 – 1. Tag postoperativ

In der postoperativen Einschätzung der Schmerzempfindung während der Lokalanästhesie fanden sich im Medikationsgruppenvergleich keine statistisch gesicherten Unterschiede, jedoch gaben in der Midazolamgruppe 55% der Patienten an, die Lokalanästhesie als <weniger schmerzhaft> empfunden zu haben, in der Placebogruppe waren es lediglich 26,8% [Tabelle 4-13].

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Schmerzempfindung während der Lokalanästhesie.

Tabelle 4-13: Postoperative Angaben zur Schmerzempfindung während der Lokalanästhesie

Antwort	Midazolamgruppe		Placebogruppe		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Kein Schmerzvergleich möglich	2	10,0	2	9,5	4	9,8
Schmerzhafter	1	5,0	2	9,5	3	7,3
Vergleichbar	3	15,0	6	28,6	9	22,0
Weniger schmerzhaft	11	55,0	6	28,6	17	41,5
Keine Erinnerung / nicht spürbar	3	15,0	5	23,8	8	19,5

Am 1. Tag nach der Operation wurde den Patienten der gleiche Fragebogen zur Bearbeitung vorgelegt. In deren retrospektiver Beurteilung hinsichtlich der Schmerzempfindung während der Lokalanästhesie wurden im Medikationsgruppenvergleich keine Unterschiede deutlich (χ^2 -Test: $p = 0,927$) [Tabelle 4-14]. Ebenso konnten keine signifikanten Differenzen im Geschlechtsvergleich gefunden werden (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

Tabelle 4-14: Angaben der Patienten zur Schmerzempfindung während der Lokalanästhesie am Tag nach der Operation

Antwort	Midazolam-gruppe		Placebo-gruppe		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Kein Schmerzvergleich möglich	4	20,0	3	14,3	7	17,1
Schmerzhafter	1	5,0	2	9,5	3	7,3
Vergleichbar	5	25,0	5	23,8	10	24,4
Weniger schmerzhaft	6	30,0	8	38,1	14	34,1
Keine Erinnerung / nicht spürbar	4	20,0	3	14,3	7	17,1

In der Auswertung der visuellen Analogskalen zur Schmerzempfindung während der Operation von 1 (kein Schmerz) bis 10 (sehr starker Schmerz) Punkten zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Der Mittelwert der Schmerzempfindung lag unmittelbar postoperativ in der Midazolamgruppe mit 2,5 Punkten höher als in der Placebogruppe ($\bar{x} = 1,86$ Punkte). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,142$).
- Am 1. Tag postoperativ schätzten die Patienten der Midazolamgruppe den Operationsschmerz mit 2,35 Punkten niedriger ein als unmittelbar postoperativ.
- Die Probanden der Kontrollgruppe bewerteten den Schmerz am nächsten Tag mit durchschnittlich 2,1 Punkten und damit höher als am OP-Tag. Diese Diskrepanzen sind jedoch als zufällig zu betrachten (χ^2 -Test: $p > 0,05$) [Abbildung 4-24].
- Die weiblichen Patienten bewerteten die intraoperativ empfundenen Schmerzen unmittelbar postoperativ sowie am nächsten Tag durchschnittlich schwächer als die Männer (postoperativ: Frauen: 2,09; Männer 2,26 / 1. Tag postoperativ: Frauen 1,86; Männer 2,63). Die Schmerzempfindung wurde von den Männern am 1. Tag nach der Operation stärker, von den Frauen geringer bewertet als am Vortag. Insgesamt lagen die Werte alle im unteren Schmerzempfindungsbereich, die Unterschiede waren an beiden Tagen nicht signifikant [Abbildung 4-25].

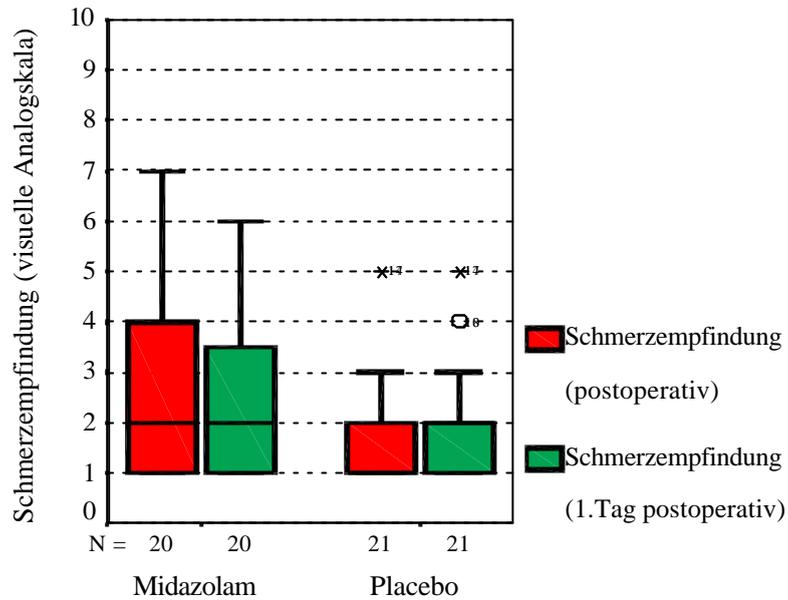


Abb. 4-24: Vergleich der Angaben zur Schmerzempfindung postoperativ und am Tag nach der Operation im Medikationsgruppenvergleich

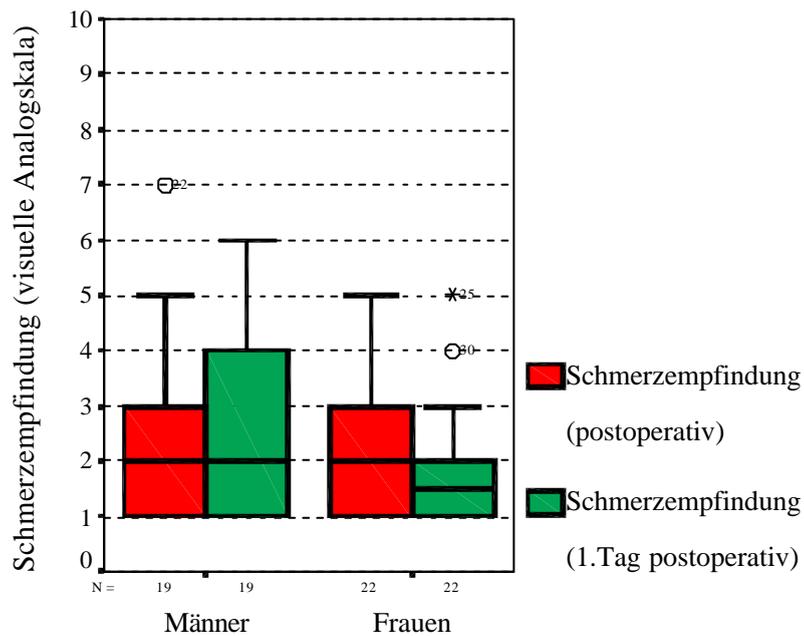


Abb. 4-25: Vergleich der Angaben zur Schmerzempfindung postoperativ und am Tag nach der Operation im Geschlechtervergleich

Die Ergebnisse der postoperativ und am 1. Tag nach der Operation von den Patienten ausgefüllten Mehrfachantwort-Fragebögen sind in der Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-15: Aussagen der Mehrfachantwortfragebögen postoperativ und am 1. Tag postoperativ

Antwortmöglichkeiten	Fragebogen P3c (postoperativ)				Fragebogen P4c (1.Tag postoperativ)			
	Midazolam		Placebo		Midazolam		Placebo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Entspannung	10	50	3	14,3	10	50	3	14,3
Furchtlosigkeit	10	50	4	19	8	40	5	23,8
Ruhe	8	40	8	38,1	8	40	10	47,6
Müdigkeit	4	20	2	9,5	5	25	2	9,5
Unruhe	2	10	7	33,3	2	10	5	23,8
Angst	2	10	3	14,3	2	10	2	9,5
Aufregung	6	30	6	28,6	6	30	7	33,3
Schwindel	1	5	2	9,5	1	5	2	9,5
Träume	0	0	0	0	0	0	0	0

- Die Nullhypothese auf dem 5%-Niveau konnte im Medikationsgruppenvergleich nur für folgende Aussagen abgelehnt werden:

→ Entspannung (χ^2 - Test: $p = 0,014$) und

→ Furchtlosigkeit (χ^2 - Test: $p = 0,037$).

Unmittelbar nach der Operation gaben in der Midazolamgruppe 50% der Patienten an, sich während des Eingriffs entspannt gefühlt zu haben, in der Placebogruppe waren es 14,4%. Das Gefühl der Furchtlosigkeit hatten in der Midazolamgruppe 50% der Befragten, in der Placebogruppe immerhin 19% der Studienteilnehmer [Abbildung 4-26].

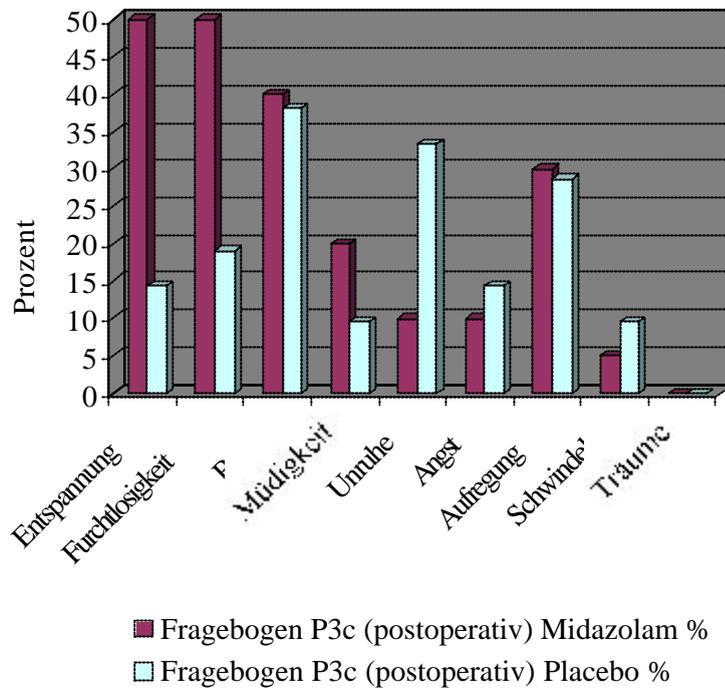


Abbildung 4-26: Aussagen der Patienten zu Empfindungen und Gefühlen während der Operation unmittelbar postoperativ

Am 1. Tag nach der Operation fanden sich in den Aussagen zur Furchtlosigkeit im Medikationsgruppenvergleich keine deutlichen Unterschiede mehr. Hinsichtlich der Entspannung ergaben sich die gleichen signifikanten Unterschiede wie am Vortag (χ^2 -Test: $p = 0,014$) [Tabelle 4-15].

Die Ergebnisse aus den postoperativen Fragebögen von Arzt und OP-Assistenten stellten sich wie folgt dar:

- In den Beurteilungen der OP-Assistenten hinsichtlich des Behandlungsverlaufes und des postoperativen Wachheitsgrades der Patienten fanden sich keine statistisch belegbaren Unterschiede im Medikationsgruppenvergleich.
- Die Aussagen des behandelnden Arztes wiesen hinsichtlich des Behandlungsverlaufes im Vergleich der Medikationsgruppen hochsignifikante Differenzen auf (χ^2 - Test: $p < 0,005$) [Tabelle 4-16].

Tabelle 4-16: Postoperative Beurteilung des Behandlungsverlaufes durch den Arzt

Behandlungsverlauf	Midazolam- gruppe		Placebo- gruppe		Gesamt	
	n	%	N	%	n	%
Sehr gut (Pat. schläfrig, teilnahmslos, kooperativ)	15	75,0	1	4,8	16	39,0
Gut (Pat. wach, aber kooperativ, wenig Abwehr)	5	25,0	20	95,2	25	61,0
Befriedigend (gelegentlich stärkere Abwehr)	0	0	0	0	0	0
Mäßig (In Intervallen stärkere Abwehr)	0	0	0	0	0	0
Schlecht (Durchgehend gezielte Abwehr, aggressiv)	0	0	0	0	0	0

- Die Beurteilungen der OP-Assistenten zeigten hinsichtlich des postoperativen Wachheitsgrades keine deutlichen Unterschiede (χ^2 -Test: $p > 0,05$).

In der Midazolamgruppe wurden 5% der Patienten als <hellwach>, 60% als <wach> und 35% als <schläfrig> eingeschätzt, in der Placebogruppe 14,3% als <hellwach> 61,9% als <wach> und 23,8% als <schläfrig> beurteilt.

- In der Einschätzung des Arztes wurden jedoch hinsichtlich des postoperativen Wachheitsgrades hochsignifikante Unterschiede im Medikationsgruppenvergleich deutlich (χ^2 -Test: $p < 0,005$)

[Tabelle 4-17].

Tabelle 4-17: Aussagen des Arztes zum postoperativen Wachheitsgrad der Patienten

Antwort	Midazolam- gruppe		Placebo- gruppe		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Hellwach	0	0	1	4,8	1	2,4
Wach	5	25,0	20	95,2	25	61,0
Schläfrig	15	75,0	0	0	15	36,6
Schlafend, aber weckbar	0	0	0	0	0	0

- Im Geschlechtsvergleich differierten die Aussagen des Behandlers hinsichtlich Wachheitsgrad und Behandlungsverlauf nur geringfügig.

5. DISKUSSION

Wie in dem einführenden Kapitel ausgeführt wurde, können Erwartungsangst und Stress beim Patienten negative psychische Gefühle und teilweise gefährliche vegetative Reaktionen hervorrufen. Daher sollte es das Ziel sein, einen operativen Eingriff für den Patienten möglichst stressfrei zu gestalten und emotionale Belastungen gering zu halten. Dazu gehört in erster Linie ein vertrauensvolles Arzt-Patient-Verhältnis, das, beginnend mit einem sinnvollen Aufklärungsgespräch [LIPP et al. 1991] und der Beantwortung aller Patientenfragen, aufgebaut werden sollte. Voraussetzung ist weiterhin eine komplette Schmerzausschaltung im Operationsgebiet. Bei unkooperativen und überängstlichen Patienten oder solchen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen bietet sich zusätzlich eine Prämedikation an, die eine beruhigende und angstlösende Wirkung verspricht. In der vorgelegten Studie sollte die Wirksamkeit einer oralen Prämedikation mit Midazolam im Hinblick auf Anxiolyse und Sedierung untersucht und das mögliche Auftreten einer Atemdepression überprüft werden. Die Untersuchungsgruppen wurden randomisiert eingeteilt, woraus die Unterschiede in der Geschlechterverteilung resultierten. Hinsichtlich der Altersgruppenverteilung zeigten sich zwischen den Medikationsgruppen keine gravierenden Differenzen. Bei den ausgeführten Eingriffen handelte es sich um verschiedene Operationsverfahren, die sich hinsichtlich des Schwierigkeitsgrades und der Schmerzhaftigkeit, z.B. infolge subakuter Entzündungsvorgänge (infizierte Zysten, apikale Parodontitiden) oder Lokalisation in Nervnähe unterschieden. Deshalb ist eine Beeinflussung der Messwerte beispielsweise durch Schmerzempfindungen nicht auszuschließen.

In der durchgeführten Untersuchung konnte unter der gewählten Dosierung kein atemdepressorischer Effekt von Midazolam nachgewiesen werden. Die Werte der Sauerstoffsättigung lagen über die gesamte Zeit der Messung im physiologischen Bereich und waren in der Midazolamgruppe nur geringfügig niedriger als in der Kontrollgruppe. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Untersuchungen und bei verschiedenen Applikationsformen. RODRIGO und ROSENQUIST [1988] beschrieben in ihren Messungen nach parenteraler Gabe von Midazolam kurzzeitige Abfälle der Sauerstoffsättigung bis 90% sowohl bei prämedizierten als auch nicht prämedizierten Patienten. Niedrige Messwerte wurden vor allem während

solcher Maßnahmen wie der Lokalanästhesie und der Osteotomie beobachtet. Im Vergleich zum Ausgangsmittelwert variierten die Werte auch hier nicht signifikant. WAHLMANN et al. [1992] fanden in ihrer Studie zur oralen Gabe von Midazolam bei 45 Patienten keine nennenswerten Differenzen in den Puls-, Blutdruck- und Sauerstoffsättigungswerten. Allerdings wurde hier keine gewichtsspezifische Dosierung verwendet und die Patienten erhielten auf eigenen Wunsch eine Prämedikation. Als Referenzgruppe dienten solche Patienten, die nicht prämediziert werden wollten. Es ist daher anzunehmen, dass sich vor allem ängstliche Patienten für eine Prämedikation entschieden, was auch in den gemessenen Angstwerten deutlich wurde.

Der Wert der vorliegenden Untersuchung ist in der Randomisierung der Patientengruppen und im Doppelblindcharakter der Studie zu sehen, da hierdurch eine objektivere Beurteilung subjektiver Empfindungen und Gefühle möglich war.

RUNES und STRÖM [1996] beobachteten nach parenteraler Gabe bei 10% ihrer Probanden Abfälle der arteriellen Sauerstoffsättigung unter 95%. Auch sie bringen diese in Zusammenhang mit der Applikation des Lokalanästhetikums und Phasen, in denen die Patienten Schmerzen empfanden und deshalb den Atmen anhielten.

Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch eine Untersuchung von MATTHEWS et al. [1992]. Bei auf eigenen Wunsch hin prämedizierten Probanden (Midazolam intravenös) kam es insbesondere während und nach der Lokalanästhesie und in den verschiedenen Operationsphasen zu einem Absinken der arteriellen Sauerstoffsättigung um bis zu 1,4% im Vergleich zum Ausgangswert. In der Gruppe der nicht prämedizierten Patienten kam es ebenfalls zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung, der jedoch gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant erschien.

Ein deutlich stärkerer Abfall der SaO_2 wurde in einer Studie von FIEDLER et al. [1991] beobachtet, wobei hier die Patienten der Verumgruppe mit unterschiedlichen Pharmaka (Valium[®] beziehungsweise Dormicum[®] oder Kombination aus Neuroleptikum und Opioid) oral prämediziert wurden, weshalb die Ergebnisse nicht allein auf das Midazolam zurückgeführt werden können.

Auch für andere Applikationsformen wurden stärkere Abfälle der Sauerstoffsättigung beschrieben [FORSTER et al. 1980, KRAFFT et al. 1992].

Nach parenteraler Verabreichung von Midazolam und Diazepam fanden FORSTER et al. [1980] für beide Pharmaka eine signifikante Atemdepression, die durch eine pneumotachografische Messung der Atemfrequenz verifiziert wurde. Damit konnte im Gegensatz zur Pulsoximetrie, die lediglich eine Abschätzung der allgemeinen Atmungsfunktion erlaubt, eine Atemdepression direkt nachgewiesen werden.

KRAFFT et al. beschrieben 1992 für die rektale Applikation von Midazolam bei Kindern einen Zusammenhang zwischen der durchgeführten Behandlungsmaßnahme und dem Abfall der Sauerstoffsättigung. 6,5% der Werte lagen hier im Intervall zwischen 71% und 89%, die niedrigsten gemessenen Werte lagen im Intervall zwischen 51% und 70% und traten bei der Präparation und beim Legen der Füllung auf. Die Sauerstoffsättigung fiel vor allem bei den wachen Kindern stärker ab.

In der vorliegenden Studie wurde neben der arteriellen Sauerstoffsättigung auch die Schwankungsbreite der Werte betrachtet. Diese war in der Midazolamgruppe außer vor der Prämedikation über den gesamten Untersuchungszeitraum geringer als in der Placebogruppe, was auf einen gleichmäßigeren Atemrhythmus zurückzuführen sein könnte.

In den Ergebnissen der Untersuchung konnten Unterschiede in der Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes und den Kreislaufparametern Puls und systolischer Blutdruck in Abhängigkeit von den verschiedenen Arbeitsphasen nachgewiesen werden. Vor allem während der invasiven Operationsschritte (T5-T7) konnte in beiden Untersuchungsgruppen ein Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Dies bestätigt in der Literatur gefundene Ergebnisse, die ein Absinken der mittleren arteriellen Sauerstoffsättigung während der Behandlung beschreiben [LIPP et al. 1988, RODRIGO und ROSENQUIST 1988, HAUSMANN et al. 1989, WALZ et al. 1991, MATTHEWS et al. 1992]. Denkbar wäre, dass diese Werte mit Zeitpunkten, in denen die Patienten die Luft anhalten, korrelieren, wie es bereits von verschiedenen Autoren festgestellt wurde [WHITE et al. 1989, LOWE und BROOK 1991, WALTON et al. 1991]. Kurzfristige Änderungen der Sauerstoffsättigung sind auch häufig Zeichen einer Minderdurchblutung des Messortes (Fingerkuppe, Ohrläppchen) infolge vegetativer Reaktionen und sollten deshalb nicht mit therapiebedürftigen respiratorischen oder zirkulatorischen Veränderungen verwechselt werden [WALZ et al. 1991]. Sie geben jedoch zuverlässige Informationen über das Befinden des Patienten.

Im Rahmen dieser Untersuchung kam es bei je einem Patienten der Verum- und Placebogruppe infolge einer vasovagalen Synkope zu einem kurzdauernden stärkeren Abfall der Sauerstoffsättigung (bis $\text{SaO}_2 = 89\%$), der ohne Gabe von Sauerstoff innerhalb von zwei Minuten beherrscht werden konnte. Andere Komplikationen oder paradoxe Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Mögliche Fehlerquellen bei der Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung stellen zum Beispiel Bewegungsartefakte, elektrochirurgisches Instrumentarium, starke Lichtquellen in der Umgebung des Messfühlers oder die falsche Applikation der Messsonde dar [STRIEBEL und KRETZ 1989]. Da das für die Untersuchung verwendete Gerät im Falle des gestörten Empfangs ein akustisches Signal anzeigte, können Fehler durch falsches Positionieren oder Verrutschen des Fingerclipsensors ausgeschlossen werden. Störende Lichtquellen wurden durch die vollständige Abdeckung des Patienten mit sterilen OP-Tüchern vermieden. Elektrochirurgisches Instrumentarium kam nur in zwei Operationen zur Blutstillung zum Einsatz, wobei dessen kurzdauernde Verwendung die Werte nur unerheblich beeinflusst haben dürfte.

Messfehler können auch durch das Vorliegen von Dyshämoglobinen (Methämoglobin und Carboxyhämoglobin) bedingt sein, da die bei der pulsoximetrischen Messung verwendeten Wellenlängen diese Dyshämoglobine nicht erfassen [LIPP et al. 1988, WAHLMANN und KLEEMANN 1990]. Einige Medikamente, unter anderem Nitroglycerine, und auch in der Zahnheilkunde verwendete Lokalanästhetika, beispielsweise Prilocain und Lidocain, bilden Methämoglobin (MetHb). Da in die Untersuchung nur gesunde Personen einbezogen wurden und Articain als Lokalanästhetikum verwendet wurde, sind Messfehler durch MetHb eher auszuschließen. Es ist jedoch bekannt, dass vor allem bei starken Rauchern erhöhte Werte an Carboxy-Hämoglobin (COHb) auftreten [STRIEBEL und KRETZ 1989, SMITH et al. 1989]. Da die Patienten in der durchgeführten Studie nicht in Raucher und Nichtraucher klassifiziert wurden, können im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der Sauerstoffwerte durch Carboxy-Hämoglobin (COHb) keine Aussagen getroffen und Messfehler nicht ausgeschlossen werden.

Die Verlaufskurven des systolischen Blutdrucks zeigten vor der Prämedikation und um den Zeitpunkt der Lokalanästhesieapplikation deutlich höhere Werte als in den späteren Behandlungsphasen. Die Herzfrequenz stieg in beiden Untersuchungsgruppen nach der Lokalanästhesieapplikation signifikant an, was auch MEYER in seinen Studien zum Einfluss von Vasokonstriktorzusätzen in Lokalanästhetika auf Herzfrequenz und Blutdruck beobachtete [MEYER 1991]. Gleiche Ergebnisse fanden HIDDING und KHOURY bei der Untersuchung von Komplikationen während zahnärztlichen Lokalanästhesien [HIDDING und KHOURY 1991]. Der signifikante Abfall der Blutdruckparameter nach der Lokalanästhesie könnte Ausdruck einer vagalen Gegenreaktion auf die endogene Katecholaminausschüttung oder den mit dem Lokalanästhetikum zugeführten Vasokonstriktorzusatz sein.

Befragungen von Patienten zeigten, dass vor allem die Injektion bzw. der Anblick einer Spritze, das Geräusch und die Vibration des Bohrers als Angstauslöser wirken [SCOTT und HIRSCHMANN 1982, LIPP et al. 1991, WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN und AZRAK 2001]. Allerdings blieb der erwartete Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz bei Arbeitsschritten wie der Schnitfführung und des Fräsens in dieser Untersuchung aus. Lediglich in der Placebogruppe zeigte sich während des Fräsens ein geringfügiger Anstieg des systolischen Blutdrucks. Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz, die als Stressparameter angesehen werden, lagen in der Midazolamgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Dieser sedierende und damit stressreduzierende Effekt des Midazolams spielt insbesondere für die Behandlung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Dennoch konnten in dieser Studie im Vergleich der Medikationsgruppen keine signifikanten Differenzen herausgestellt werden.

Ein beruhigender Effekt von Midazolam wurde in der subjektiven Beurteilung des Wachheitsgrades deutlich. In den vor Operationsbeginn ausgefüllten Patientenfragebögen fanden sich hinsichtlich des Wachheitsgrades zwar keine statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen, es schätzten sich jedoch 50% der Midazolampatienten als <schlāfrig> und 10 % als <schlafend> ein. Ein Patient musste tatsächlich von der OP-Schwester im Wartezimmer geweckt werden, da er auf mehrmalige Aufrufe nicht reagiert hatte.

Der Wachheitsgrad veränderte sich laut Selbstaussagen der Patienten von Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2 in der Midazolamgruppe nicht deutlich. In der Placebogruppe nahm der Wachheitsgrad gegenüber dem Zeitpunkt vor der Prämedikation signifikant ab, was Ausdruck eines Placeboeffektes sein könnte. Die Einschätzungen des Behandlers zeigten jedoch, dass die mit Dormicum® prämedizierten Patienten zum Zeitpunkt vor OP-Beginn deutlich schläfriger waren. Bei 6 dieser Patienten konnten motorische Bewegungseinschränkungen (taumelnder Gang) beobachtet werden, 2 Personen fühlten sich benommen. Noch deutlichere Unterschiede zeigten sich im Medikationsgruppenvergleich erst in den Beurteilungen des Arztes hinsichtlich des postoperativen Wachheitsgrades am Ende der Behandlung. Hier wurden Patienten der Verumgruppe in 75% der Fälle als <schläfrig> und in 25% der Fälle als <wach> eingeschätzt, während 95,2% der Placebopatienten als <wach> und 4,8% als <hellwach> eingestuft wurden. Über den Zeitpunkt des Wirkungseintritts von oral verabreichtem Midazolam, der mit maximalen Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs korreliert, herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Nach Ansicht von LANZ treten maximale Plasmaspiegel bereits nach 15 bis 30 Minuten auf [LANZ et al.1987], andere Autoren sprechen von 30 bis 60 Minuten [HALLONSTEN 1987] und 30 bis 90 Minuten [RODRIGO und CHEUNG 1987]. In den Untersuchungen von ALLONEN zeigte sich der stärkste Sedierungs- und Ermüdungsgrad bei oraler Applikation von Midazolam erst nach 2 Stunden, als die höchste Plasmakonzentration gemessen wurde [ALLONEN et al. 1981]. BERTHOLD et al. stellten fest, dass der Wirkungseintritt oral verabreichter Benzodiazepine von deren Absorptionsrate im Gastrointestinaltrakt abhängig ist. Das gleichzeitige Vorhandensein von Nahrung oder Medikamenten kann die Magenpassage und in der Folge auch die Absorption und das Ansprechen auf Benzodiazepine beeinflussen [BERTHOLD et al. 1997]. Da in der vorliegenden Untersuchung keine präoperative Nahrungskarenz angeordnet wurde, ist hier eine Beeinflussung der Midazolamwirkung denkbar.

Durch die Wahl des Doppelblindversuchs sollte in der Untersuchung auch eine möglichst objektive Beurteilung aller Beteiligten hinsichtlich der Einschätzung der Ängstlichkeit, des Wachheitsgrades und Gemütszustandes sowie des Behandlungsverlaufes gesichert werden. Die signifikanten Unterschiede in den Aussagen von Arzt und OP-Assistent sind darauf

zurückzuführen, dass diese sehr subjektive Einschätzung zwar von jeweils demselben Arzt, jedoch stets von einem anderen Assistenten abgegeben wurde. Die Untersuchungsgruppen unterschieden sich hinsichtlich des präoperativ ermittelten Angstniveaus (Eigenschaftsangst und Zustandsangst, Selbsteinschätzung der Patienten) nicht, so dass gleiche Ausgangsbedingungen angenommen werden konnten. Die Tatsache, dass sich die männlichen Studienteilnehmer im Vergleich zu den weiblichen Patienten generell als weniger ängstlich einschätzten, könnte ihre Ursache im unterschiedlichen sozialen Verhalten und in der Rollenverteilung der Geschlechter innerhalb der Gesellschaft haben. Nach SPIELBERGER wird die Zustandsangst (State-Angst) eines Individuums (gemessen in den STAI-X1-Fragebögen) durch die Interaktion von Geschlecht, Alter, Populationszugehörigkeit, Bewertung einer Situation, Grundängstlichkeit (Trait-Angst) und dem Einsatz spezifischer Bewältigungsstrategien oder Abwehrmechanismen beeinflusst. Für die Erfassung der Zustandsangst spielen auch Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit (Tendenz eines Probanden, sich in einem günstigen Licht erscheinen zu lassen) eine Rolle [SPIELBERGER et al. 1981]. Da die Testung solcher Einflussfaktoren in der vorliegenden Studie nicht zusätzlich durchgeführt wurde, ist eine Einwirkung auf die Werte der State-Angstskalen nicht auszuschließen.

Der signifikante Rückgang der Zustandsangstwerte von Zeitpunkt 1 (vor der Prämedikation) zum Zeitpunkt 2 (vor OP-Beginn) in der Kontrollgruppe könnte wiederum Ausdruck eines Placeboeffektes sein. 57,7 % der Placebopatienten, aber nur 42,3 % der Midazolampatienten hatten eine Stunde nach der Prämedikation weniger Angst. Diese Aussagen stehen im Gegensatz zu Ergebnissen anderer Studien, in denen nach der Prämedikation mit Midazolam eine deutliche Abnahme der Angstwerte erkennbar war und ein Anstieg der Angst nur bei placebobehandelten Patienten auftrat [LANZ et al. 1987] bzw. sich in den Angstwerten keine gravierenden Veränderungen zeigten [LIPP et al. 1995].

Eine Abnahme der Ängstlichkeit am Ende der Operation war zu erwarten und lässt sich mit der Erleichterung, den Eingriff bewältigt zu haben, erklären. Die von den Patienten hinsichtlich der Ängstlichkeit getroffenen Aussagen waren mit denen der Angstfragebögen vergleichbar.

Der bei der Lokalanästhesie empfundene Schmerz wurde von den Patienten der Midazolamgruppe etwas geringer beurteilt als in der Placebogruppe.

Im Gegensatz dazu wurden Schmerzen intraoperativ von den Patienten der Verumgruppe etwas stärker empfunden als von den Probanden der Kontrollgruppe. Am Tag nach der Operation gaben die mit Midazolam prämedizierten Patienten kleinere Werte für die Schmerzempfindung an, was als Ausdruck einer geringen amnestischen Wirkung des Präparats interpretiert werden könnte. Jedoch lagen die Werte der Verumgruppe auch am postoperativen Tag noch über denen der Placebopatienten. Die Männer beurteilten die intraoperativen Schmerzen stärker als die Frauen, am postoperativen Tag war sogar noch eine Steigerung zu verzeichnen. Für das in der Literatur hinreichend bekannte Phänomen, dass Männer ihr psychisches Befinden und Angst positiver schildern als Frauen, jedoch beispielsweise häufiger zu vasovagalen Synkopen neigen, wird die Tatsache diskutiert, dass männliche Patienten zu ausgeprägteren Angstabwehr- und Verleugnungsmechanismen tendieren [TOLKSDORF et al. 1984, SCOTT und HIRSCHMANN 1982, DOERR et al. 1998]. EDWARDS et al. fanden heraus, dass sich bei Männern, nicht jedoch bei Frauen, die Schmerzempfindung umgekehrt zum angegebenen Angstniveau verhielt [EDWARDS et al. 2000].

Die Ergebnisse der Mehrfachantwortfragen zu Empfindungen und Gefühlen während der Operation zeigten deutlich, dass die mit Midazolam prämedizierten Probanden dem Eingriff wesentlich entspannter und furchtloser gegenüberstanden als die Placebopatienten. Die postoperativ getroffenen Aussagen unterschieden sich nicht wesentlich von denen am Tag nach der Operation.

Ein positiver Effekt von Midazolam wurde in der Einschätzung des Behandlungsverlaufes durch den Arzt deutlich. Bei 75% der Midazolampatienten, aber nur 4,8% der Placebobehandelten wurde der Behandlungsverlauf als <sehr gut> eingeschätzt, das heißt, die Patienten waren schläfrig und teilnahmslos, zeigten sich aber dennoch kooperativ. 95,2% der Patienten in der Kontrollgruppe und 25% in der Verumgruppe waren wach und bis auf ein geringes Abwehrverhalten kooperativ. Insgesamt wurde der Behandlungsverlauf bei allen Studienteilnehmern durchaus zufriedenstellend eingeschätzt.

Ein wichtiges Anliegen dieser Studie war es festzustellen, ob oral verabreichtes Midazolam unter der gewählten Dosierung eine Atemdepression auslösen und welchen Effekt eine solche Prämedikation auf das Wohlbefinden gesunder Patienten haben würde. In diesem

Zusammenhang ist es wichtig, zwischen Sedierung und Anxiolyse zu differenzieren. Unter Sedierung versteht man einen vom Behandler beobachteten Effekt, während die Anxiolyse eine vom Patienten empfundene Qualität darstellt [TARNOW 1985, KIELBASSA 1992]. Das Vorliegen einer sedierenden Wirkung von Midazolam spiegelt sich insbesondere in den Aussagen des Arztes zu Wachheitsgrad und Behandlungsverlauf wider. Die Prämedikation wirkte sich hier günstig auf den Operationsverlauf aus, denn ein kooperativer und entspannter Patient erleichtert dem Behandler den Eingriff. Stabilere Kreislaufverhältnisse verringern außerdem die Gefahr stressinduzierter Komplikationen. Hinsichtlich der Anxiolyse fällt eine eindeutige Aussage schwerer, denn obwohl sich während der Operation signifikant mehr Patienten der Midazolamgruppe entspannter und furchtloser fühlten, nahmen die Angstwerte in der Placebogruppe deutlich stärker ab und die Placebopatienten beurteilten die Schmerzen intraoperativ geringer. Der erwartete angstlösende Effekt der Prämedikation blieb somit in dieser Untersuchung aus. Eine durch die Prämedikation ausgelöste Atemdepression und eine damit verbundene Hypoxigenation (Abfall des SaO_2) konnten unter der gewählten Dosierung von 0,1-0,15 mg/kg Körpergewicht nicht beobachtet werden. Eine höhere Dosierung hätte möglicherweise zu anderen Ergebnissen geführt, denn sowohl der Anxiolyse- als auch der Sedierungseffekt von Midazolam scheinen dosisabhängig zu sein [MCKAY und DUNDEE 1980, LANZ et al. 1987]. Da Midazolam bei oraler Gabe einer hohen hepatischen Clearance unterliegt und die Verfügbarkeit dadurch um 50 bis 60% reduziert ist, empfiehlt CARSTENS eine orale Dosis, die etwa zweimal so hoch gewählt werden sollte wie die intravenöse Dosis [CARSTENS et al. 1990]. Ebenso waren die Patienten nicht alle nüchtern, wodurch die Resorption des Benzodiazepins beeinflusst gewesen sein könnte.

Dennoch ist die Absorption von Midazolam nach oraler Gabe sehr gut. Der schnelle Wirkungseintritt bei relativ geringen Nebenwirkungen und die kurze Halbwertszeit lassen diese Applikationsform für kurzdauernde ambulante Eingriffe als geeignet erscheinen. Es handelt sich hierbei um eine kostengünstige und in der Praxis einfach durchführbare Form der Prämedikation. In der vorgelegten Studie sind unter der gewählten

Dosierung schwere Komplikationen ausgeblieben, so dass bei gesunden Probanden das Risiko einer solchen Prämedikation gering erscheint.

Da Zwischenfälle jedoch nicht generell ausgeschlossen werden können, empfiehlt sich zur eigenen Sicherheit und zur Minimierung des Risikos für den Patienten ein perioperatives Monitoring bei allen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Die frühzeitige Erkennung von Komplikationen ist durch den Einsatz der Pulsoximetrie möglich [LIPP et al.1988, WAHLMANN und KLEEMANN 1989].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass eine orale Prämedikation mit Midazolam in einer Dosierung von 0,1 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht für gesunde Patienten zwar risikoarm ist, jedoch der Nutzen hinsichtlich der Angst- und Stressreduktion für den Patienten nicht eindeutig bewiesen und daher diese Form der Prämedikation nicht uneingeschränkt empfohlen werden kann. Dennoch zeigen vergleichende Untersuchungen die Vorteile des Wirkstoffes Midazolam gegenüber anderen Benzodiazepinen, insbesondere von Diazepam, deutlich [TOLKSDORF 1988]. Positivere Ergebnisse zeigten sich unter anderem hinsichtlich des Sedierungsgrades und der anterograd amnestischen Wirkung [MC GIMPSEY et al. 1983, CLARK UND RODRIGO 1986, CLARK et al. 1987]. Außerdem traten im Vergleich zu Diazepam weniger Nebenwirkungen auf [MC GIMPSEY et al. 1983], die Patientenkooperation war besser und das Medikament zeigte bei gleicher Dosierung eine etwa dreifach potentere Wirkung als Diazepam [CLARK und RODRIGO 1986].

6. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob eine gewichtsbezogene orale Prämedikation mit Midazolam (Dormicum® 7,5 mg Roche) den Patienten einen oralchirurgischen Eingriff erleichtert und ob bei dieser Form der Prämedikation mit einer Atemdepression gerechnet werden muss. Die Einteilung der Patienten in die Untersuchungsgruppen erfolgte nach den Vorgaben einer Randomisierungsliste. Als Kontrollmedikation diente ein Placebopräparat. Um den Doppelblindcharakter der Untersuchung zu wahren, wurde das Medikament von einem an der Operation nicht beteiligten Arzt verabreicht. Neben der Registrierung von Kreislaufparametern als Maß für die Stressbelastung erfolgte die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Atmungsfunktion. Die ermittelten Messwerte wurden verschiedenen Arbeitsphasen zugeordnet. Zusätzlich wurden sowohl den Probanden als auch dem Operateur und Assistenten zu verschiedenen Zeitpunkten Fragebögen vorgelegt, um deren subjektives Empfinden zu erfassen.

Die Untersuchungen zeigten, dass Midazolam zwar keinen signifikanten Einfluss auf die Werte des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz hatte, diese jedoch über den gesamten Messzeitraum in der Midazolamgruppe niedriger lagen als in der Placebogruppe, was als stressreduzierender Effekt gewertet werden kann. Dieser spielt vor allem bei der Behandlung von Risikopatienten eine entscheidende Rolle.

Ein atemdepressorischer Effekt des Midazolams konnte nicht festgestellt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Medikationsgruppen. Zwar wiesen die Midazolampatienten auch hier niedrigere Werte auf, jedoch war die Schwankungsbreite der arteriellen Sauerstoffsättigung zu den verschiedenen Messzeitpunkten in der Midazolamgruppe geringer. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung war vielmehr durch bestimmte Operationsphasen wie Schnittführung, Fräsen und Nähen beeinflusst.

Auch ein wesentlicher anxiolytischer Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Die Midazolampatienten erlebten den chirurgischen Eingriff jedoch deutlich furchtloser und entspannter. Der Sedierungsgrad der Patienten wurde vom Operateur in der Midazolamgruppe deutlich höher eingeschätzt, der Behandlungsverlauf als wesentlich besser.

In der Beurteilung der Schmerzempfindung gab es zwischen den Patienten der beiden Untersuchungsgruppen ebenfalls keine grundlegenden Differenzen. Das heißt, hier hatte die Prämedikation keinen Vorteil. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich die männlichen Probanden im Vergleich zu den Frauen generell als weniger ängstlich einschätzten, Schmerzen jedoch stärker empfanden und auch deutlich höhere Werte in den Stressparametern und den Sauerstoffsättigungswerten aufwiesen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine orale Prämedikation mit Midazolam für gesunde Patienten eine komplikations- und nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Reduktion der perioperativen Stressbelastung darstellt. Ein gewisser Placeboeffekt konnte vor allem im Hinblick auf die subjektive Bewertung der Zustandsangst der Patienten verdeutlicht werden, während beim Midazolam eine anxiolytische Wirkung in dieser Studie ausgeblieben ist. Dennoch wurden das subjektive Empfinden der Midazolamprobanden und der Behandlungsverlauf durch die Prämedikation positiv beeinflusst, was den Einsatz in der Praxis rechtfertigt.

Wenn jedoch bei gesunden Patienten die Anxiolyse als Indikation im Vordergrund steht, kann eine orale Prämedikation mit Midazolam in der Dosierung von 0,1 bis 0,15 mg/kg nicht empfohlen werden. Hier sollten entweder eine höhere Dosis, eine andere Applikationsform oder ein anderes Medikament gewählt werden. Dem Midazolam ist jedoch auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit bei sehr guter Wirksamkeit und dem selteneren Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen bei ambulanten Interventionen der Vorzug zu geben. Vor dem Einsatz des Medikamentes ist in jedem Fall die für mindestens 12 Stunden eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit zu bedenken.

Möglicherweise könnten im Gegensatz zu der hier vorliegenden Pilotstudie in nachfolgenden umfangreicheren Untersuchungen deutlichere Unterschiede nachgewiesen und auch eine eventuell vorhandene Dosisabhängigkeit bestimmter Midazolamwirkungen erkannt werden. Da vor allem bei überängstlichen Patienten und solchen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine Sedierung und Anxiolyse wünschenswert ist, erscheinen weitergehende Untersuchungen an dieser Patientengruppe als wichtig.

Die hauptsächlichen Studienergebnisse sind in den Tabellen 6-1 bis 6-3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 6-1 : Zusammenfassung der hauptsächlichen Studienergebnisse

	Medikations- gruppen- vergleich		Geschlechts- vergleich		Vergleich Medikation*Geschlecht			
	M : P		? : ?		Midazolam ? : ?		Placebo ? : ?	
SaO2	?	?	?	?	?	?	?	?
Systole	?	?	?	?	?	?	?	?
Herzfrequenz	?	?	?	?	?	?	?	?
STAI-X1/2	?	?	?	?	?	?	?	?
STAI-X1/3	?	?	?	?	?	?	?	?
Sedierungsgrad (Arzteinschätzung)	?	?	?	?	/			
Patienten- compliance	?	?						
Entspannung	?	?						
Furchtlosigkeit	?	?						

M : Midazolamgruppe

? : Frauen

P : Placebogruppe

? : Männer

? : signifikant höherer Wert ? : signifikant niedrigerer Wert

? : annähernd gleiche Werte ? : nicht signifikant höherer Wert

? : nicht signifikant niedrigerer Wert

7. LITERATUR

1. Allonen H, Ziegler G, Klotz U:
Midazolam kinetics.
Clin Pharmacol Ther 30 (1981) 653-61
2. Barclay JK, Hunter KMacD, Mc Millan W:
Midazolam and diazepam compared as sedatives for outpatient surgery
under local analgesia.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 59 (1985) 349-55
3. Berthold CW, Dionne RA, Corey SE:
Comparison of sublingually and orally administered triazolam for
premedication before oral surgery.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 84 (1997) 119-24
4. Bock KW, Klotz U:
Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie.
in Estler CJ: Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2000
5. Breikopf L, Büttner W:
Die Effekte früherer Operationen auf Narkose- und Operationsängste bei
Kleinkindern.
Anaesthesist 35 (1986) 30-35
6. Bünz R, Gossler M:
Prämedikation bei Kleinkindern mit Midazolam (Dormicum®).
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 26 (1991) 76-78
7. Carlsson SG, Linde A, Öhman A:
Reduction of tension in fearful dental patients.
JADA 101 (1980) 638-41
8. Carstens G, Langner-Sobezyk J, Mana D:
Prämedikation bei ambulanten Eingriffen an Kindern.
Krankenhauspharmazie 11 (1990) 11-14
9. Clark MS, Silverstone LM, Coke JM:
Midazolam, diazepam and placebo as intravenous sedatives for dental
Surgery.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63 (1987) 127-31
10. Clark RNW, Rodrigo MRC:
A Comparative Study of Intravenous Diazepam and Midazolam for Oral
Surgery.
J Oral Maxillofac Surg 44 (1986) 860-63
11. Doenicke A, Kettler D, List WF, Tarnow J, Thomson D:
Anästhesiologie. 6. Aufl.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992

12. Doerr PA, Lang WP, Nyquist LV, Ronis DL:
Factors associated with dental anxiety.
JADA 129 (1998) 1111-19
13. Edwards R, Augustson EM, Fillingim R:
Sex-specific effects of pain-related anxiety on adjustment to chronic pain.
Clin J Pain 16 (2000) 46-53
14. Fiedler F, Lauer G, Otten, JE, Hassel J:
Periphere Sauerstoffsättigung bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen mit
und ohne Prämedikation.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 837-39
15. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M:
Respiratory Depression by Midazolam and Diazepam.
Anesthesiology 53 (1980) 494-97
16. Fritsche P:
Schmerz und Schmerzerlebnis.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 98-100
17. Gandy SR:
The use of pulse oximetry un dentistry.
JADA 126 (1995) 1274-78
18. Ghonheim MM, Mewaldt SP:
Benzodiazepines and Human Memory: A Review.
Anesthesiology 72 (1990) 926-38
19. Goepfert A, Schwab A, Weber U:
Die intranasale Gabe von Midazolam (Dormicum®) bei Kleinkindern in
der Notfallmedizin.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 31 (1996) 26-28
20. Hallonsten AL:
The use of oral sedatives in dental care.
Acta Anaesthesiol Scand 32 (1987) 27-30
21. Hardemann JH, Sabol SR, Goldwasser MS:
Incidence of Hypoxemia in the Postanesthetic Recovery Room in Patients
Having Undergone Intravenous Sedation for Outpatient Oral Surgery.
J Oral Maxillofac Surg 48 (1990) 942-944
22. Hausmann D, Wahl GH, Nadstawek J:
Analgesedierung als adjuvante Maßnahme bei Eingriffen in
Lokalanästhesie.
Dtsch z Mund Kiefer GesichtsChir 13 (1989) 246
23. Hidding J, Khoury F:
Allgemeine Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 834-36

24. Hovagim AR, Vitkun SA, Manecke GR, Reiner R:
Arterial Oxygen Desaturation in Adult Dental Patients Receiving Conscious Sedation.
J Oral Maxillofac Surg 47 (1989) 936-39
25. Kanto J, Allonen H:
Pharmakokinetik und die sedative Wirkung von Midazolam
Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol 21 (1983) 460-63
26. Keats, AS:
The ASA Classification of Physical Status-A recapitulation.
J Anaesthesiology 49 (1978) 233-36
27. Kielbassa AM:
Orale Anxiolyse mit Midazolam bei zahnerhaltenden Maßnahmen im Kindesalter.
Dtsch Zahnärztl Z 47 (1992) 113-17
28. Klotz U:
Wirkungen und Nebenwirkungen der Benzodiazepine.
Anästh Intensivther Notfallmed 23 (1988) 122-26
29. Kojda G:
Pharmakologie / Toxikologie systematisch.
1.Aufl., UNI-MED Verlag, Bremen und Lorch/Württemberg, 1997
30. Krafft T, Krämer N, Kunzelmann KH, Hickel R, Petschelt A:
Individuell gesteuerte Sedierung von unkooperativen Kindern unter Monitoring durch Pulsoximetrie.
Dtsch Zahnärztl Z 47 (1992) 111-13
31. Krämer N, Krafft T, Kunzelmann KH, Hickel R:
Individuell gesteuerte Sedierung mit Midazolam.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 142-44
32. Krämer N, Krafft T, Kunzelmann KH, Hickel R:
Milchzahnbehandlung unter Sedierung mit rektal appliziertem Midazolam.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 609-611
33. Kreidel WD :
Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. 6. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1985
34. Kretz FJ, Löscher W, Peisdersky B, Kraft A, Eyrich K:
Flumazenil (Anexate): Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Indikationen und Kontraindikationen.
Med Klin 85 (1990) 156-162
35. Krieglstein J, Ahlmeyer B:
Sedativa und Hypnotika.
in Estler CJ: Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2000

36. Lanz E, Schäfer M, Brünisholz V:
Midazolam (Dormicum) zur oralen Prämedikation vor Regional-
Anästhesie.
Anaesthesist 36 (1987) 197-202
37. Larsen R:
Anästhesie. 4. Aufl.
Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 1994
38. Lim TW, Thomas E, Choo SM:
Premedication with midazolam is more effective by the sublingual than oral
route.
Can J Anaesth 44 (1997) 723-26
39. Lipp M, Daubländer M, Sebastian M, Dick W:
Analgesieverfahren für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit
Midazolam/Pentazocin und Midazolam/Ketamin.
Anaesthesist 44 (1995) 566-72
40. Lipp M, Daubländer M:
Prämedikations- und Analgesieverfahren in der Zahnmedizin.
Zahnärztliche Praxis 7 (1991) 250-54
41. Lipp M, Dick M, Daubländer M, Bertram M:
Beeinflussung der Patientenangst vor der zahnärztlichen Lokalanästhesie
mit verschiedenen Aufklärungsformen.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 15 (1991) 449-57
42. Lipp M, Mertzluft F, Daubländer M, Nürnberg M:
Einsatzmöglichkeiten und Grenzen der Pulsoximetrie während
zahnärztlicher Behandlungen. In: Lipp M; Daubländer M, Jacobs W
(Hrsg.): Anästhesiologische Aspekte in der Zahnmedizin.
Bibliomed, Stuttgart 1988
43. Lowe T, Brook IM:
Oxygen saturation during third molar removal with local anaesthetic alone
or in combination with intravenous sedation.
Br Dent J 171 (1991) 210-13
44. Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A:
Taschenatlas der Pharmakologie. 3. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996
45. Matthews RW, Malkawi Z, Griffith MJ, Scully C:
Pulse oximetry during minor oral surgery with and without intravenous
sedation.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 74 (1992) 537-43
46. McGimpsey JG, Kwar P, Gamble JAS, Browne ES, Dundee JW:
Midazolam in Dentistry.
Br Dent J 155 (1983) 47-50

47. McKay AC, Dundee JW:
Effect of oral benzodiazepines on memory.
Br J Anaesth 52 (1980) 1247
48. Meyer FU:
Einfluss von emotionaler Belastung und Vasokonstriktor auf Herzfrequenz
und Blutdruck.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 832-34
49. Nadin G, Coulthard P:
Memory and midazolam conscious sedation.
Br Dent J 183 (1997) 399-407
50. Neal MJ, Stahlmann R:
Pharmakologie.
1. Aufl., Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1995
51. Polansky RA, Eskici A, Schreiber R, Cartillieri B, Pertl C:
Monitoring in der zahnärztlichen Chirurgie zur Vermeidung von
Komplikationen bei Risikopatienten und komplexen Eingriffen unter
Lokalanästhesie.
Stomatologie 92 (1995) 101-04
52. Raith E, Ebenbeck G:
Psychologie für die zahnärztliche Praxis.
Thieme, Stuttgart-New York 1986
53. Riermeier C, Lambrecht JT, Lindner M:
Monitoring zur Vermeidung von Komplikationen bei zahnärztlich-
chirurgischen Eingriffen.
Dtsch Zahnärztl Z 51 (1996) 768-69
54. Roche-Lexikon Medizin
Urban & Fischer Verlag 1999
4., neubearb. und erw. Aufl. – 1999
55. Rodrigo MRC, Cheung LK:
Oral midazolam sedation in third molar surgery.
Int J Oral Maxillofac Surg 16 (1987) 333-337
56. Rodrigo MRC, Rosenquist JB:
Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation.
L Oral Maxillofac Surg 46 (1988) 746-50
57. Roelofse JA, Joubert JJV, Roelofse PGR:
A double-blind randomized comparison of midazolam alone and
midazolam combined with ketamine for sedation of pediatric dental
patients.
J Oral Maxillofac Surg 54 (1996) 838-44
58. Rote Liste 1999 – Arzneimittelverzeichnis des BPI
Hrsg.: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
Edito Canto Verlag, Aulendorf / Württ., 1993

59. Runes J, Ström C:
Midazolam intravenous conscious sedation in oral surgery.
Swed Dent J 20 (1996) 29-33
60. Scott DS, Hirschmann R:
Psychological aspects of dental anxiety in adults.
JADA 104 (1982) 27-31
61. Selye H:
Streß: Bewältigung und Lebensgewinn.
Piper, München 1974
62. Severinghaus JW, Naifeh KH:
Accuracy of response of six pulse oximeters to profound hypoxia.
Anesthesiology 67 (1987) 551-58
63. Singer R, Thomas PE:
Pulse oximeter in the ambulatory aesthetic surgical facility.
Plast Reconstr Surg 82 (1988) 111-14
64. Smith RA, Dodson TB, Cohen NH:
Postoperative pulse oximetry of patients in maxillomandibular fixation.
J Oral Maxillofac Surg 47 (1989) 684-88
65. Spielberger CD, Laux L, Glanz P, Schaffner P:
Das State-Trait-Angstinventar.
Beltz, Weinheim 1981
66. Stevens AJ:
Vorbereitung zur Anästhesie.
Verlag Volk und Wissen, Berlin 1983
67. Striebel HW, Kretz FJ:
Funktionsprinzip, Zuverlässigkeit und Grenzen der Pulsoximetrie.
Anaesthesist 38 (1989) 649-57
68. Striebel HW, Steinhoff U, Krause H, Kretz FJ:
Die Zuverlässigkeit der pulsoximetrischen Überwachung der arteriellen
Sauerstoffsättigung bei zentralisierten und hypothermen Patienten.
Anästh Intensivther Notfallmed 23 (1988) 200-04
69. Tarnow J:
Prämedikation.
Anästh Intensivmed 26 (1985) 174
70. Thews G, Vaupel P:
Vegetative Physiologie. 3. Aufl.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997
71. Tolksdorf W, Merkel G, Rehder H, Rey ER, Berlin J:
Psychologische Aspekte der Spinalanaesthesie.
Anaesthesist 33 (1984) 307-310

72. Tolksdorf W:
Benzodiazepine in der Prämedikation.
Anästh Intensivther Notfallmed 23 (1988) 127-31
73. Wahlmann UW, Kleemann PP:
Optimierte Analgosedierung – verbesserte Möglichkeiten bei
Risikopatienten durch Anwendung der Pulsoximetrie.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 14 (1990) 210-12
74. Walton GM, Boyle CA, Thomson PJ:
Changes in oxygen saturation using two different sedation techniques.
Br J Oral Maxillofac Surg 29 (1991) 87-89
75. Walz C, Görgens K, Bähr F:
Monitoring von Risikopatienten mit der Pulsoximetrie - Möglichkeiten,
Indikationen und Grenzen.
Dtsch Zahnärztl Z 46 (1991) 839-41
76. White CS, Dolwick MF, Gravenstein N, Paulus DA:
Incidence of oxygen desaturation during oral surgery outpatient procedures.
J Oral Maxillofac Surg 47 (1989) 147-49
77. Willershausen-Zönnchen B, Azrak B:
Oralphobie – Auswertung einer Patientenbefragung.
9. Jahrestagung der IAZA, Mainz 2001
78. Wilson JF, Sinisko SA:
Increased self-reported dental anxiety following completion of an history
questionnaire.
Psychol Rep 81 (1997) 59-62.
79. Yano H, Iishi H, Tatsuta M, Sakai N, Narahara H, Omori M
Oxygen desaturation during sedation for colonoscopy in elderly patients.
Hepatogastroenterology 45 (1998) 2138-41
80. Zander R, Mertzluft FO:
Der Sauerstoffstatus des arteriellen Blutes. In: Der Sauerstoffstaus des
arteriellen Blutes. Hrsg. R. Zander und F.O. Mertzluft.
Karger, Basel 1988
81. Zöller B, Zöller J:
Einsatz verschiedener Analgosedierungsverfahren in der ambulanten-
zahnärztlichen Chirurgie.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 80 (1992) 97-100

8. THESEN

1. Stress ist die unspezifische Reaktion des Organismus auf bestimmte Reize (Stressoren). Ein ambulanter zahnärztlich-chirurgischer Eingriff stellt einen solchen Stressfaktor dar.
2. Systolischer Blutdruck und Herzfrequenz sind als objektive Stressparameter anzusehen.
3. Neben einem vertrauensvollen Arzt-Patient-Verhältnis und der vollständigen Schmerzausschaltung stellt die Prämedikation eine Möglichkeit zur Reduktion der perioperativen Stressbelastung dar.
4. Zur Prämedikation kommen verschiedene Pharmaka und Applikationsformen in Betracht. Für kurzdauernde Eingriffe ist das Benzodiazepin Midazolam besonders geeignet, die orale Gabe von Midazolam ist eine kostengünstige und praxisrelevante Form der Prämedikation.
5. Als Nebenwirkung der Benzodiazepine wird eine Atemdepression angegeben.
6. Durch die prospektive Erfassung objektiver klinischer Messparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung) können Aussagen über die Beeinflussung von Atmungs- und Kreislauffunktionen unter Midazolammedikation getroffen werden.
7. Der randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindversuch ermöglicht die objektivere Einschätzung subjektiv empfundener Parameter, wie Angst, Müdigkeit, Schmerz, Patientencompliance und Behandlungsverlauf sowohl durch den Patienten als auch den Behandler.
8. Es zeigte sich kein deutlicher Effekt der Prämedikation auf die arterielle Sauerstoffsättigung und die objektiven Stressparameter.
9. Die klinischen Messgrößen wurden signifikant von den verschiedenen Arbeitsphasen beeinflusst. Durch die Prämedikation konnte dieser Effekt nicht ausgeschaltet werden.
10. In den Werten der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie des systolischen Blutdrucks zeigten sich deutliche Geschlechtsunterschiede.

11. In der Midazolamgruppe fand sich ein deutlich reduzierter Wachheitsgrad vor Operationsbeginn und postoperativ.
12. Der Behandlungsverlauf wurde in der Midazolamgruppe auf Grund der besseren Patientencompliance deutlich positiver eingeschätzt.
13. Die mit Midazolam prämedizierten Patienten erlebten den Eingriff entspannter und furchtloser als die Patienten der Kontrollgruppe.
14. Die Schmerzempfindung und Ängstlichkeit wurden durch die Prämedikation nicht beeinflusst, es zeigten sich jedoch deutliche Geschlechtsunterschiede.



PROBANDENAUFKLÄRUNG

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

an unserer Universität wird zur Zeit eine Untersuchung zum

Einfluss der oralen Prämedikation mit Midazolam auf Puls, Blutdruck und Oxigenierung des arteriellen Blutes bei Patienten während zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie

durchgeführt.

Es soll dabei untersucht werden, welche Vorteile das Beruhigungsmittel Dormicum[®] hat, wenn es den Patienten vor einem operativen Eingriff verabreicht wird.

Das Medikament ist schon seit Anfang der achtziger Jahre auf dem Markt und wird als Tablette 60 Minuten vor der Operation eingenommen. Während dieser Zeit setzt die beruhigende und angstlösende Wirkung des Medikaments ein. Man steht dann dem bevorstehenden Eingriff gelassener gegenüber und kann sich im Nachhinein nicht so genau an die Operation erinnern.

Neben diesen Wirkungen hat Dormicum[®] (wie jedes andere Medikament) auch Nebenwirkungen.

Diese können sich als allergische Reaktion äußern, als Schwächegefühl mit Müdigkeit, und es kann zur Verringerung der Atemfrequenz kommen.

Das Erinnerungsvermögen an die Zeit in der das Medikament wirkt, kann eingeschränkt sein.

Die Straßenverkehrstauglichkeit ist für ca. 12 Stunden nach der Operation herabgesetzt.

Aus diesem Grund ist es notwendig, dass Sie zur Operation nicht allein zu uns kommen, sondern eine Begleitperson mitbringen, die Sie nach der Operation nach Hause begleitet.

Während der Operation wird ihr Blutdruck über eine Armmanschette gemessen, und Sie bekommen einen Clip an den Zeigefinger, mit dem während der Operation die Pulsfrequenz und der Sauerstoffgehalt des Blutes bestimmt werden können.

Damit die Wirkung des Medikaments optimal beurteilt werden kann, ist ein Vergleich zwischen Patienten, die Dormicum[®] eingenommen haben und solchen, die ein Präparat ohne Wirkstoff erhalten haben, notwendig.

Die Teilnehmer der Studie werden deshalb nach dem Zufallsprinzip zwei Gruppen zugeordnet.

Patienten der ersten Gruppe erhalten das Präparat mit dem Wirkstoff, Patienten der zweiten Gruppe ein Präparat ohne Wirkstoff.

Weder dem behandelnden Arzt noch dem Patienten ist bekannt, welcher Gruppe der Patient angehört.

Dadurch soll die objektive Beurteilung sowohl durch den Zahnarzt als auch durch den Patienten selbst gewährleistet sein.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Die Daten der Untersuchung werden in anonymisierter Form und nur zum Zwecke dieser wissenschaftlichen Untersuchung ausgewertet und ohne Namensnennung veröffentlicht.

Halle, den _____

Unterschrift des Zahnarztes

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Univ. - Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Plastische Gesichtschirurgie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Schubert

Große Steinstr. 19, 06097 Halle (Saale)



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich, geboren am erkläre mich
freiwillig mit der Teilnahme an der Studie zur

**„ Analyse des Einflusses der oralen Prämedikation mit Midazolam
(Dormicum®) auf Puls, Blutdruck und Oxygenierung des arteriellen Blutes
bei Patienten während zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter
Lokalanästhesie “**

einverstanden.

Ich versichere, dass ich über

- die Durchführung der Untersuchung (Randomisierung) und
- die möglichen Nebenwirkungen des Medikaments
(Überempfindlichkeitsreaktionen, Schläfrigkeit, anterograde
Amnesie, Herz-Kreislaufstörungen, Atemdepression)

aufgeklärt bin und meine Fragen hinreichend beantwortet wurden.

Ich wurde außerdem darüber aufgeklärt, dass ich nach der Operation für
mindestens 12 Stunden kein Fahrzeug führen und nur im Beisein einer
Begleitperson die Klinik verlassen darf.

Ich bin einverstanden, dass die in der Untersuchung gewonnenen Daten in
anonymisierter Form statistisch ausgewertet und veröffentlicht werden.

Halle / Saale, den

Unterschrift des aufklärenden Zahnarztes

Unterschrift des Patienten

Name _____

Vorname _____

Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre

Pat.Nr. _____

Beruf _____ Geschlecht m / w

Datum _____

Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Moment** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Fragestellung die Zahl für die von Ihnen gewählte Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

Nutzen Sie bitte folgende Antwortmöglichkeiten:

Überhaupt nicht	Ein wenig	Ziemlich	Sehr
--------------------	-----------	----------	------

Während ich jetzt beim Zahnarzt sitze,

1. ... bin ich ruhig.	1	2	3	4
2. ... fühle ich mich geborgen.	1	2	3	4
3. ... fühle ich mich angespannt.	1	2	3	4
4. ... bin ich bekümmert.	1	2	3	4
5. ... bin ich gelöst.	1	2	3	4
6. ... bin ich aufgeregt.	1	2	3	4
7. ... bin ich besorgt, dass etwas schief gehen könnte.	1	2	3	4
8. ... fühle ich mich ausgeruht.	1	2	3	4
9. ... bin ich beunruhigt.	1	2	3	4
10. ... fühle ich mich wohl.	1	2	3	4
11. ... fühle ich mich selbstsicher.	1	2	3	4
12. ... bin ich nervös.	1	2	3	4
13. ... bin ich zappelig.	1	2	3	4
14. ... bin ich verkrampft.	1	2	3	4
15. ... bin ich entspannt.	1	2	3	4
16. ... bin ich zufrieden.	1	2	3	4
17. ... bin ich besorgt.	1	2	3	4
18. ... bin ich überreizt.	1	2	3	4
19. ... bin ich froh.	1	2	3	4
20. ... bin ich vergnügt.	1	2	3	4



Name _____

Vorname _____

Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre

Pat.Nr. _____

Beruf _____ Geschlecht m / w

Datum _____ Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen.

Nutzen Sie bitte folgende Antwortmöglichkeiten:

	Fast nie	Manchmal	Oft	Fast immer
21. Ich bin vergnügt.	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde.	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zu Mute.	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten.	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht.	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen.	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.	1	2	3	4
29. Ich mache mir zu viel Gedanken über unwichtige Dinge.	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich.	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen.	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen.	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen.	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden.	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen.	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.	1	2	3	4

--

ANHANG:

Allgemeine Patientendaten

	MIDAZOLAM			PLACEBO		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
Patientenanzahl n / (%)	20 / (48,8%)	6 / (30%)	14 / (70%)	21 / (51,2%)	13 / (61,9%)	8 / (38,1%)
Altersdurchschnitt (Jahre)	27,9	29,4	27,2	26,5	25,3	28,2

Messwerte im Abhängigkeit vom Arbeitsschritt im Medikationsgruppenvergleich

Variable	Gruppe		Arbeitsschritt							
			T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
SaO2 in %	<i>Midazolam</i>	Mittelwert x	98,92	98,74	98,81	98,85	98,61	98,48	98,07	98,34
		SD	1,02	1,11	1,19	2,00	1,29	1,33	1,47	1,28
	Placebo	Mittelwert x	98,87	99,30	99,24	99,44	99,15	98,73	98,37	98,61
		SD	0,93	0,71	0,83	0,75	1,01	1,10	1,05	0,83
SaO2- Differenz in %	<i>Midazolam</i>	Mittelwert x	0,95	0,80	0,75	0,95	0,62	1,36	0,93	1,16
		SD	0,65	0,91	0,71	0,90	0,91	0,96	0,85	0,75
	Placebo	Mittelwert x	0,72	0,85	0,53	0,89	0,73	1,87	0,79	1,33
		SD	1,00	0,91	0,60	0,80	0,80	2,63	0,70	1,09
Systole in mm Hg	<i>Midazolam</i> n = 20	Mittelwert x	129,17	125,84	125,23	122,46	121,03	120,54	120,94	119,50
		SD	20,13	19,74	18,59	19,67	21,81	20,00	20,60	17,15
	Placebo n = 21	Mittelwert x	124,42	125,27	124,84	122,80	121,40	122,03	116,99	116,41
		SD	14,43	11,92	10,88	12,70	15,03	11,94	12,63	11,44
Herzfrequenz in Schläge/Minute	Midazolam n = 20	Mittelwert x	91,06	91,57	86,53	93,39	90,70	85,64	82,01	83,38
		SD	15,99	20,40	20,87	21,97	21,5	18,90	16,93	14,85
	Placebo n = 21	Mittelwert x	92,38	91,58	89,04	96,16	95,39	91,97	86,76	88,21
		SD	15,88	16,22	15,34	14,82	16,64	17,48	14,62	12,69

Messwerte in Abhängigkeit vom Arbeitsschritt im Medikationsgruppen- und Geschlechtsvergleich

Variable / Gruppe	Geschlecht		Arbeitsschritt							
			T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
SaO2 in %	Männer	Mittelwert x	98,57	98,08	97,97	98,0	97,72	97,70	97,13	97,59
		SD	1,09	1,52	1,63	1,51	1,56	1,41	1,57	1,36
Midazolam	Frauen	Mittelwert x	99,28	99,41	99,65	99,70	99,50	99,21	99,02	99,10
		SD	0,94	0,59	0,39	0,54	0,69	1,06	1,03	0,98
SaO2 in %	Männer	Mittelwert x	98,47	98,88	98,76	98,99	98,71	98,23	97,92	98,28
		SD	0,88	0,65	0,74	0,74	1,04	0,87	0,86	0,74
Placebo	Frauen	Mittelwert x	99,27	99,72	99,72	99,89	99,58	99,24	98,81	98,93
		SD	0,83	0,45	0,60	0,32	0,73	1,21	1,14	0,87
Systole in mm Hg	Männer	Mittelwert x	135,38	130,71	131,98	129,82	130,72	130,13	131,72	128,39
		SD	13,50	10,05	9,67	11,25	13,82	12,75	16,10	14,42
Midazolam	Frauen	Mittelwert x	122,98	120,98	118,48	115,10	111,34	110,95	110,17	110,61
		SD	21,74	22,36	20,25	21,14	22,36	20,07	19,25	15,75
Systole in mm Hg	Männer	Mittelwert x	128,20	127,80	126,76	128,10	127,94	126,39	121,73	122,12
		SD	16,72	10,31	10,72	12,04	14,31	11,51	10,57	8,74
Placebo	Frauen	Mittelwert x	120,63	122,73	122,92	119,49	114,85	117,67	112,25	110,69
		SD	8,68	14,34	11,45	11,53	13,16	11,23	14,17	12,28
Herzfrequenz in Schläge/ min.	Männer	Mittelwert x	93,21	92,32	87,32	94,40	93,54	87,12	82,60	85,07
		SD	15,96	16,07	16,58	17,9	20,30	18,44	16,50	13,83
Midazolam	Frauen	Mittelwert x	88,91	90,84	85,75	92,37	88,86	84,16	81,43	82,84
		SD	16,42	22,54	23,02	24,10	22,64	19,71	17,72	15,72
Herzfrequenz in Schläge/ min.	Männer	Mittelwert x	92,23	87,49	84,05	93,30	90,73	86,81	83,60	84,72
		SD	17,61	16,20	15,86	15,16	15,86	16,05	15,69	13,72
Placebo	Frauen	Mittelwert x	92,52	95,67	94,02	99,01	100,06	97,12	89,92	91,71
		SD	13,75	15,95	13,08	14,51	17,27	18,88	12,65	10,15

Gesamtmittelwerte der Messvariablen

Variable		Arbeitsschritt							
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
SaO2	Mittelwert x	98,90	99,02	99,03	99,14	98,88	98,60	98,22	98,47
	SD	0,97	0,92	1,01	1,14	1,21	1,26	1,26	1,07
SaO2-Differenz	Mittelwert x	0,84	0,82	0,64	0,92	0,67	1,61	0,86	1,24
	SD	0,85	0,90	0,67	0,98	0,87	2,01	0,78	0,95
Systole	Mittelwert x	126,80	125,56	125,04	122,63	121,21	121,29	118,97	117,95
	SD	17,24	16,04	15,01	16,42	18,64	16,48	16,79	14,36
Frequenz	Mittelwert x	91,72	91,58	87,78	94,77	93,05	88,81	84,39	86,08
	SD	15,77	18,15	18,03	18,46	19,05	18,18	15,73	13,75

FRAGEBÖGEN DES STATE – TRAIT – ANGSTINVENTARS (STAI)

		Medikationsgruppenvergleich		Geschlechtsvergleich		Medikationsgruppen und Geschlechtsvergleich			
		Midazolam (n = 20)	Placebo (n = 21)	Männer (n = 19)	Frauen (n = 22)	Midazolam		Placebo	
						Männer (n = 6)	Frauen (n = 14)	Männer (n = 13)	Frauen (n = 8)
STAI-X 2	Mittelwert x	35,95	35,24	32,95 *)	37,86 *)	/	/	/	/
	Median	36,0	35,0	31,0	37,5	/	/	/	/
	Standarddifferenz (SD)	8,12	7,21	5,48	8,48	/	/	/	/
	Minimum	26	25	25	26	/	/	/	/
	Maximum	55	55	45	55	/	/	/	/
STAI-X 1/1	Mittelwert x	45,15	50,38	46,32	49,14	/	/	/	/
	Median	45,0	50,0	46,0	50,0	/	/	/	/
	Standarddifferenz (SD)	10,75	14,01	13,24	12,28	/	/	/	/
	Minimum	29	25	25	28	/	/	/	/
	Maximum	62	47	47	67	/	/	/	/
STAI-X 1/2	Mittelwert x	44,6	45,19	43,16	46,41	46,17	43,93	41,77	50,75
	Median	45,0	46,0	40,0	48,0	45,0	45,5	40,0	51,5
	Standarddifferenz (SD)	9,60	11,08	9,09	11,16	7,47	10,57	9,71	11,51
	Minimum	24	26	28	24	38	24	28	26
	Maximum	58	62	61	62	55	58	50	42
STAI-X 1/3	Mittelwert x	39,2	35,67	37,58	37,23	40,83	38,5	36,08	35,0
	Median	40,0	34,0	40,0	37,5	43,0	38,0	34,0	35,5
	Standarddifferenz (SD)	9,87	7,80	9,09	9,01	9,45	10,31	8,89	6,12
	Minimum	21	23	23	21	25	21	23	26
	Maximum	58	50	50	58	50	58	50	42

*) p-Wert < 0,05

PATIENTENFRAGEBÖGEN P 1 – 4

Antwort		Medikationsgruppen - vergleich				Geschlechtsvergleich				Medikationsgruppen und Geschlechtsvergleich							
		Midazolam (n = 20)		Placebo (n = 21)		Männer (n = 19)		Frauen (n = 22)		Midazolam				Placebo			
		Männer (n = 6)		Frauen (n = 14)		Männer (n = 13)		Frauen (n = 8)		n		%		n		%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
P 1 Frage 1a)	...panisch / sehr ängstlich.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...ängstlich.“	10	50,0	9	42,9	6	31,6	13	59,1	2	33,3	8	51,1	4	30,8	5	62,5
	...gelassen.“	10	50,0	11	52,4	13	68,4	8	36,4	4	66,7	6	42,9	9	69,2	2	25,0
	„Ich fühle mich... ...heiter.“	--	--	1	4,8	--	--	1	4,5	--	--	--	--	--	--	1	12,5
P 1 Frage 1b)	...hellwach.“	8	40,0	8	38,1	7	36,8	9	40,9	3	50,0	5	35,7	4	30,8	4	50,0
	...wach.“	10	50,0	11	52,4	9	47,4	12	54,5	2	33,3	8	57,1	7	53,8	4	50,0
	...schläfrig.“	1	5,0	2	9,5	2	10,5	1	4,5	--	--	1	7,1	2	15,4	--	--
	„Ich bin... ...schlafend, aber weckbar.“	1	5,0	--	--	1	5,3	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--
P 2 Frage 2a)	...hellwach.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...ängstlich.“	1	5,0	--	--	1	5,3	--	--	1	16,7	--	--	--	--	--	--
	...gelassen.“	7	35,0	9	42,9	3	15,8	13	59,1	--	--	7	50,0	3	23,1	6	75,0
	„Ich fühle mich... ...heiter.“	12	60,0	11	52,4	15	78,9	8	36,4	5	93,3	7	50,0	10	76,9	1	12,5
P 2 Frage 2b)	...hellwach.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...wach.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...schläfrig.“	2	10,0	6	28,5	4	21,1	4	18,2	1	16,7	1	7,1	3	23,0	3	37,5
	„Ich bin... ...schlafend, aber weckbar.“	6	30,0	10	47,6	6	31,6	10	45,5	--	--	6	42,9	6	46,2	4	50,0
P 2 Frage 2b)	...schläfrig.“	10	50,0	5	23,8	8	42,1	7	31,8	4	66,7	6	42,9	4	30,8	1	12,5
	...schlafend, aber weckbar.“	2	10,0	--	--	1	5,3	1	4,5	1	16,7	1	7,1	--	--	--	--
P 2 Frage 2b)	...hellwach.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...tiefschlafend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANHANG ARZTFRAGEBÖGEN (A 1-3)

Antwort		Medikationsgruppen -vergleich				Geschlechtsvergleich				Medikationsgruppen und Geschlechtsvergleich							
		Midazolam (n = 20)		Placebo (n = 21)		Männer (n = 19)		Frauen (n = 22)		Midazolam				Placebo			
		Männer (n = 6)		Frauen (n = 14)		Männer (n = 13)		Frauen (n = 8)		n		%		n		%	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Arzt (A) 1 „Der Patient erscheint...“	...panisch /sehr ängstlich.“	--	--	1	4,8	--	--	1	4,5	--	--	--	--	--	--	1	12,5
	...ängstlich.“	11	55,0	10	47,6	8	42,1	13	59,1	3	50,0	8	57,1	5	38,5	5	62,5
	...gelassen.“	6	30,0	10	47,6	8	42,1	8	36,4	--	--	6	42,9	8	61,5	2	25,0
	...heiter.“	3	15,0	--	--	3	15,8	--	--	3	50,0	--	--	--	--	--	--
	...euphorisch.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Arzt (A) 2 „Der Patient erscheint...“	...hellwach.“	--	--	3	14,3	1	5,3	2	9,1	--	--	--	--	1	7,7	2	25,0
	...wach.“	7	35,0	17	81,0	13	68,4	11	50,0	2	33,3	5	35,7	11	84,6	6	75,0
	...schläfrig.“	11	55,0	1	4,7	5	26,3	7	31,8	4	66,7	7	50,0	1	7,7	--	--
	schlafend, aber weckbar.“	2	10,0	--	--	--	--	2	9,1	--	--	2	14,3	--	--	--	--
	...tiefschlafend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Arzt (A) 3 Frage 3a) „Behandlungs- verlauf war...“	...sehr gut.“	15	75,0	1	4,8	6	31,6	10	45,5	5	83,3	10	71,4	1	7,7	--	--
	...gut.“	5	25,0	20	95,2	13	68,4	12	54,5	1	16,7	4	28,6	12	92,3	8	100,0
	...befriedigend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...mäßig.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...schlecht.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Arzt (A) 3 Frage 3b) „Der Patient erscheint...“	...hellwach.“	--	--	1	4,8	1	5,3	--	--	--	--	--	--	1	7,7	--	--
	...wach.“	5	25,0	20	95,2	13	68,4	12	54,5	1	16,7	4	28,6	12	92,3	8	100,0
	...schläfrig.“	15	75,0	--	--	5	26,3	10	45,5	5	83,3	10	71,4	--	--	--	--
	schlafend, aber weckbar.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...tiefschlafend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANHANG ASSISTENTENFRAGEBÖGEN (B 1-3)

Antwort		Medikationsgruppen vergleich				Geschlechtsvergleich				Medikationsgruppen und Geschlechtsvergleich							
		Midazolam (n = 20)		Placebo (n = 21)		Männer (n = 19)		Frauen (n = 22)		Midazolam				Placebo			
		Männer (n = 6)		Frauen (n = 14)		Männer (n = 13)		Frauen (n = 8)		Männer (n = 6)		Frauen (n = 14)		Männer (n = 13)		Frauen (n = 8)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Assistent (B) 1 „Der Patient erscheint...“	...panisch /sehr ängstlich.“	1	5,0	1	4,8	1	5,2	1	4,6	1	16,7	--	--	--	--	1	12,5
	...ängstlich.“	9	45,0	9	42,9	6	31,6	12	54,5	2	33,3	7	50,0	4	30,8	5	62,5
	...gelassen.“	8	40,0	11	52,4	10	52,6	9	40,9	1	16,7	7	50,0	9	69,2	2	25,0
	...heiter.“	2	10,0	--	--	2	10,5	--	--	2	33,3	--	--	--	--	--	--
	...euphorisch.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Assistent (B) 2 „Der Patient erscheint...“	...hellwach.“	2	10,0	5	23,8	2	10,5	5	22,7	--	--	2	14,3	2	15,4	3	37,5
	...wach.“	13	65,0	14	66,7	14	73,7	13	59,1	4	66,7	9	64,3	10	76,9	4	50,0
	...schläfrig.“	3	15,0	2	9,5	3	15,8	2	9,1	2	33,3	1	7,1	1	7,7	1	12,5
	schlafend, aber weckbar.“	2	10,0	--	--	--	--	2	9,1	--	--	2	14,3	--	--	--	--
	...tiefschlafend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Assistent (B) 3 Frage 3a) „Behandlungs- verlauf war...“	...sehr gut.“	10	50,0	6	28,6	6	31,6	10	45,5	3	50,0	7	50,0	3	23,1	3	37,5
	...gut.“	10	50,0	15	71,4	13	68,4	12	54,5	3	50,0	7	50,0	10	76,9	5	62,5
	...befriedigend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...mäßig.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...schlecht.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Assistent (B) 3 Frage 3b) „Der Patient erscheint...“	...hellwach.“	1	5,0	3	14,3	1	5,3	3	13,6	--	--	1	7,1	1	7,7	2	25,0
	...wach.“	12	60,0	13	61,9	14	73,7	11	50,0	4	66,7	8	57,1	10	76,9	3	37,5
	...schläfrig.“	7	35,0	5	23,8	4	21,1	8	36,4	2	33,3	5	35,7	2	15,4	3	37,5
	schlafend, aber weckbar.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	...tiefschlafend.“	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Grube-Jahn , geb. Grube
Vorname: Jana
Geburtsdatum: 21.02.1975
Geburtsort: Wippra
Familienstand: verheiratet
Kinder: Hannah Charlotte Jahn, geb. am 11.08.2002

Schulbildung

1981 - 1991 POS „Hermann–Matern“; Merseburg
1991 - 1993 Gymnasium „Johann–Gottfried–Herder“; Merseburg
Schulabschluß: Abitur

Hochschulausbildung

1993 - 1994 Studium der Rechtswissenschaft / Juristische Fakultät
Martin–Luther–Universität Halle-Wittenberg

1994 - 1999 Studium der Zahnmedizin / Medizinische Fakultät
Martin–Luther–Universität Halle-Wittenberg

10 / 1999 Staatsexamen im Fach Zahnmedizin / Erlangung der
Approbation

12 / 1999 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. F. Joppich in Magdeburg

01 / 2000 – 02 / 2001 Assistenz Zahnärztin im Arbeitsbereich Zahnärztliche Chirurgie
der Univ.-Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
Plastische Gesichtschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

seit 03 / 2001 Weiterbildungsassistentin in der Univ.-Poliklinik für
Kieferorthopädie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von 10 / 2002 bis 09 / 2003 Unterbrechung der Fachzahnarztweiterbildung nach der Geburt
meiner Tochter

Erklärungen

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation selbst angefertigt und keine anderen Hilfsmittel angewendet habe als die, die in dieser Arbeit angegeben wurden.

Ich habe weder diese noch eine andere Dissertation an einer anderen Fakultät zu Promotionszwecken eingereicht.

Jana Grube-Jahn

Publikation von Ergebnissen

Auszüge aus den Ergebnissen dieser Arbeit wurden von mir im Rahmen eines Vortrages unter dem Titel: „Orale Prämedikation mit Midazolam während zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie. Einfluss auf O₂-Sättigung und Kreislaufparameter“ auf dem 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am 1. Juni 2002 in Leipzig veröffentlicht.

Danksagungen

Zuerst danke ich Herrn Univ.-Professor Dr. Dr. J. Schubert für die Überlassung des Themas sowie für seine Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Dr. Lautenschläger vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik danke ich für die geduldige und ausdauernde Beratung und Betreuung bei der Studienplanung und der statistischen Auswertung der Daten.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. S. Schulz und den Mitarbeiter/Innen des Arbeitsbereiches für zahnärztliche Chirurgie, die mir bei der Durchführung der Untersuchungen hilfreich zur Seite standen.

Für die Zeit und Geduld, die zur Erstellung dieser Arbeit nötig war, danke ich meinem Mann, der mich mit viel Verständnis unterstützt hat.

Meiner lieben Mutter danke ich für alles!