

Aus der Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin
der Universitätskliniken, Homburg/Saar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Larsen)

Die Eignung von LK 544 zur Sedierung von Intensivpatienten im Vergleich
zu Midazolam bei wachen, extubierten Patienten nach großen
allgemeinchirurgischen, gefäßchirurgischen oder orthopädischen
Eingriffen.

Dissertation
zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2008

vorgelegt von Jutta Benak
geboren am 24. Februar 1975 in Karlsruhe

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
1.1	Summary	7
2	EINLEITUNG	9
2.1	Analgosedierung von Intensivpatienten	9
2.2	Sedativa	11
2.2.1	Benzodiazepine	11
2.2.1.1	Midazolam	11
2.2.2	Propofol	13
2.2.3	Barbiturate	15
2.2.3.1	Thiopental	15
2.2.4	Etomidat	16
2.2.5	Gammahydroxybuttersäure (Somsanit®)	18
2.2.5.1	Metabolismus	19
2.2.5.2	Pharmakologischer Wirkmechanismus	19
2.2.5.3	Klinische Wirkungen	21
2.2.5.4	Indikationen	22
2.2.6	GHB-Ethanolamid (LK 544)	23
2.2.6.1	Tierexperimentelle Studien	24
2.2.6.2	Präklinische Studien am Menschen	24
2.2.6.3	Unerwünschte Wirkungen	25
2.3	Opioidanalgetika	26
2.3.1	Piritramid	27
2.4	Zielsetzung und Fragestellung	29
3	PATIENTEN UND METHODEN	30
3.1	Patientenaufklärung	30
3.2	Patienten	31
3.2.1	Studiendesign und Randomisierung	31
3.2.2	Einschlusskriterien	31
3.2.3	Ausschlusskriterien	32
3.3	Prüfmedikation	33
3.4	Studienablauf	33
3.4.1	Präoperativer Tag (Tag 1)	33
3.4.2	OP-Tag (Tag 2)	33
3.4.3	Postoperativer Tag (Tag 3)	36
3.5	Untersuchungsinstrumente	37

3.5.1	Laborchemische Untersuchung	37
3.5.2	Elektroenzephalogramm (EEG).....	37
3.5.2.1	Spektraler Frequenzindex (SFx).....	40
3.5.3	Herz-Kreislauf-Funktionen	41
3.5.4	Blutgasanalyse und ergänzende laborchemische Untersuchung	43
3.5.5	Glasgow Coma Skala (GCS).....	43
3.5.6	Ramsay Skala.....	44
3.5.7	Zusätzliche Skalen.....	45
3.6	Drop-out	46
3.7	Statistische Auswertung	47
4	ERGEBNISSE.....	48
4.1	Patienten	48
4.1.1	Biometrische Daten	48
4.1.2	Drop-out	48
4.1.3	Art der operativen Eingriffe	49
4.1.4	EEG-Untersuchungsdauer.....	50
4.1.5	Nebenwirkungen.....	50
4.2	Beurteilung der Sedierung	51
4.2.1	Glasgow Coma Skala (GCS).....	51
4.2.2	Ramsay Skala.....	52
4.2.3	Ergänzende Skalen	52
4.2.3.1	Skala „Vegetative Blockade“	52
4.2.3.2	Skala „Reaktion auf Schmerzreize“	53
4.2.4	EEG-Ableitung (CATEEM®).....	54
4.3	Herz-Kreislauf-Parameter	55
4.3.1	Blutdruck	55
4.3.2	Herzfrequenz	55
4.4	Laborwerte	56
4.4.1	Elektrolyte im Serum.....	56
4.4.2	Glukose im Serum	57
4.4.3	Blutgasanalyse.....	57
4.4.4	Routine-Laborparameter.....	58
4.5	Analgetikabedarf	60
5	DISKUSSION.....	61
5.1	Allgemeine Vorbemerkungen	61
5.2	Studienaufbau, Auswahl und Dosierung der Sedativa	62
5.2.1	Patienten.....	63
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	64

5.3.1	Piritramid.....	64
5.3.2	Sedierungstiefe.....	66
5.3.2.1	Sedierungs-Skalen.....	66
5.3.2.2	Spektraler Frequenzindex (SFx).....	67
5.3.3	Hämodynamik.....	68
5.3.4	Glukose im Serum.....	69
5.3.5	Elektrolyte im Serum.....	70
5.3.6	Blutgasanalyse.....	71
5.3.7	Sicherheit.....	71
5.4	Schlussfolgerung.....	73
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	74
7	PUBLIKATION.....	93
8	DANKSAGUNG.....	93
9	LEBENS LAUF.....	94

1 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen, ob sich LK 544 (GHB-Ethanolamid) für den Einsatz als Sedativum in der Intensivmedizin eignet.

In einer einfach-verblindeten prospektiven Studie wurden 29 nicht-intubierte Intensivpatienten postoperativ randomisiert und zwei Gruppen zugeordnet: Gruppe A (n=14): 150 mg/kg GHB-Ethanolamid i.v. (Bolus) plus anschließend 150 mg/kg/h (Dauerinfusion); Gruppe B (n=15): 0,025 mg/kg Midazolam (Bolus) plus anschließend 0,025 mg/kg/h (Dauerinfusion). Die Beurteilung der Sedierungsqualität erfolgte klinisch mittels Ramsay-Score (ergänzt durch zwei weitere Skalen) und Glasgow-Coma-Scale sowie objektiv mittels spektralem Frequenzindex (SfX), der über einen Zeitraum von 3-5 Stunden durch ein EEG (CATEEM[®]) ermittelt wurde.

Die durchschnittliche Sedierungstiefe, gemessen anhand der vier Skalen, war zu jedem Messzeitpunkt in beiden Gruppen adäquat (Ramsay-Score: 2-3; GCS: 14-15). Die mittleren Scores wiesen im Beobachtungsverlauf keine statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb der Gruppen auf. Auch zwischen den beiden Gruppen konnten signifikante Unterschiede nicht gezeigt werden. In keinem Fall wurde eine unzureichende Sedierungstiefe festgestellt; bei einem Patienten der Midazolam-Gruppe trat eine zu tiefe Sedierung auf (Ramsay-Score 6).

Anhand des EEGs (SfX) konnte in der GHB-Ethanolamid-Gruppe eine tiefere Sedierung festgestellt werden. Im Vergleich zum Ausgangswert waren die mittleren Werte 10, 60 und 120 Minuten nach Beginn der Medikamentenapplikation signifikant niedriger. Im direkten Vergleich zu Midazolam waren die mittleren SfX-Werte zu jedem Messzeitpunkt niedriger; dies galt auch für den Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich allerdings lediglich nach 60 und 120 Minuten. In der Midazolamgruppe selbst konnten im Verlauf keine statistisch signifikanten Veränderungen des SfX festgestellt werden.

Während der Sedierungsphase war der Analgetikabedarf, in unserer Studie Piritramid, in der GHB-Ethanolamid-Gruppe signifikant höher als in der Midazolam-Gruppe (6,4 vs. 2,7mg Piritramid; $p < 0,05$). Höher war hier auch der präoperative Bedarf (18,1 vs.

16,4mg; n.s.) und somit auch der Gesamtbedarf (24,5 vs. 19,1mg; n.s.), wobei diese Differenzen statistisch nicht signifikant waren.

In beiden Gruppen kam es während der Sedierungsphase zu einem Anstieg der Glukose im Serum, wobei dieser Anstieg in der GHB-Ethanolamid-Gruppe deutlich stärker war und auch nur in dieser Gruppe, im Vergleich zum Ausgangswert, statistisch signifikant war. Im Vergleich zur Midazolam-Gruppe waren die Glukosekonzentrationen in der GHB-Ethanolamid-Gruppe zu allen Messzeitpunkten signifikant höher und erreichten nach 300 Minuten einen Maximalwert von 194,8mg/dl (Midazolam-Gruppe: 154,3mg/dl; $p < 0,05$). Alle anderen Routinelaborparameter, einschließlich der Elektrolyte (Na^+ und K^+), sowie Blutdruck und Herzfrequenz blieben im gesamten Studienverlauf in beiden Gruppen ohne signifikante Veränderung.

Bei zwei Patienten der Midazolam-Gruppe musste die Studie wegen schwerwiegender Nebenwirkungen abgebrochen werden (zu tiefe Sedierung; paradoxe Reaktion). Bei drei Patienten dieser Gruppe traten darüber hinaus respiratorische Störungen bzw. Zeichen einer Atemwegsverlegung (Schnarchen) auf. In der GHB-Ethanolamid-Gruppe musste die Studie nur bei einem Patienten vorzeitig beendet werden; hier kam es zu einer schmerzhaften Irritation der Infusionsvene. Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe wurde, nach zu rascher Injektion des Sedativums, ein Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet, die jedoch durch passagere intranasale O_2 -Gabe beherrscht werden konnte.

Mit GHB-Ethanolamid kann beim spontan atmenden Intensivpatienten eine klinisch adäquate Sedierung erreicht werden. Dabei weist die Substanz gegenüber Midazolam möglicherweise Vorteile bei der Sicherheit auf.

1.1 Summary

This study aimed to investigate the feasibility of LK 544 (gammahydroxybutyrate-ethanolamide; GHB-ethanolamide) as a sedative agent in an intensive care setting.

Following a prospective, single blind study design, 29 non-intubated intensive care patients were postoperatively randomized into two groups: Group A (n=14) received 150 mg/kg GHB-ethanolamide as an intravenous (iv) bolus injection followed by continuous iv infusion of GHB-ethanolamide at 150 mg/kg/h. Group B (n=15) received an iv bolus of 0.025 mg/kg midazolam followed by continuous iv infusion of 0.025 mg/kg/h midazolam. Sedative quality was assessed using Ramsay-Score (supplemented by two additional scales), Glasgow-Coma-Scale (GCS), and by means of spectral frequency index (SFx) as determined by electroencephalography (CATEEM®) over a period of 3 to 5 hours.

The average level of sedation, as assessed using the 4 clinical scales, was adequate at all times in both groups (Ramsay-Score 2-3; GCS 14-15). During the period of observation, the mean scores did not change significantly within each group, and no statistically significant differences were noted between groups at any time. No case of insufficient sedation was noted in either group. However, one subject in the midazolam group experienced over-sedation (Ramsay-Score of 6).

Analysis of SFx indicated a greater degree of sedation in the GHB-ethanolamide group with lower average SFx values compared to the midazolam group at all time points analyzed, including the baseline value. However, this difference reached statistical significance only for the readings at 60 and 120 minutes. Furthermore, the indices determined at 10, 60, and 120 minutes after starting the subjects on the study drugs were significantly lower as compared to the baseline reading in each group.

Subjects in the GHB-ethanolamide group required a higher analgesic dose during the study period than those in the midazolam group (6.4 vs. 2.7 mg piritramid; $P < 0.05$). The pre-operative (18.1 vs. 16.4 mg piritramid) and, hence, the total analgesic dose

(24.5 vs. 19.1 mg piritramid) were also higher in the GHB-ethanolamide group, albeit not statistically significant.

During sedation there was a rise in serum glucose levels above baseline in both groups, which was much more pronounced in subjects randomized to GHB-ethanolamide and reached statistical significance only in this group. When compared to the midazolam group, serum glucose levels in the GHB-ethanolamide group were consistently and significantly higher at all sampling time points and peaked after 300 minutes at 194.8 mg/dL (midazolam group: 154.3 mg/dL; $P < 0.05$). All other analyzed lab values, including electrolytes (sodium and potassium), as well as blood pressure and heart rate did not change significantly throughout the study period regardless of the sedative used.

In the midazolam group, the study was terminated early in two cases due to severe complications (over-sedation; paradoxical reaction). In the same group, 3 subjects developed respiratory irregularities or symptoms of upper airway obstruction (snore). In the GHB-ethanolamide group, the study was aborted only in one case as a result of a painful phlebitis of the vein used for infusion of the study drug. Another subject in this group experienced a drop in hemoglobin oxygen saturation after too rapid injection of the sedative, which was controlled by temporary intranasal oxygen administration.

GHB-ethanolamide permits establishing a clinically adequate state of sedation in spontaneously breathing intensive care patients while possibly featuring a more beneficial safety profile compared to midazolam.

2 EINLEITUNG

2.1 Analgosedierung von Intensivpatienten

Angst und Schmerzen kommen bei Intensivpatienten typischerweise vor. Eine Intensivstation wirkt für den Patienten oft bedrohlich, obwohl sie für ihn gleichzeitig lebensrettend ist. Die geräuschvolle Umgebung, das ungewohnte Monitoring, die unterstützenden Apparate, der medizinische Jargon, der Verlust des Tag-Nacht-Rhythmus' und schmerzhaft invasive Prozeduren sind hochgradig mit psychischer Belastung und Schlafstörungen verbunden (Lloyd 1993; Meyer et al. 1994; Freedman et al. 1999). Fast alle Patienten, die sich in einem kritischen Zustand befinden, insbesondere jene, die mechanisch beatmet werden, erhalten deshalb entweder ein Sedativum oder ein Analgetikum; viele Patienten sogar beides (Soliman et al. 2001). Neben der Therapie der Grunderkrankung und der Aufrechterhaltung lebenswichtiger Organfunktionen sind in der Intensivmedizin die Analgesie und Sedierung bzw. die Analgosedierung deshalb wesentliche Bestandteile der Behandlung (Martin et al. 2005). Zu diesem Zwecke ist eine Reihe pharmakologischer Substanzen verfügbar, wobei hinsichtlich der Anwendungsempfehlungen große Unterschiede zwischen den Intensiveinrichtungen westeuropäischer Länder bestehen (Soliman et al. 2001). Meist wird die Kombination aus einem Opioid für die Analgesie und einem Benzodiazepin oder Propofol für die Sedierung verwendet (Muellejans et al. 2006).

Insgesamt betrachtet ist die Sedierung und Analgesie wichtig, um die Befindlichkeit der Patienten zu verbessern, sowohl im Hinblick auf psychologische als auch auf physikalische Aspekte. Bleibt der Stress des Patienten unbehandelt, kann dies zu tiefgreifenden Störungen der endokrinen Funktionen, zum Hypermetabolismus, zur Salz-Wasser-Retention, zur Mobilisation von Substraten der Energiespeicher und zur Lipolyse führen (Koepeke 1989; Soliman et al. 2001). Der Schmerz kann zu zahlreichen Komplikationen führen, wie zum Beispiel einer sympathischen Überaktivität mit gesteigerter Pulsfrequenz und erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, einer gesteigerten Respirationsrate mit Hypoxämie, einer Störung der gastrointestinalen Motilität, einer verschlechterten Nierenfunktion, einer Veränderung der Blutviskosität mit Gerinnungshemmung sowie zu Schwächungen des Immunsystems und Wundheilungsstörungen (Bonica 1987; Lewis et al. 1994; Soliman et al. 2001). Auf der

anderen Seite kann eine Sedierung oder Analgosedierung, insbesondere unter exzessiveren Bedingungen, zu unerwünschten Begleitkomplikationen führen, wie zum Beispiel zur Hypotonie oder zu Störungen des Sauerstofftransportes. Nach längerfristiger Sedierung oder Analgesie können auch akute Entzugssyndrome auftreten (Burns et al. 1992; Durbin 1994; Kollef et al. 1998; Cammarano et al. 1998).

Im Idealfall vermitteln Analgetika und Sedativa einen angenehmen Zustand, wobei der Patient gleichzeitig zu jedem Zeitpunkt möglichst leicht erweckbar sein sollte (Tung und Rosenthal 1995). Die Wirkung sollte also sowohl schnell einsetzen als auch nach dem Absetzen der analgosedierenden Substanzen schnell nachlassen, und dies bei möglichst maximaler Verträglichkeit bzw. bei geringstmöglichen Nebenwirkungen. Dies bedeutet, dass das Herz-Kreislauf-System, die renale Ausscheidung und endokrine Regelkreisläufe so gering wie möglich beeinträchtigt werden dürfen. Weiterhin sollte es bei einer längeren Therapie nicht zu einer Kumulation der Medikamente oder zur Organtoxizität durch die analgosedierenden Substanzen kommen. Dabei sollte auch bei Funktionsstörungen der Leber und der Nieren eine sichere Elimination gewährleistet sein (Davis und Cook 1986; Klotz 1988; Manusco et al. 2004; Falk und Zed 2004). Der ideale Wirkstoff, der allen Anforderungen gerecht wird, ist bisher allerdings noch nicht gefunden.

Die zur Zeit üblicherweise zur klinischen Anwendung kommenden Substanzen sind, aus der Reihe der Sedativa, Benzodiazepine, Barbiturate, Propofol, Ketamin, Neuroleptika und, aus der Reihe der Analgetika, im Wesentlichen Opioide, wie Morphin, Fentanyl oder Sufentanil. Diese Vielzahl von Medikamenten mit sehr unterschiedlichem Wirkprofil wird allein oder in Kombination empfohlen (Tung und Rosenthal 1995; Durbin 1995; De Jonghe et al. 2000; Kleinschmidt 2001). In Westeuropa kommen als Sedativa sehr häufig Midazolam oder Propofol und als Analgetika Morphin, Fentanyl und Sufentanil zum Einsatz (Soliman et al. 2001).

2.2 Sedativa

2.2.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine gehören zur Gruppe der Tranquilizer und Hypnotika. Hauptindikationen sind Angst- und Schlafstörungen, daneben kommen Benzodiazepine auch bei psychotischen Erregungszuständen, bei zerebralen Krampfanfällen und bei muskulären Verspannungen zum Einsatz. In der Anästhesie finden diese Arzneimittel zur Prämedikation oder zur Narkoseeinleitung Verwendung. Mit Chlordiazepoxid (Librium®) kam Anfang der 60er Jahre das erste Benzodiazepin auf den Markt; etwa acht Jahre später wurde Diazepam (Valium®) eingeführt. Heute sind eine ganze Reihe verschiedener Benzodiazepine verfügbar, die sich in erster Linie durch den Zeitpunkt des Wirkungseintrittes und die Dauer der Wirkung unterscheiden (Committee on the Review of Medicines 1980; Balinger 1990; Bobrow 2003). In der Anästhesie wird häufig Midazolam (Dormicum®) als Kurzhypnotikum eingesetzt, weil es unter allen Benzodiazepinen die kürzeste Eliminationshalbwertszeit aufweist.

2.2.1.1 Midazolam

Midazolam gehört zu den am häufigsten eingesetzten Sedativa in der Intensivmedizin. Neben den Hauptwirkungen wie Sedierung und Anxiolyse, gehört auch die anterograde Amnesie zu den erwünschten Wirkungen dieses Benzodiazepins – der Patient erinnert sich dabei nicht an Ereignisse, die in das Wirkungsintervall fallen. Durch den raschen Wirkungseintritt, die adäquate Sedierung und die schnelle Erholung nach dem Absetzen, erfüllt Midazolam wichtige Idealkriterien für ein intensivmedizinisch einsetzbares Sedativum, insbesondere im Hinblick auf die Kurzzeit-Sedation. Im perioperativen Umfeld gibt es eine Reihe von Indikationen für Midazolam, zu denen Prämedikation, Einleitung und Erhaltung der Allgemeinanästhesie sowie die Sedierung für diagnostische und therapeutische Eingriffe gehören (Reves et al. 1985; Ostermann et al. 2000).

Midazolam unterscheidet sich sehr deutlich von anderen Benzodiazepinen durch den schnellen Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer. Die Substanz kann oral,

intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Bei intravenöser Applikation kommt es dabei nicht, wie bei Diazepam oder anderen Benzodiazepinen, zu venösen Irritationen oder Thrombophlebitiden. Außerdem weist Midazolam nur geringe kardiovaskuläre und respiratorische Effekte auf. Allerdings ist im Rahmen einer Notfallintubation bei etwa 20 Prozent der Patienten mit einem signifikanten Blutdruckabfall zu rechnen. Von Vorteil ist auch die gute Wasserlöslichkeit, wodurch chemische und pharmakologische Inkompatibilitäten verringert werden (Reves et al. 1985; Fragen 1997; Choi et al. 2004).

Die Wirkung von Midazolam setzt bei i.v.-Applikation nach 30 bis 60 Sekunden ein und ist nach zwei bis drei Minuten voll ausgeprägt. Wie andere Benzodiazepine weist auch Midazolam eine geringe Toxizität und somit eine große therapeutische Breite auf. Der Wirkstoff wird im menschlichen Körper rasch und vollständig eliminiert; etwa die Hälfte wird dabei über die Leber extrahiert. Bei gesunden Probanden liegt die Eliminationshalbwertszeit (EHZ) bei 1,5 bis 3,5 Stunden. Bei älteren Patienten kann diese jedoch bis zu dreifach verlängert, bei Intensivpatienten unter Langzeitsedierung sogar bis zu sechsfach verlängert sein. Grundsätzlich ist mit einer Verlängerung der EHZ immer dann zu rechnen, wenn Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vorliegen. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz können ebenfalls EHZ-Verlängerungen vorkommen (Allonen 1981; Heinzmann et al. 1983; Greenblatt et al. 1984; Flemming und Adams 2004; Open Drug Database 2007).

Die Wirkung von Midazolam wird durch Bindung an einer spezifischen Stelle des GABA_A-Rezeptor-Komplexes im ZNS entfaltet, wodurch die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) induziert wird, was eine dosisabhängige Sedierung und Hypnose zur Folge hat. Die individuelle Empfindlichkeit auf Midazolam ist dabei sehr verschieden; insbesondere bei älteren Patienten kann es auch zu paradoxen Reaktionen wie Unruhe und Agitiertheit kommen. Bei Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand können schon sehr geringe Dosen eine schwerwiegende Atemdepression verursachen (Allonen et al. 1981; Heinzmann et al. 1983; Greenblatt et al. 1984).

Die Metabolisierung erfolgt in zwei Schritten. Erst wird Midazolam in der Leber zu α -Hydroxymidazolam, einem aktiven Metaboliten, hydroxyliert und anschließend in

einem zweiten Schritt durch Glukuronidierung zu einem inaktiven Metaboliten umgewandelt. Bei Störungen der Leberfunktion, zum Beispiel durch entzündliche oder zirrhotische Veränderungen der Leber, kann der Abbau stark beeinträchtigt und die Wirkdauer verlängert sein. Bei Patienten im septischen Schock oder bei Kreislaufinsuffizienz wird Midazolam ebenfalls nur in deutlich reduziertem Umfang metabolisiert (Keiding 1987).

Insgesamt erweisen sich bei Midazolam, im Vergleich mit anderen Vertretern der Benzodiazepingruppe, der rasche Wirkungseintritt und die schnelle Elimination sowie die stärkere sedative, anxiolytische und amnestische Wirkung als sehr vorteilhaft. Allerdings besteht keine Korrelation zwischen Serumspiegeln und klinischem Sedierungsgrad und in Einzelfällen kommt es zu verlängerten Aufwachzeiten (Oldenhof et al. 1988). Weitere Nachteile sind die mögliche Toleranzentwicklung bei Anwendung über einen längeren Zeitraum und eine Entzugssymptomatik.

2.2.2 Propofol

Propofol (Disoprivan®) wurde 1989 zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie eingeführt. Mitte der 90er Jahre wurde es auch für die Sedierung von Intensivpatienten zugelassen (Wappler 2006).

Propofol gehört zu den kurz wirksamen intravenösen Anästhetika und führt bei parenteraler Applikation rasch zum Bewusstseinsverlust, der bei üblicher Dosierung etwa vier bis acht Minuten anhält. Für die längerfristige Sedierung wird Propofol als Dauerinfusion verabreicht (Larsen 2006).

Aufgrund seiner hohen Lipophilie gelangt Propofol sehr zügig ins ZNS und induziert hierdurch rasch eine hypnotische Wirkung (Wappler 2006). Das Einschlafen wird als angenehm empfunden und das Aufwachen erfolgt vollständiger als bei anderen vergleichbaren Substanzen. Über eine Übelkeit wird nach Anwendung von Propofol nur selten berichtet; vielmehr scheint der Wirkstoff sogar antiemetische Eigenschaften zu besitzen (Larsen 2006). Außerdem unterdrückt Propofol wirksam die pharyngealen, laryngealen und trachealen Reflexe (Wong und Teoh 1996; Skinner et al. 1998). Ein

wichtiger Nachteil von Propofol ist, dass bei rascher Injektion ein deutlicher Abfall des Gefäßwiderstandes und des arteriellen Blutdrucks auftreten kann (el-Beheiry et al. 1995; Harsten und Gillberg 1997).

Propofol beeinflusst die Transmission an der Alpha-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors und hemmt die Freisetzung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat. Außerdem hemmt Propofol den Natriumkanal-abhängigen Natriumeinstrom in die Zelle (Wappler 2006).

Propofol hat bei der Sedierung von Intensivpatienten, im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit, vergleichbare Eigenschaften wie Midazolam (Ronan et al. 1995; Weinbroum et al. 1997). Allerdings ist bei Propofol die Entwöhnungsdauer kürzer als bei Midazolam, was sich unter Umständen, trotz des höheren Preises, günstig auf die Dauer der Intensivbehandlung und somit auch auf die Kosten auswirken kann (Carrasco et al. 1993; Barrentos-Vega et al. 1997; Soliman 2001).

Eine schwerwiegende Komplikation von Propofol ist das sog. Propofol-Infusionssyndrom (PRIS). Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch Herz-Kreislaufstörungen, Laktatazidose und Rhabdomyolyse. Genaue Zahlen zur Häufigkeit liegen nicht vor – man geht davon aus, dass es sich um ein selteneres Phänomen handelt, welches sich vornehmlich unter Langzeitsedierung oder nach Applikation hoher Dosen manifestiert. Allerdings ist die Letalität sehr hoch (Wappler 2006). Die Arzneimittelkommission der Ärzte wies deshalb darauf hin, dass Propofol bei Intensivpatienten nur mit Vorsicht und kontrolliert eingesetzt werden sollte. Eine Behandlungsdauer von sieben Tagen und eine Dosierung 4mg/kg/h sollte nicht überschritten werden (Arzneimittelkommission 2004).

Propofol weist eine negativ inotrope Wirkung auf, was mit einer Blutdrucksenkung von etwa 5 bis 15 mmHg und mit einer Verminderung des Herz-Zeit-Volumens verbunden ist. Bei Patienten mit zerebralen oder kardialen Ischämien ist deshalb Vorsicht geboten (Larsen 2006).

In bis zu 30 Prozent der Fälle kann es zu Injektionsschmerzen kommen. Ferner wird häufiger über lebhaftere Träume berichtet, die sowohl angenehm als auch unangenehm

sein können. Zum Teil können diese Träume mit sexuellen Phantasien einhergehen, die mitunter auch sehr realitätsbezogen erlebt werden (Larsen 2006).

2.2.3 Barbiturate

Barbiturate gehören zu den ältesten intravenösen Anästhetika, die auch heute noch Verwendung finden, allerdings nur noch zur Narkoseeinleitung. Hierbei kommen fast ausschließlich die ultrakurzwirksamen Vertreter Thiopental und Methohexital zum Einsatz, um die Narkose rasch und angenehm einzuleiten. Für die längerfristige Analgosedierung sind diese Substanzen jedoch nicht mehr geeignet, da Dosen erforderlich wären, die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-, Atem- und Nierenfunktion einhergehen können (Larsen 2006). Barbiturate haben neben der hypnotischen Wirkung keine analgetischen oder muskelrelaxierenden Eigenschaften (Olsen 1988).

Durch die hohe Fettlöslichkeit entfalten Barbiturate sehr rasch ihre Wirkung im ZNS. Bei Überdosierung kommt es zu Herz-Kreislauf-Insuffizienz und Atemdepression; im weiteren Verlauf sind Koma und Tod möglich (Olsen 1988).

2.2.3.1 Thiopental

Die anästhetische Wirkung von Thiopental (Trapanal®) beruht vermutlich auf einer funktionellen Hemmung der *Formatio reticularis* im Hirnstamm. Nach der intravenösen Injektion tritt innerhalb von 10 bis 20 Sekunden die Hypnose ein, wobei die Wirkung innerhalb der ersten 40 Sekunden noch zunehmen kann. Nach einer Einzelgabe flacht die Tiefe der Anästhesie rasch ab, so dass innerhalb von 20 bis 30 Minuten das Bewusstsein wiederkehrt (Larsen 2006).

Wie bei allen Barbituraten, kommt es auch bei Anwendung von Thiopental zu einer dosisabhängigen Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion, die mit ausgeprägten hämodynamischen Störungen verbunden sein kann. Der arterielle Blutdruck fällt ab, was jedoch durch einen Anstieg der Herzfrequenz kompensiert werden kann. Bei zu rascher Injektion hoher Dosen ist jedoch durch die Abnahme des peripheren

Widerstandes eine ausgeprägte Hypotension möglich, die nicht hinreichend kompensierbar ist. Bei Patienten mit einer Hypovolämie oder einer vorbestehenden kardialen Erkrankung können diese Effekte ein gefährliches Ausmaß annehmen (Clarke et al. 1975). Durch eine Dilatation der Venen tritt außerdem ein venöses Pooling mit Abnahme des venösen Rückstroms zum Herzen ein. Schließlich verursacht Thiopental am Herzmuskel eine negativ inotrope Wirkung, mit der Folge eines abnehmenden Schlagvolumens. Das Herzzeitvolumen wird um etwa 10 bis 25 Prozent gesenkt; bei hohen Dosen sogar bis zu 50 Prozent. In bis zu 20 Prozent der Fälle können Herzrhythmusstörungen auftreten, die vermutlich durch die Atemdepression und die damit verbundene Hyperkapnie ausgelöst werden; Atemtiefe und -frequenz sind vermindert. Als weitere unerwünschte Wirkungen können Husten, Laryngo- oder Bronchospasmus auftreten (Larsen 2006).

Insgesamt besitzen Barbiturate nur eine sehr geringe therapeutische Breite; die Gefahr der Überdosierung mit lebensbedrohlichen kardiorespiratorischen Komplikationen ist, im Vergleich mit anderen Hypnotika, relativ hoch.

Eine typische Eigenschaft von allen Barbituraten ist die hepatische Enzyminduktion. Dadurch wird der Metabolismus zahlreicher Medikamente und endogener Substanzen beschleunigt (Wood 1991; Larsen 2006). Außerdem werden durch die Enzyminduktion einige ungünstige Medikamenteninteraktionen hervorgerufen. Besonders gefährlich sind Barbiturate bei akuter intermittierender Porphyrie, da die Synthese von Porphyrinen gesteigert wird, wodurch ein akuter Anfall ausgelöst werden kann, der im schlimmsten Fall letal endet (Harrison et al. 1993; Jensen et al. 1995; Hunter 1999; Larsen 2006).

2.2.4 Etomidat

Etomidat ist ein karboxyliertes Imidazolderivat, das in den 70er Jahren unter dem Handelsnamen Hypnomidate® zum klinischen Einsatz kam. Daneben wurde später Etomidat-Lipuro® eingeführt, welches durch die spezielle galenische Aufbereitung des Wirkstoffes in einer Fettemulsion, im Hinblick auf Venenreizung und -schmerzen, günstigere Eigenschaften aufwies (Larsen 2006).

In den USA gehört Etomidat zu einer der häufigsten Substanzen, um die Narkose einzuleiten bzw. um eine Intubation durchzuführen (Zed et al. 2006). Der Wirkstoff zeichnet sich durch einen raschen hypnotischen Effekt, eine schnelle Wiederherstellung nach Absetzen und eine relativ große therapeutische Breite aus. Analgetische Eigenschaften besitzt Etomidat nicht. Der Schlaf tritt innerhalb von 10 bis 30 Sekunden ein; die Wirkdauer beträgt etwa zwei bis vier Minuten. Etomidat weist nur geringe kardiovaskuläre Nebenwirkungen und eine minimale respiratorische Insuffizienz auf. Unter allen gängigen intravenösen Anästhetika sind die Herz-Kreislauf-Effekte von Etomidat sogar am geringsten. Das Risiko myokardialer und zerebraler Ischämien ist deshalb relativ gering, und es ergibt sich eine besondere Indikation für Risikopatienten oder geriatrische Patienten (Flemming und Adams 2004; Falk und Zed 2004; Zed et al. 2006; Larsen 2006). Für die Notfallintubation wird Etomidat wegen dieser günstigen hämodynamischen Eigenschaften und der geringen respiratorischen Insuffizienz gelegentlich als Mittel der Wahl betrachtet (Oglesby 2004). Während es unter Midazolam (und anderen Anästhetika wie Propofol und Thiopental) im Rahmen einer Notfallintubation bei etwa 20 Prozent der Patienten zu einem klinisch signifikanten systolischen Blutdruckabfall kommt, tritt dieses Phänomen bei Etomidat nur in etwa vier Prozent der Fälle auf (Choi et al. 2004). Da Etomidat jedoch zu einer generalisierten Suppression der Nebennierenrindenfunktion führt, die mit einer Abnahme von Kortisol und Aldosteron im Plasma verbunden ist, ist der Wirkstoff für eine längerfristige Sedierung nicht geeignet; nach Einführung von Etomidat in den USA zeigte sich in den frühen 80er Jahren eine deutliche Zunahme der Mortalitätsrate bei Intensivpatienten, bei denen eine Sedierung oder Analgosedierung mit diesem Wirkstoff durchgeführt worden war (Watt und Ledingham 1984). Die Nebennierenrindensuppression tritt bereits innerhalb einer Stunde nach Verabreichung des Wirkstoffes auf, wobei dies für eine kurzfristige Anwendung ohne Belang für den Patienten zu sein scheint (Allolio et al. 1984). Bei Patienten mit septischem Schock wird die Anwendung von Etomidat allerdings nach wie vor noch kontrovers diskutiert (Jackson 2005). Weitere Nachteile sind der häufig auftretende Myoklonus oder Dyskinesien, die ungenügende Dämpfung von Reflexreaktionen bei endotrachealer Intubation sowie die Induzierung von Krampfanfällen bei entsprechend disponierten Patienten (Bergen und Smith 1997; Larsen 2006). Bei bis zu 30 Prozent der Patienten treten während bzw. nach dem Erwachen Übelkeit und Erbrechen auf

(Holdcroft et al. 1976). Die laryngealen Reflexe bei der Intubation, wie sie unter Etomidat beschrieben wurden, können durch Vorbehandlung mit Fentanyl vermindert werden (Weiss-Bloom und Reich 1992).

2.2.5 Gammahydroxybuttersäure (Somsanit®)

Gammahydroxybuttersäure (GHB; Gamma-hydroxybutyrate) wurde im Jahr 1960 von dem Pharmakologen C. G. Wermuth in Frankreich synthetisiert. Er ersetzte die Aminogruppe des GABA-Moleküls (Gamma-Aminobuttersäure; Gamma-aminobutyrate) durch eine Hydroxylgruppe und machte das so entstandene GHB für die Blut-Hirn-Schranke durchgängig. Entwickelt wurde dieser neue Wirkstoff zunächst primär als Anästhetikum, kam jedoch später auch als Nahrungsergänzungsmittel bzw. als Lifestyle-Droge zur Verbesserung des Muskelaufbaus oder zur Gewichtsreduktion auf den Markt. Anästhetisch betrachtet hat GHB starke hypnotische Eigenschaften; eine analgetische Wirkung ist nicht vorhanden (Freese et al. 2002; Gahlinger 2004). Erst in den 90er Jahren wurde GHB in den USA wegen verschiedener Nebenwirkungen, die auch mit letalem Ausgang verbunden waren, aus dem freien Handel genommen und unter Rezeptpflicht gestellt (Smith 1999). In Deutschland wurden orale Formen von GHB im Jahr 2002 sogar dem Betäubungsmittelgesetz (BTM-Gesetz) unterstellt; lediglich injizierbare Applikationsformen wie Somsanit® unterliegen auch weiterhin der einfachen Verschreibungspflicht (Stein 2003).

GHB ist eine im menschlichen Körper natürlich vorkommende Substanz, die durch den Abbau des inhibitorischen Neurotransmitters GABA entsteht. GHB ist in mikromolaren Mengen in vielen Hirnregionen und zum Teil auch in peripheren Organen vorhanden (Cash 1994; Maitre 1997). Im ZNS ist GHB vor allem im Hypothalamus und in den Basalganglien nachweisbar (Tunnicliff 1997). Hochaffine Bindungsstellen bzw. Rezeptoren fanden sich vorwiegend kortikal, hippocampal und in dopaminergen Strukturen (Trendelenburg und Ströhle 2005). Man vermutet, dass GHB bei der Schlaf- und Temperaturregulation, beim Erinnerungsvermögen und beim zerebralen Glukosemetabolismus eine physiologische Rolle zukommt (Li et al. 1998). Über die Effekte von GHB außerhalb des ZNS herrscht noch Unklarheit (Waszkielewicz und Bojarski 2004). Exogen zugeführt passiert der Wirkstoff sehr

schnell und ungehindert die Blut-Hirn-Schranke, so dass ohne Weiteres eine mehr als hundertfache intrazerebrale Konzentration erreicht werden kann (Palatini et al. 1993; Okun et al. 2001).

Interessant ist, dass GHB als physiologisch vorkommende Substanz erst sehr spät, nach deren synthetischer Herstellung im Labor, entdeckt wurde (Bessman und Fishbein 1963).

2.2.5.1 Metabolismus

GHB wird auf zwei Stoffwechselwegen eliminiert. Zu 98% wird GHB über die Oxydation zu Succinat in den Zitronensäurezyklus eingeschleust und zu CO₂ und H₂O abgebaut (Madjidi 1967; Doherty et al. 1975; Ferrara et al. 1992; Schoepner 1994; Solway und Sadove 1965). Ein kleiner Teil wird durch beta-Oxidation über 4-Hydroxycrotonsäure zu CO₂ metabolisiert (van der Kleijn et al. 1978; Vayer et al. 1987). Da es so in den physiologischen Metabolismus integriert wird, entstehen keine wirksamen oder toxischen Metabolite. Dies stellt einen bedeutenden Vorteil gegenüber anderen Hypnotika dar.

2.2.5.2 Pharmakologischer Wirkmechanismus

Der genaue pharmakologische Wirkungsmechanismus von GHB ist noch ungeklärt. Die natürliche Funktion von GHB im zentralen Nervensystem liegt vermutlich in der Beeinflussung von Neurotransmittern des dopaminergen und GABAergen Systems (Okun et al. 2001). Exogen zugeführtes GHB verstärkt die dämpfende Wirkung von GABA im Gehirn, erhöht jedoch nicht deren Menge. Man vermutete, dass die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen durch spezifische GHB-Rezeptoren und eventuell auch durch GABA_B-Rezeptoren vermittelt werden (Tunnicliff 1997). Letzteres ist jedoch nicht unumstritten (Maitre 1997). Man kann GHB als inhibitorischen Neuromodulator bezeichnen, der jedoch höchstwahrscheinlich nicht als GABA-Agonist fungiert (Feigenbaum und Howard 1996; Okun et al. 2001). Die frühere Annahme, dass GHB unter anderem auch die Wirkungen von GABA imitiert und auf diese Weise als Neurotransmitter oder Neuromodulator fungiert, wurde später revidiert (Hösli et al. 1983). Allerdings wäre es möglich, dass eine Vorstufe von GHB, nämlich

Gammabutyrolakton (GBL), in gewissem Umfang eine GABA-agonistische Potenz besitzt (Feigenbaum und Howard 1996).

Nach der Freisetzung von GHB in den extrazellulären Raum wird eine Hyperpolarisation dopaminerger Strukturen ausgelöst, die eine Verminderung der Dopaminausschüttung bewirkt (Okun et al. 2001). Unter bestimmten Bedingungen, wie etwa bei hohen Kalziumkonzentrationen im Serum oder unter anästhetischen Bedingungen, ist es jedoch möglich, dass die Dopaminausschüttung oder -hemmung von der GHB-Dosierung abhängt. Hohe Dosen sollen zu einer Dopaminerrhöhung, niedrige Dosen zu einer Dopaminverminderung führen (Cash 1994). Im Striatum hingegen wird durch GHB in jedem Fall eine Verminderung der Dopaminsekretion beobachtet, und zwar unabhängig von der GHB-Dosierung (Waszkielewicz und Bojarski 2004).

Neben den Auswirkungen auf das dopaminerge System, die zum Teil immer noch widersprüchlich sind, werden durch GHB auch andere zentralnervöse Strukturen beeinflusst. Es wurde berichtet, dass es durch GHB zu einem Anstieg des endogenen Acetylcholinpiegels sowie zu einem Anstieg der Serotoninsynthese und deren Metabolismus kommt. GHB beeinflusst das Serotoninsystem, indem es den Tryptophantransport über die Blut-Hirn-Schranke und bei der Aufnahme in serotonerge Zellen steigert. GHB soll auch die Synthese von Enkephalinen induzieren. Eine Stimulation von Morphinrezeptoren durch GHB selbst scheint jedoch ausgeschlossen (Okun et al. 2001; Gobaille et al. 2002; Waszkielewicz und Bojarski 2004). Am Thalamus wurde eine Verminderung der exzitatorischen postsynaptischen Potenziale durch GHB beobachtet. Dieser Effekt wird als Ursache für den hypnotischen Effekt von GHB betrachtet (Emri et al. 1996).

Im peripheren Gewebe wird GHB eine Rolle bei der Steuerung des Energiemetabolismus zugeschrieben; es soll das Gewebe vor Anoxie oder exzessiver metabolischer Belastung schützen (Okun et al. 2001; Trendelenburg und Ströhle 2005).

Insgesamt beeinflusst GHB via direkter oder indirekter Mechanismen also GABAerge, opioide, dopaminerge und cholinerge Neurotransmittersysteme im Gehirn, wobei die zahlreichen Effekte im Einzelnen vielfach noch ungeklärt und zum Teil umstritten sind.

Klarer belegt sind die klinischen Wirkungen, wie sie im Folgenden kurz beschrieben sind.

2.2.5.3 Klinische Wirkungen

Präklinische Studien an Affen konnten zeigen, dass GHB einen Trance-ähnlichen Stupor auslöst, der von EEG-Veränderungen und einer Hypothermie begleitet wird (Snead 1978).

GHB hat klinisch ähnliche Effekte wie Morphin. Beide wirken sedierend, euphorisierend und atemdepressiv, wobei GHB jedoch nicht an Opioidrezeptoren bindet. Allerdings lassen sich die Wirkungen zum Teil durch den Morphinantagonisten Naloxon neutralisieren (Bernasconi et al. 1999; Okun et al. 2001).

In geringen oral zugeführten Dosierungen von 0,5 bis 1,5 Gramm hat GHB einen antidepressiven, anxiolytischen und leicht euphorisierenden Effekt. Bei höheren Dosierungen (> 2,5 g) tritt eine Müdigkeit auf, die oft von Übelkeit und Erbrechen begleitet ist.

Ab einer Dosis von 3 bis 4 Gramm (50 mg/kg) tritt eine generalisierte Anästhesie mit tiefer Hypnose auf (Bernasconi et al. 1999; Trendelenburg und Ströhle 2005).

Sehr gut dokumentiert sind die Wirkungen von GHB auf den Schlaf. Nach oraler Applikation der Substanz wurde in den ersten beiden Stunden des Schlafes bei gesunden Probanden eine deutliche Erhöhung des Wachstumshormons (GH; Growth Hormone) und des Tiefschlaf-Stadiums (SWS IV; Slow Wave Sleep, Stage IV) beobachtet. Der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) bleibt unbeeinflusst. Dadurch unterscheidet sich GHB sehr deutlich von den meisten anderen Hypnotika, die einen eher gegenteiligen Effekt auf GH und SWS haben. Wegen der Wachstumshormonsteigerung wird GHB missbräuchlich zum Muskelaufbau verwendet (Van Cauter et al. 1997; Okun et al. 2001).

2.2.5.4 Indikationen

Einige der möglichen medizinischen Indikationen für GHB sind (neben dem Einsatz als Anästhetikum) Narkolepsie, Depression und Alkoholentzug (Okun et al. 2001). Unter anderem wegen seiner euphorisierenden Wirkung wird die Substanz vielfach missbräuchlich angewandt (Tunnicliff 1997). Eine missbräuchliche Anwendung erfolgt seit den 80er Jahren, wie weiter oben bereits erwähnt, auch wegen der vermuteten anabolen Eigenschaften als Muskelaufbaupräparat bzw. als Dopingmittel im Sport (Trendelenburg und Ströhle 2005).

GHB wird seit etwa 40 Jahren aufgrund seiner narkotischen Wirkung in der Anästhesie und Intensivmedizin verwendet, wurde jedoch zwischenzeitlich von anderen Substanzen weitgehend verdrängt (Vickers 1969; Kam und Yoong 1998). Die Vorteile von GHB liegen jedoch nach wie vor in der geringen negativen Auswirkung auf die Herz-Kreislauffunktion und der geringen Atemdepression (Kleinschmidt und Mertzluft 1995; Kleinschmidt et al. 1999). Die klinische Wirkdauer ist allerdings interindividuell sehr unterschiedlich und deshalb nur bedingt kalkulierbar. Aus diesem Grund wird GHB, trotz der sonst guten Verträglichkeit, weniger in der klinischen Anästhesie, sondern bevorzugt im Rahmen des Sedierungsregimes auf Intensivstationen eingesetzt, wo kurze Aufwachzeiten in der Regel eine eher untergeordnete Rolle spielen. Andere Indikationen sind diagnostische Eingriffe, wie Herzkatheteruntersuchungen oder die Anästhesie im Rahmen der Geburtshilfe. Ferner kommt GHB bei chirurgischen Eingriffen mit hohem Anästhesie-Risiko oder in der Alterschirurgie zum Einsatz (Fachinformation Somsanit®).

Für bestimmte Indikationen wird GHB bevorzugt als Langzeit-Sedativum eingesetzt. Durch seine neuroprotektive Eigenschaft hat es sich bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck, bei Hirninfarkt, bei intrazerebralen und intrakraniellen Blutungen bewährt (MacMillan 1978; Escuret 1979; Strong et al. 1983; Strong 1984; Dabadie et al. 1986; Planegger 1990; Mandel et al. 1997). Desweiteren ergaben sich Hinweise darauf, dass GHB einen protektiven Effekt gegen Vasospasmusfolgen bei Subarachnoidalblutung besitzt (Diedrich et al. 1996).

Nachteilig wirkt sich bei Langzeitanwendung allerdings aus, dass bereits nach wenigen Tagen eine Hypernatriämie mit metabolischer Alkalose auftreten kann, die

zum Absetzen des Präparates zwingt, was durch den relativ hohen Natriumanteil des Arzneimittels bedingt ist (Fachinformation Somsanit®; Vayer et al. 1987; Cash 1994; Kleinschmidt und Mertzluft 1995).

2.2.6 GHB-Ethanolamid (LK 544)

GHB ist bislang lediglich als GHB-Natrium-Komplex (Somsanit®) Fa. Dr. F. Köhler Chemie) erhältlich. Die galenische Zubereitung als Natrium-Salz führt jedoch dazu, dass dem Patienten, bei bedarfsgerechter Sedierung, in 24 Stunden bis zu einem Mol Natrium zugeführt wird. Dies verursacht oft schon nach wenigen Tagen eine Kumulation mit Hypernatriämie und möglicher metabolischer Alkalose. Vor allem bei schwerkranken Patienten (z.B. bei bestehender Niereninsuffizienz) zwingen diese Störungen frühzeitig, oft schon am zweiten bis dritten Tag, zum Absetzen des Präparates (Madjidi 1967; Lübbe und Hofmeister 1984; Pichlmeier und Schneck 1991; Pospiech und Schmidt 1993; Warth und Knebel 1994; Cash 1994; Kleinschmidt und Mertzluft 1995).

Auf der Suche nach einem Sedativum, das möglichst viele Idealanforderungen erfüllt, wurde vom Hersteller eine neue Zubereitung in Form des LK 544 entwickelt. Dabei wurde GHB nicht mehr mit Natrium, sondern mit Ethanolamin konjugiert, wobei die Aminogruppe des Ethanolamin mit der Carboxylgruppe der Gammahydroxybuttersäure eine Amidbrücke bildet. Ethanolamin ist, wie GHB auch, eine körpereigene Substanz mit potenziell sedierender Wirkung. Pharmakologisch ähnelt LK 544 den Antihistaminika vom Colamin-Typ (Mutschler 1991).

Von LK 544 (GHB-Ethanolamid oder 4-OH-Butyrylethanolamid) wurde erwartet, dass es zumindest die gleichen günstigen Eigenschaften wie GHB-Natrium besitzt, ohne jedoch dessen Nebenwirkungen aufzuweisen. Präklinische in vitro und in vivo Studien bestätigten diese Erwartungen.

2.2.6.1 Tierexperimentelle Studien

Im Rahmen von in vitro-Untersuchungen an Hirnschnitten der Ratte konnte gezeigt werden, dass LK 544 ein Wirkprofil aufweist, das weitgehend mit jenem von GHB übereinstimmt. Die Substanz bindet ebenfalls an GHB-Rezeptoren und bewirkt dort eine Hemmung, wie sie von GHB bekannt ist. Außerdem lassen sich die Effekte, in Analogie zu GHB, durch einen kompetitiven Antagonisten aufheben (Dimpfel 1994). In tierexperimentellen Untersuchungen (Tele-EEG) konnte die Ähnlichkeit der Wirkprofile von LK 544 und GHB ebenfalls bestätigt werden (Dimpfel 1993; Dimpfel 1996). Das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke wurde im Rahmen von zwei weiteren in vivo-Untersuchungen an Ratten und Affen belegt. Wiederum zeigten sich auch hier deutliche Übereinstimmungen mit der bekannten GHB-Wirkung (Dimpfel 1996).

Die chronische Toxizität von LK 544 wurde anhand zweier Spezies untersucht (Ratte und Hund). Im Rahmen dieser Untersuchungen kam man zu dem Ergebnis, dass die Substanz für den Menschen als potenziell unbedenklich eingestuft werden kann. Hierbei wurden Ratten vier Wochen lang i.v.-Dosierungen von bis zu 1000mg/kg/d verabreicht. In einer Folgestudie wurde Hunden eine orale Dosierung bis zu 1800 mg/kg/d über die Dauer von 26 Wochen verabreicht. Dabei konnten keinerlei klinische oder laborchemische Veränderungen beobachtet werden (Dimpfel 1996).

2.2.6.2 Präklinische Studien am Menschen

Studien an gesunden Probanden zeigten, dass einmalig verabreichte Dosen (bis 2100 mg oral und 160 mg/kg i.v.) gut vertragen wurden; die erwartete sedative Wirkung konnte nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch, dass es nach i.v.-Anwendung zu Venenreizungen kommen kann; bei einem der zwölf Probanden war eine Thrombophlebitis aufgetreten, weshalb empfohlen wurde, das Präparat sehr langsam bzw. per kontrollierter Infusion zu applizieren (Schellenberg 1994; Schellenberg 1994a; Schellenberg 1996).

Nach oraler Gabe konnte eine Bioverfügbarkeit von etwa 25 Prozent festgestellt werden. Die terminale Halbwertszeit wurde für die orale Anwendung mit 180 Minuten ermittelt; nach i.v.-Anwendung war die Eliminationshalbwertszeit mit ca. 120 Minuten

kürzer. Eine Kumulationsgefahr scheint aufgrund der kurzen Eliminationshalbwertszeit nicht zu erwarten.

Nach i.v.-Applikation werden binnen 24 Stunden etwa 50 Prozent des GHB-Ethanolamids unverändert mit dem Urin ausgeschieden (Dimpfel 1996a).

Im Rahmen der Dosis-Wirkung-Untersuchungen erwies sich eine i.v.-Dosierung von 50 mg/kg als Schwellendosis. Dosierungen von 120 bis 160 mg/kg führten bei ausgeschlafenen gesunden Probanden zu einer im EEG messbaren hypnotischen Wirkung.

2.2.6.3 Unerwünschte Wirkungen

Obwohl in den vorliegenden Phase-I-Studien nicht beobachtet, ist aufgrund der pharmakologischen Verwandtschaft zu GHB bzw. GHB-Natrium auch bei LK 544 mit Myoklonien zu rechnen, wie sie in seltenen Fällen beobachtet wurden. Diese Nebenwirkung dürfte aber auch bei LK 544 mit niedrigen Barbituratdosen leicht beherrscht werden (Lübbe und Hofmeister 1984). Darüberhinaus ist davon auszugehen, dass auch LK 544 die Wirkung anderer zentralnervös wirksamer Substanzen verstärkt, wie dies auch bei GHB der Fall ist (van den Bogert 1978).

Im Rahmen der bisher vorliegenden Phase-I-Studien wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen beobachtet. In einem Fall trat eine Thrombophlebitis der Infusionsvene nach i.v.-Injektion eines Bolus von 50 mg/kg auf. Die weiteren unerwünschten Ereignisse waren eher unspezifisch, wie Unwohlsein, Kopfschmerzen oder Erschöpfungsgefühle. Ein direkter Zusammenhang zur Prüfmedikation konnte allerdings nicht festgestellt werden.

In der Eigenbeurteilung wurde die Verträglichkeit von den meisten Probanden mit sehr gut bewertet. Dasselbe Ergebnis erbrachte auch die Fremdbeurteilung durch den Untersucher (Schellenberg 1996).

2.3 Opioidanalgetika

Intensivpatienten benötigen in der postoperativen Phase neben einer adäquaten Sedierung häufig auch eine suffiziente Analgesie. Eine zentrale Rolle spielen hierbei Opioide, da diese eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen. In der Anästhesie und der postoperativen Schmerztherapie gehören Opioide zu den am häufigsten eingesetzten Substanzen (Larsen 2006a).

Opioide, zu deren ältestem Vertreter Morphin gehört, senken das Schmerzempfinden vornehmlich durch Stimulation zentraler Opioidrezeptoren; daneben werden auch periphere Rezeptoren stimuliert. Spinale Schmerzimpulse werden durch Opioide unterdrückt und das absteigende schmerzhemmende System aktiviert. Ferner wird das Schmerzerleben durch Modulation des limbischen Systems mit anxiolytischer und euphorisierender Wirkung günstig beeinflusst (Flemming und Adams 2004). Das Ausmaß der Analgesie hängt von der Dosis, der Konzentration am Rezeptor, der Schmerzintensität und zahlreichen individuellen Faktoren ab. Bei entsprechend hoher Dosierung ist jedoch praktisch jeder Schmerz vollständig auszuschalten, wobei dies dann immer mit einer Atemdepression oder gar einer Apnoe einhergeht (Larsen 2006).

Zu den problematischsten Eigenschaften der Opioide gehört die Dämpfung des Atemzentrums mit Verminderung des Atemantriebs und der Gefahr einer Asphyxie. Daneben kommt es zu einer Stimulation des Brechzentrums und zu Motilitätsstörungen des Magen-Darm-Traktes; im Bereich der Gallenwege und des Blasensphinkters sind spastische Kontraktionen möglich. Durch Freisetzung von Histamin wird eine Verminderung des Vasomotorentonus mit der Folge eines Blutdruckabfalls ausgelöst. Durch die Histaminfreisetzung können auch eine Urtikaria oder eine Bronchokonstriktion verursacht werden (Flemming und Adams 2004). Trotz des möglichen Blutdruckabfalls sind die kardiovaskulären Wirkungen der Opioide, selbst bei Herzkranken, nur gering. Opioide gehören deshalb zu den am häufigsten eingesetzten Anästhesiesubstanzen bei Risikopatienten (Larsen 2006a).

Die Wirkung der Opioide wird über drei verschiedene Rezeptoren vermittelt, den μ -Rezeptoren, den κ -Rezeptoren und den δ -Rezeptoren. Der μ -Rezeptor weist eine

hohe Rezeptorendichte im Bereich des limbischen Systems, des Thalamus, des Hirnstammes und des Rückenmarks auf, wo er eine supraspinale, spinale und periphere Analgesie vermittelt und für die Atemdepression verantwortlich ist. Der κ -Rezeptor vermittelt ebenfalls eine supraspinale und spinale Analgesie. Durch die hohe Rezeptorendichte im Kortex vermittelt er eine starke Sedierung. Der δ -Rezeptor spielt nur eine untergeordnete Rolle. Er ist in geringer Anzahl in allen oben bereits genannten Arealen des ZNS vorhanden. Seine Funktion besteht in der Modulation der μ -Rezeptor-vermittelten Effekte; z.B. auch der Atemdepression (Roewer und Thiel 2007).

Die klinischen Effekte der Opiode werden durch Bindung an einen oder mehrere dieser Rezeptoren ausgelöst. Hierbei unterscheidet man reine Agonisten, wie Morphin, Pethidin, Methadon oder Sufentanil, die ihre Wirkung über die μ -Rezeptoren entfalten; partielle Agonisten, wie Buprenorphin, die ebenfalls an μ -Rezeptoren binden; gemischte Agonisten/Antagonisten, wie Pentazocin, die agonistisch am κ -Rezeptor und partiell antagonistisch am μ -Rezeptor wirken und schließlich reine Antagonisten, wie Naloxon, die den μ -Rezeptor und in höheren Dosierungen auch die beiden anderen Rezeptoren blockieren (Larsen 2006a).

2.3.1 Piritramid

Ein bekannter Vertreter aus der Gruppe der Opiode ist Piritramid, welches in Deutschland unter dem Handelsnamen Dipidolor® vertrieben wird. Es handelt sich bei diesem Wirkstoff um einen reinen Opioid-Agonisten, der seit über drei Jahrzehnten im Einsatz ist und der vielfach für die postoperative Schmerztherapie eingesetzt wird (Freye 1991; Kumar und Rowbotham 1999).

Die analgetische Potenz von Piritramid beträgt in Bezug auf Morphin 0,7. Dies bedeutet, dass 15mg Piritramid etwa der analgetischen Wirkung von 10mg Morphin entsprechen (Kumar und Rowbotham 1999).

In früheren Untersuchungen wurde festgestellt, dass Piritramid Vorteile gegenüber anderen Opioiden haben soll. Dies galt vor allem für die Nebenwirkungen Übelkeit

bzw. Erbrechen und die Atemdepression. In vielen der nachfolgenden kontrollierten Studien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Freye 1991; Kumar und Rowbotham 1999). So wiesen zum Beispiel in einer aktuelleren Untersuchung Morphin und Piritramid, im Hinblick auf die Übelkeit, keine signifikanten Unterschiede auf (Breitfeld et al. 2003). Insgesamt erscheinen die Daten allerdings nach wie vor widersprüchlich.

Piritramid weist einen sehr schnellen Wirkungseintritt auf. Der analgetische Effekt setzt nach i.v.-Injektion bereits nach 2 bis 5 Minuten ein; die maximale Wirkung wird nach etwa zehn Minuten erreicht. Vorteilhaft ist die lange Wirkdauer von Piritramid, die mit etwa sechs Stunden deutlich länger ist als bei anderen Opioiden. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Analgesie mit Morphin, Fentanyl und Buprenorphin viel früher eine zweite Bolusinjektion benötigen als die mit Piritramid behandelten Patienten (Freye 1991; Kumar und Rowbotham 1999).

Die häufigste Nebenwirkung von Piritramid scheint die dosisabhängige Sedierung zu sein, die jedoch im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung eher als günstiger Effekt betrachtet werden kann. Im Übrigen weist der Wirkstoff, wie die meisten anderen Opioide auch, eine gute Verträglichkeit auf, was vor allem im Hinblick auf die kardiovaskuläre Stabilität gilt (Kumar und Rowbotham 1999).

2.4 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Phase-II-Studie war es, die Eignung von Gammahydroxybuttersäure-Ethanolamid (GHB-Ethanolamid; LK 544) als Sedativum für Intensivpatienten zu untersuchen. Als Vergleichssubstanz wurde Midazolam gewählt, welches für diese Indikation zu den am häufigsten eingesetzten Pharmaka gehört.

Kernpunkt dieser Studie war die Frage, ob mit LK 544 eine adäquate Sedierung erreicht werden kann. Zu diesem Zweck wurden EEG-Messungen durchgeführt; ferner kamen verschiedene klinische Bewertungsskalen zur Beurteilung der Vigilanz bzw. der Sedierung zum Einsatz.

Neben der Frage der Effektivität sollte auch die Verträglichkeit untersucht werden. Es sollte insbesondere geprüft werden, in welchem Umfang es zu Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems und der Respiration kommt. Ferner wurden laborchemische Veränderungen erfasst. Es wurde geprüft, inwiefern Veränderungen der Elektrolyte (Na^+ und K^+) auftreten. Ergänzend wurden die Plasmaspiegel von Kreatinin, Glukose, gamma-GT, GOT, GPT und Bilirubin gemessen sowie das Blutbild und die Gerinnung (Quick-Test) bestimmt.

Da bestimmte Anästhetika die Regulation der Körpertemperatur beeinflussen können, sollte diese Frage auch für LK 544 geprüft werden. Zu diesem Zweck wurde während der Zeitdauer der Behandlung die Körpertemperatur überwacht.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patientenaufklärung

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt und nach entsprechender Prüfung befürwortet.

Die Aufklärung der Patienten erfolgte nach den Beschlüssen des Weltärztebundes von Helsinki (1964) nach deren aktueller Fassung von Hongkong (EEC Note for Guidance „Good Clinical Practice“), aufgrund der Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes sowie der Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln.

Im Rahmen der Prämedikation wurden die Patienten über die Ziele der Studie sowie die Wirkung und potenziell unerwünschte Begleiterscheinungen der Prüfmedikation (LK 544 und Midazolam) aufgeklärt. Der Ablauf der Studie wurde detailliert erläutert.

Die Patienten wurden darauf hingewiesen, welche Begleitmedikation im Studienzeitraum erlaubt war, und dass innerhalb von 90 Tagen nach Abschluss der Studie keine Blutspende möglich war.

Die Patienten wurden ausdrücklich darüber unterrichtet, dass die Teilnahme völlig freiwillig war und auch nach erteiltem schriftlichem Einverständnis jederzeit die Möglichkeit bestand, ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen. Bei etwaigen Unklarheiten oder noch offenen Fragen konnten jederzeit weitere Informationen durch die Patienten eingeholt werden.

Die Patienten wurden darüber informiert, dass die Weitergabe der Prüfdaten an die Firma Köhler Chemie GmbH anonymisiert erfolgt und jederzeit durch Dritte Einsicht in die prüfungsrelevanten Daten genommen werden kann.

3.2 Patienten

3.2.1 Studiendesign und Randomisierung

Im Rahmen dieser Studie wurden 29 wache und spontan atmende Intensivpatienten beiderlei Geschlechts nach großen allgemeinchirurgischen, gefäßchirurgischen oder orthopädischen Eingriffen untersucht. Die Randomisierung erfolgte in zwei etwa gleichgroße Gruppen. 14 Patienten wurden der GHB-Ethanolamid- und 15 der Midazolam-Gruppe zugeordnet.

Anhand einer zu Beginn der Studie aufgestellten Randomisierungsliste wurde festgelegt, in welcher Reihenfolge die Patienten den Prüfsubstanzen zugeteilt wurden. Der Studienaufbau war prospektiv einfach blind; den Patienten wurde nicht mitgeteilt, welche der beiden Prüfsubstanzen ihnen verabreicht wurde, dem behandelnden Arzt war diese Information jedoch bekannt.

3.2.2 Einschlusskriterien

Neben dem schriftlichen Einverständnis mussten folgende Kriterien zum Einschluss der Patienten in die Untersuchung erfüllt sein:

- Alter zwischen 18 und 65 Jahre
- Körpergewicht zwischen 50 und 100 kg
- Normalwerte für Hämoglobin, Hämatokrit, ALAT (Alanin-Aminotransferase, früher GPT), ASAT (Aspartat-Aminotransferase, früher GOT), γ -GT (gamma-Glutamyltransferase), Serumkreatinin
- postoperative Intensivpatienten nach allgemeinchirurgischen, gefäßchirurgischen und orthopädischen Eingriffen
- Allgemeinanästhesie als „Totale intravenöse Anästhesie“ (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl

3.2.3 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von den Untersuchungen:

- neurologische und psychiatrische Vorerkrankung
- bekannte zerebrale Durchblutungsstörungen (z.B. Carotisstenosen)
- Einnahme von zentral dämpfenden Pharmaka (Benzodiazepine, Neuroleptika)
- Drogenabhängigkeit
- Alkoholabusus
- Einschränkungen der Nierenfunktion (Serumkreatinin > 1,5 mg%, Harnstoff > 80 mg%)
- Einschränkungen der Leberfunktion (Erhöhung der ALAT, ASAT, γ -GT im Serum über dem Normwert)
- Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl
- Thrombozyten < 100.000/ μ l
- Schwangerschaft
- hämodynamische Instabilität
- bekannte Unverträglichkeiten bzw. Allergien gegenüber den verwendeten Substanzen
- erfüllte SIRS bzw. Sepsiskriterien
- ARDS (acute respiratory distress syndrome)
- schwere chronische Schlafstörungen
- fehlende schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie
- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 60 Tage

3.3 Prüfmedikation

Zur Anwendung kamen:

- Gammahydroxybuttersäure-Ethanolamid (LK 544) in Ampullenform (3g/10ml) bzw. als Infusionsflasche (150g/250ml) [Fa. Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein]
- Midazolam (Dormicum® V5/5ml) in Ampullenform (1mg/ml) [Firma Hoffmann La Roche AG, Grenzach-Wyhlen]
- Piritramid (Dipidolor®) in Ampullenform (7,5mg/ml) [Janssen-Cilag GmbH, Neuss]

3.4 Studienablauf

3.4.1 Präoperativer Tag (Tag 1)

Spätestens einen Tag vor Beginn der Studienmessung wurde ein Prämedikationsgespräch geführt, bei dem die Patienten, zusätzlich zur üblichen Aufklärung, über die Studie informiert wurden. In diesem Rahmen fand auch eine allgemeine und neurologische Untersuchung statt. Bei jedem Patienten wurde außerdem eine Blutentnahme zur Bestimmung von Routine-Laborparametern entnommen (siehe auch Kap. 3.5.1 Laborchemische Untersuchung). Sofern im Hinblick auf die OP-Tauglichkeit oder Studienausschlusskriterien erforderlich, konnten im Einzelfall weitere spezielle Untersuchungsverfahren veranlasst werden.

3.4.2 OP-Tag (Tag 2)

Am Operationstag, also am eigentlichen Tag der Medikamentenprüfung, wurde zum Zweck der Operation eine Allgemeinanästhesie als sogenannte „TIVA“ (totale intravenöse Anästhesie) mit Propofol (2-5mg/kg/h) und Remifentanil (0,1-0,5 µg/kg/min) durchgeführt. Nach individuellem Bedarf wurde den Patienten zur

postoperativen Schmerztherapie Piritramid „on demand“ (je 3-5mg als Bolus) verabreicht.

Als Vorbereitung für die Allgemeinanästhesie wurde den Patienten zunächst das anästhesiologische Überwachungsmonitoring, EKG und Pulsoxymetrie, angelegt und ein peripher-venöser sowie ein arterieller Zugang gelegt. Nach einer Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff über mindestens 3 Minuten wurde die Narkose eingeleitet. Dem Patienten wurde dazu nach individuellem Bedarf Propofol (2-5mg/kg/h) und Remifentanyl (0,1-0,5µg/kg/min) verabreicht, er wurde mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans relaxiert und schließlich endotracheal intubiert.

Die Allgemeinanästhesie wurde dann als „TIVA“ in patientenangepasster Dosierung aufrechterhalten.

Nach OP-Ende wurden die Patienten, wenn möglich im Operationssaal, extubiert und auf die Intensivstation verlegt. Bei Schmerzen erhielten die Patienten einen Bolus Piritramid (0,1-0,2mg/kgKG). Wenn in Ausnahmefällen eine Nachbeatmung z.B. wegen Hypothermie bei längerer OP-Dauer oder Relaxansüberhang notwendig war, wurde die Analgosedierung in angepasster Dosierung mit Propofol und Remifentanyl fortgesetzt und die Patienten beatmet auf die Intensivstation verlegt. Die Extubation erfolgte dann dort, nach Erreichen der Normothermie bzw. nach Abklingen der neuromuskulären Restblockade.

Nach den postoperativen pflegerischen Maßnahmen bei Übernahme auf die Intensivstation, dem Anschluss an das standardisierte Monitoring (EKG, Pulsoxymetrie) und nach Erhebung des Aufnahmebefundes von ärztlicher Seite, wurde bei allen Patienten ca. zwei Stunden nach Extubation mit den Vorbereitungen für die EEG-Ableitung begonnen (siehe auch Kap. 3.5.2 EEG).

Vor Beginn der EEG-Aufzeichnung, zum Zeitpunkt 15 Minuten vor Verabreichung der Prüfmedikation (t-15), wurden die folgenden Ausgangsbefunde erhoben und dokumentiert:

- Bewusstseinszustand/ Vigilanz mittels Glasgow Coma Scale (GCS)
- Sedierungstiefe mittels Ramsay-Score (Ramsay) und zwei ergänzenden Skalen

- Blutgasanalyse
- Kreislaufparameter (Messung von Blutdruck und Herzfrequenz)

Im Anschluss daran begann das Ableiten des Referenz-EEGs über 15 Minuten ohne jeglichen Einfluss zentralwirksamer Substanzen.

Mit Beginn der 7-minütigen Bolusgabe der jeweiligen Prüfmedikation (LK 544: 150 mg/kg oder Midazolam: 0,025 mg/kg) wurde die EEG-Ableitung erneut gestartet und kontinuierlich aufgezeichnet; dieser Zeitpunkt wurde als Startpunkt (t 0) definiert. Im Anschluss an die Bolusgabe der Prüfmedikation wurde die kontinuierliche Zufuhr gestartet (LK 544: 150 mg/kg/h oder Midazolam: 0,025mg/kg/h); bei Schmerzen erhielten die Patienten zusätzlich Piritramid (0,05-0,1mg/kg) als Bolusinjektion. Parallel dazu wurde die Bewusstseinslage des Patienten mittels Glasgow Coma Scale und Ramsay Score sowie zwei ergänzenden Skalen beurteilt. Diese Untersuchungen wurden stündlich wiederholt (t 60, t 120, t 180, t 240, t 300). Ferner wurden zu den Zeitpunkten t 60, t 180 und t 300 die Kreislaufparameter erhoben, eine Blutgasanalyse durchgeführt und die Elektrolyte Na⁺ und K⁺ sowie die Glukosekonzentration im Serum bestimmt. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte kontinuierlich bis zum Zeitpunkt t 180 (Mindestanforderung) oder optional bis zum Zeitpunkt t 300 (Idealfall). Bei Beendigung der Messungen vor der vollendeten 3. Stunde (t 180) erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Aufgrund der dann unzureichenden Datenmenge wurden diese Patienten als „Drop-out“ betrachtet und bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Unter Tabelle 1 (Tab.1) ist schematisch der Studienablauf dargestellt.

Tab. 1: Studienablauf

Zeit in min	t-15	t0	t60	t120	t180	t240	t300
Bolusgabe der Prüfmedikation über 7 min		x					
Dauerinfusion der Prüfmedikation		⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
Dipidolorboli bei Bedarf	→	→	→	→	→	→	→
Referenz-EEG ohne Analgosedierung ⁽¹⁾	⇒						
Mindestableitungsdauer des EEGs ⁽²⁾		⇒	⇒	⇒	⇒		
optionale EEG-Dauer ⁽³⁾						⇒	⇒
Glasgow Coma Scale	x	x	x	x	x	x	x
Ramsay Score, vegetative Blockade, motorische Reaktion	x	x	x	x	x	x	x
Blutgasanalyse (pO ₂ , pCO ₂ , Na ⁺ , K ⁺ , Blutzucker)	x		x		x		x
Kreislaufparameter (Blutdruck, Puls)	x		x		x		x

⁽¹⁾ohne Einfluss der Prüfmedikamente; Dauer 15 Minuten. ⁽²⁾Kontinuierliche Ableitung über mind. 3 Stunden.

⁽³⁾angestrebte und optimale Ableitungsdauer (300 Min.).

3.4.3 Postoperativer Tag (Tag 3)

Wie bereits am Tag 1 der Studie, wurden auch am 1. postoperativen Tag (Tag 3) die relevanten Routine-Laborparameter bestimmt. Nähere Angaben zu diesen Parametern finden sich im folgenden Abschnitt (Kap. 3.5.1 Laborchemische Untersuchung).

3.5 Untersuchungsinstrumente

3.5.1 Laborchemische Untersuchung

Im Rahmen der präoperativen Untersuchung (Tag 1) und zur Identifizierung von Ausschlusskriterien wurden dem Patienten 15 ml Blut für ein Routinelabor entnommen. Dasselbe Procedere wurde auch am 1. postoperativen Tag (Tag 3) durchgeführt, um etwaige Laborveränderungen aufzeigen zu können. Folgende Laborparameter wurden an diesen beiden Tagen bestimmt:

- Na⁺, K⁺
- Serum-Glukose
- Bilirubin, ALAT, ASAT, γ -GT
- Serum-Kreatinin
- Serum-Harnstoff
- Leukozyten
- Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten
- Thrombozyten
- Quick-Test (Thromboplastinzeit; TPZ)

3.5.2 Elektroenzephalogramm (EEG)

Wir verwendeten in dieser Studie für die Ableitung der EEGs das CATEEM®-System, welches von der Firma MediSyst GmbH in Deutschland (Minden) entwickelt wurde. CATEEM® steht für „Computer Aided Topographical ElectroEncephaloMetry“ und stellt eine quantitative EEG-Analyse in Echtzeit dar. Es bietet die Möglichkeit, die Aktivität des lebenden aktiven Gehirns und dessen funktionelle Änderungen im Prozess des Denkens und Schlafens oder bei pathologischen Veränderungen wie zum Beispiel einer Encephalitis oder bei Hirntumoren sichtbar zu machen. Insbesondere ist es möglich, die pharmakodynamischen Wirkungen von zentralwirksamen bzw. psychotropen Medikamenten in direkter zeitlicher Übersetzung auf dem Bildschirm quantitativ und topographisch zugeordnet sichtbar zu machen. Dies stellt sich als farbiges Bild der Gehirnoberfläche auf dem Bildschirm dar und zeigt

unmittelbar ohne zeitliche Verzögerung den Grad der Aktivität einzelner Kortexabschnitte an. Den einzelnen Frequenzbändern sind dabei bestimmte Farben zugeordnet (Tab. 3).

Entsprechend dem international standardisierten 10/20-System nach Jasper erfolgte die bipolare Ableitung der zerebralen Aktivität gegen die physikalische Referenzelektrode Cz (Jasper 1958).

Um definierte Abstände zwischen den Elektroden zu gewährleisten, benutzten wir eine Elektrodenhaube. Diese EEG-Haube (Firma ElectroCap Co., USA), bestückt mit 17 konventionellen Zinnapfelelektroden, übermittelt die Analogsignale und das Elektrookulogramm an einen Akku-betriebenen Verstärker (MediSyst GmbH, Linden, Deutschland) mit einem Eingangswiderstand von 10 Ohm (Eigenimpedanz) und einer Digitalisiereinheit (Filter 0,2 bis 35 Hz, Wandelrate 512 Hz, Auflösung 12 bit). Die Digitalisierung des spontanen EEGs ist Voraussetzung für die Analyse im Frequenzbereich. Die Daten wurden an den EEG-Computer über ein Glasfaserkabel und damit weitgehend unbeeinflusst von elektromagnetischen Störfeldern übertragen (Hofmann et al. 1990). Diese EEG-Roh-Signale werden ohne Filterung abgespeichert und zur visuellen Qualitätskontrolle auf dem Bildschirm kontinuierlich wiedergegeben. Nach Umwandlung der Rohsignale mittels Computer erscheint ein farbiges Bild der Hirnoberfläche, das im 4-Sekunden-Takt die aktuelle Spektralverteilung der Gehirnströme darstellt.

Zur Artefaktkontrolle wurden ein Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektrokardiogramm (EKG) zeitgleich aufgezeichnet. Artefakte werden parallel als Analogsignal zum individuellen Artefaktanteil pro Messzeitpunkt des EEGs automatisch ermittelt und dokumentiert.

Für jedes Ereignis wie zum Beispiel Prüfmedikationsapplikation, Weckreize oder spontane Bewegungen des Patienten wurde zeitgleich ein spezieller Marker während der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung eingegeben, um EEG-Frequenzänderungen zu markieren und so die Auswertung und die Interpretation zu ermöglichen (Tab. 2).

Das 17-Kanal EEG (10/20 System, CATEEM®) wurde vor und während der Bolusgabe und der folgenden Dauerapplikation mitgeschrieben und elektronisch gespeichert.

Tab. 2: Echtzeit-EEG-Marker

Marker A	Bolusgabe der Prüfmedikation
Marker B	Beginn der Dauerinfusion der Prüfmedikation
Marker C	Patient bewegt sich
Marker D	Interventionen (Lagerung, Punktion...)
Marker F	Dipidolorgabe
Marker G	Propofolgabe
Marker H	Ramsey Score

Aus den übertragenen 16 EEG-Signalkanälen wurde zunächst die Common Average Referenz berechnet und eine Transformation des bipolaren (17 Signalkanäle) auf den unipolaren Bezug nach der Anwendung der Logrange-Interpolation durchgeführt (Erhaltung der Phasen- und Frequenzbeziehungen), wobei 82 zusätzliche virtuelle Elektroden berechnet wurden. Die Frequenzanalyse erfolgte mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT), das auch als Spektralanalyse bezeichnet wird. Ein EEG-Abschnitt, als sogenannte EEG-Epoche (in unserer Studie über 4-Sekunden), wurde dabei in die einzelnen Frequenzkomponenten, dem sogenannten „Spektrum“, zerlegt. Diese lassen sich in eine Reihe von Sinus- und Kosinusschwingungen (Verschiebung von Sinus um 90 Grad) aufteilen, woraus sich mathematisch die Amplitude und die Phasenlage der analysierten EEG-Epoche ergibt. Das Ergebnis ist ein sogenanntes Leistungsspektrum, das es ermöglicht, die Frequenzverteilung des EEG visuell darzustellen (Wilhelm et al. 2005). Diese FFT wird auf alle 99 Elektrodenpositionen (17 reale und 82 virtuelle => hohe räumliche Auflösung) angewendet und basiert, wie schon beschrieben, auf der Verwendung von 4-Sekunden-Daten-Epochen (Hanning-Fensterung; Datasmoothering). Die errechneten Frequenzspektren wurden in sechs Frequenzbänder unterteilt und einer bestimmten Farbe zugeordnet (Tab. 3).

Tab. 3: Farbliche Zuordnung der einzelnen Frequenzbänder (nach Schober et al. 1995).

delta	1,25-4,5 Hz	rot
theta	4,75-6,75 Hz	orange
alpha-1	7,0-9,5 Hz	gelb
alpha-2	9,75-12,5 Hz	grün
beta-1	12,75-18,5 Hz	hellblau
beta-2	18,75-35 Hz	dunkelblau

Eine weitere Möglichkeit der Auswertung besteht darin, das Leistungsspektrum in Zahlenwerte umzuwandeln, indem man die Fläche des Leistungsspektrums für die einzelnen Frequenzbänder (alpha, beta, delta und theta) berechnet. Diese absolute Zahl hat die Einheit μV_2 . Die absolute spektrale Leistung (in μV_2) sowie deren Änderung bzgl. der Baseline (pre-trial-drug-level, Referenzzeit = 100%) werden sowohl numerisch als auch in Form der Leistungsdichte ($\mu V_2/Hz$) mittels Spektral-Farben-Darstellung mit kontinuierlichen Farbskalen als quantitativ-topologische Karte der Hirnleistung wiedergegeben, was bedeutet, dass es bei jeder Frequenzänderung über einem Gehirnareal zu einer Farbänderung kommt, die auf dem Bildschirm im 4-Sekunden-Takt (entsprechend der 4-Sekunden-Daten-Epoche) kontinuierlich optisch verfolgt werden kann. Der komplette Hirnfunktionszustand kann in einer Karte (brain mapping) in Bezug auf Lokalisierung und Intensität der Hirnaktivität ohne zeitliche Verzögerung dokumentiert werden. Die Interpretation der zerebralen Karten kann einfach und schnell durch die klare Darstellung der 3-D-Topologie in Aufsicht und in Seitenansichten erfolgen.

3.5.2.1 Spektraler Frequenzindex (SFx)

Der spektrale Frequenzindex (SFx) ist ein sogenannter Monoparameter. Dieser stellt eine sinnvolle Reduktion der EEG-Information und der Komplexität des spontanen EEGs auf eine einzige Zahl dar. Diese Vereinfachung ist für die Praktikabilität im breiten Einsatz des EEGs in der Anästhesie und Intensivmedizin, zum Beispiel zur Abschätzung der Narkose- oder Sedierungstiefe, wünschenswert (Wilhelm et al. 2005). Der SFx repräsentiert eine nicht-lineare, aber kontinuierliche mathematische Funktion (Dimpfel et al. 1998). Er ergibt sich aus dem Verhältnis bestimmter

Frequenzanteile in ihrer topographischen Verteilung zueinander (repräsentiert die Balance verschiedener Neurotransmitter) und skaliert nominal von 100% (wach) bis 0% (Hirntod). Er ist für den physiologischen Schlaf validiert und im Bereich der Anästhesie, zur Beurteilung der Narkosetiefe während der Narkoseeinleitung, ebenfalls erfolgreich erprobt worden (Dimpfel et al. 1998; Renz et al. 1999).

Der spektrale Frequenzindex wurde in dieser Studie „offline“, das heißt nach Beendigung der EEG-Aufzeichnung am Patienten, aus den erhobenen EEG-Daten errechnet (Dimpfel et al. 1998; Renz et al. 1999). Durch diese Methode lässt sich ermitteln, wie intensiv ein Narkotikum die Gehirnaktivität supprimiert und in welchen Hirnarealen die Suppression lokalisiert ist.

3.5.3 Herz-Kreislauf-Funktionen

Zur Beurteilung und Überwachung der Herz-Kreislauffunktionen wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen sowie ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Über einen arteriellen Zugang an der rechten oder linken Arteria radialis erfolgte die invasive, kontinuierliche Überwachung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, die zu definierten Zeitpunkten nach Infusionsbeginn dokumentiert wurden (vgl. Tab. 1; Kap.3.4.2 OP-Tag (Tag 2). In zwei Ausnahmefällen wurde kein arterieller Zugang etabliert. Bei diesen beiden Patienten erfolgte die Blutdruckmessung mit einer automatischen Blutdruckmanschette nach Riva Rocci.

Zur invasiven Blutdruckmessung wurden den Patienten bereits zur Operation eine kleine Kunststoffkanüle über eine Punktion einer peripheren Arterie, meist der Arteria radialis, eingebracht. Die Druckpulsation der Blutsäule und der Gefäßwand werden über ein flüssigkeitsgefülltes Schlauchsystem auf einen mechanoelektrischen Druckwandler, Transducer, übertragen und als digitaler Wert auf dem Monitor angezeigt. Gemessen wird der systolische und der diastolische Druck, der „Mittlere arterielle Druck“ (MAP) wird gleichzeitig am Monitor angezeigt. Die Pulsfrequenz wird zusätzlich errechnet.

Meßungenauigkeiten und Probleme ergeben sich aus der Eigenfrequenz und Dämpfung des Systems. Der Vorteil dieser Messart besteht in der direkten, zeitgleichen und kontinuierlichen Erfassung der Blutdruckwerte.

Bei der nichtinvasiven Blutdruckmessung nach Riva Rocci wird dem Patienten eine Blutdruckmanschette meist an den Oberarm angelegt und der Arm auf Herzhöhe gelagert. Diese Messtechnik basiert auf dem oszillometrischen Prinzip. Die Oszillationen (Druckschwankungen) der Arterienwand, meist der Arteria brachialis, übertragen sich auf die Blutdruckmanschette, während die Manschette langsam den Druck reduziert. Auf jeder Druckstufe werden zwei Pulswellen annähernd gleicher Amplitude zur Analyse verwendet. Dies macht eine Artefakterkennung möglich. Der Manschettendruck, bei dem die größte Oszillation gemessen wird, entspricht dem „Mittleren arteriellen Druck“ (MAP). Dieser wird also direkt gemessen, wobei die systolischen und diastolischen Werte anhand der Oszillationsamplitude bei 50% und 75% errechnet werden. Messungenauigkeiten ergeben sich z.B. bei niedrigen Blutdruckwerten, Arrhythmien, ungenau angepasster Manschette oder Messung in Seitenlage.

In zwei Ausnahmefällen wurde diese Art der Blutdruckmessung gewählt, da entweder durch Fehlpunktionen keine arterielle Kanüle gesetzt werden konnte oder die Anwendung dieser invasiven Technik nicht gerechtfertigt war.

Die EKG-Ableitung zur Überwachung der Herzaktion wurde während der gesamten Untersuchungszeit unter Ableitung I nach Einthoven „online“, d. h. parallel zur EEG-Erfassung, über die intensivstationseigenen Monitore (Firma Siemens, Typ Sirecust 600) registriert und zu den entsprechenden Messzeitpunkten t-15, t60, t180 und t300 dokumentiert. Somit ließen sich die Herzfrequenz, der Herzrhythmus und die ST-Strecke bestimmen.

3.5.4 Blutgasanalyse und ergänzende laborchemische Untersuchung

Zu definierten Zeitpunkten nach Beginn der Prüfmedikationsapplikation (vgl. Tab. 1; Kap.3.4.2 OP-Tag (Tag 2)) wurden arterielle Blutentnahmen (in zwei Ausnahmefällen zentralvenöse Entnahmen) zur Bestimmung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruckes (pO_2 und pCO_2), der Serumwerte für Natrium und Kalium sowie der Blutglukose vorgenommen.

3.5.5 Glasgow Coma Skala (GCS)

Zur orientierenden Bewertung der Gehirnfunktion, speziell nach Schädel-Hirn-Traumata, hat sich die Glasgow Coma Skala (GCS) bewährt. Die GCS ermöglicht es, Bewusstseinsstörungen im Allgemeinen zu quantifizieren. Überprüft werden die sprachliche und motorische Leistung und die Reaktion auf Ansprache bzw. auf Schmerzreize, zum Beispiel durch Kneifen am Oberarm oder kräftigen Druck auf die Mitte des Brustbeins, in drei Kategorien mit entsprechender Skalierung: Augen öffnen, verbale und motorische Reaktion. Die erreichten Punktzahlen in den drei Kategorien werden addiert, wobei minimal 3 Punkte (schwere Störung der Hirnfunktion) bis maximal 15 Punkte (uneingeschränkte Hirnfunktion) erreicht werden können. Die Hirnfunktion anhand der GCS wurde zu definierten Zeitpunkten ermittelt (vgl. Tab. 1; Kap.3.4.2 OP-Tag (Tag 2)).

Die Kategorien und Skalierungen der GCS sind im Folgenden dargestellt:

Augen öffnen:

4 spontan, 3 auf Ansprache, 2 auf Schmerzreiz, 1 keine Reaktion

verbale Reaktion:

5 orientiert, 4 verwirrt, desorientiert, 3 unzusammenhängende Worte

2 unverständliche Laute, 1 keine verbale Reaktion

motorische Reaktion:

6 befolgt Aufforderung, 5 gezielte Schmerzabwehr, 4 ungezielte Schmerzabwehr, 3 Beugesynergismen, 2 Streckesynergismen, 1 keine Reaktion

3.5.6 Ramsay Skala

Die Ramsay Skala ist ein Scoring-System, das zur Beurteilung der Sedierung von Intensivpatienten im Jahr 1974 eingeführt wurde (Ramsay et al. 1974). Diese Skala gehört zu den am häufigsten verwendeten Instrumenten für das Monitoring der Sedierung in der klinischen Praxis und im Rahmen von klinischen Prüfungen. Sie weist eine gute Reliabilität auf und kann in der klinischen Praxis ausreichend reproduzierbare Ergebnisse liefern (Carrasco 2000).

Der Grad der Sedierung wurde mittels der Ramsay-Skala zu definierten Zeitpunkten ermittelt (vgl. Tab. 1; Kap.3.4.2 OP-Tag (Tag 2)).

Das 6-Punkte-Scoring-System nach Ramsay ist im Folgenden dargestellt:

Tiefe der Sedierung	Klinischer Score	Beurteilung
Patient wach, ängstlich, agitiert oder unruhig	1	unzureichend
Patient wach, kooperativ, orientiert und ruhig	2	erwünscht
Patient schläfrig und Antwort nur auf Kommando	3	erwünscht
Patient schlafend, lebhafte Reaktion auf Beklopfen der Glabella oder auf lauten akustischen Stimulus	4	zu tief
Patient schlafend, träge Reaktion auf Stimuli (z.B. Schmerzreiz)	5	zu tief
Keinerlei Reaktion auf Stimuli	6	zu tief

3.5.7 Zusätzliche Skalen

Um additiv den vegetativen Regulationszustand des Patienten und die Reaktion auf Schmerzreize noch besser beurteilen zu können, kamen neben den beiden genannten noch zwei weitere Scores zum Einsatz, wie sie im Folgenden näher dargestellt sind:

<u>„Vegetative Blockade“</u>	<u>Klinischer Score</u>
zentralisiert, zittert, periphere kalte Haut	1
verlangsamte kapilläre Füllung	2
warme Haut auch peripher	3
Vasodilatation, Blutdruckabfall	4

<u>„Reaktion auf Schmerzreize“</u>	<u>Klinischer Score</u>
massive Abwehr	1
deutliche Abwehr	2
Reaktion, aber keine Abwehr	3
keine erkennbare Reaktion	4

Diese beiden Schemata bieten die Möglichkeit, die Tiefe einer Sedierung, in Ergänzung zur GCS und zur Ramsay-Skala, noch objektiver zu beurteilen. Anhand aller vier Scores konnte beurteilt werden, ob der Patient auf einem idealen Sedierungsniveau mit der, durch das Prüfprotokoll vorgeschriebenen Dosierung, zu halten war.

3.6 Drop-out

Zum Ausschluss aus der Studie führten folgende Aspekte:

- Widerruf der Einwilligung durch den Patienten
- unzureichende EEG-Datenmenge, zum Beispiel durch vorzeitigen Abbruch der Messungen (< 3 Stunden)
- klinisch notwendige Interventionen, die mit der Messung nicht vereinbar waren

Die Sicherheit und das Wohl des Patienten hatten zu jeder Zeit oberste Priorität, so dass benötigte apparative, invasive oder medikamentöse Interventionen immer durchgeführt werden konnten und keine Einschränkungen durch das Studienprotokoll vorgegeben waren. Wurden während des Untersuchungszeitraumes unerwartet Untersuchungen oder diagnostische Maßnahmen notwendig, die einen Ortswechsel des Patienten notwendig machten, musste in diesen Fällen die laufende Untersuchung abgebrochen und der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Wurden die Messungen nach einer Mindestdauer von drei Stunden abgebrochen, konnten die bis dahin erhobenen Daten für die Studie berücksichtigt werden.

Die Drop-outs wurden bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Softwarepakets Sigmastat® for Windows Version 2.03 (SPSS Inc., Chicago, USA). Nach Überprüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) wurden normalverteilte Werte (Hämodynamik, Laborwerte, Analgetikabedarf) mit einem parametrischen Testverfahren überprüft (T-Test für unverbundene Stichproben, beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzw. T-Test für verbundene Stichproben, beim Vergleich innerhalb der Gruppen, z.B. Vergleich Tag 1 mit Tag 3). Bei nicht normal verteilten Werten (SFx, Ramsay Score) wurde die statistische Auswertung mit einem nicht-parametrischen Verfahren durchgeführt (Mann-Whitney-Test für verbundene Stichproben, beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen- bzw. Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, beim Vergleich innerhalb der Gruppen). Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patienten

4.1.1 Biometrische Daten

In der Midazolam-Gruppe befanden sich insgesamt 15 Patienten, davon waren neun männlich und sechs weiblich. In der GHB-Gruppe befanden sich 14 Patienten, zehn männliche und vier weibliche. Das mittlere Alter der Patienten in der Midazolam-Gruppe lag bei 52 Jahren, das mittlere Alter der Patienten in der GHB-Gruppe bei 55 Jahren. Die beiden Gruppen unterscheiden sich statistisch nicht signifikant hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und ASA-Status (Tab. 4).

Tab. 4: Biometrische Daten.

	Midazolam	GHB-Ethanolamid
Anzahl [n]	15	14
ASA-Status [1/2/3]	3/6/6	3/5/6
Geschlecht [m/w]	9/6	10/4
Alter [Jahre]	52 ± 9,6	55 ± 10,5
Größe [cm]	169 ± 9,5	171 ± 10,7
Gewicht [kg]	72 ± 11,3	72 ± 13,5

(Absolute Häufigkeiten bzw. Mittelwert ± Standardabweichung)

4.1.2 Drop-out

In der Midazolam-Gruppe trat in einem Fall nach kontinuierlicher Infusion von Midazolam eine paradoxe Reaktion mit akuter Agitation auf. Ein weiterer Patient dieser Gruppe war eine Stunde nach Gabe des Midazolam-Bolus auch durch Schmerzreize, bei einem Ramsay Score von 6 Punkten, nicht erweckbar.

In der GHB-Gruppe musste in einem Fall die Medikamentenzufuhr vorzeitig beendet werden, da der Patient während der Infusion von GHB-Ethanolamid über ein

brennendes Gefühl an der Infusionsvene klagte, das sich auch nach Wechsel der Venenverweilkanüle an einen anderen Ort nicht besserte.

Insgesamt kam es bei drei der insgesamt 29 Patienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Untersuchung. Es konnten demnach die Daten von 26 Patienten in die Auswertung einbezogen werden (GHB-Ethanolamid: n =13, Midazolam: n=13).

4.1.3 Art der operativen Eingriffe

Die Art der operativen Eingriffe war homogen verteilt. Es handelte sich ausnahmslos um größere operative Eingriffe. Zu den gefäßchirurgischen Eingriffen zählten der infrarenale Bauchaortenersatz mittels Rohr- oder Y-Prothese, die viszeralchirurgischen Eingriffe umfassten Resektionen von Colon, Sigma oder Rektum, Ileumanastomose, Fundopexie, Whipple`sche OP sowie Leberteilresektion und Splenektomie. Zusätzlich wurden noch Patienten nach großen orthopädischen Eingriffen, wie Osteosynthesen nach Wirbelkörperfrakturen oder bei Spondylolisthesis, mit in die Studie aufgenommen (Tab. 5).

Tab. 5: Art und Anzahl der operativen Eingriffe.

	Anzahl der Patienten	
	Midazolam: n = 15	GHB-Ethanolamid: n= 14
Eingriffe an großen Gefäßen	5	5
Viszeralchirurgie	7	8
Wirbelsäuleneingriffe	3	1

(Absolute Häufigkeiten)

4.1.4 EEG-Untersuchungsdauer

Die durchschnittliche EEG-Untersuchungsdauer, die dem Zeitraum der EEG-Aufzeichnung entspricht, lag in der Midazolam-Gruppe bei $221 \pm 83,4$ Minuten und in der GHB-Ethanolamid-Gruppe bei $234 \pm 84,5$ Minuten. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (Tab. 6).

Tab. 6: Durchschnittliche EEG-Untersuchungsdauer.

	Midazolam	GHB-Ethanolamid
Dauer in Minuten	$221 \pm 83,4$	$234 \pm 84,5$

(Mittelwert \pm Standardabweichung) keine signifikanten Unterschiede

4.1.5 Nebenwirkungen

Bei insgesamt neun Patienten traten Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Ereignisse (UE) auf. In der Midazolam-Gruppe waren fünf Patienten betroffen, wobei zwei UEs zum Abbruch der Messung geführt hatten (vgl. Abschnitt 3.6 Drop-out). In drei Fällen traten latente Atemwegsobstruktionen (Schnarchen) auf. Da es jedoch zu keinem Abfall der Sauerstoffsättigung kam und die Patienten Sauerstoff via Nasensonde erhielten, jederzeit erweckbar waren, eine kontinuierliche und lückenlose Überwachung der Vitalfunktionen gewährleistet war und sich keine klinisch relevante Abnahme der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung einstellten ($\text{SaO}_2 \geq 95\%$), konnte die Untersuchung in diesen drei Fällen fortgeführt werden.

In der GHB-Ethanolamid-Gruppen traten insgesamt bei vier Patienten UEs auf. In einem Fall musste die Medikamentenzufuhr wegen Schmerzen an der Injektionsvene vorzeitig beendet werden (vgl. Abschnitt 3.6 Drop-out). Auch in einem weiteren Fall traten Schmerzen an der Infusionskanüle auf. Neunzig Minuten nach Infusionsbeginn spürte der Patient Schmerzen an der Infusionsvene. Nach Wechsel der Venenverweilkanüle, und somit gleichzeitig auch des Injektionsortes, konnte die Infusion allerdings problemlos weitergeführt werden, ohne dass weitere Beschwerden auftraten. Bei einem weiteren Patienten kam es infolge einer zu schnellen Bolusgabe von GHB-Ethanolamid zu einem Sauerstoff-Sättigungsabfall ($\text{SaO}_2 = 72\%$). Dieser

Abfall ließ sich jedoch nach Aufforderung des Patienten zum Atmen und gleichzeitiger Sauerstoff-Zufuhr (6 Liter via Nasensonde) innerhalb von drei Minuten beheben. Der Patient reagierte zu jederzeit adäquat auf Ansprache. Unter fortgesetzter kontinuierlicher Überwachung der Vitalfunktionen trat ein weiteres derartiges Ereignis nicht wieder auf. Ein weiteres UE zeigte sich bei einer Patientin nach einem Darm-Eingriff. Sie klagte über Übelkeit, die allerdings keiner medikamentösen Behandlung bedurfte.

4.2 Beurteilung der Sedierung

4.2.1 Glasgow Coma Skala (GCS)

Die Glasgow Coma Skala lag bei allen Patienten 15 Minuten vor der Untersuchung (Zeitpunkt t-15) beim durchschnittlichen Maximalwert von 15 (Median); die Patienten öffneten spontan die Augen, gaben orientierte und adäquate Antworten und konnten Aufforderungen, zum Beispiel eine Extremität zu bewegen, prompt befolgen. Zu Beginn der Medikamentenzufuhr zum Zeitpunkt t 0 fiel der Score um einen Punkt auf 14 ab und blieb auch für den Rest des Untersuchungszeitraumes konstant auf diesem Niveau. Die Veränderungen waren statistisch nicht signifikant (Tab. 7).

Tab. 7: Mittlerer Glasgow-Coma-Score (GCS).

75% Perzentile	MID	15	14	14	15	14	14	14
	GHB	15	15	14	14	14	14	14
Median	MID	15	14	14	15	14	14	14
	GHB	15	14	14	14	14	14	14
25% Perzentile	MID	14	14	14	14	14	14	14
	GHB	14	14	14	14	14	14	14
Messzeitpunkte		t -15	t 0	t 60	t 120	t 180	t 240	t 300

MID=Midazolam-Gruppe (n=13); GHB=GHB-Ethanolamid-Gruppe (n=13)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.2.2 Ramsay Skala

Vor Zufuhr der Prüfsubstanzen lagen beide Gruppen in einem Ramsay-Score-Bereich von 2,0 (Median). Während der Sedierung stieg der Ramsay Score in beiden Gruppen auf 3,0 (Median). Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich weder zwischen noch innerhalb der Gruppen aufzeigen. In beiden Gruppen und zu jedem Zeitpunkt war die erwünschte Sedierungstiefe (Score 2 = wach, kooperativ, ruhig oder Score 3 = erweckbar auf Ansprache) vorhanden (Tab. 8).

Tab. 8: Mittlerer Ramsay-Score.

75% Perzentile	MID	2	4	3	3	3	3	3,75
	GHB	2	3	3	3	3	3,5	3,75
Median	MID	2	3	3	2	3	3	3
	GHB	2	2,5	3	3	2	3	3
25% Perzentile	MID	2	2,25	3	2	2,25	3	3
	GHB	2	2	2	2	2	3	3
Messzeitpunkte		t -15	t 0	t 60	t 120	t 180	t 240	t 300

MID=Midazolam-Gruppe (n=13); GHB=GHB-Ethanolamid-Gruppe (n=13)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.2.3 Ergänzende Skalen

4.2.3.1 Skala „Vegetative Blockade“

Der mittlere Score der Skala „Vegetative Blockade“ lag bei allen Patienten während der gesamten Untersuchung beim Maximalwert von 3,0 (Median), gleichbedeutend mit peripher warmer Haut, einer normalen kapillären Füllung und einem stabilen Blutdruck ohne Vasodilatation (Tab. 9).

Tab. 9: Mittlerer Score „Vegetative Blockade“.

75% Perzentile	MID	3	3	3	3	3	3	3
	GHB	3	3	3	3	3	3	3
Median	MID	3	3	3	3	3	3	3
	GHB	3	3	3	3	3	3	3
25% Perzentile	MID	2	2,25	3	2,75	3	2,5	2,5
	GHB	2,75	3	3	3	3	3	3
Messzeitpunkte		t -15	t 0	t 60	t 120	t 180	t 240	t 300

MID=Midazolam-Gruppe (n=13); GHB=GHB-Ethanolamid-Gruppe (n=13)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.2.3.2 Skala „Reaktion auf Schmerzreize“

Der mittlere Score der Skala „Reaktion auf Schmerzreize“ lag bei allen Patienten während der gesamten Untersuchung bei einem Wert von 2,0 (Median) auf dieser bis 4 reichenden Skala. Dies bedeutet, dass die Patienten zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung eine deutliche und adäquate Abwehrreaktion auf Schmerzreize (Tab. 10) zeigten.

Tab. 10: Mittlerer Score „Reaktion auf Schmerzreize“.

75% Perzentile	MID	2	2	2	2	2	2	2
	GHB	2	2	2	2	2	2	2
Median	MID	2	2	2	2	2	2	2
	GHB	2	2	2	2	2	2	2
25% Perzentile	MID	2	2	2	2	2	2	2
	GHB	2	2	2	2	2	2	2
Messzeitpunkte		t -15	t 0	t 60	t 120	t 180	t 240	t 300

MID=Midazolam-Gruppe (n=13); GHB=GHB-Ethanolamid-Gruppe (n=13)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.2.4 EEG-Ableitung (CATEEM®)

Die SFx-Ausgangs-Mittelwerte waren in der GHB-Ethanolamid-Gruppe mit $72 \pm 3\%$ und $76 \pm 4\%$ in der Midazolam-Gruppe vergleichbar (Mittelwerte \pm S.E.M.). In der GHB-Ethanolamid-Gruppe konnte 10, 60 und 120 Minuten nach Beginn der Zufuhr der Prüfmedikation ein statistisch signifikanter Abfall des SFx-Mittelwertes von $72 \pm 3\%$ auf $63 \pm 3\%$ (nach 10 Min.), auf $62 \pm 3\%$ (nach 60 Min.) und auf $57 \pm 4\%$ (nach 120 Min.) beobachtet werden. In der Midazolam-Gruppe ergaben sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine statistisch signifikanten Unterschiede. Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen lag der SFx nach 60 und 120 Minuten in der GHB-Ethanolamid-Gruppe signifikant niedriger als in der Midazolam-Gruppe; nach 60 Minuten lag der SFx-Mittelwert in der Midazolam-Gruppe bei $73 \pm 5\%$ und in der GHB-Ethanolamid-Gruppe bei $62 \pm 3\%$; nach 120 Minuten wurde in der Midazolam-Gruppe ein SFx-Mittelwert von $72 \pm 4\%$ ermittelt, wohingegen dieser in der GHB-Ethanolamid-Gruppe bei nur $57 \pm 4\%$ lag (Tab. 11).

Tab. 11: Mittlerer SFx (spektraler Frequenzindex).

Zeitpunkt nach Bolus (in Min.)	Midazolam		GHB-Ethanolamid		Signifikanz
	Mittelwert (%)	S.E.M.	Mittelwert (%)	S.E.M.	
0	76	4	72	3	n.s.
10	72	5	63*	3	n.s.
30	71	5	65	4	n.s.
60	73	5	62*	3	p<0,05
120	72	4	57*	4	p<0,05
180	65	8	61	3	n.s.
240	66	9	62	7	n.s.

*p<0,05 (gegen Ausgangswert). Analysezeitraum für SFx jeweils 10 Minuten.
S.E.M. = Standardfehler des Medians in Prozent. n.s. = nicht signifikant.

4.3 Herz-Kreislauf-Parameter

4.3.1 Blutdruck

Die Ausgangswerte des mittleren systolischen Blutdruckes zum Zeitpunkt t-15 waren in der Midazolam-Gruppe mit 127 mmHg und in der GHB-Ethanolamid-Gruppe mit 133 mmHg vergleichbar; der geringe Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Ausgangswerte des diastolischen Blutdruckes unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Auch im Verlauf des Untersuchungszeitraums traten beim systolischen und diastolischen Blutdruck nur unwesentliche Schwankungen auf. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der oder zwischen den beiden Gruppen (Tab. 12).

Tab. 12: Mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck im Verlauf.

Midazolam RR syst. (mmHg)	127	126	129	113
GHB-Ethanolamid RR syst. (mmHg)	133	130	121	118
Midazolam RR diast. (mmHg)	71	71	71	70
GHB-Ethanolamid RR diast. (mmHg)	69	68	65	58
Messzeitpunkte	t -15	t 60	t 180	t 300

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.3.2 Herzfrequenz

Die Veränderungen der Herzfrequenz zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der oder zwischen den Gruppen. Allerdings war die Herzfrequenz der GHB-Ethanolamid-Gruppe durchgehend höher als in der Midazolam-Gruppe (Tab. 13).

Tab. 13: Mittlere Herzfrequenz im Verlauf.

Midazolam (Schläge/min)	85	87	88	84
GHB-Ethanolamid (Schläge/min)	93	97	95	93
Messzeitpunkte	t -15	t 60	t 180	t 300

Keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen oder zwischen den beiden Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.4 Laborwerte

4.4.1 Elektrolyte im Serum

Alle erhobenen Elektrolyt-Werte lagen stets innerhalb der vom Labor vorgegebenen Normbereiche. Die Natrium- und Kalium-Werte wiesen im Beobachtungsverlauf keine statistisch signifikanten Schwankungen auf. Auch zwischen den beiden Gruppen hatten sich keine signifikanten Unterschiede ergeben (Tab. 14).

Tab. 14: Natrium und Kalium im Verlauf.

Natrium in mmol/l	MID	141	140	139	142
	GHB	140	138	139	138
Kalium in mmol/l	MID	3,9	4,1	4,1	4,1
	GHB	4,0	4,0	4,2	4,2
Messzeitpunkte		t -15	t 60	t 180	t 300

MID=Midazolam-Gruppe (n=13); GHB=GHB-Ethanolamid-Gruppe (n=13)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

4.4.2 Glukose im Serum

Vor Verabreichung der Prüfsubstanzen waren die Blut-Glukose-Konzentrationen in der Midazolam- und der GHB-Ethanolamid-Gruppe vergleichbar (138 ± 28 mg/dl vs. 143 ± 32 mg/dl). Die geringe Differenz war statistisch nicht signifikant. In der Midazolam-Gruppe stiegen die Glukose-Werte nach 60, 180 und 300 Minuten zwar leicht an, aber dieser Anstieg war statistisch nicht signifikant. In der GHB-Ethanolamid-Gruppe hingegen konnte ein signifikanter Anstieg der Glukose-Werte beobachtet werden. Gegenüber der Midazolam-Gruppe waren diese Werte zu jedem der drei Zeitpunkte (60, 180 und 300 Min.) deutlich und statistisch signifikant erhöht (Tab. 15).

Tab. 15: Mittlere Glukose-Konzentration im Verlauf.

Midazolam	$138,1 \pm 28,3$	$153,4 \pm 32,9$	$159,2 \pm 44,5$	$154,3 \pm 59,1$
GHB-Ethanolamid	$143,0 \pm 32,0$	$179,7 \pm 24,0^*$	$191,3 \pm 26,8^*$	$194,8 \pm 18,2^*$
Signifikanz zwischen den Gruppen	n.s.	$p < 0,05^{\#}$	$p < 0,05^{\#}$	$p < 0,05^{\#}$
Messzeitpunkte	t -15	t 60	t 180	t 300

* $p < 0,05$ (jeweils versus Ausgangswert t-15); $\# p < 0,05$ (GHB versus Midazolam).

Angaben in mg/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung).

4.4.3 Blutgasanalyse

Im Hinblick auf den arteriellen pO_2 und pCO_2 ergaben sich weder zwischen den beiden Gruppen noch innerhalb der Gruppen statistisch signifikante Unterschiede (Tab. 16 und Tab.17).

Tab. 16: Mittlere arterielle O₂-Konzentration (pO₂) im Verlauf.

Midazolam	135,5 ± 54,9	112,3 ± 35,0	112,5 ± 37,8	131,7 ± 41,9
GHB-Ethanolamid	100,96 ± 29,3	100,1 ± 35,8	105,7 ± 30,5	106,4 ± 44,6
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Messzeitpunkte	t -15	t 60	t 180	t 300

Angaben in mmHg (Mittelwert ± Standardabweichung). Keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen.

Tab. 17: Mittlere arterielle CO₂-Konzentration (pCO₂) im Verlauf.

Midazolam	43,3 ± 4,8	44,1 ± 2,8	42,2 ± 3,5	40,8 ± 3,1
GHB-Ethanolamid	42,7 ± 4,4	43,5 ± 4,4	44,5 ± 4,6	45,5 ± 3,4
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Messzeitpunkte	t -15	t 60	t 180	t 300

Angaben in mmHg (Mittelwert ± Standardabweichung). Keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen.

4.4.4 Routine-Laborparameter

Um etwaige Veränderungen der Routine-Laborparameter erkennen zu können, wurde am Tag vor Verabreichung der Prüfmedikationen (Tag 1), und im Vergleich dazu am Tag danach (Tag 3), eine Blutprobe entnommen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Mit Ausnahme der Glukose lagen alle Werte in beiden Gruppen im Normbereich. Statistisch signifikante Veränderungen zwischen Tag 1 und Tag 3 hatten sich nicht ergeben. Die Glukosewerte hingegen zeigten, sowohl in der Midazolam- als auch in der GHB-Ethanolamid-Gruppe, bei initial vergleichbaren Ausgangswerten, einen deutlichen und statistisch signifikanten Anstieg, wobei dieser Anstieg in der GHB-Ethanolamid-Gruppe deutlich ausgeprägter war. Während es in der Midazolam-Gruppe zu einem Anstieg um 27,2 mg/dl gekommen war (106,7 mg/dl ./ 133,9 mg/dl; p=0,013), betrug dieser in der GHB-Ethanolamid-Gruppe 49,0 mg/dl (103,9 mg/dl ./ 152,9 mg/dl; p<0,001) und war somit fast doppelt so hoch (Tab. 18).

Tab. 18: Mittlere Routine-Laborparameter im Verlauf.

	Midazolam		GHB-Ethanolamid	
	Tag 1 (prä-OP)	Tag 3 (post-OP)	Tag 1 (prä-OP)	Tag 3 (post-OP)
Natrium [mmol]	141,2 ± 2,5	138,0 ± 2,5	139,7 ± 3,0	138,6 ± 3,0
Kalium [mmol]	4,1 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,2
Glukose [mg/dl]	106,7 ± 13,8	133,9 ± 37,2*	103,9 ± 24,0	152,9 ± 31,2 [#]
Bilirubin [mg/dl]	0,6 ± 0,2	0,8 ± 1,0	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,3
GOT [U/l]	11,3 ± 5,0	10,4 ± 5,0	9,6 ± 3,5	8,4 ± 4,3
GPT [U/l]	16,9 ± 19,2	12,3 ± 5,3	13,4 ± 10,2	8,4 ± 5,0
γ-GT [U/l]	18,2 ± 9,3	12,2 ± 7,4	14,7 ± 7,4	10,9 ± 6,6
Kreatinin [mg/dl]	0,95 ± 0,1	0,85 ± 0,3	0,90 ± 0,2	0,83 ± 0,3
Leukozyten]10 ⁻⁹ /l]	7274 ± 3240	8957 ± 2478	7244 ± 1851	9418 ± 4601
Erythrozyten[10 ⁻¹² /l]	4,6 ± 0,5	3,5 ± 0,4	4,4 ± 0,4	3,3 ± 0,4
Hämoglobin [g/dl]	13,9 ± 1,8	10,9 ± 1,2	13,5 ± 1,9	11,0 ± 1,4
Hämatokrit [%]	41,8 ± 5,0	32,2 ± 3,6	41,5 ± 5,7	31,8 ± 2,7
Thrombozyten [/ml]	258 ± 104	225 ± 109	215 ± 81	186 ± 84
Quick [%]	97,8 ± 5,8	88,8 ± 13,6	91,3 ± 19,1	92,0 ± 10,9

*p=0,013; [#]p<0,001; Mittelwert ± Standardabweichung.

4.5 Analgetikabedarf

Die Patienten der GHB-Ethanolamid-Gruppe erhielten vor Verabreichung der Prüfmedikation im Mittel mit 18,1 mg etwas mehr Piritramid als die Patienten der Midazolam-Gruppe mit 16,4 mg, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Während der Sedierungsphase forderten die Patienten der GHB-Ethanolamid-Gruppe mit 6,4 mg allerdings signifikant mehr Piritramid an als die Patienten der Midazolam-Gruppe mit nur 2,7 mg Piritramid ($p < 0,05$). In Bezug auf den Gesamtbedarf zeigte sich demgemäß, dass in der GHB-Ethanolamid-Gruppe der Schmerzmittelbedarf mit 24,5 mg höher war als in der Midazolam-Gruppe mit 19,1 mg. Die Differenz war hierbei allerdings statistisch nicht signifikant (Tab. 19).

Tab. 19: Mittlerer Analgetikabedarf (Piritramid) vor und während der Sedierung.

Piritramid-Dosis (in mg)	Midazolam		GHB-Ethanolamid		Signifikanz
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
vor Sedierung	16,4	10,4	18,1	10,9	n.s.
während Sedierung	2,7	3,6	6,4	3,8	$p < 0,05$
Gesamtbedarf	19,1	9,7	24,5	12,3	n.s.

n.s. = nicht signifikant; SD = Standardabweichung

5 DISKUSSION

5.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Das zunehmende Wissen um die pathophysiologischen Abläufe im Zusammenhang mit Schmerz, Stress, Schock und Organversagen hat dazu beigetragen, dass die Analgesie und Sedierung zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses gerückt sind. Die Abschirmung gegenüber Stress und Schmerzen kann den Heilungsverlauf positiv beeinflussen. Aufgabe und Ziel einer guten Sedierung ist es deshalb, den Intensivpatienten vor Stressfaktoren zu schützen (Klose R, et al. 1989). Dies gilt nicht nur für maschinell beatmete Patienten. Auch extubierte, spontan atmende Patienten, profitieren von einer sedativen Begleitmedikation, die zur Verbesserung des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus` führt und bei Ängsten oder deliranten Syndromen eine wirksame Gegenmaßnahme darstellt. Beim extubierten Patienten besteht jedoch eine besonders große Gefahr von Komplikationen, da die Atemwege nicht durch einen Endotrachealtubus gesichert sind und eine unzureichende Spontanatmung nicht durch ein Beatmungsgerät kompensiert ist. Dadurch werden ganz besondere Forderungen an ein Sedierungsregime gestellt: Die Patienten sollen jederzeit ansprechbar und kooperativ sein und dabei gleichzeitig ihre Situation auf der Intensivstation psychomotorisch gedämpft und abgeschirmt erleben können; das Risiko einer Atemdepression ist so gering wie möglich zu halten. Bei vielen der heute zur Sedierung von Intensivpatienten eingesetzten Pharmaka können jedoch potenziell gefährliche Nebenwirkungen, wie Atem- oder Kreislaufdepression, auftreten. Um derartige Komplikationen, oftmals bedingt durch Überdosierungen, zu vermeiden, ist es notwendig, dass ein flexibel veränderbares Sedierungsschema angewendet wird, welches auf den klinischen Zustand des Patienten abgestimmt ist (Entholzner et al. 1995; Tung und Rosenthal 1995; Ostermann et al. 2000). In der klinischen Praxis wird heute jedoch oft eine Polypragmasie mit den unterschiedlichsten Medikamentenkombinationen betrieben, ohne dass die Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas bisher zweifelsfrei belegt werden konnte (Entholzner et al. 1995; Tung und Rosenthal 1995; Ostermann et al. 2000; Kleinschmidt 2001). Die Standardisierung der Verfahren, aber auch die Entwicklung neuer Substanzen mit günstigem Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil, ist deshalb wünschenswert.

5.2 Studienaufbau, Auswahl und Dosierung der Sedativa

Ziel unserer Studie war es, die Eigenschaften der neuen Substanz GHB-Ethanolamid (LK 544) als Sedativum im Rahmen der postoperativen Analgosedierung zu untersuchen, da bisher noch keine klinischen Daten bei der Anwendung am Patienten vorlagen. Die Studie wurde prospektiv und einfach verblindet angelegt. Als Vergleichssubstanz wurde Midazolam gewählt, da sich dieser Wirkstoff für die Indikation der Analgosedierung bewährt hat. Es handelt sich um ein Sedativum, das sehr häufig auf Intensivstationen zum Einsatz kommt und das darüberhinaus relativ preiswert ist, etwa im Vergleich zu Propofol (Entholzner et al. 1995; Tung und Rosenthal 1995; Ostermann et al. 2000; Kleinschmidt 2001).

Da mit dem Wirkstoff GHB-Ethanolamid bisher noch keine vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt wurden und keine Erfahrungen hinsichtlich einer Äquivalenzdosis zu Midazolam vorlagen, setzten wir GHB-Ethanolamid in einer Dosierung ein, die bei freiwilligen Probanden zu einer Sedierung bei guter Verträglichkeit geführt hatte. Die Midazolam-Dosierung wählten wir aufgrund klinischer Erfahrungen und der Hersteller-Empfehlungen des Präparates (Allonen et al. 1981; Heinzmann et al. 1983; Kanto und Allonen 1983; Chamorro et al. 1996; Weinbroum et al. 1997).

Während des Studienablaufes wurde neben der Studienmedikation (LK 544 bzw. Midazolam) ausschließlich das Analgetikum Piritramid eingesetzt. Dieses wurde initial als Bolus in Abhängigkeit vom Körpergewicht verabreicht und in der Folge nach Bedarf titriert. Ansonsten kamen keinerlei sedierend oder analgetisch wirksame Pharmaka oder Verfahren der Regionalanästhesie zur Anwendung. Um jegliche störenden Einflüsse von Seiten der Narkose, zum Beispiel einem Überhang durch Hypnotika oder Opioide mit langer Halbwertszeit, zu vermeiden, wurde die Allgemeinanästhesie nach einem genau definierten Narkoseregime, unter Verwendung gut steuerbarer Substanzen mit geringer kontext-sensitiver Halbwertszeit, durchgeführt. Diese „TIVA“, totale intravenöse Anästhesie, fand in allen Fällen unter Anwendung von Propofol und Remifentanil statt und wurde stets vom selben Facharzt durchgeführt.

Wir entschieden uns in dieser Studie für ein starres, körperrgewichtbezogenes Sedierungsschema mit individuell angepasster Analgetikagabe, da bei fast allen Patienten postoperativ die Gabe eines Analgetikums erforderlich wird. Um die Schmerzfreiheit des Patienten zu gewährleisten, wurde das Analgetikum (Piritramid) individuell, nach Bedarf titriert, verabreicht. Piritramid wurde gewählt, weil es sich aufgrund seines Nebenwirkungsprofils gut zur postoperativen Schmerztherapie eignet. Es zählt in Deutschland für die Indikation der postoperativen Analgesie zu den am häufigsten eingesetzten Opioiden. Piritramid weist eine gute Herz-Kreislauf-Verträglichkeit auf und führt möglicherweise, im Vergleich zu anderen Opioiden, weniger häufig zu Übelkeit und Erbrechen (Freye 1991).

Ein methodisches Problem bei Untersuchungen dieser Art stellt die Beeinflussung des Sedierungsgrades durch zentral wirksame Analgetika dar, die sich nicht vollständig ausschalten lässt. Durch eine an den Patientenbedarf angepasste Dosierung des Sedativums, anstelle des starren körperrgewichtbezogenen Schemas der Prüfmedikation, wäre ein zweiter variabler Parameter hinzugekommen (Sedativum und Analgetikum) und der Sedierungsgrad wäre möglicherweise unübersichtlich beeinflusst worden. Während der Bolusapplikation der Prüfsubstanzen wurde kein Piritramid von den Patienten angefordert bzw. daraufhin auch nicht verabreicht, so dass eine im S_{Fx} dokumentierte Veränderung der Sedierung unmittelbar nach Bolusgabe der Prüfsubstanz im wesentlichen als Folge der Wirkung des jeweiligen Sedativums angesehen werden konnte.

5.2.1 Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen des Prämedikationsgesprächs unter Berücksichtigung definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Anamneseerhebung wie auch körperliche Untersuchung deckten sich mit der im Rahmen der Prämedikation erfolgten Befragung und Untersuchung .

In Bezug auf Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und ASA-Status bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen. Auch im Hinblick auf die operativen Eingriffe waren die beiden Gruppen miteinander vergleichbar; Umfang

und Dauer der zu erwartenden Schmerzintensität waren weitgehend identisch; in allen Fällen wurden große chirurgische Eingriffe durchgeführt. Um die Homogenität und somit die Vergleichbarkeit des Patientengutes weiter zu erhöhen, wäre es möglicherweise sinnvoll gewesen, die Art des operativen Eingriffes auf ein bestimmtes Segment oder Organsystem zu beschränken. Aber selbst bei identischer Art des Eingriffes wären Unterschiede in Bezug auf das operative Gewebetrauma, die Ausdehnung und die Dauer der Operation zu erwarten gewesen, da manche Patienten bereits voroperiert sein können, Verwachsungen oder komplizierende anatomische Verhältnisse im Operationssitus vorgefunden werden können, die den operativen Eingriff erschweren. Das Operationsfeld muss in solchen Fällen gegebenenfalls erweitert werden, die Dauer des Eingriffes kann sich verlängern und das operative Trauma wäre in diesen Fällen dann ebenfalls unterschiedlich. Derartige Faktoren können in der postoperativen Phase den Analgetikabedarf erheblich beeinflussen. Darüberhinaus sind auch die konstitutionellen und psychischen interindividuellen Unterschiede der Patienten zu berücksichtigen. Ein operativer Eingriff und die postoperative Schmerzintensität kann von den einzelnen Patienten subjektiv sehr unterschiedlich wahrgenommen werden. Diese Phänomene sind auch bei der Beschränkung auf ein bestimmtes Operationsverfahren bzw. eine bestimmte OP-Indikation nicht auszuschließen. Wir entschieden uns deshalb, eine größere Vielfalt im Studiendesign zuzulassen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Piritramid

Wir entschieden uns in dieser Studie für Piritramid als Begleitanalgetikum zur sedierenden Komponente, da dieses Opioid für die Indikation der postoperativen Schmerztherapie die am häufigsten eingesetzte Substanz in Deutschland ist. Darüber hinaus wird es auch auf der „Studien-Intensivstation“ als Routineanalgetikum verwendet. Piritramid wurde „on demand“ in Form einer Bolusapplikation verabreicht. Der Piritramid-Gesamtbedarf unterschied sich nicht zwischen der Midazolam- und der GHB-Ethanolamid-Gruppe. Der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Gabe

erstreckte sich hierbei über etwa 7-8 Stunden. Die während der Sedierungsphase verabreichte Menge an Piritramid war in beiden Gruppen gering, im Vergleich zur Piritramidmenge, die in der Phase unmittelbar nach OP-Ende bis zu Beginn der Studienmessung appliziert wurde. Wir gehen davon aus, dass aufgrund der langen Wirkdauer von Piritramid (ca. 6 h), die vor Beginn der Studienmessungen verabreichte Dosis während des Sedierungszeitraumes noch als Basisanalgesie wirksam war. Zusätzlich könnte der abschirmende Effekt der sedierenden Studienmedikation (GHB-Ethanolamid bzw. Midazolam) eine Rolle gespielt haben. Durch diesen Sedierungseffekt könnte der Analgetikabedarf reduziert worden sein.

Obwohl weder der Piritramidbedarf vor der Sedierungsphase noch der Piritramidgesamtbedarf bei beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen, war der Bedarf während der Sedierung in der GHB-Ethanolamid-Gruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Während der Sedierungsphase benötigten die Patienten der GHB-Ethanolamid-Gruppe mit 6,4 mg mehr als doppelt soviel Piritramid wie die Patienten der Midazolam-Gruppe mit nur 2,7 mg. Als Gründe für diese Differenz kommen im Wesentlichen zwei Hypothesen in Frage. So könnten die Patienten der GHB-Ethanolamid-Gruppe operationsbedingt mit einer größeren Schmerzintensität geplagt worden sein. Als Indiz hierfür kann der höhere Piritramidbedarf vor der Sedierungsphase in dieser Gruppe betrachtet werden (18,1 mg vs. 16,4 mg), wobei diese Differenz allerdings statistisch nicht signifikant war. Eine zweite Annahme wäre, dass Midazolam einen stärkeren sedierenden Effekt hat und aus diesem Grunde der Schmerzmittelbedarf geringer war. Der additive Effekt könnte also in der Kontrollgruppe größer gewesen sein. In der GHB-Ethanolamid-Gruppe hingegen könnten die Patienten, durch die geringere Abschirmung, den Schmerz stärker wahrgenommen haben. Allerdings ist dies eher unwahrscheinlich, weil sowohl die Scores zur Beurteilung der Sedierung (GCS und Ramsay-Score) als auch die EEG-Befunde (SFx) in beiden Gruppen vergleichbar waren. Zeitweise lag der SFx-Wert in der GHB-Ethanolamid-Gruppe sogar niedriger als in der Midazolam-Gruppe, ließ also in der Prüfgruppe eine stärkere Sedierungstiefe erkennen.

Retrospektiv betrachtet wäre der Einsatz einer VAS-Skala (visuelle Analogskala) möglicherweise sinnvoll gewesen. Die Schmerzempfindung hätte besser objektiviert werden können und eventuell wäre eine Dosierung des Opioids möglich gewesen, die

dem Bedarf des Patienten besser angepasst gewesen wäre. Wir verzichteten jedoch auf diese Zusatzuntersuchung, weil ihre Durchführung beim sedierten Patienten methodisch schwierig ist und außerdem die Schmerzmessung nicht Gegenstand der Untersuchung war. Zudem sollten die kontinuierliche EEG-Ableitung und die Schlafphasen des Patienten möglichst wenig durch Weckmanöver beeinflusst werden.

5.3.2 Sedierungstiefe

Angst, Stress und Unruhezustände treten bei vielen Intensivpatienten auf. Vor dem Hintergrund, dass diese ungünstigen Faktoren durch eine adäquate Sedierung positiv beeinflusst werden können, gewinnen Systeme zur Beurteilung der Sedierungstiefe immer mehr an Bedeutung. Einen Goldstandard gibt es allerdings auch heute noch nicht (Carrasco 2000).

Die klinische Beurteilung der Sedierungstiefe ist in der Regel ein subjektives Verfahren. Wir verwendeten zwei gebräuchliche und standardisierte Scores (Ramsay Skala, Glasgow Coma Skala) und ergänzten diese durch ein EEG-gestütztes Verfahren zur Objektivierung des Sedierungsgrades (CATEEM®-EEG). Auf der Basis dieses Ableitungssystems wurde der sogenannte spektrale Frequenzindex (SFx) als validiertes Verfahren zur Einschätzung der Schlaftiefe ermittelt (Zickmann et al. 1994; Durbin 1995; Entholzner et al. 1995; Entholzner et al. 1995a; Schober et al. 1995; Bischoff et al. 1998; Renz et al. 1999).

5.3.2.1 Sedierungs-Skalen

Zur Einschätzung der Sedierungsqualität von LK 544 bzw. von Midazolam als Kontroll-Sedativum kam unter anderem die Ramsay Skala zum Einsatz, die sehr häufig für solche Zwecke verwendet wird (Ramsay et al. 1974; Carrasco 2000). Dieser Score hat sich wegen seiner praktikablen Anwendbarkeit auch im klinischen Alltag durchgesetzt. Es gibt keine Skala, die vergleichbar schnell und gleichzeitig effizient anwendbar ist. Das erwünschte Vigilanzniveau bzw. eine adäquate Sedierung wurde dann angenommen, wenn ein Score von 2 bis 3 vorlag. Der Patient war demgemäß

unter Ruhebedingungen entweder kooperativ, gab Antworten erst auf Ansprache oder schlief und war dabei jedoch jederzeit leicht erweckbar. Als zweite, ebenfalls oft eingesetzte Skala, kam die Glasgow Coma Skala (GCS) zum Einsatz (Carrasco 2000). Ergänzend wurden mittels zweier zusätzlicher und einfach zu handhabender Skalen weitere Merkmale zur Beurteilung der Sedierung erfasst (vgl. Abs. 3.5.7 Zusätzliche Skalen).

Unter Berücksichtigung der Ramsay Skala, der Glasgow Coma Skala sowie den beiden ergänzenden Skalen konnten weder zwischen der Midazolam- und der GHB-Ethanolamid-Gruppe, noch innerhalb dieser Gruppen, statistisch signifikante Unterschiede bei der Sedierungsqualität festgestellt werden. Bei allen Skalen wurde eine gewünschte Sedierungstiefe erreicht. Trotz der im Rahmen der Phase-II-Studie durch das Protokoll begrenzten Fallzahl scheint es gelungen zu sein, eine gegenüber Midazolam äquivalente Dosierung für GHB-Ethanolamid zu etablieren. Ob diese Dosierung zur Sedierung von operierten Intensivpatienten generell empfohlen werden kann, muss durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

5.3.2.2 Spektraler Frequenzindex (SfX)

Der SfX lag 10, 60 und 120 Minuten nach Bolus-Gabe der Studienmedikation in der GHB-Ethanolamid-Gruppe signifikant niedriger als in der Midazolam-Gruppe. Diese Ergebnisse bestätigen einerseits auch hier die sedierende Wirkung von LK 544, deuten andererseits jedoch darauf hin, dass die gewichtsadaptierte Dosierung von GHB-Ethanolamid, im Vergleich zu Midazolam, in der hier verwandten Dosierung, zu einer tieferen Sedierung führt. Nach klinischen Kriterien beurteilt (Ramsay Skala und GCS) befanden sich die Patienten allerdings in einem gegenüber Midazolam vergleichbaren Sedierungszustand. Es kam nur in einem Fall passager zu einer inadäquat tiefen Sedierung und zwar in Folge eines zu schnell verabreichten LK 544-Bolus. Unter Berücksichtigung der Applikationsvorgaben, einer langsamen Bolusgabe über 7 Minuten, kam es in keinem Fall der GHB-Ethanolamid-Gruppe zu einer zu tiefen, inadäquaten Sedierung. Neben dem sedierenden Effekt von LK 544 könnte auch die sedierende Wirkung des Opioid-Analgetikums Piritramid zur Reduktion des SfX in der GHB-Ethanolamid-Gruppe beigetragen haben, da der Analgetikabedarf in dieser Gruppe höher war als in der Midazolam-Gruppe. Sowohl vor als auch während

der Sedierungsphase war der Piritramidverbrauch in der GHB-Ethanolamid-Gruppe höher gewesen, wobei die Differenz allerdings nur während der Sedierungsphase statistisch signifikant war. Die nicht erreichte statistische Signifikanz könnte sich allerdings durch die eher geringen Patientenzahlen erklären.

5.3.3 Hämodynamik

In dieser Untersuchung wurden die hämodynamischen Basiswerte der Patienten mittels Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen erfasst. Es kam im zeitlichen Verlauf weder innerhalb noch zwischen den Gruppen zu signifikanten Unterschieden dieser Parameter. Hämodynamische Veränderungen, die den Einsatz vasoaktiver oder positiv inotroper Medikamente erfordert hätten, wurden nicht beobachtet. Während der Sedierungsphase, sowohl mit Midazolam als auch mit LK 544, bestanden im gesamten Verlauf der Messungen hämodynamisch stabile Verhältnisse.

Auch in anderen Untersuchungen wird die gute Kreislaufstabilität unter der Sedierung mit LK 544 bzw. Midazolam bestätigt (Schellenberg 1995; Schellenberg 1995a; Schellenberg 1996). Die in der eigenen Untersuchung im Verlauf nur geringfügig schwankenden Werte können als Hinweis darauf gewertet werden, dass kontinuierlich ein angemessener abschirmender Grad der Sedierung bestand. Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, dass vegetative Reaktionen wie Schwitzen, Tränenfluss oder indirekte Zeichen einer peripheren Vasokonstriktion nicht zu beobachten waren.

Da nur kreislaufstabile und herzgesunde Patienten ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz, koronaren Herzerkrankung oder insbesondere einer arteriellen Hypertonie in die eigenen Untersuchungen eingeschlossen wurden, müsste eine Patientengruppe mit entsprechender kardiovaskulärer Komorbidität in weiteren Studien berücksichtigt werden, um die hämodynamischen Nebenwirkungen von LK 544 abschließend beurteilen zu können. Es ist denkbar, dass sich in diesen Gruppen Unterschiede zeigen könnten.

5.3.4 Glukose im Serum

Die Serumglukosekonzentration stieg während der Verabreichung der Prüfsubstanzen, bei initial vergleichbaren Ausgangswerten, in der GHB-Ethanolamid-Gruppe nach 60, 180 und 300 Minuten statistisch signifikant an. In der Midazolam-Gruppe hingegen war dieser Anstieg deutlich geringer und statistisch nicht signifikant. Zu jedem der drei Messzeitpunkte war die Glukosekonzentration in der GHB-Ethanolamid-Gruppe signifikant höher als in der Midazolam-Gruppe. Die größte Differenz fand sich dabei zum Zeitpunkt t300 (194,8 vs. 154,3 mg%; $p < 0,05$). Diese Veränderungen sind vermutlich durch die postoperative Stressreaktion erklärbar. Erhöhte Blutzucker-Werte sind aufgrund des Postaggressionsstoffwechsels nach größeren operativen Eingriffen in der Anfangsphase der intensivmedizinischen Behandlung nahezu regelmäßig zu beobachten. Außerdem ist in dieser Phase die Glukosetoleranz interindividuell noch sehr variabel. Die Ursachen liegen, neben einer Reihe von Faktoren, in einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin, Kortisol und Wachstumshormon, wodurch die Glukoneogenese gefördert bzw. die Glykolyse gehemmt werden kann (Semsroth 1994; Reis et al. 1998). Es stellt sich an dieser Stelle jedoch die Frage, weshalb in der GHB-Ethanolamid-Gruppe höhere Glukosewerte als in der Midazolam-Gruppe gefunden wurden. Auch wenn zu keinem Zeitpunkt eine Intervention erforderlich war, etwa durch Insulingabe oder Restriktion der Glukosezufuhr, ist dieses Ergebnis dennoch von Bedeutung, weil die Dauer der Sedierung mit 3 bis 5 h vergleichsweise kurz war und sich die Frage stellt, ob bei längerer Anwendung der Prüfsubstanz noch höhere Werte zu erwarten wären.

Über einen direkten Einfluss von GHB auf die Erhöhung des Blutzuckers im Serum liegen bisher keine Studien vor. Untersuchungen über einen längeren Beobachtungszeitraum sollten klären, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der GHB-Ethanolamidzufuhr und dem Anstieg der Serumglukosekonzentration besteht. Eine mögliche Ursache könnte in der indirekten Wirkung von GHB auf den Glukosestoffwechsel begründet sein. So ist bekannt, dass GHB die Sekretion von Wachstumshormon fördert (Oyama und Takiguchi 1970; Gerra et al. 1995; Van Cauter et al. 1997; Vescovi und Coiro 1997). Das Wachstumshormon wiederum aktiviert die Mechanismen der Glukoneogenese bzw. hemmt die Glykolyse, wobei beide Mechanismen eine Erhöhung des Blutzuckers im Serum zur Folge haben (Healy et al.

2006). Bei allen möglichen Überlegungen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die neuroendokrinologische Antwort auf das Operationstrauma ein komplexes Gebilde hormoneller und metabolischer Veränderungen darstellt, welches unter dem Einfluss von Faktoren wie psychischem Stress, Blutverlust, Gewebeschaden steht, wobei allerdings auch anästhesiologische Maßnahmen oder Medikamente eine Rolle spielen können (Traynor und Hall 1981). Möglich wäre, dass die Patienten der GHB-Ethanolamid-Gruppe einem größeren Operationsstress ausgesetzt waren; eine Annahme, die sich auf dem höheren Analgetikabedarf vor und dem statistisch signifikant höheren Piritramidbedarf während der Sedierungsphase begründet.

5.3.5 Elektrolyte im Serum

Ein besonderes Augenmerk wurde auf Veränderungen der Elektrolyte bzw. auf die Natrium- und Kaliumkonzentrationen im Serum gelegt, da bekannt war, dass es unter Sedierung mit Somsanit® (GHB) zu einer Hypernatriämie mit metabolischer Alkalose kommen kann (Vayer et al. 1987; Cash 1994; Kleinschmidt und Mertzluft 1995). Da jedoch Somsanit® mit Natrium konjugiert ist, LK 544 hingegen mit Ethanolamid, waren derartige Elektrolytstörungen primär nicht zu erwarten. Tatsächlich blieben die mittleren Natrium- und Kaliumwerte auch im Normbereich, sowohl in der GHB-Ethanolamid- als auch in der Midazolam-Gruppe. Signifikante Unterschiede konnten weder bei den am Tag 1 und 3, im Rahmen des Routinelabors, gemessenen Werten gezeigt werden, noch traten solche Veränderungen am Untersuchungstag (Tag 2) zu den vier Messzeitpunkten auf.

Aufgrund dieser Beobachtungen stünde einer längerfristigen Anwendung von LK 544 nichts entgegen. Elektrolytentgleisungen, wie sie unter der Zufuhr von Somsanit® beobachtet wurden, sind anscheinend unter der Sedierung mit LK 544 nicht zu erwarten. In unserer Studie wurde weder ein Anstieg der Serumnatriumkonzentration noch eine metabolische Alkalose beobachtet. Einschränkend sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Beobachtungszeitraum mit maximal fünf Stunden relativ kurz war, so dass etwaige Veränderungen, die einem anderen Pathomechanismus unterliegen, nicht zwingend erfasst worden sein müssen. Eine abschließende Beurteilung wäre in dieser Frage erst im Zuge einer weiteren Studie

möglich, bei welcher sich der Beobachtungszeitraum über mehrere Tage erstrecken sollte.

5.3.6 Blutgasanalyse

Für die meisten Sedativa, die in der Anästhesie zur Anwendung kommen, ist eine dosisabhängige Atemdepression bekannt, die durch zentralwirksame Analgetika verstärkt werden kann. Dies ist auch für Benzodiazepine wie Midazolam hinreichend beschrieben (Reves und Croughwell 1987; Klotz 1988). Auch GHB hat, zumindest in geringem Umfang, atemdepressorische Eigenschaften. Synergistische Effekte mit anderen atemdepressiven Substanzen sind auch für GHB anzunehmen (Trendelenburg und Ströhle 2005).

Trotz der potenziell atemdepressiven Wirkungen der beiden in dieser Studie untersuchten Sedativa konnten nach deren Applikation keine statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren pO_2 und pCO_2 -Konzentrationen im arteriellen Blut festgestellt werden. Es lagen keine Zeichen einer relevanten Ateminsuffizienz vor. Die bekannte Tatsache, dass bei der raschen Metabolisierung von LK 544 auch CO_2 anfällt, blieb ohne erkennbaren Einfluss. Auch in diesem Zusammenhang ist jedoch der relativ kurze Studienzeitraum von nur wenigen Stunden zu berücksichtigen. Allerdings erscheint es eher unwahrscheinlich, dass es bei längerfristiger Anwendung zu klinisch bedeutsamen Veränderungen kommt, die sich von diesen Ergebnissen unterscheiden.

5.3.7 Sicherheit

Bei insgesamt drei Patienten musste die Studie wegen unerwünschter Wirkungen der Prüfsubstanzen abgebrochen werden und zwar bei zwei Patienten der Midazolam- und bei einem aus der GHB-Ethanolamid-Gruppe. In der Midazolam-Gruppe trat in einem Fall eine Agitation, vermutlich im Sinne einer paradoxen Reaktion auf; im anderen Fall musste die Applikation wegen zu tiefer Sedierung abgebrochen werden; es lag ein Ramsay-Score von 6 vor. Beides sind bekannte und mögliche

unerwünschte Wirkungen von Benzodiazepinen bzw. Midazolam (Klotz 1988; Mancuso et al. 2004). In der GHB-Ethanolamid-Gruppe war der Abbruch aufgrund einer Irritation der Infusionsvene (brennendes Gefühl) erforderlich geworden. Derartige Phänomene wurden bereits in Phase-I-Studien beobachtet, dort allerdings ausschließlich bei zu rascher Injektionsgeschwindigkeit (Schellenberg 1996). Es ist anzunehmen, dass GHB-Ethanolamid Eigenschaften aufweist, die durch lokale Irritation zu Venenreizungen führen können, wie dies zum Beispiel auch für Propofol oder Diazepam bekannt ist. Dies gilt umso mehr, als auch bei einem weiteren Patienten unserer Studie ähnliche Beschwerden auftraten, die allerdings einen Studienabbruch nicht erforderlich machten.

Neben den drei Fällen, die zum Studienabbruch führten, traten in der Midazolam-Gruppe bei drei Patienten Zeichen einer latenten Atemwegsverlegung auf. Derartige Phänomene sind als potenziell bedrohlich zu betrachten, da sie jederzeit zu einer gefährlichen Ateminsuffizienz führen können. In der GHB-Ethanolamid-Gruppe wurden vergleichbare Nebenwirkungen nicht beobachtet. Lediglich in einem Fall kam es, infolge einer zu raschen Infusion der Prüfsubstanz, zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf 72 Prozent, wobei diese respiratorische Störung sich durch nasale Sauerstoffzufuhr rasch beheben ließ.

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil in der GHB-Ethanolamid-Gruppe günstiger als in der Midazolam-Gruppe. Ernsthafte und potenziell vital bedrohliche Ereignisse traten ausschließlich im Zusammenhang mit Midazolam auf. Dies unterstreicht die grundsätzliche Gefährlichkeit dieses Sedativums bei nicht-intubierten Patienten, vor allem dann, wenn gleichzeitig weitere Medikamente mit atemdepressiven Eigenschaften verabreicht werden, wie dies im Rahmen der Analgosedierung üblich ist.

Für das GHB-Natriumsalz (Somsanit®), das mit der Studienmedikation GHB-Ethanolamid (LK 544) verwandt ist, wurde eine hohe therapeutische Breite und ein günstiges Nebenwirkungsprofil, vor allem im Hinblick auf kardiale und respiratorische Störungen, beschrieben (Kleinschmidt und Mertzluft 1995; Kleinschmidt et al. 1999). Die mit dem Ethanolamin verwandten Antihistaminika weisen ebenfalls eine geringe Nebenwirkungsrate auf, wobei von Bedeutung sein dürfte, dass es sich sowohl bei

GHB, als auch bei Ethanolamin um physiologisch vorkommende Substanzen handelt. Trotz vorsichtiger Einschätzung aufgrund der geringen Fallzahlen in dieser Studie, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass LK 544 eine ähnlich hohe Sicherheit aufweist, wie die Vorläufersubstanz GHB-Natrium, ohne dabei jedoch mit dem Problem der Hypernatriämie und der metabolischen Alkalose behaftet zu sein. Allerdings wäre diese Vermutung noch in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen und längerer Sedierungsdauer zu bestätigen. Dabei müsste sich auch zeigen können, inwiefern sich das Problem der starken individuellen Schwankungen, bezüglich des Ansprechens auf die Dosierung, wie es von GHB bekannt ist, eventuell gebessert hat. In unserer Studie konnten solche Schwankungen zumindest nicht beobachtet werden. Unter der vom Protokoll festgelegten Dosierung konnte bei allen Patienten eine vergleichbare und adäquate Sedierung erreicht werden.

5.4 Schlussfolgerung

Es konnte gezeigt werden, dass GHB-Ethanolamid bei der Analgosedierung möglicherweise eine sinnvolle Alternative zu Midazolam darstellt. Bei spontan atmenden Intensivpatienten in der postoperativen Phase konnte mit dem Wirkstoff, in einem fixen Dosierungsschema, eine adäquate Sedierung erreicht werden, ohne dass potenziell bedrohliche Nebenwirkungen auftraten. Insgesamt betrachtet war die Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Midazolam relativ gering. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und längerer Beobachtungsdauer werden die positiven Ergebnisse dieser Studie bestätigen müssen. Ferner wird zu prüfen sein, inwiefern sich GHB-Ethanolamid auch zur Sedierung von beatmeten Patienten eignet und welche Dosierungen hierbei erforderlich wären.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Allolio B, Stuttmann R, Leonhard U, Fischer H, Winkelmann W. (1984) Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate. *Klin Wochenschr.* 62(21): 1014-1017
- Allonen H, Ziegler RG, Klotz U. (1981) Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Therap.* 30: 653-661
- Anden N, Stock G. (1973) Inhibitory effect of gamma-hydroxybutyric acid and gamma-aminobutyric acid on the dopamine cells in the substantia nigra. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 279: 89-92
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. (2004) Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. *Dtsch Ärztebl.* 101(50): 3447
- Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW et al. (1990) Frequent Hypoxemia and Apnea after Sedation with Midazolam and Fentanyl. *Anesthesiology.* 73: 826-830
- Ballinger BR. (1990) New drugs. Hypnotics and anxiolytics. *BMJ.* 300(6722): 456-458
- Barrientos-Vega R, Mar SM, Morales-Garcia C, Robas-Gomez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. (1997) Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med.* 25(1): 33-40
- Bergen JM, Smith DC. (1997) A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med.* 15(2): 221-230
- Bernasconi R, Mathivet P, Bischoff S, Marescaux C. (1999) Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential? *Trends Pharmacol Sci.* 20(4): 135-141

- Bessman S, Fishbein W. (1963) Gamma-hydroxybutyrate - A new metabolite in the brain. *Fed Proc.* 22: 334
- Bischoff P, Drögemeier K, Scholz J, Nahm W, von Knobelsdorff G. (1998) Elektrophysiologische Arousalreaktionen während Sufentanil-/Isofluran-Anästhesien. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 33: 88-95
- Bobrow RS. (2003) Selections from current literature: benzodiazepines revisited. *Fam Pract.* 20(3): 347-349
- Bonica JJ. (1987) Importance of effective pain control. *Acta Anaesthesiol Scand. Suppl.* 85: 1-16
- Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M. (2003) Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth.* 91(2): 218-223
- Burns AM, Shelly MP, Park GR. (1992) The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs.* 43(4): 507-515
- Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. (1998) Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 26(4): 676-684
- Cannon ML, Glazier SS, Baumann LA. (2001) Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg.* 95: 1053-1056
- Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. (1993) Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest.* 103(2): 557-564
- Carrasco G. (2000) Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care.* 4(4): 217-225

- Cash CD. (1994) Gammahydroxybutyrate: An overview of the Pros and Cons for it being a neurotransmitter and/or a useful therapeutic agent. *Neuroscience and Behavioral Review*. 18: 291-304
- Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez-Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-Santos F, Otero B, Ginestal R. (1996) Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*. 24(6): 932-939
- Choi YF, Wong TW, Lau CC. (2004) Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J*. 21(6): 700-702
- Clarke RS, Dundee J, Garrett FT, McArdle GK, Sutton JA. (1975) Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth*. 47(5): 575-585
- Committee on the Review of Medicines. (1980) Systematic review of the benzodiazepines. Guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clorazepate, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam, and flurazepam. *Br Med J*. 280(6218): 910-912
- Dabadie P, Maurette P, Brule JF et al. (1986) Control of intracranial pressure in traumatic brain injury. Our experiences with gamma-hydroxybutyrate acid or thiopental and fentanyl. In: Miller JD, Teasdale MG, Rowan RO et al. (Edt.). *Intracranial Pressure IV*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg: 750-753
- Davis PJ, Cook DR. (1986) Clinical pharmacokinetics of the newer intravenous anaesthetic agents. *Clin Pharmacokinet*. 11(1): 18-35
- De Longhe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. (2000) Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*. 26(3): 275-285

- Diedrich U, Bitsch A, Eicke M, Rathgeber J, Prange HW. (1996) Einsatz von Gamma-Hydroxy-Buttersäure in der Therapie des erhöhten Hirndrucks und des Vasospasmus. *Aktuelle Neurologie*. 23: 63-67
- Dimpfel W. (1993) Central action of LK 544 in freely moving rats. Internal report: PSP Study No. 29/93
- Dimpfel W. (1994) Modulation of electrically evoked pyramidal cell response by LK544 in the Hippocampus in vitro. Internal report: PSP Study No. 01/94H
- Dimpfel W. (1996) Präklinische Pharmakologie. In.: Dimpfel W. (Hrsg.) LK 544 - Investigators Brochure. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein und Pro Science Private Research Institute GmbH, Linden: 9-22
- Dimpfel W. (1996a) Humane Pharmakokinetik. In.: Dimpfel W. (Hrsg.) LK 544 - Investigators Brochure. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein und Pro Science Private Research Institute GmbH, Linden: 45-51
- Dimpfel W, Hofmann HC, Schober F, Todorova A. (1998) Validation of an EEG-Derived Spektral Frequency Index (SFx) for continuous Monitoring of Sleep Depth in Humans. *Eur J Med Res* 3: 453-460
- Doenicke A. (1995) Analgetika/Opioide. In: Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J (Hrsg.). *Anästhesiologie*. 7. Auflage, Springer, Berlin, 93-124
- Doherty JD, Stout RW, Roth RH. (1975) Metabolism of 1-C14 Hydroxybutyric acid by rat brain after intraventricular injection. *Biochem. Pharmacol*. 24: 469-474
- Durbin CG Jr. (1994) Sedation in the critically ill patient. *New Horiz*. 2(1): 64-74
- Durbin CG Jr. (1995) Sedation of the agitated, critically ill patient without an artificial airway. *Crit Care Clin*. 11(4): 913-936

- Dyer JE. (1991) γ -Hydroxybutyrate: A Health-Food Product Producing Coma and Seizurelike Activity. *Am J Emerg Med.* 9: 321-324
- E.M.C.D.D.A. (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction). (2002) Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs Luxembourg: office for Official Publications of the European Communities: 1-92
- el-Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. (1995) Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid-sequence intubation. *Can J Anaesth.* 42(10): 875-878
- Emri Z, Antal K, Crunelli V. (1996) Gamma-hydroxybutyric acid decreases thalamic sensory excitatory postsynaptic potentials by an action on presynaptic GABAB receptors. *Neurosci Lett.* 216(2): 121-124
- Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber H, Schneck H. (1995) EEG-Veränderungen unter Sedierung mit γ -Hydroxybuttersäure (GHB). *Anaesthesist.* 44: 345-350
- Entholzner E, Schneck H, Hargasser S, Hipp R, Tempel G. (1995) Electroencephalographic demonstration of central nervous system effects of different premedication regimes. *Anaesthesist.* 43: 431-440
- Escuret E, Baldy-Moulinier M, Roquefeuil B, Frerebeau P. (1979) Gamma hydroxybutyrate as a substitute for barbiturate therapy in comatose patients with head injuries. *Acta Neurol. Scand.* 72: 38-39
- Fachinformation Somsanit®. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH. Stand der Information: August 2000
- Falk J, Zed PJ. (2004) Etomidate for procedural sedation in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 38(7-8): 1272-1277

- Feigenbaum JJ, Howard SG. (1996) Gamma hydroxybutyrate is not a GABA agonist. *Prog Neurobiol.* 50(1): 1-7
- Feigenbaum JJ, Howard SG. (1996a) Does gamma-hydroxybutyrate inhibit or stimulate central DA release? *Int J Neurosci.* 88(1-2): 53-69
- Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Gessa GL, Palatini P. (1992) Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Pharmac.* 34: 231-235
- Flemming A, Adams HA. (2004) Analgesie, Sedierung und Anästhesie im Rettungsdienst. *Anaesthesiol Reanim.* 29(2): 40-48
- Fragen RJ. (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clin Ther.* 19(3): 405-419
- Freedman NS, Kotzer N, Schwab RJ. (1999) Patient perception of sleep quality and etiology of sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 159(4 Pt 1): 1155-1162
- Freese TE, Miotto K, Reback CJ. (2002) Effects and consequences of selected club drugs. *J Subst Abuse Treat.* 23(2): 151-156
- Freye E (1991) Postoperative Schmerzbehandlung. *Anaesthesiol Reanim.* 16(6): 379-392
- Gahlinger PM (2004) Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), Rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician.* 69(11): 2619-2626
- Gerra G, Caccavari R, Fontanesi B, Fertoni G, Maestri D, Avanzin P, Zaimovic A, Franchini D, Delsignore R. (1995) Naloxone and metergoline effects on growth hormone response to gamma-hydroxybutyric acid. *Int Clin Psychopharmacol.* 10: 245-250

- Gessa GL, Vargiu L, Crabai GC, Boero GC, Caboni F, Cambra R. (1966) Selective increase of brain dopamine induced by gamma-hydroxy-butyrate. *Life Sci.* 5: 1921-1930
- Gobaille S, Schleef C, Hechler V, Viry S, Aunis D, Maitre M. (2002) Gamma-hydroxybutyrate increases tryptophan availability and potentiates serotonin turnover in rat brain. *Life Sci.* 70(18): 2101-2112
- Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. (1984) Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology.* 61: 27-35
- Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ. (1993) Anaesthesia for the porphyric patient. *Anaesthesia.* 48(5): 417-421
- Harsten A, Gillberg L. (1997) Intubating conditions provided by propofol and alfentanil-acceptable, but not ideal. *Acta Anaesthesiol Scand.* 41(8): 985-987
- Healy ML, Gibney J, Pentecost C, Croos P, Russell-Jones DL, Sonksen PH, Umpleby AM. (2006) Effects of high-dose growth hormone on glucose and glycerol metabolism at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(1): 320-327
- Hechler V, Gobaille S, Maitre M. (1992) Selective distribution pattern of gammahydroxybutyrate receptors in the rat forebrain and midbrain as revealed by quantitative autoradiography. *Brain Res.* 572: 345-348
- Heinzmann P, Eckert M, Ziegel WH. (1983) Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacology.* 16: 43-49
- Henderson RS, Holmes McK. (1976) Reversal of the anaesthetic action of sodium gamma-hydroxybutyrate. *Anaesth Intens Care.* 4: 351-354

- Hofmann HC, Spüler M, Hellmann H, Dimpfel W. (1990) Design and implementation of a realtime system for computer aided topographical electroencephalometry. Int Conf on Medical Information. Int Symp on Mathematical Approaches to Brain Functioning and Diagnostics, Sept 3-7, Prag 1990
- Holdcroft A, Morgan M, Whitwam JG, Lumley J. (1976) Effect of dose and premedication on induction complications with etomidate. Br J Anaesth. 48(3): 199-205
- Hösli E, Hösli L. (1983) Binding sites for [³H] γ -hydroxybutyrate on cultured neurones of rat cerebellum and spinal cord. Neuroscience Lett. 42: 142-148
- Hösli L, Hösli E, Lehmann R, Schneider J, Borner M. (1983) Action of gamma-hydroxybutyrate and GABA on neurones of cultured rat central nervous system. Neurosci Lett. 37(3): 257-260
- Howard SG, Feigenbaum JJ. (1997) Effect of gamma-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo. A microdialysis study in awake and anesthetized animals. Biochem Pharmacol. 53(1): 103-110
- Hunter GH. (1999) Anesthetic considerations in hepatic porphyrias. CRNA. 10(1): 6-14
- Jackson WL Jr. (2005) Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock? A critical appraisal. Chest. 127(3): 1031-1038
- Jasper HH. (1958) The ten/twenty electrode system of the international federation. Electroencephal Clin Neurophysiol. 10: 371-375
- Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V. (1995) Anesthetic considerations in porphyrias. Anesth Analg. 80(3): 591-599
- Kam PC, Yoong FF. (1998) Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. Anaesthesia. 53(12): 1195-1198

- Kanto J, Allonen H. (1983) Pharmacokinetics and the sedative effect of midazolam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 21(9): 460-463
- Keiding S. (1987) Hepatic clearance and liver blood flow. *Hepatology.* 4: 393-398
- Kelly DF. (2001) Propofol infusion syndrome. *J Neurosurg* 95: 925-926
- Kleinschmidt S. (2001) Analgesie, Sedierung, Relaxation und Therapie von Psychosyndromen. In Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg). *Intensivmedizin.* 8. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, 341-365
- Kleinschmidt S, Mertzlufft F. (1995) Gamma-Hydroxy-Buttersäure - Hat sie einen Stellenwert in Anästhesie und Intensivmedizin? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 30(7): 393-402
- Kleinschmidt S, Nilles C, Mertzlufft F, Lange O, Molter G. (1994) Kontinuierliche Sedierung mit Gamma-Hydroxy-Buttersäure und Propofol bei Eingriffen in Spinalanästhesie: Aufwachverhalten, hämodynamische und respiratorische Effekte. *Anaesthesist.* 43: 257
- Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzlufft F. (1999) Continuous sedation during spinal anaesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. Propofol. *European Journal of Anaesthesiology.* 16: 23-30
- Klose R, Hoppe H, Wresch KP, Büttner J, Stehen M. (1989) Analgosedierung in der Intensivmedizin. *Bethel-Beiträge* 46, Opitz e.
- Klotz U. (1988) Wirkungen und Nebenwirkungen von Benzodiazepinen. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 23(3): 122-126
- Koepke JP. (1989) Effect of environmental stress on neural control of renal function. *Miner Electrolyte Metab.* 15(1-2): 83-87

- Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. (1998) The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest*. 114(2): 541-548
- Kress JP, O'Connor MF, Pohlman AS, Hall JB. (1997) Propofol versus midazolam in critically ill patients. *Crit Care Med*. 25(3): 554-555
- Kumar N, Rowbotham DJ. (1999) Piritramide (Editorial II). *Br J Anaesth*. 82: 3-5
- Laborit H. (1973) Gamma-Hydroxybutyrate, succinic semialdehyde and sleep. *Prog Neurobiol*. 1: 257-274
- Ladinsky H, Consolo S, Zatta A, Vezzani A. (1983) Mode of action of gamma-butyrolactone on the central cholinergic system. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 322: 42-48
- Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. (1993) Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*. 16: 216-220
- Lapierre D, Montplaisir J, Lamarre M, Bedard MA. (1990) The effect of Gamma-hydroxybutyrate on nocturnal diurnal sleep of normal subjects: further considerations on REM sleep-triggering mechanism. *Sleep*. 13: 24-30
- Larsen R. (2006) Intravenöse Anästhetika, Benzodiazepine und Neuroleptika. In: Larsen R (Hrsg.) *Anästhesie*. Urban & Fischer, München; 8. Auflage: 57-83
- Larsen R. (2006a) Opiode. In: Larsen R (Hrsg.) *Anästhesie*. Urban & Fischer, München; 8. Auflage: 85-107
- Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. (1994) Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm*. 51(12): 1539-1554

- Li J, Stokes SA, Woekener A. (1998) A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med.* 31(6): 729-736
- Lloyd GG. (1993) Psychological problems and the intensive care unit. *BMJ.* 307(6902): 458-459
- Lloyd KJ, Dreksler S. (1979) An analysis of (3H) gamma-aminobutyric acid (GABA) binding in the human brain. *Brain Res.* 163: 77-87
- Lookingland KJ, Moore KE. (1984) Dopamine receptor-mediated regulation of incertohypothalamic dopaminergic neurons in the male rat. *Brain Res.* 304: 329-338
- Lübbe C, Hofmeister L. (1984) Somsanit: eine Hilfe für schwierige Intubationen. *Med. Welt.* 27: 207-208
- Ma D, Sapsed-Byrne SM, Chakrabarti MK, Whitwam JG. (1998) Synergistic interaction between the effects of propofol and midazolam with fentanyl on phrenic nerve activity in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand.* 42(6): 670-677
- MacMillan V. (1978) The effects of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone upon the energy metabolism of the normoxic and hypoxic rat brain. *Brain Res.* 146: 117-187
- Madjidi A. (1967) Gammahydroxybutyrat, ein neues intravenöses Narkotikum. *Anaesthesist.* 16: 6-9
- Maitre M, Mandel P. (1984) Properties allowing the attribution to gamma-hydroxybutyrate the quality of neurotransmitter in the central nervous system. *C R Acad Sci.* 298: 341-345

- Maitre M, Rumigny J F, Cash C D, Mandel P. (1983) Subcellular distribution of γ -hydroxybutyrate binding sites in rat brain. Principal localisation in synaptosomal fraction. *Biochem Biophys Res Comm.* 110: 262-265
- Maitre M. (1997) The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol.* 51(3): 337-361
- Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. (2004) Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy.* 24(9): 1177-1185
- Mandel P, Maitre M, Vayer P, Hechler V. (1987) Function of gamma-hydroxybutyrate: a putative neurotransmitter. *Biochem Soc Trans.* 15: 215-217
- Marggraf G, Balzereit A, Friedrich I, Schönfelder B, Doetsch N, Reidemeister JC. (1994) Post-cardiac surgery sedation. In: Mutz N, Koller W, Benzer H (Hrsg.) 7th european congress of intensive care medicine, Innsbruck. Maudrich, Wien: 1047-1050
- Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen C, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. (2005) Leitlinien zur Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed.* 46: 1–20.
- Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, Schwartz WA, Hill NS, Millman RP. (1994) Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest.* 105(4): 1211-1216
- Miguez I, Aldegunde M, Duran R, Veira JA. (1988) Effect of low doses of gamma-hydroxybutyric acid on serotonin, noradrenaline, and dopamine concentrations in the rat brain areas. *Neurochem Res.* 13: 531-533
- Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. (2006) Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care.* 10(3): 1-9

- Mutschler E. (1991) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage. Wiss. Verlagsges. Stuttgart: 337-339
- Oglesby AJ. (2004) Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department? *Emerg Med J.* 21(6): 655-659
- Okun MS, Boothby LA, Bartfield RB, Doering PL. (2001) GHB: an important pharmacologic and clinical update. *J Pharm Pharm Sci.* 4(2): 167-175.
- Oldenhof H, De Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. (1988) Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther.* 43: 263-269.
- Olsen RW. (1988) Barbiturates. *Int Anesthesiol Clin.* 26(4): 254-261
- Open Drug Database (ODDB). (2007) Fachinformation Dormicum Ampullen zur i.v., i.m. und rektalen Verabreichung. Roche Pharma Schweiz AG. Stand Juni 2000. <http://www.oddb.org> (07.03.2007).
- Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. (2000) Sedation in the Intensive Care Unit. A Systematic Review. *JAMA.* 283(11): 1451-1459
- Oyama T, Takiguchi M. (1970) Effects of Gamma-hydroxybutyrate and surgery on plasma human growth hormone and insulin levels. *Aggressologie.* 11: 289-298
- Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, Gallimberti L, Gessa GL, Ferrara SD. (1993) Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 45(4): 353-356
- Pichlmayr I, Lips U, Künkel H. (1983) Das Elektroencephalogramm in der Anästhesie. Springer, Berlin Heidelberg New York: 55-59

- Pichlmayr I. (1985) EEG-Atlas für Anästhesisten. Springer, Berlin Heidelberg New York: 40-42
- Pichlmeier R, Schneck HJ. (1991) Gammahydroxybuttersäure (GHB) als Basis-Sedativum in der Intensivmedizin. Intensiv- und Notfallbehandlung. 16(3): 106-112
- Planegger CAM. (1990) Effect of gamma-hydroxybutyrate on intracranial pressure, mean systemic arterial pressure and cerebral perfusion pressure in experimentally induced brain oedema of the rat. Acta Neurochirurgica. Suppl. 51: 404-406
- Pospiech R, Schmidt E. (1993) Zum Einsatz von Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) bei langzeitbeatmeten internistischen Intensivpatienten. Intens. Notallbeh. 18: 157-164
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BJ, Goodwin R. (1974) Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 22: 656-659
- Reis FM, Ribeiro-de-Oliveira A, Machado LJ, Guerra RM, Reis AM, Coimbra CC. (1998) Plasma prolactin and glucose alterations induced by surgical stress: a single or dual response? Exp Physiol. 83(1): 1-10.
- Renz D, Dimpfel W, Schober F, Karliczeck GF. (1999) Bedeutung des spektralen Frequenzindex (SFx) zur Quantifizierung der Schlaftiefe während der Narkoseeinleitung. Acta Anaesthesiol Helv. 6(2): 9-11
- Reves JG, Croughwell N. (1987) Valium-fentanyl interaction. In: Reves J.G., Hall K.D. (eds.): Common Problems in Cardiac Anesthesia. Year Book Medical Publishers, Chicago p. 356
- Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. (1985) Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology. 62(3): 310-324

- Rietbrock J. (1981) Pharmakokinetik von i.v. Narkotika unter Anästhesie und Intensivtherapie bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. In: Ahnefeld FA, Bergmann H, Burri C, Dick W, Doenicke M, Halmagyi M, Gossli G, Rügheimer E (Hrsg.) Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie. Springer Verlag, Bd. 23: 59-80
- Roewer N, Thiel H. (2007) Opioide. In: Roewer N, Thiel H (Hrsg.) Anästhesie compact. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 3. Auflage: 137-143
- Ronan KP, Gallagher TJ, George B, Hamby B. (1995) Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients. Crit Care Med. 23(2): 286-293
- Roth RH, Doherty JD, Walters JR. (1980) Gamma-hydroxybutyrate: a role in the regulation of central dopaminergic neurons? Brain Res. 189: 556-560
- Roth RH, Nowycky MC. (1977) Dopaminergic neurons: effects elicited by gamma-hydroxybutyrate are reversed by picrotoxin. Biochem Pharmacol. 26: 2079-2086
- Schellenberg R. (1995) Erfassung der Verträglichkeit und Pharmakokinetik nach oraler Einmalgabe von LK 544-Phase-I. Interner Bericht (PSP 02/94 K1)
- Schellenberg R. (1995a) Erfassung der Verträglichkeit und Pharmakokinetik nach intravenöser Einmalgabe von LK 544-Phase-I. Interner Bericht (PSP 04/94 K1)
- Schellenberg R. (1996) Klinische Studien. In.: Dimpfel W. (Hrsg.) LK 544 - Investigators Brochure. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein und Pro Science Private Research Institute GmbH, Linden: 52-64
- Schober F, Schellenberg R, Dimpfel W. (1995) Reflection of mental exercise in the dynamic quantitative topographical EEG. Neuropsychobiology. 31: 98-112

- Schoepner H. (1994) Vergangenheit, Gegenwart, Zukunft der Gamma-Hydroxybuttersäure. In: Schoepner J (Hrsg.) Medizin im Blickpunkt. Innovations Verlags GmbH, Seeheim-Jugenheim: 7-44
- Semsroth M. (1994) Stoffwechselüberwachung. In: Benzer H, Burchardi H, Larsen R, Suter M. (Hrsg.) Intensivmedizin. 7. Auflage, Springer, Heidelberg: 311-331
- Skinner HJ, Biswas A, Mahajan RP. (1998) Evaluation of intubating conditions with rocuronium and either propofol or etomidate for rapid sequence induction. *Anaesthesia*. 53(7): 702-706
- Smith KM. (1999) Drugs used in acquaintance rape. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 39(4): 519-525
- Snead OC. (1978) Gamma hydroxybutyrate in the monkey. I. Electroencephalographic, behavioral, and pharmacokinetic studies. *Neurology*. 28(7): 636-642
- Snead OC, Morley BJ. (1981) Ontogeny of gamma-hydroxybutyric acid. I. Regional concentration in developing rat, monkey and human brain. *Brain Res*. 227: 579-589
- Snead OC, Nichols AC. (1987) Gamma-hydroxybutyric acid binding site: evidence for coupling to a chloride anion channel. *Neuropsychopharmacology*. 26: 1519-1523
- Soliman HM, Melot C, Vincent JL. (2001) Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*. 87(2): 186-192
- Soltész S, Silomon M, Biedler A, Kleinschmidt S, Benak J, Molter GP. (2001) Gammahydroxybuttersäure-Ethanolamid (LK 544). *Anaesthesist*. 50(5): 323-328
- Solway J, Sadove M. (1965) 4-Hydroxybutyrate. A clinical study. *Anesth Analg*. 44: 532-539

- Stadler H, Lloyd K, Bartholini G. (1974) Dopaminergic inhibition of striatal cholinergic neurons: synergistic blocking action of gamma butyrolactone and neuroleptic drugs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 283: 129-134
- Strong AJ, Howd A, Hunt JM. (1983) Reduction of raised intracranial pressure (ICP) by gamma-hydroxybutyrate following severe head injury. *Br J Surg.* 70: 303
- Strong AJ. (1984) Gammahydroxybutyric acid and intracranial pressure. *Lancet.* 1: 1304
- Tonner PH, Weiler N, Paris A, Scholz J. (2003) Sedation and analgesia in the intensive care unit. *Curr Opin Anaesthesiol.* 16(2): 113-121
- Traynor C, Hall GM. (1981) Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth.* 53(2): 153-160
- Trendelenburg G, Ströhle A. (2005) Gamma-Hydroxybuttersäure – Neurotransmitter, Medikament und Droge. *Nervenarzt.* 76(7): 832-838
- Tung A, Rosenthal M. (1995) Patients requiring sedation. *Crit Care Clin.* 11(4): 791-802
- Tunnicliff G. (1997) Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB) - a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol.* 35(6): 581-590
- Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Baleriaux M, Copinschi G. (1997) Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest.* 100(3): 745-753
- Van den Bogert A. (1978) Pharmacokinetics of 4-hydroxybutyric acid used as a sedative in the intensive care unit. In: *Anästhesie mit Gamma-Hydroxybuttersäure*, Springer-Verlag Berlin

- Van der Kleijn E, Vree TB, Van der Pol W, Deeleman M. (1978) The concept of capacity limited elimination of 4-hydroxybutyrate. In: Frey R (Hrsg.) Neuere Untersuchungen mit Gamma-Hydroxy-Buttersäure. Anaesthesiologie und Intensivmedizin. Band 110. Springer, Heidelberg: 1-20
- Vayer P, Mandel P, Maitre M. (1987) Gamma-hydroxybutyrate, a possible neurotransmitter. Life Sci. 41: 1547-1557
- Vescovi PP, Coiro V. (1997) Persistence of defective serotonergic and GABAergic controls of growth hormone secretion in long-term abstinent alcoholics. Alcohol Alcoholism. 32: 85-90
- Vickers MD. (1968) Gamma-hydroxybutyric acid: clinical pharmacology and current status. Proc R Soc Med. 61: 821-824
- Vickers MD. (1969) Gammahydroxybutyric acid. Int Anesthesiol Clin. 7(1): 75-89.
- Waldmeier PC, Fehr B. (1978) Effects of baclofen and γ -hydroxybutyrate on rat striatal and mesolimbic 5-HT metabolism. Eur J Pharmacol. 49: 177-184
- Walters JR, Roth RH, Aghajanian GK. (1973) Dopaminergic neurons: similar biochemical and histochemical effects of gamma-hydroxybutyrate and acute lesions of the nigrostriatal pathway. J Pharmacol Exp Ther. 186: 630-639
- Wappler F. (2006) Das Propofol-Infusionssyndrom. Deutsches Ärztebl. 103(11): 705-710
- Warth H, Knebel FG. (1994) Erfahrungen mit Somsanit® in der Langzeitsedierung und in der Intensivmedizin. In: Warth H, Knebel FG (hrsg.) Medizin im Blickpunkt. Innovations-Verlags-GmbH, Seeheim-Jugenheim: 5-24
- Waszkielewicz A, Bojarski J. (2004) Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and its chemical modifications: a review of the GHBergic system. Pol J Pharmacol. 56(1): 43-49

- Watt I, Ledingham IM. (1984) Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia*. 39(10): 973-981
- Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. (1997) Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med*. 23(12): 1258-1263
- Weiss-Bloom LJ, Reich DL. (1992) Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction. *Can J Anaesth*. 39(8): 780-785
- Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S. (2005) Fast-Fourier-Transformation (FFT). In: Wilhelm W, Bruhn J, Kreuer S (Hrsg.) *Überwachung der Narkosetiefe*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln; 1. Auflage: 40-41
- Wong AK, Teoh GS. (1996) Intubation without muscle relaxant: an alternative technique for rapid tracheal intubation. *Anaesth Intensive Care*. 24(2): 224-230
- Wood M. (1991) Pharmacokinetic drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinet*. 21(4): 285-307
- Zed PJ, Mabasa VH, Slavik RS, Abu-Laban RB. (2006) Etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: is adrenal suppression a concern? *CJEM*. 8(5): 347-350
- Zickmann B, Boldt J, Schindler E, Wulf K, Dapper F, Hempelmann G. (1994) Topographische Elektroenzephalometrie während Narkoseinduktion mit Ketamin-Midazolam *Anaesthesist*. 43: 59-67
- Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. (2001) Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med*. 344(2): 87-94

7 PUBLIKATION

Soltész S, Silomon M, Biedler A, Kleinschmidt S, Benak J, Molter GP. (2001) Gammahydroxybuttersäure-Ethanolamid (LK 544) zur Sedierung von Intensivpatienten im Vergleich mit Midazolam. Anästhesist 50: 323-328

8 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken Homburg/Saar, Herrn Professor Dr. med. Reinhard Larsen, für die Vergabe des Promotionsthemas.

Mein größter Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Gerd Molter für die Möglichkeit unter seiner Leitung zu promovieren, für die zahlreichen Anregungen, sein persönliches Engagement und seine Hilfsbereitschaft. Aber am meisten möchte ich ihm für seine unermessliche Geduld und Nachsichtigkeit danken, welche die Durchführung bzw. Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. Stefan Soltész für seine Hilfsbereitschaft und Hilfestellung bei der Durchführung der klinischen Messungen. Besonders bedanken möchte ich mich dafür, dass er mir jederzeit bei Fragen zur Verfügung stand.

Ebenfalls möchte ich mich bei dem ganzen Team der anästhesiologischen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken Homburg/Saar für die gute Zusammenarbeit und Kooperation bei der Durchführung der klinischen Messungen bedanken

Ein Dank gebührt der Firma Dr. F. Köhler Chemie für die Bereitstellung der Prüfmedikamente und der Firma MediSyst GmbH in Deutschland (Minden) für die Bereitstellung des CATEEM®-Systems, ohne die diese Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

9 LEBENS LAUF

Name: Jutta Benak
Geburtsdatum: 24.02.1975
Geburtsort: Karlsruhe
Familienstand: ledig

Schul Ausbildung

1981-1984 Grundschule in Karlsruhe/Hagsfeld
1985-1994 Otto-Hahn-Gymnasium in Karlsruhe
14.06.1994 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium

ab 10/1994 Studium der Humanmedizin (Universität des Saarlandes)
bis 09/2000 bis zum Zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2000 Hochschulwechsel an die Technische Universität München
zum Praktischen Jahr
11/2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

07/2002
bis 12/2004 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin, Prof. Dr. med. H. Forst,
Augsburg

01/01/005 Approbation

seit 01/2005 Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin, Prof. Dr. med. H. Forst,
Augsburg

09/2007 Fachärztin für Anästhesiologie
10/2007 European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care;
D.E.S.A.

