

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf die Inzidenz einer
hyperventilationsbedingten respiratorischen Alkalose bei
herzchirurgischen Patienten

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Soun Coroneo

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. dent. Jürgen Becker

Meinem Vater (†2012)

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Zusammenfassung.....	1
2 Zusammenfassung in Englisch.....	2
3 Einleitung.....	3
4 Theoretischer Hintergrund.....	5
4.1 Präoperative Angst.....	5
4.2 Stressbedingte Kreislaufreaktion.....	6
4.3 Hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose.....	7
4.4 Postoperatives Delir.....	8
4.5 Benzodiazepine.....	8
4.6 Midazolam.....	10
5 Material und Methoden.....	12
5.1 Ethikvotum.....	12
5.2 Methodisches Vorgehen.....	13
5.3 Fallzahlabeschätzung.....	14
5.4 Patientenkollektiv.....	14
5.5 Primäre Zielvariable: Alkalose.....	15
5.6 Unabhängige Variable: Midazolamgabe.....	15
5.7 Sekundäre Zielvariablen: Hypo-/Hyperkaliämie, Hypokapnie.....	15
5.8 Sekundäre Zielvariablen: Blutdruck, Herzfrequenz.....	15
5.9 Kovariablen: Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen.....	16
5.10 Statistische Auswertung.....	16
6 Ergebnisse.....	17
6.1 Primäre Zielvariable: Alkalose, Midazolamgabe, Kovariablen.....	17

6.2	Sekundäre Zielvariablen: Kalium, Bicarbonat, Blutdruck, Herzfrequenz..	21
7	Diskussion.....	24
7.1	Alkalose/K/Bicarbonat.....	24
7.2	Blutdruck / Herzfrequenz.....	26
7.3	Midazolam-Gabe	27
8	Methodenkritik und Limitation.....	28
9	Literaturverzeichnis.....	30
	Danksagung.....	i
	Eidesstattliche Erklärung.....	i

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ursachen-respiratorische Alkalose [20].....	7
Abbildung 2: Midazolam-Molekül.....	11
Abbildung 3: Studienflussdiagramm.....	13
Abbildung 4: Blutgaswerte pH-K(mmol/L) nach Patientengruppen mit/ohne Midazolamgabe.....	24
Abbildung 5: Blutgaswerte pH - K [mmol/L].....	24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Verteilung nach Entwicklung einer Alkalose (definiert ab $\text{pH} > 7.45$).....	20
Tabelle 2: Patientencharakteristika und Verteilung nach Midazolamgabe und ohne Midazolamgabe.....	22
Tabelle 3: Zusammenfassung der Sekundäranalyse.....	23
Tabelle 4: Zusammenfassung der negativen Binomialverteilung.....	24

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Konventionelle aorto-koronare Venen-Bypass-Operation
aIRR	Adjustierte Inzidenzrate
AKE	Aortenklappenersatz
aOR	Adjustierte odds ratio
ASA	American Society of Anaesthesiologist (Grading of Patients for Surgical Procedures)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CI	Confidence interval
DAVID	Tirone David Operation bei Aortenaneurysma
DM	Diabetes Mellitus
GABA	g-Aminobuttersäure (g-Amino butter acid)
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus
KI	Konfidenzintervall
MIC-MKR	Minimalinvasive Mitralkappenrekonstruktion
MIDCAB	Minimalinvasive Bypass-Operation
MKE	Mitralklappenersatz
NIDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus
OPCAP	Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POD	Postoperative delirium
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

1 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Datenanalyse wird der Einfluss einer Prämedikation mit Midazolam auf die Inzidenz einer hyperventilationsbedingten respiratorischen Alkalose bei herzchirurgischen Patienten untersucht.

Die Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfiehlt zur Vermeidung eines postoperativen Delirs unter anderem auf eine perioperative Benzodiazepingabe zu verzichten. Der Verzicht auf eine präoperative Sedierung könnte jedoch im Zusammenhang mit einer Zunahme hypertensiver und latent hyperventilierender Patienten stehen, und somit kritische Patientenkollektive durch eine situativ hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose einem bisher nicht bedachten Risiko aussetzen.

Ausgewertet wurden Daten aus Anästhesieprotokollen von Patienten >18 Jahre, die sich im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) ein Jahr vor- und nach Verabschiedung einer Verfahrensanweisung zur Delirprophylaxe, in der der Verzicht auf eine präoperative Benzodiazepingabe empfohlen wird, einer elektiven kardiochirurgischen Operation unterzogen haben. Die extrahierten Daten wurden einer univariaten Analyse unterzogen und mittels Propensity Score Matching adjustiert. Primäre Zielvariable war das Auftreten einer Alkalose, gemessen anhand des unmittelbar vor Anästhesieeinleitung unter Raumluftbedingungen bestimmten pH-Werts in der arteriellen Blutgasanalyse. Unabhängige Variable war die unmittelbar präoperative Gabe eines Benzodiazepins. Weitere Zielvariablen beinhalteten den ersten gemessenen systemischen Blutdruck sowie weitere Parameter der Blutgasanalyse.

964 Patienten wurden eingeschlossen. 457 Patienten (50,33 %) erhielten präoperativ Midazolam. 120 Patienten (26,3 %) mit und 142 (31,5 %) ohne präoperative Midazolamgabe erlitten vor Narkoseeinleitung eine Alkalose.

In der Primäranalyse war der Verzicht auf eine Midazolamgabe nach Adjustierung um relevante Störfaktoren nicht mit der Entwicklung einer Alkalose assoziiert (adjustierte Odds Ratio [aOR] 1,23, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,91 - 1,65, $p = 0,18$). Die Sekundäranalysen zeigten, dass der Verzicht auf eine Midazolamgabe nicht signifikant mit der Entwicklung einer Hypo- (aOR 1,23, 95 % KI 0,79 - 1,91, $p = 0,37$) oder Hyperkaliämie (aOR 0,85, 95 % KI 0,322,29,

p = 0,75) oder einer Veränderung der Bikarbonatkonzentration im Plasma (adjustierte Inzidenzrate [aIRR] 0,99, 95 % KI 0,96 - 1,01, p = 0,29) assoziiert war. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation mit einem höheren systolischen Blutdruck (aIRR 1,04, 95 % KI 1,02 - 1,06, p < 0,001), während sich der diastolische Blutdruck nicht signifikant unterschied (aIRR 1,01). Ausserdem ist ein Trend zu einer höheren Herzfrequenz bei Patienten ohne Midazolamgabe erkennbar (aIRR 1,02, 95 %-KI 1,00 - 1,05, p = 0,059).

In dieser retrospektiven Kohortenstudie war der Verzicht einer oralen Gabe von Midazolam zur Prämedikation nicht mit einem signifikant höheren Risiko für eine präoperative Alkalose assoziiert, es zeigte sich jedoch ein signifikant höherer systolischer Blutdruck. Weitere groß angelegte randomisierte Studien sind notwendig, um ihre Bedeutung für den klinischen Alltag zu bewerten.

2 Zusammenfassung in Englisch

Premedication with benzodiazepines can enable a relaxed and fearless induction of anesthesia and reduce the consumption of anesthetic drugs. However, it has been shown that preoperative administration of benzodiazepines increases the risk of postoperative delirium (POD), especially in elderly patients. Current guidelines recommend the renunciation of premedication with benzodiazepines, which has been implemented at the UKD in a standard operating procedure.

Furthermore, there is the possibility that the omission of preoperative anxiolysis before high-risk procedures such as cardiac surgery could promote stress-related hyperventilation.

Therefore, we investigated the influence of absent medication with midazolam on the incidence of hyperventilation-related alkalosis prior to cardiac surgery.

After a positive ethics vote (2018-146-RetroDEuA), patients age >18years, who underwent elective cardiac surgery at the UKD one year before and after the establishment of a standard operating procedure to avoid preoperative midazolam administration, were included. Data from anesthesia protocols were evaluated manually and linked to electronic patient data. The primary exposure variable was preoperative administration of midazolam per os. The primary target variable was the occurrence of an Alkalosis, defined as pH > 7,45, prior

to induction of anesthesia under indoor air conditions in arterial blood gas analysis. Secondary outcome variables included first measured systolic and diastolic blood pressure, hypo- or hyperkalemia ($K < 3.5$ and $K > 4.5$ mmol/L, respectively), bicarbonate concentration in plasma and heart rate. Multivariable logistic and negative binomial regression analyses, adjusted for co-morbidities and demographic factors, were applied.

964 patients were included. 457 patients (50.33 %) received midazolam preoperatively. 120 patients (26.3 %) with and 142 (31.5 %) without preoperative midazolam administration suffered alkalosis before induction of anesthesia.

In the primary analysis, non-administration of midazolam after adjustment for relevant confounding factors was not associated with the development of alkalosis (adjusted odds ratio [aOR] 1.23, 95 % confidence interval [CI] 0.91 - 1.65, $p = 0.18$). The secondary analyses showed that non-preoperative administration of midazolam was not significantly associated with the development of hypo- (aOR 1.23, 95 % CI 0.79 - 1.91, $p = 0.37$) or hyperkalemia (aOR 0.85, 95 % CI 0.322.29, $p = 0.75$) or change in bicarbonate levels (adjusted incidence rate ratio [aIRR] 0.99, 95 % CI 0.96 - 1.01, $p = 0.29$). There was a significant association with higher systolic blood pressure (aIRR 1.04, 95 % CI 1.02 - 1.06, $p < 0.001$), whereas diastolic blood pressure was not significantly different (aIRR 1.01, 95 % CI 0.99 - 1.03, $p = 0.50$). The Heart rate showed a statistically insignificant trend towards higher values in patients without midazolam administration (aIRR 1.02, 95 % CI 1.00 - 1.05, $p = 0.059$).

In this retrospective cohort study, the absence of oral administration of midazolam for premedication was not associated with a significantly higher risk of preoperative alkalosis, but there was a significantly higher systolic blood pressure. Further large-scale randomized trials are needed to assess their significance for everyday clinical practice.

3 Einleitung

Mit der Geburtsstunde der modernen Anästhesiologie 1846 durch den Zahnarzt William T. G. Morton mit der ersten öffentlichen Äthernarkose, eröffneten sich neue Möglichkeiten der operativen Therapien ohne bewusster

Schmerzwahrnehmung [1]. Nach der ersten Epoche des „Trial and Error“ bis zum Ende des 19. Jahrhunderts [2] und der Erfassung des Blutkreislaufes im 17. Jahrhundert, welche den Weg zur intravenösen Anästhesie ebnete, wurde die Anästhesiologie schließlich 1953 als eigene Fachdisziplin der Medizin anerkannt.

Heutzutage ist dank der verbesserten Ausbildung und den hohen Sicherheitsstandards die anästhesieassoziierte Mortalität relativ gering [3]. 2014 betrug laut der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und dem Berufsverband Deutscher Anästhesisten das Anästhesie-bedingte Risiko für schwere Zwischenfälle 7,3 pro einer Millionen Narkosen [4]. Dennoch empfinden nach wie vor 23 % der Patienten eine mehr oder weniger gut kaschierte präoperative Todesangst, sowie weitere diffuse präoperative Ängste [5]. Diese Stressbelastung hat sowohl einen direkten Einfluss auf die perioperativ gemessene Herzfrequenz oder den Blutdruck als auch auf die postoperative psychophysische Erholung [6].

Mit der Entdeckung der psychotropen Eigenschaften des Chlorpromazin 1952 [7], wurden verschiedene Psychopharmaka zur Anxiolyse vor Operationen eingesetzt. Das 1960 von Leo Sternbach für das Pharmaunternehmen Hoffmann-La Roche zunächst als Antikonvulsivum eingeführte Chlordiazepoxid [8], markiert den Einzug der Benzodiazepine in die Medizin. Seit 1983 wird in Deutschland das Benzodiazepinderivat Midazolam erfolgreich zur Anxiolyse vor Operationen und Anästhesie eingesetzt. Die zahlreichen Listungen einzelner Derivate aus der Gruppe der Benzodiazepine in der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation, zeigt die Bedeutung dieser Wirkstoffklasse für den medizinischen Alltag.

Neuere Daten suggerieren jedoch eine Verbindung zwischen einer Prämedikation mit Benzodiazepinen und perioperativen Komplikationen, wie einer verlängerten Aufwachzeit, verspäteten kognitiven Erholung und erhöhtem Risiko für ein postoperatives Delir, insbesondere bei älteren Patienten [9]. Daher empfiehlt die europäische Gesellschaft für Anästhesiologie zur Vermeidung eines postoperativen Delirs den Verzicht auf eine präoperative Benzodiazepingabe bei entsprechenden Risikopatienten [10].

Diese Empfehlung wird in der hiesigen Klinik für Anästhesiologie seit 2016 als Standard-Arbeitsanweisung umgesetzt. Im klinischen Alltag stellt sich jedoch

die Frage, ob der Verzicht auf eine präoperative Sedierung womöglich im Zusammenhang mit einer Zunahme von angstbedingter Hypertension und Hyperventilation steht. Damit könnten vor allem kritische Patientengruppen, wie Patienten vor großen herzchirurgischen Eingriffen, durch eine situativ hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose, und der damit einhergehenden Veränderung der Elektrolytkonzentration im Blut, einem bisher nicht bedachten Risiko ausgesetzt sein.

Aus diesem Grund untersuchen wir die Hypothese, ob es zu einer erhöhten Inzidenz einer hyperventilationsbedingten Alkalose mit konsekutiver Elektrolytverschiebung vor elektiven herzchirurgischen Eingriffen kommt, wenn die Patienten nicht mit Midazolam prämediziert wurden. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse verglichen wir die Inzidenz einer respiratorischen Alkalose unmittelbar vor Anästhesieeinleitung vor und nach Etablierung der Standard-Arbeitsanweisung zum Verzicht auf eine perioperative Anxiolyse mit Benzodiazepinen.

4 Theoretischer Hintergrund

4.1 Präoperative Angst

Sigmund Freud stellt in seiner Signaltheorie die Angst als eine Warnung vor einer antizipierten Gefahr dar [11]. Für die meisten Patienten stellt eine anstehende Operation eine außerordentliche Stresssituation dar, die mit vielen Emotionen und enormen Ängsten verbunden ist, wie u. a. nicht wieder zu erwachen, während der Operation zu erwachen oder, wie in der kindlichen Angst, verstümmelt zu werden [12]. Die anästhesieassoziierte Sterblichkeit ist zwar schon seit Jahrzehnten mit 0,00068 - 0,00082 sehr gering, die durchschnittliche postoperative Letalität ist mit 0,8 – 4 % jedoch nach wie vor relativ hoch [13]. Die präoperative Angst kann dabei sowohl Einfluss auf die postoperative Schmerzempfindung und den Medikamentenbedarf als auch auf den Heilungsverlauf und die Mortalitätsrate nehmen [14].

Der Minimierung von perioperativen Risiken widmet sich die Prämedikationsvisite. Sie dient nicht nur der medizinischen Untersuchung und Aufklärung, sondern auch der psychologischen Vorbereitung des Patienten auf die Narkose. Dabei wirkt ein einfühlsames Vorgespräch bereits angstmindernd

und beruhigend, bei einigen Patienten muss aber kurz vor der Operation eine zusätzliche Medikation mit Beruhigungsmittel erfolgen [12]. Die Prämedikation soll den Patienten entspannen, die Angst mindern und ihn sedieren, dabei aber erweckbar und kooperativ erhalten. Die am häufigsten zur Prämedikation am Operationstag und zur Sedierung am Vorabend eingesetzten Pharmaka sind die Benzodiazepine. Eine Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam unterdrückt die präoperativen Ängste und reduziert die stressinduzierte Cortisol Erhöhung [15].

4.2 Stressbedingte Kreislaufreaktion

In der ersten wissenschaftlichen Betrachtung 1915 von Walter Cannon wird Stress als die „Kampf oder Flucht“-Reaktion beschrieben [16], und umfasst die rasche körperliche und seelische Anpassung des Organismus in Gefahrensituationen. Dabei genügt schon die alleinige gedankliche Vorstellung eines Stressors, wie zum Beispiel die Angst vor Schmerzen oder Gedanken an die Bohrergeräusche in einer Zahnarztpraxis, um eine vegetative Reaktion auszulösen [17].

Die zentrale Steuerung der Stressreaktionen erfolgt über zwei physiologische Systeme. Wird ein Reiz vom zentralen Nervensystem als Stressor eingestuft, reagiert es einmal auf neuroendokriner Ebene über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, sowie über das sympathomedulläre System [6].

Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse führt zur Ausschüttung des Hormons Cortisol, welches als Stresshormon das wichtigste neuroendokrine Korrelat der Stressreaktion beim Menschen darstellt [18]. Cortisol reguliert eine Vielzahl von Funktionen, die zur Bewältigung der Stresssituation für den Organismus lebensnotwendig sind, wie die Mobilisierung von Energiereserven über die Gluconeogenese, sowie das Herunterregulieren kurzfristig entbehrlicher Funktionen der Immunabwehr.

Die Aktivierung des Sympathikus führt über die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin primär zu einer kardiovaskulären Reaktion. Die Erhöhung der Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens, und die Vasokonstriktion der peripheren Gefäße bei gleichzeitiger Vertiefung der Lungentätigkeit, dient unter

anderem der besseren Energieversorgung der Organe und Gewebe mit dem zusätzlich benötigten Sauerstoff [6].

Die psychoreaktive Aktivierung dieser Systeme kann jedoch leicht über eine alveoläre Hyperventilation in einer respiratorischen Alkalose münden.

4.3 Hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose

Die hyperventilationsbedingte respiratorische Alkalose zeigt sich klinisch zunächst in einer erhöhten Atemfrequenz und im weiteren Verlauf in Symptomen wie Schwindel, Parästhesien und einer erhöhten zentralen- und peripher-nervösen Erregbarkeit. Dabei können niedrige CO_2 -Blutspannungen zu zerebralen Vasokonstriktionen und konsekutiven Verminderung der Hirndurchblutung führen, die bei prolongierter Hyperventilation in einem permanentem Hirnschaden münden [19].

Neben der zentralen Stimulation des Atemzentrums durch psychogene Stressoren gibt es noch viele andere Ursachen, vor allem die lungeneigenen Pathologien wie Lungenembolien, die zu einer respiratorischen Alkalose führen können (Error: Reference source not found).

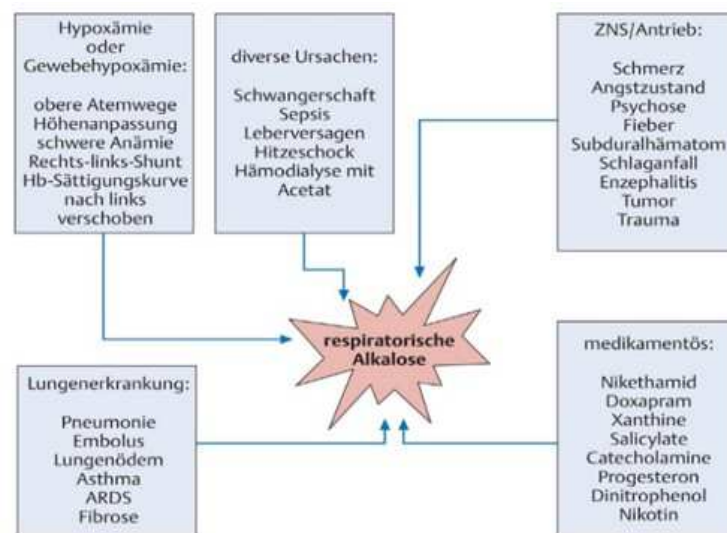


Abbildung 1: Ursachen-respiratorische Alkalose [20]

Für die Therapie der respiratorischen Alkalose reicht in der Regel die Behandlung der Grunderkrankung aus. Der durch psychogene Faktoren ausgelöste akute Hyperventilationsanfall kann durch verbale Beruhigung, forcierte Rückatmung oder durch Sedierung unterbrochen werden [21].

4.4 Postoperatives Delir

Das Delir wird den akuten organischen Psychosen zugeordnet, und gehört zu den häufigsten psychiatrischen Störungen nach operativen Eingriffen [22]. Das postoperative Delir ist eine akute zerebrale Störung und tritt, je nach Risikokonstellation, bei 5,1 - 52,2 % der Patienten nach chirurgischen Eingriffen auf [23]. Dabei steigt die Inzidenz mit zusätzlichen Risikofaktoren wie hohem Alter und somatischen oder psychiatrischen Störungen [22]. Ein Delir erhöht die Morbidität und Mortalität bei und nach Krankenhausaufenthalten [24] und ist die häufigste Komplikation bei über 65-jährigen Patienten. Besonders nach kardialen und orthopädischen Eingriffen zeigen beinahe 40 % aller Patienten Symptome eines Delirs [25]. Dabei handelt es sich nicht nur um einen passageren Zustand, da bei ca. 25 % der Patienten auch längerfristig kognitive Funktionsstörungen zurückbleiben [26].

Das postoperative Delir zeichnet sich in den meisten Fällen durch einen unmittelbaren Beginn, 2 - 5 Tage postoperativ aus, mit im Tagesverlauf wechselnder Intensität der Symptomatiken, die einige Tage bis zu mehreren Wochen anhalten kann. Der Patient wird klinisch auffällig durch gleichzeitige Störungen des Bewusstseins, der Kognition, der Psychomotorik, der Affektivität und einem verändertem Schlaf-Wach Rhythmus [22].

Die Therapie erfolgt symptomatisch, nach vorheriger Elimination möglichst vieler Auslöser. Als Mittel der Wahl dienen nach heutigen Erkenntnissen Antipsychotika, die bei geschätzten 50 % der Patienten eine 50%ige Reduktion der Symptome erreichen [27].

Die zur Prämedikation eingesetzten Benzodiazepine sind potenziell delirogen [28]. Daher wird in der für Deutschland 2010 erschienenen, und 2015 überarbeiteten, S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ eine zurückhaltende Anwendung potenziell delirogen wirkender Medikamente empfohlen.

4.5 Benzodiazepine

Benzodiazepine gehören zu der Gruppe der Psychopharmaka. Sie sind jedoch klar abzugrenzen von Arzneimitteln, die zentralnervöse Funktionen unselektiv

hemmen oder erregen, wie zum Beispiel Narkotika oder Analeptika. Psychopharmaka sind in der Lage psychische Vorgänge differenziert zu beeinflussen, während sogenannte Psychomimetika zwar Einfluss auf die Psyche nehmen, dabei aber keinen therapeutischen Wert aufweisen können [29].

Der therapeutische Zweck der Benzodiazepine besteht in der Anxiolyse und Sedierung. Sie sind die am häufigsten zur Prämedikation eingesetzten Substanzen in Deutschland. [30] Bereits in niedrigen Dosierungen unterbinden sie reaktive Angst- und Spannungszustände, welche perioperativ zu stressbedingten Kreislaufreaktionen führen können. Dieser Effekt wird über die Dämpfung der Erregungsleitung aus dem limbischen System zu den höheren Hirnabschnitten erreicht und mündet in einer psychovegetativen Entkopplung mit Abnahme der Initiative und Alertheit [29]. Dabei werden schon im subhypnotischen Dosierungsbereich Alpträumeepisoden verhindert, während die Spontanatmung und Herz- Kreislauf- Funktionen dosisabhängig unbeeinflusst bleiben. In höheren Dosierungen nutzt man die Benzodiazepine aufgrund ihrer hypnotischen und schließlich narkotischen Wirkungen auch im Rahmen einer balancierten Anästhesie in Kombination mit Opioiden. Aufgrund der fehlenden analgetischen Eigenschaften sind sie jedoch nicht als Monoanästhetikum bei operativen Eingriffen geeignet [30].

Aber auch die myotonolytischen und antikonvulsiven Eigenschaften der Benzodiazepine macht man sich in vielen Therapien zu nutze. Sie kommen vor allem in der Epilepsitherapie zum Einsatz, da das spezifische Wirkprofil einiger Substanzen die zerebrale Krampfbereitschaft vermindern können, ohne den Patienten dabei zu stark zu sedieren [30].

In sehr seltenen und pathomechanisch noch ungeklärten Fällen, kann es vor allem bei Kindern und älteren Menschen in hohen Dosen zu paradoxen, disinhibitorischen Wirkungen kommen, wie zum Beispiel innerer Unruhe, Angstzuständen und Schlaflosigkeit bis hin zur Aggressivität [30].

Benzodiazepine entfalten ihre Wirkung durch allosterische Bindung an GABA_A-Rezeptoren. GABA-Rezeptoren sind die wichtigsten inhibitorischen Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Im Prinzip sind es GABA-Rezeptoren, Transmembranproteine in Nervenzellen, die den Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) binden. GABA ist also ein sogenannter

Neurotransmitter, der von ungefähr 30 % aller Synapsen im ZNS benutzt wird [30]. Die Benzodiazepine erhöhen durch ihre allosterische Bindung zwischen der Alpha_1 -und Gamma_2 -Domäne des GABA_A -Rezeptors, der Benzodiazepinrezeptorstelle, die Affinität von GABA an ihrer orthosterischen Bindungsstelle. Dies führt zu einer Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Cl^- -Kanäle, und fördert somit den transmembranalen Einstrom vom Cl^- -Ionen bis zur Hyperpolarisation der betreffenden Nervenzelle [29]. Die daraus resultierende Verminderung der neuronalen Erregbarkeit dämpft die dopaminergen und noradrenergen exzitatorischen Erregungsabläufe im ZNS [30].

Die Plasmaproteinbindung von Benzodiazepinen liegt bei 70 – 99 %. Die Konzentration im Liquor entspricht ungefähr dem frei im Plasma gelösten Anteil des Pharmakons. Das Verteilungsvolumen von 0,3 bis 4L/kgK_G wird beeinflusst von der unterschiedlich hohen Lipophilie der Substanzen, die sich je nach Liganden am Hauptmolekül um das bis zu 50-fache unterscheiden können. Die Metabolisierung der Benzodiazepine erfolgt in der Leber über die Phase-I- und II-Reaktion, einer Cytochrom-P450-abhängigen Oxidation und anschließender Konjugation an Glucuronsäure. Neben den pharmakokinetischen Eigenschaften wie Rezeptoraffinität und Potenz werden die Benzodiazepine nach ihrer Metabolisierungsrate in schnell, mittel und langsam wirkende Benzodiazepine unterteilt, um die übergroße Anzahl von Analogsubstanzen unter therapeutischen Gesichtspunkten unterscheiden zu können [30].

Als spezifisches Antidot steht das Imidazolbenzodiazepin-Derivat Flumazenil zur Verfügung, welches mit einer kurzen Wirkdauer <2h gut steuerbar ist und keinerlei Eigenwirkung zeigt [30].

4.6 Midazolam

Das Benzodiazepinderivat Midazolam wurde erstmals 1975 von Walser und Fryer der Firma Hoffmann-LaRoche synthetisiert und ersetzte 2011, das in der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgeführte, Diazepam. Als erstes wasserlösliches Benzodiazepin wird es seit 1983 in der Anästhesie zur Sedierung und Anxiolyse eingesetzt und ist in Deutschland das bevorzugte Mittel zur Prämedikation vor elektiven Eingriffen [31]. Neben seiner sedierenden, anxiolytischen und myotonolytischen Wirkung, ist es

schlafanstoßend und evoziert eine regelhaft auftretende anterograde Amnesie. Die hohe therapeutische Breite und seine spezifischen Eigenschaften machen es weltweit zum am häufigsten verwendeten Sedativum [32].

Midazolam leitet sich von den Imidazobenzodiazepinen ab, und gehört zu der Gruppe der kurzwirksamen Benzodiazepine. In Tabletten liegt es als Midazolammaleat und in Lösungen als Midazolamhydrochlorid vor.

Von allen Benzodiazepinen hat Midazolam den schnellsten Wirkeintritt und dabei die kürzeste Halbwertszeit. Je nach Applikationsform beginnt die klinische Wirkung bereits nach 0,5 – 2 min (i.v.) bis 15 min (p.o.), wobei das Wirkmaximum bereits nach 5 min (i.v.) bzw. 30 min (p.o.) erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Aufnahme bei 30 – 50 % mit einer Plasmaproteinbindung von 96 – 98 % an Albumin [33].

Diese Eigenschaften ergeben sich aus der einzigartigen Imidazolringstruktur des Midazolams (Error: Reference source not found). Der Imidazolring liegt im sauren Milieu bei einem $\text{pH} < 4$ geöffnet vor und bedingt die gute Wasserlöslichkeit, während sich die Ringstruktur bei einem $\text{pH} > 4$ wieder schließt und die sich daraus ergebende Lipophilie eine gute Resorbierbarkeit gewährleistet [34].

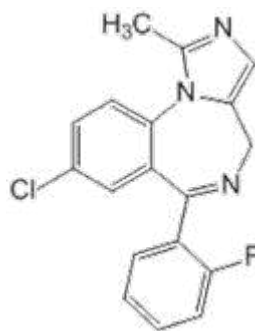


Abbildung 2: Midazolam-Molekül

Die Metabolisierung findet fast vollständig in der Leber über Hydroxylierung durch Cytochrom P450 3A4 statt. Die hepatische Clearance beträgt dabei 0,4 - 0,8 L/min. Von den beiden oxidierten Hauptmetaboliten 1'- bzw. 4'-Hydroxymidazolam bleibt eines pharmakologisch aktiv und trägt mit einer Plasmakonzentration von bis zu 50 % signifikant zur Wirkung von oral verabreichtem Midazolam bei [35]. Bei gleichzeitiger Einnahme von

Medikamenten, die ebenfalls über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden, kann es zu dementsprechenden Wechselwirkungen kommen.

Die renale Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden 1,5 - 3,5 h. 60 – 80 % der verabreichten Dosis werden in 1'-Hydroxymidazolam-Glucuronid umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden. Da es sich dabei um einen noch pharmakologisch aktiven Metaboliten handelt, muss bei vorliegender Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion auf ca. 50 % erfolgen. Nur weniger als 1 % der Dosis werden als unveränderte Substanz vorgefunden [36].

Die Dosiswirkungskurve von Midazolam ist steiler als die der anderen Benzodiazepine, daher muss bei geringfügiger Dosisänderung mit überproportionalen klinischen Wirkungen und den entsprechenden unerwünschten Nebenwirkungen gerechnet werden. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen gehören unter anderem Agitiertheit, Amnesie, paradoxe Wirkungen und in seltenen Fällen Atemdepression, vor allem in Kombination mit Opioiden, bei insgesamt aber nur geringen kardiovaskulären Effekten [36]. Wie alle Benzodiazepine gehört Midazolam zu den delirogenen Arzneistoffen.

5 Material und Methoden

5.1 Ethikvotum

Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive, pseudonymisierte Datenanalyse, mit freundlicher Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer (2018-146-RetroDEuA). Es wurden die Berufsordnung für Ärzte (Ärztekammer Nordrhein), die Deklaration von Helsinki (aktuelle Fassung 2013) sowie die GCP-Verordnung beachtet.

5.2 Methodisches Vorgehen

Im Folgenden sind die wichtigsten Arbeitsschritte schematisch dargestellt (Abbildung 3).

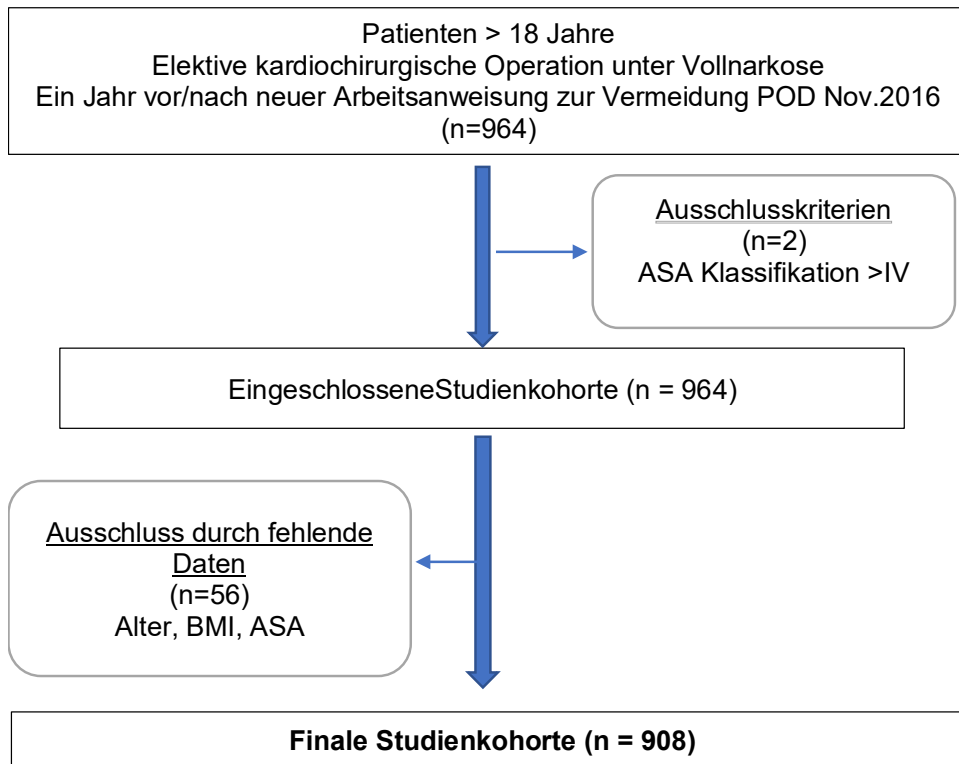


Abbildung 3: Studienflussdiagramm

Es wurden Anästhesieprotokolle von herzchirurgischen Patienten aus dem Archiv des UKD bereitgestellt. Es standen $n = 3811$ Anästhesieprotokolle aus dem Zeitraum vom 02.11.2015 - 02.11.2017 zur Verfügung. Ausgeschlossen werden mussten $n = 707$ Protokolle aufgrund noch nicht digitalisierter Prämedikationsprotokolle. Weitere $n = 653$ Protokolle wurden aufgrund nicht durchgeführter BGA unter Raumlufbedingungen ausgeschlossen. $N = 1474$ Protokolle wiesen einen nicht unter Punkt 5.4 ausgewiesenen Eingriff auf und wurden ausgegliedert. Somit sind $n = 964$ Protokolle eingeschlossen worden. Die Daten aus den Anästhesieprotokollen wurden per Hand ausgewertet, mit elektronischen Patientendaten verknüpft und in eine eigene pseudoanonymisierte Datenbank im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel zusammengetragen. Daraufhin erfolgte ein Datacleaning des kompletten

Datensatzes auf Fehlerhaftigkeit und schließlich die Überführung der Daten in die Statistiksoftware Stata. Die effektiv eingeschlossene Studienkohorte nach Datacleaning und nach dem Dropping von Patienten mit fehlenden Kovariablen betrug $n = 908$. Im Anschluss folgte die statistische Analyse der Daten und die Interpretation der Ergebnisse.

5.3 Fallzahlabschätzung

Es wird ein Anstieg der Alkaloseinzidenz von 25 % bei Patienten, die präoperativ kein Midazolam erhalten haben, als klinisch relevant erachtet (Effektstärke = 0,516). Somit werden mindestens 526 Patienten (263 pro Gruppe) benötigt, bei einer Power von 80 % und einem 5%igen Fehler 1. Art, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Es wurde ein Ausfall von 20 % aufgrund unvollständiger Datensätze erwartet. Den Anteil der Patienten, die für die statistische Analyse mittels Propensity Score Matching in Frage kommen, wurde auf 70 % geschätzt. Somit wurde eine mögliche Gesamtfallzahl von 1000 Patienten erwartet.

5.4 Patientenkollektiv

In die Studie einbezogen wurden eingescannte Patientenprotokolle aus dem Archiv der UKD von Patienten >18 Jahre, die sich unter Vollnarkose einer elektiven kardiochirurgischen Operation im Zeitraum von einem Jahr vor- und nach Verabschiedung der Standard-Arbeitsanweisung zur Vermeidung eines postoperativen Delirs im November 2016 unterzogen haben. Eingeschlossen wurden Protokolle folgender Operationen, die eine BGA unter Raumlufbedingungen vorweisen konnten:

- Konventionelle aorto-koronare Venen-Bypass-Operation (ACVB)
- Aortenklappenersatz (AKE)
- Tirone David Operation bei Aortenaneurysma (DAVID)
- Minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion (MIC-MKR)
- Minimalinvasive Bypass-Operation (MIDCAB)
- Koronarbypass ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB)

5.5 Primäre Zielvariable: Alkalose

Die primäre Zielvariable ist das Auftreten einer Alkalose, gemessen anhand des unmittelbar vor Anästhesieeinleitung unter Raumluftbedingungen bestimmten pH-Werts in der arteriellen Blutgasanalyse.

Das Auftreten einer Alkalose gilt als bestätigt bei einem pH-Wert $\geq 7,45$ (Normalwert: 7,35 – 7,44).

5.6 Unabhängige Variable: Midazolamgabe

Unabhängige Variable ist die unmittelbar präoperative Gabe des Benzodiazepins Midazolam zur Anxiolyse.

Die präoperative Midazolamgabe gilt unter folgenden Bedingungen als bestätigt:

- Anordnung der Gabe mit Dosis im Prämedikationsprotokoll
- Dosis mit Unterschrift des behandelnden Anästhesisten auf dem Deckblatt des Anästhesieprotokolls
- Dosis mit Unterschrift des behandelnden Anästhesisten auf dem Laufzettel des Patienten

5.7 Sekundäre Zielvariablen: Hypo-/Hyperkaliämie, Hypokapnie

Mithilfe der arteriellen Blutgaswerte wurde die Inzidenz für das Auftreten einer Hypokaliämie oder Hyperkaliämie und Hypokapnie untersucht.

Störungen der Kaliumkonzentration im Plasma und der Oxygenierung des Blutes wurden wie folgt definiert:

- Hypokaliämie: Messbereich $< 3,5$ mmol/l (Normbereich: 3,5 – 4,5 mmol/l)
- Hyperkaliämie: Messbereich $> 4,5$ mmol/l (Normbereich: 3,5 – 4,5 mmol/l)
- Hypokapnie: Messbereich < 35 mmHg (Normbereich: 35 – 45 mmHg)

5.8 Sekundäre Zielvariablen: Blutdruck, Herzfrequenz

Die unmittelbar vor Anästhesieeinleitung erfassten Blutdruckwerte und die Herzfrequenz wurden auf eine mögliche Assoziation mit einer Midazolamgabe untersucht.

- Herzfrequenz
- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck

5.9 Kovariablen: Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen

Die folgenden Kovariablen wurden miterfasst und auf eine mögliche Assoziation mit dem Auftreten einer Alkalose untersucht. Das Alter und der BMI wurden als Median aufgeführt. Die anderen Kovariablen wurden binär genutzt. Die ASA-Klassifikation wurde kategorisch erfasst.

Kovariablen:

- Geschlecht
- Alter / Jahre
- Body-Mass-Index (BMI)
- Herzinsuffizienz
- Bypass
- American Society of Anaesthesiologist-Grading of Patients for Surgical Procedures (ASA)
- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)
- Non-Insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)
- Cerebrale Arterielle Verschlusskrankheit (cAVK)
- Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- transitorische ischämische Attacke (TIA)

5.10 Statistische Auswertung

Die oben genannten Daten wurden aus eingescannten Anästhesieprotokollen des Archives der UKD per Hand ausgewertet, mit elektronischen Patientendaten verknüpft und in eine eigene pseudoanonymisierte Datenbank im Microsoft Excel Tabellenkalkulationsprogramm zusammengetragen und statistisch ausgewertet. Die Berechnungen erfolgten mit der kommerziellen Software Stata (Version 16, Stata Corp LLC, College Station, TX). Multivariable logistische und negativ binomiale Regressionsanalysen, adjustiert für die unter 5.9 aufgeführten Ko-Morbiditäten und demographische Faktoren, wurden angewandt.

Die Fehlerwahrscheinlichkeit 1. Art (alpha) wurde mit 0,05 gewählt und somit ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ festgelegt.

Die Primäranalyse bestand im Vergleich der Patientenkohorten mit bzw. ohne Midazolamgabe zur präoperativen Sedierung auf die Inzidenz einer respiratorischen Alkalose nach Gruppenzugehörigkeit.

In den Sekundären Analysen wurde die Assoziation einer präoperativen Midazolamgabe mit dem Auftreten einer Hyper-/Hypokaliämie, Hypokapnie, verändertem systolischen Blutdruck und veränderter Herzfrequenz untersucht.

Nullhypothese H_0 : Jede Analyse ergibt keinen Unterschied.

6 Ergebnisse

6.1 Primäre Zielvariable: Alkalose, Midazolamgabe, Kovariablen

Eine Alkalose weisen $n = 262$ Patienten auf. Davon haben $n = 12$ (26,3 %) Patienten Midazolam erhalten und $n = 142$ (31,5 %) Patienten haben kein Midazolam erhalten.

In der primären Analyse *war der Verzicht auf die Gabe von Midazolam nach Adjustierung für relevante Kovariablen **nicht** mit der Entwicklung einer Alkalose assoziiert* (aOR 1,23 [95 % KI 0,91 - 1,65], $p = 0,18$). (Tabelle 3)

Die Gesamtzahl der Patienten, die keine Alkalose vorweisen, beträgt $n = 646$, $n = 463$ männliche (71,7 %) und $n = 183$ weibliche (28,3 %) Patienten. Von den

Patienten, die eine Alkalose vorweisen sind $n = 166$ Patienten männlich (63,4 %) und somit $n = 96$ Patienten weiblich (36,6 %) ($p = 0,014$, $SD = 0,178$).

Das Altersmittel zum Zeitpunkt der Operationen der Patienten, die keine Alkalose vorweisen, liegt bei 73,0 Jahren (64 – 79 Jahre). In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, beträgt der Altersdurchschnitt 74,0 Jahre (67 – 80 Jahre) ($p = 0,82$, $SD = 0,149$).

Der BMI beträgt in der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen, im Mittel 26,8 (24,4 - 30,6). In der Gruppe, die eine Alkalose zeigen, beträgt der durchschnittliche BMI 27,1 (24,4 – 30,6) ($p = 0,87$, $SD = 0,053$).

Die ASA-Klassifikationen verteilen sich in der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen, wie folgt: ASA1 $n = 3$ (0,5 %), ASA2 $n = 6$ (0,9 %), ASA3 $n = 559$ (86,5 %), ASA4 $n = 78$ (12,1 %). In der Patienten Gruppe, die eine Alkalose zeigen, verteilen sich die ASA-Klassifikationen wie folgt: ASA1 $n = 1$ (0,4 %), ASA2 $n = 4$ (1,5 %), ASA3 $n = 208$ (79,4 %), ASA4 $n = 49$ (18,7 %) ($p = 0,05$, $SD = 0,153$).

Die Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, in der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen, beträgt $n = 204$ (31,6 %). In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, beträgt die Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz $n = 78$ (29,8 %) ($p = 0,59$, $SD = 0,039$).

An COPD erkrankt sind $n = 61$ Patienten (9,4 %) in der Gruppe, die keine Alkalose vorweisen. In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, sind $n = 26$ (9,9 %) an COPD erkrankt ($p = 0,82$, $SD = 0,016$).

Die Verteilung einer möglichen Erkrankung an Diabetes Mellitus in der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen, ist wie folgt: NIDDM $n = 105$ (16,6 %), IDDM $n = 59$ (9,1 %). Die Verteilung in der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, ist wie folgt: NIDDM $n = 48$ (18,3 %), IDDM $n = 24$ (9,2 %) ($p = 0,75$, $SD = 0,033$).

Eine cAVK weisen $n = 111$ Patienten (17,2 %) auf, in der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen. $N = 34$ Patienten (13 %) weisen eine cAVK in der Gruppe auf, die eine Alkalose zeigen ($p = 0,12$, $SD = 0,118$).

In der Patientengruppe, die keine Alkalose vorweisen, haben $n = 6$ Patienten (0,9 %) eine TIA erlitten. In der Gruppe, die eine Alkalose zeigen, haben $n = 1$ Patienten (0,4 %) eine TIA erlitten ($p = 0,39$, $SD = 0,068$).

Eine pAVK weisen n = 52 Patienten (8 %) in der Gruppe auf, die keine Alkalose vorweisen. In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, weisen n = 20 Patienten (7,6 %) eine pAVK auf ($p = 0,83$, $SD = 0,015$).

Einen Bypass haben n = 5 Patienten (0,8 %) erhalten in der Gruppe, die keine Alkalose vorweisen. In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, haben n = 3 Patienten (1,1 %) einen Bypass erhalten ($p = 0,59$, $SD = 0,038$).

An einer Niereninsuffizienz leiden n = 56 Patienten (8,7 %) in der Gruppe, die keine Alkalose vorweisen. In der Patientengruppe, die eine Alkalose zeigen, leiden n = 19 Patienten (7,3 %) an einer Niereninsuffizienz ($p = 0,48$, $SD = 0,052$) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Verteilung nach Entwicklung einer Alkalose (definiert ab $pH > 7,45$)

	keine Alkalose N=646	Alkalose N=262	p-Wert	Standard- abweichung
Geschlecht, männlich	463 (71.7%)	166 (63.4%)	0.014	0.178
Alter, Jahre	73.0 (64.0 - 79.0)	74.0 (67.0 - 80.0)	0.082	-0.149
BMI, kg/m^2	26.8 (24.3 - 30.6)	27.1 (24.3 - 30.6)	0.87	0.053
ASA status			0.055	-0.153
I	3 (0.5%)	1 (0.4%)		
II	6 (0.9%)	4 (1.5%)		
III	559 (86.5%)	208 (79.4%)		
IV	78 (12.1%)	49 (18.7%)		
Herzinsuffizienz	204 (31.6%)	78 (29.8%)	0.59	0.039
COPD	61 (9.4%)	26 (9.9%)	0.82	-0.016
Diabetes mellitus			0.75	-0.033
Nicht insulinpflichtig	105 (16.3%)	48 (18.3%)		
Insulinpflichtig	59 (9.1%)	24 (9.2%)		
cAVK	111 (17.2%)	34 (13.0%)	0.12	0.118
TIA	6 (0.9%)	1 (0.4%)	0.39	0.068
pAVK	52 (8.0%)	20 (7.6%)	0.83	0.015
Bypass	5 (0.8%)	3 (1.1%)	0.59	-0.038
Niereninsuffizienz	56 (8.7%)	19 (7.3%)	0.48	0.052

Daten in Prozent n (%) oder median (Interquartilbereich [25.-75. Perzentil]).

BMI: body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke.

Die Gesamtzahl der Patienten, die Midazolam erhalten haben, liegt bei n = 457, wobei n = 316 der Patienten männlich (69,1 %) und n = 141 weiblich (30,9 %) sind. n = 451 Patienten haben kein Midazolam erhalten. Davon sind n = 313 Patienten männlich (69,4 %) und n=138 Patienten weiblich (30,6 %) ($p = 0,93$, $SD = 0,006$).

Das Altersmittel zum Zeitpunkt der Operationen der Patienten, die Midazolam erhalten haben, liegt bei 73,0 Jahren (64 – 79 Jahre). In der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten haben, beträgt der Altersdurchschnitt 74,0 Jahre (65 – 80 Jahre) ($p = 0,30$, $SD = 0,042$).

Der BMI beträgt in der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten haben, beträgt im Mittel 27,1 (24,1 - 30,6). In der Gruppe, die Midazolam erhalten haben, beträgt der durchschnittliche BMI 26,6 (24,5 – 30,5) ($p = 0,58$, $SD = 0,052$).

Die ASA-Klassifikationen verteilen sich in der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten haben, wie folgt: ASA1 $n = 2$ (0,4 %), ASA2 $n = 7$ (1,6 %), ASA3 $n = 370$ (82 %), ASA4 $n = 72$ (16 %). In der Patienten Gruppe, die Midazolam erhalten haben, verteilen sich die ASA-Klassifikationen wie folgt: ASA1 $n = 2$ (0,4 %), ASA2 $n = 3$ (0,7 %), ASA3 $n = 397$ (86,9 %), ASA4 $n = 55$ (12 %) ($p = 0,19$, $SD = 0,077$).

Die Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, in der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten haben, beträgt $n = 132$ (29,3 %). In der Patientengruppe, die Midazolam erhalten haben, beträgt die Anzahl der Patienten mit einer Herzinsuffizienz $n = 150$ (32,8 %) ($p = 0,25$, $SD = 0,077$).

An COPD erkrankt sind $n = 42$ Patienten (9,3 %) in der Gruppe, die kein Midazolam erhalten haben. In der Patientengruppe, die Midazolam erhalten haben, sind $n = 45$ (9,8 %) an COPD erkrankt ($p = 0,78$, $SD = 0,018$).

Die Verteilung einer möglichen Erkrankung an Diabetes Mellitus in der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten hat, ist wie folgt: NIDDM $n = 78$ (17,3 %), IDDM $n = 50$ (11,1 %). Die Verteilung in der Patientengruppe, die Midazolam erhalten hat, ist wie folgt: NIDDM $n = 75$ (16,4 %), IDDM $n = 33$ (7,2 %) ($p = 0,11$, $SD = 0,135$).

Eine cAVK weisen $n = 77$ Patienten (17,1 %) auf, in der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten hat. $n = 68$ Patienten (14,9 %) weisen eine cAVK in der Gruppe auf, die Midazolam erhalten hat ($p = 0,37$, $SD = 0,060$).

In der Patientengruppe, die kein Midazolam erhalten hat, haben $n = 4$ Patienten (0,9 %) eine TIA erlitten. In der Gruppe, die Midazolam erhalten hat, haben $n = 3$ Patienten (0,7 %) eine TIA erlitten ($p = 0,69$, $SD = 0,026$).

Eine pAVK weisen n = 35 Patienten (7,8 %) in der Gruppe auf, die kein Midazolam erhalten hat. In der Patientengruppe, die Midazolam erhalten hat, weisen n = 37 Patienten (8,1 %) eine pAVK auf (p = 0,85, SD = 0,012).

Einen Bypass haben n = 5 Patienten (1,1 %) erhalten in der Gruppe, die kein Midazolam erhalten hat. In der Patientengruppe, die Midazolam erhalten hat, haben n = 3 Patienten (0,7 %) einen Bypass erhalten (p = 0,47, SD = 0,048).

An einer Niereninsuffizienz leiden n = 34 Patienten (7,5 %) in der Gruppe, die kein Midazolam erhalten hat. In der Patientengruppe, die Midazolam erhalten hat, leiden n = 41 Patienten (9 %) an einer Niereninsuffizienz (p = 0,43, SD = 0,052) (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Verteilung nach Midazolamgabe und ohne Midazolamgabe

	Midazolam erhalten N=457	Kein midazolam N=451	p-Wert	Standard- abweichung
Geschlecht, männlich	316 (69.1%)	313 (69.4%)	0.93	-0.006
Alter, Jahre	73.0 (64.0 - 79.0)	74.0 (65.0 - 80.0)	0.30	-0.042
BMI, kg/m ²	26.6 (24.5 - 30.5)	27.1 (24.1 - 30.6)	0.58	-0.052
ASA status			0.19	-0.077
I	2 (0.4%)	2 (0.4%)		
II	3 (0.7%)	7 (1.6%)		
III	397 (86.9%)	370 (82.0%)		
IV	55 (12.0%)	72 (16.0%)		
Herzinsuffizienz	150 (32.8%)	132 (29.3%)	0.25	0.077
COPD	45 (9.8%)	42 (9.3%)	0.78	0.018
Diabetes mellitus			0.11	-0.135
Nicht Insulinpflichtig	75 (16.4%)	78 (17.3%)		
Insulinpflichtig	33 (7.2%)	50 (11.1%)		
cAVK	68 (14.9%)	77 (17.1%)	0.37	-0.060
TIA	3 (0.7%)	4 (0.9%)	0.69	-0.026
pAVK	37 (8.1%)	35 (7.8%)	0.85	0.012
Bypass	3 (0.7%)	5 (1.1%)	0.47	-0.048
Niereninsuffizienz	41 (9.0%)	34 (7.5%)	0.43	0.052

Daten in Prozent n (%) oder median (interquartilbereich [25.-75. Perzentil]).

BMI: body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transitorische ischämische Attacke.

6.2 Sekundäre Zielvariablen: Kalium, Bicarbonat, Blutdruck, Herzfrequenz

Eine Hyperkaliämie weisen n = 21 Patienten auf. Davon haben n = 11 (2,4 %) Patienten Midazolam erhalten und n = 10 (2,2 %) Patienten haben kein Midazolam erhalten.

Eine Hypokaliämie weisen n = 96 Patienten auf. Davon haben n = 43 (9,4 %) Patienten Midazolam erhalten und n = 53 (11,8 %) Patienten haben kein Midazolam erhalten.

In den sekundären Analysen zeigt sich, dass eine präoperative Gabe von Midazolam nicht signifikant mit der Entwicklung einer Hypokaliämie (aOR 1,23 (95 % KI 0,79 - 1,91), p = 0,37) oder Hyperkaliämie (aOR 0,85 (95 % KI 0,31 - 2,29), p = 0,75) assoziiert ist. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Sekundäranalyse

	Ergebnis nach Midazolam- gabe n (%)	Ergebnis ohne Midazolam- gabe n (%)	aOR (CI 95%)	p-Wert	
Primäranalyse					
Alkalose (pH >7.45)	120(26.3%)	142 (31.5%)	1.23 (0.91-1.65)	0.18	
Sekundäranalyse					
Hyperkaliämie (K>4.5)	11 (2.4%)	10 (2.2%)	0.85 (0.31-2.29)	0.75	aOR: angepasst
Hypokaliämie (K<3.5)	43 (9.4%)	53 (11.8%)	1.23 (0.79-1.91)	0.37	

Quotenverhältnis; CI: Konfidenzintervall.

Das Mittelwertergebnis vom Bicarbonat beträgt nach Midazolamgabe 25,61 mmol/L (SD = 4,1), und ohne Midazolamgabe 25,33 mmol/L (SD = 2,08). Somit besteht beim Bicarbonatlevel nach adjustierter Sekundäranalyse keine Assoziation mit einer Midazolamgabe (aIRR 0,99 (95 % KI 0,96 - 1,01), p = 0,29) (Tabelle 4)

Tabelle 4: Zusammenfassung der negativen Binomialverteilung

	Mittelwert- Ergebnis nach Midazolam- gabe (SD)	Mittelwert- Ergebnis ohne Midazolam- gabe (SD)	aIRR (CI 95%)	p-Wert	
Sekundäranalysen					
Bicarbonat, mmol/l	25.61 (±4.10)	25.33 (±2.08)	0.99 (0.96-1.01)	0.29	aIRR:
Systolischer Blutdruck, mmHg	143.17 (±20.87)	148.82 (±21.55)	1.04 (1.02-1.06)	<0.001	
Diastolischer Blutdruck, mmHg	68.05 (±10.68)	68.71 (±11.29)	1.00 (0.99-1.03)	0.50	
Herzfrequenz, 1/min	67.42 (±12.22)	68.75 (±12.20)	1.02 (1.00-1.05)	0.059	
angepasstes Inzidenzratenverhältnis; CI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.					

Der systolische Blutdruck beträgt nach Midazolamgabe 143 mmHg (SD = 21), liegt also mit einer *Verringerung um 6 mmHg (95 % KI)* signifikant niedriger als ohne Prämedikation mit Midazolam bei 149 mmHg (SD = 22)(aIRR 1,04 (95 % KI 1,02-1,06), $p < 0,001$).

Der diastolische Blutdruck beträgt im Mittelwert 68 mmHg (SD = 11) nach Midazolamgabe, und 69 mmHg (SD = 11) ohne Midazolamgabe. Somit besteht nach adjustierter Analyse keine Assoziation mit Midazolamgabe beim diastolischen Blutdruck (aIRR 1,00 (95 % KI 0,99 - 1,03), $p = 0,50$).

Die Herzfrequenz beträgt im Mittelwert nach Midazolamgabe 67 1/min (SD = 12), und ohne Midazolamgabe 69 1/min (SD = 12).

Nach adjustierter Analyse lässt sich für die Herzfrequenz keine signifikante Assoziation mit Midazolamgabe feststellen (aIRR 1,02 (95 % KI 1,0 - 1,05), $p = 0,059$). Es ist jedoch ein *Trend zu einer geringeren Herzfrequenz nach Midazolam* erkennbar.

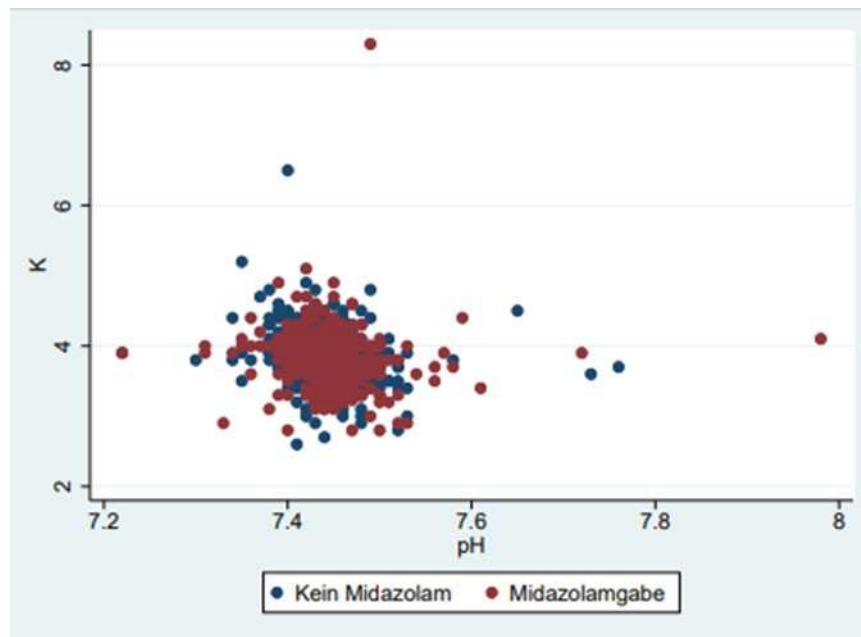


Abbildung 4: Blutgaswerte pH-K(mmol/L) nach Patientengruppen mit/ohne Midazolamgabe

Die dichteste Punktverteilung liegt innerhalb des zuvor definierten Kaliumnormbereichs (3,5 – 4,5mmol/L) und pH-Normbereichs (7,35 – 7,44).

Eine lockere Punktverteilung liegt in den noch tolerablen Bereichen einer Hypokaliämie und Hyperkaliämie vor. Es sind jedoch zwei Ausreißer im lebensbedrohlichen hyperkaliämischen Bereich > 6mmol/L erkennbar.

Eine lockere Punktverteilung liegt im pH > 7,44 vor und steht für die Patienten mit einer Alkalose. Die Ausreißer pH > 7,6 befinden sich in einem lebensbedrohlichen Bereich.

Die Punkteverteilung ist in beiden Patientengruppen gleichmäßig in ähnlichen Wertebereichen, und somit unabhängig von einer Midazolamgabe.

Die Ausreißer sind statistisch nicht relevant, jedoch klinisch zu berücksichtigen.

Ob es sich bei den extremen Ausreißern um Messfehler handelt, müsste im Einzelnen nachverfolgt werden, da solche Werte in der Klinik durchaus vorkommen könnten.

7 Diskussion

7.1 Alkalose/K/Bicarbonat

Entgegen unserer Vermutung führte der Verzicht auf eine präoperative Sedierung mit Midazolam bei kritischen Patientenkollektiven nicht zu einer situativ hyperventilationsbedingten respiratorischen Alkalose, die mit einer kritischen Hypokaliämie einher gehen könnte. Patienten ohne Midazolam zeigten allerdings eine klinisch nicht relevante Erhöhung des systolischen Blutdrucks um im Mittel 5 mmHg. Statistischrelevante Ausreißer wurden dabei nicht beobachtet. Der Verzicht auf eine Prämedikation mit Benzodiazepinen, wie es die europäische Gesellschaft für Anästhesiologie zur Vermeidung eines postoperativen Delirs empfiehlt, stellt also kein Risiko für perioperative Komplikationen aufgrund hyperventilationsbedingter Effekte dar.

Dennoch ist im Plot (siehe Abb.4) eine lockere Punktverteilung im alkalischen pH - Bereich erkennbar, und vor allem die Ausreißer im $\text{pH} > 7,6$ könnten zu akut lebensbedrohlichen Situationen eskalieren. Dabei sollte man jedoch berücksichtigen, dass Störungen des Säure-Basen-Haushalts in jeder perioperativen Phase eher die Regel denn eine Seltenheit sind [37]. Bei mehr als der Hälfte aller hospitalisierten Patienten ist der Säure-Basen-Haushalt nicht im Gleichgewicht [38]. Neben multiplexen organischen Ursachen einer Dysbalance, ist eine respiratorischen Alkalose in der Regel einfach psychogenen Ursprungs.

Die Angst ist nach wie vor, die am häufigsten genannte Emotion in der präoperativen Phase [39], das individuelle Stresserleben ist jedoch von vielen persönlichen Einflussgrößen, wie Vorerfahrung oder auch dem Geschlecht, und der psychosozialen Unterstützung abhängig [40]. Die meisten Patienten beklagen vor allem nicht gut genug informiert worden zu sein [41]. Umso wichtiger ist deshalb ein persönliches und gründliches Prämedikationsgespräch mit dem Ziel der maximalen Patientensicherheit und des Komforts [42]. Zum Screening von präoperativer Angst hat sich die deutsche Version der Amsterdam Preoperative-Anxiety and Information Scale als reliables und valides Instrument erwiesen [43]. Dabei reichen den Patienten zur Angstreduktion meist schon simple, nicht-pharmakologische Interventionen wie warme Decken oder Musik und eine reduziert klinische Atmosphäre aus [41].

Wird zusätzlich auch eine pharmakologische Unterstützung gewünscht, so schafft die Verabreichung von Midazolam eine bewährte Anxiolyse und steigert dabei die Patientenzufriedenheit [44]. Als besonders effektiv hat sich eine Kombination aus Handhalten und Konversation mit einer Midazolam Prämedikation erwiesen [45].

Der Verzicht auf eine Midazolamgabe, wie es empfohlen wird, scheint jedoch auch keinen signifikanten Einfluss auf den Säure-Basen-Haushalt zu haben. In der Sekundäranalyse (siehe Tab. 3) wird ersichtlich, dass ungefähr ein Drittel aller Patienten unabhängig von einer Midazolamgabe eine Alkalose vorweisen. Im Hinblick auf die Steigerung des Patientenkomforts vor einer Operation scheint der Effekt einer Midazolamgabe vor allem psychischer Natur zu sein.

Eine pH-Wert Veränderung hätte Einfluss auf die Kaliumkonzentrationen im intra- und extrazellulären Raum genommen, die sich bei zusätzlichen Störungen des Kaliumhaushaltes auch zu akut lebensbedrohlichen Zuständen akkumulieren können [46]. Die Hypokaliämie mit einem Serumkaliumspiegel unter 3,6mmol/L kann eine respiratorische Alkalose als Ursache haben und stellt im klinischen Alltag eine der häufigsten Elektrolytstörungen dar [47].

Aus der Sekundäranalyse (siehe Tab 3) wird ersichtlich, dass ungefähr ein Zehntel aller Patienten unabhängig von einer Midazolamgabe eine Hypokaliämie vorweisen. Zu einer ähnlich hohen Inzidenz an hospitalisierten Patienten, die eine hypokaliämische Stoffwechsellaage zeigten, kam 2017 auch eine größere schwedische Studie, in der es 13,9 % aller Patienten einer Klinik betraf [48].

Serumkaliumspiegel unter 2,5mmol/L kommen zwar selten vor, sind aber aufgrund des hohen Herzrhythmusstörungen- und Rhabdomyolyse-Risikos als medizinischer Notfall sehr gefürchtet, und unbedingt zu vermeiden.

7.2 Blutdruck / Herzfrequenz

In den Sekundäranalysen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduzierung des systolischen Blutdrucks bei präoperativer Midazolamgabe.

Dieser hypotensive Effekt nach Verabreichung Midazolam ist bereits seit längerem bekannt. So beobachteten Raza SM et al. schon 1987 einen

signifikanten Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks nach intravenöser Midazolam-Gabe bei herzchirurgischen Patienten [49]. Aber auch bei Behandlungen von Patienten mit epileptischen Anfällen wurden solche hypotensiven Episoden beobachtet [50]. In einer Studie von Colussi et al wurden 2011 die genauen vasodilatatorischen Mechanismen von Midazolam aufgeschlüsselt [51]. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Midazolam-Gabe und einer Veränderung der Herzfrequenz konnte nicht gefunden werden. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Beobachtungen von Raza et al, die nach einer Applikation von Midazolam zwar eine Reduzierung der Herzarbeit, aber keine Einschränkung der Herzkontraktilität feststellen konnten [49]. Auch in anderen Studien konnte keine Beeinflussung der Herzfrequenz nach präoperativer Midazolam Verabreichung festgestellt werden, wobei der vagotone Effekt oft mitbeobachtet wurde [52].

Zusammenfassend konnte in einer Sicherheitsstudie kein erhöhtes Risiko für kardiorespiratorische Komplikationen oder Tod nach Verabreichung von Midazolam gefunden werden [53].

7.3 Midazolam-Gabe

Gibt es einen größeren Nutzen bei der Gabe von Midazolam in Abwägung des Risikos für das Auftreten eines Delirs?

Eine Studie, die einen signifikanten Zusammenhang suggeriert, ist 1994 von Mercantonio et al veröffentlicht worden, in dem vor allem hochdosierte, langwirkende Benzodiazepine mit dem Auftreten eines Delirs assoziiert sind [54]. Diese Studienergebnisse wurden zumindest in Bezug auf Säuglinge und Kleinkinder vor einigen Jahren nochmals durch Smith et al bekräftigt [55].

Eine genaue Übersicht zu den Auswirkungen einer Prämedikation mit Midazolam auf ältere Patienten wird die I-Promote Study Group in Naher Zukunft veröffentlichen, um die Entscheidungsprozesse bezüglich einer Prämedikation zu erleichtern [56].

Nach neueren Studien wird die Assoziation zwischen einer Benzodiazepin-Gabe und dem Auftreten eines Delirs aber eher widerlegt denn bestätigt. Ein Literaturüberblick aus dem Jahre 2020 konnte keinen expliziten Zusammenhang zwischen einer Benzodiazepinverordnung und dem Auftreten

eines Delirs finden [57]. In einer Beobachtungsstudie 2021 war eine Prämedikation mit Midazolam nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines frühen postoperativen Delirs assoziiert [58]. Zaal IJ et al bestätigten sogar eine Reduzierung des Delir Risikos nach Gabe von Benzodiazepinen bei kritischen Patientenkollektiven [59]. Auch nach kardiologischen Eingriffen, nach denen bekanntermaßen das Aufkommen eines Delirs besonders hoch ist, konnte eine Reduzierung des Delirrisikos bei Midazolamgabe beobachtet werden [60]. Neben der Verabreichung von Sedativa, ist jedoch vor allem das Ausmaß an prädisponierenden Faktoren, wie neurodegenerativen Erkrankungen, somatische Komorbiditäten, Alter und Substanzmissbrauch, ausschlaggebend für das Auftreten eines Delirs [61].

Inzwischen mehren sich aber auch Studien, die zusätzliche, positive Nebeneffekte durch die Gabe von Benzodiazepinen aufzeigen. Die Pose-Trial Research Group veröffentlichte 2021 die Ergebnisse einer großen Beobachtungsstudie zur 30 Tage Mortalität von älteren Patienten. Die sekundäre Analyse dieser Studie suggeriert eine Reduktion der 30 Tage Mortalität bei einer Prämedikation mit Benzodiazepinen [62]. Bestätigt wurde vor kurzem auch eine Reduktion von kardiologischen Komplikationen bei perioperativer Gabe von Midazolam [63]. Vor einer schmerzhaften retrobulbären Anästhesie kann eine niedrig dosierte, orale Prämedikation mit Midazolam die immunologische Stressreaktion nachweislich modifizieren [64]. Insgesamt erhöht eine Prämedikation mit Midazolam die Patientenzufriedenheit, und ist außerdem ein effektives Mittel, um postoperativen Brechreiz und Emesis zu reduzieren [65].

Angesichts dieser neueren Studienergebnisse sollte die Empfehlung zum Verzicht einer präoperativen Benzodiazepingabe nochmal differenzierter betrachtet werden.

8 Methodenkritik und Limitation

Die Qualität der Daten und die Gewährleistung der Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität sind die Grundvoraussetzung für die Aussagekraft und Vergleichbarkeit dieser Studie.

Die Studienpopulation stellt mit 908 Fällen, die über einen Zeitraum von 2 Jahren konsekutiv erfasst wurden, eine repräsentative Kohorte dar. Da jedoch viele Daten per Hand in die Anästhesieprotokolle eingetragen wurden, können Fehler entstehen. Um eine Verzerrung der statistischen Analysen und Ergebnisse so gering wie möglich zu halten, wurden die Protokolle mit unleserlichen und unvollständigen Daten bereits während des Arbeitsprozesses von der Datenerhebung ausgeschlossen. Es standen 4000 Datensätze zur Analyse zur Verfügung, der erwartete Ausfall von 20 % wurde damit aber weit überschritten. Allerdings wurden keine zusätzlichen Datensätze, aus dem in der Fallabschätzung ergänzend festgelegtem Zeitraum vom 02.11.2014 - 02.11.2015 und 02.11.2017 - 02.11.2018, benötigt.

Der schnelle und breite Zugriff auf sämtlichen elektronisch hinterlegten Daten eines Patienten bietet einen großen Vorteil, um eine umfassende Datenbank als Grundlage für eine retrospektive Datenanalyse anzulegen. Für eine kausale Interpretation der Ergebnisse müssen jedoch alle relevanten unabhängigen Variablen berücksichtigt werden, um ein Confounding in der Auswertung zu vermeiden. Die Objektivität wird gewährleistet, da die Protokolle als Scan elektronisch vorlagen und konsekutiv erfasst wurden. Die zu erhebenden Daten wurden vor der Durchführung der Studie festgelegt. Die Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich mittels statistischer Analysen. Ein subjektiver Einfluss wurde sowohl in der Datenerhebung als auch in der Auswertung und Interpretation vermieden. Somit sind eine hohe Reliabilität und Validität der Studie gewährleistet.

Durch die Prüfung der Datenqualität, die Erfüllung der Gütekriterien und einer ausreichenden statistischen Teststärke ist diese Studie hinsichtlich der festgelegten Studienendpunkte aussagekräftig. Dennoch bedarf es weiterer Studien, um den Einfluss einer Prämedikation zu quantifizieren.

9 Literaturverzeichnis

- [1] L. Brandt, Illustrierte Geschichte der Anästhesie, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1997.
- [2] J. G. M. Schüttler und J. Schulte am Esch, 50 Jahre Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2003.
- [3] A. Gottschalk, H. Aken, M. Zenz und T. Satnsdl, „Is Anesthesia Dangerous?“, *Deutsches Ärzteblatt Int*, 2011.
- [4] J.-H. Schiff, A. Welker, B. Fohr, A. Henn-Beilharz, U. Bothner, H. Van Aken, A. Schleppers, H. Baldering und W. Heinrichs, „Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: results based on 1.37 million anaesthetic procedures“, *British journal of anaesthesia* 133, 2014.
- [5] W. Butollo, „Präoperative Angst und ihre Bewältigung“, in *Deutscher Anästhesiekongreß 1982*, Springer Verlag, 1982.
- [6] H. W. Krohne, „Der perioperative Anpassungsstatus des Patienten“, in *Stress und Stressbewältigung bei Operationen*, Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 2016.
- [7] H.-C. Bangen, Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie, Berlin: Verlag für Wissenschaft und Bildung, 1992.
- [8] G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel. Entwicklung, Wirkung, Darstellung, Band 1 Pharmakodynamica Hrsg., Weinheim: Verlag Chemie, 1968.
- [9] A. Maurice-Szamburski, P. Auquier, V. Viarre-Oreal, P. Cuvillon, M. Carles, J. Ripart, S. Honore, T. Triglia, A. Loundou, M. Leone, N. Bruder und P. S. Investigators, „Effect of sedativ premedication on patient experience after general anaesthesia: a randomized clinical trial“, *Journal of the American Medical Association*, March 2015.

- [10] C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta, R. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLulich, F. Radtke, F. Riese, A. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss und C. Spies, „European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium,“ *European Journal of Anaesthesiology*, April 2017.
- [11] S. Freud, Hemmung, Symptom und Angst, Leipzig, Wien, Zürich: Internationaler Psychoanalytischer Verlag, 1995.
- [12] R. Larsen, T. Fink und T. Müller-Wolff, „Präoperative Einschätzung und Prämedikation,“ *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*, Juni 2016.
- [13] O. Boehm, M. Pfeiffer, G. Baumgarten und A. Hoeft, „Perioperatives Risiko und Letalität nach großen chirurgischen Eingriffen,“ *Der Anästhesist*, Nov. 2015.
- [14] D. Stamenkovic, N. Rancic, M. Latas, V. Neskovic, J. Wu und D. Cattano, „Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history,“ *Minerva Anaesthesiology*, Nov. 2018.
- [15] M. Pekcan, B. Celebioglu, B. Demir, F. Saricaoglu, G. Hascelik, M. Yukselen, E. Basgul und U. Aypar, „The effect of premedication on preoperative anxiety,“ *Middle East Journal of Anaesthesiology*, Juni 2005.
- [16] W. B. Cannon, Wut, Hunger, Angst und Schmerz: ein Physiologie der Emotionen, München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg, 1975.
- [17] L. Breitkopf und W. Büttner, „Die Effekte frühere Operationen auf Narkose und Operationsängste bei Kleinkindern,“ *Anästhesist*, 1986.
- [18] M. Ising, „Stresshormonregulation und Depressionsrisiko - Perspektiven für die antidepressive Behandlung,“ Max-Planck-Institut für Psychiatrie, 2011.
- [19] W. Boemke und R. Francis, „Anästhesiologische Beurteilung des Patienten: Blutgasanalyse und Säure-Basen-Haushalt,“ in *Die Anästhesiologie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2019.
- [20] U. e. a. Kuhlmann, Nephrologie, 2008.

- [21] M. Pfeifer und M. Schmidt, „Respiratorische Alkalose,“ in *Duale Reihe Innere Medizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2018.
- [22] J. Gallinat, H.-J. Möller, R. L. Moser und U. Hegerl, „Das postoperative Delir,“ *Anästhesist*, 1999.
- [23] N. Zoremba und M. Coburn, „Delir im Krankenhaus,“ *Deutsches Ärzteblatt*, 2019.
- [24] D. Höchter, R. Tomasi und V. Von Dossow, „Das Delir-Prophylaxe und Behandlung,“ *Anästhesie und Intensivmedizin*, 2016.
- [25] M.-E. Friedrich, S. Kasper und R. Frey, „Die Psychopharmakologie des Delir,“ *Neurospy*, Nov 2018.
- [26] N. Zoremba und M. Coburn, „Delir im Krankenhaus,“ *Deutsches Ärzteblatt*, 2019.
- [27] N. Goettel und L. A. Steiner, „Postoperatives Delirium: Früherkennung, Prävention und Therapie,“ *Swiss Medical Forum*, June 2013.
- [28] J. Bösel und S. Schöneberger, „Delir,“ in *Neuro-Intensivmedizin*, Stuttgart, New , Georg Thieme Verlag KG, 2018.
- [29] H. Lüllmann, K. Mohr, M. Wehling und L. Hein, *Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016.
- [30] R. Busley, „Benzodiazepine in der Anästhesiologie,“ in *Die Anästhesiologie*, Berlin, Heidelberg, Springer, 2019.
- [31] S. Diwo, „Anästhesie macht Geschichte,“ in *Die Anästhesiologie*, Berlin, Springer, 2019.
- [32] A. Riphaus, I. Kopp und T. Wehrmann, „Update S3-Leitlinie "Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie",“ Stuttgart, 2014.
- [33] H. Allonen, G. Ziegler und U. Klotz, „Midazolam kinetics,“ *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1981.
- [34] J. H. Kanto, „Midazolam: The first Water-soluble Benzodiazepine,“ *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, juni 1985.

- [35] M. Paine, D. Shen und K. Kunze, „First-pass metabolism of midazolam by the human intestine,“ *clinical pharmacol therapy*, Juli 1996.
- [36] H. W. Striebel, „Midazolam,“ in *Die Anästhesie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2019.
- [37] A. S. Reddi, „Acid-Base Disorders in Surgical Patients,“ in *Acid-Base Disorders*, Springer, 2019, pp. 305-308.
- [38] P. Palange, S. Carlone, P. Galassetti, A. Felli und P. Serra, „Incidence of acid-base and electrolyte disturbances in a general hospital: a study of 110 consecutive admissions,“ *Recenti Prog Med*, Dec 1990.
- [39] J.-H. Lee, H.-K. Jung, G.-G. Lee, H.-Y. Kim, S.-G. Park und S.-C. Woo, „Effect of behavioral intervention using smartphone application for preoperative anxiety in pediatric patients,“ *Korean J Anesthesiol*, Dec 2013.
- [40] K. Slangen, H. Krohne, S. Stellrecht und P. Kleemann, „Dimensionen perioperativer Belastung und ihre Auswirkungen auf intra- und postoperative Anpassung von Chirurgiepatienten,“ *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 1993.
- [41] M. Dziadzko, M. Bonhomme, T. Mazard, M. Raffin, P. Pradat, J.-M. Forcione, R. Minjard und F. Aubrun, „Preoperative Anxiety in the Surgical Transfer and Waiting Area: A Cross-Sectional Mixed Method Study,“ *J. Clin. Med.*, May 2022.
- [42] P. Kienbaum, „Prämedikation, Standards für perioperative Patientensicherheit,“ *Der Anaesthetist*, May 2012.
- [43] H. Berth, K. Petrowski und F. Balck, „The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) - the first vtrial of a German version,“ *Psychosoc Med.*, Feb 2007.
- [44] K. Bauer, P. Dom, A. Ramirez und J. O’Flaherty, „Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis,“ *J Clin Anaesth*, May 2004.

- [45] B. Sriramka, D. S. J. Mallik und M. Khetan, „Effect of hand-holding and conversation alone or with midazolam premedikation on preoperative anxiety in adult patients - A randomised controlled trial,“ *Indian J Anaesth.*, Feb 2021.
- [46] J. Schulte am Esch, H. Bause, E. Kochs, J. Scholz, T. Standl und C. Werner, *Duale Reihe - Anästhesie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag Kg, 2007.
- [47] M. Diebold und A. D. Kistler, „CME: Abklärung bei Hypokaliämie CME-Fragen,“ *Praxis (Bern1994)*, 2019.
- [48] E. Nilsson, A. Gasparini, J. Ärnlov, H. Xu, K. Henriksson, J. Coresh, M. Grams und J. Carrero, „Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system.,“ *Int J Cardiol*, Okt 2017.
- [49] S. Raza, E. Zsigmond und E. Barabas, „Midazolam causes no adverse hemodynamic effects in cardiac patients,“ *Clin Ther.*, Oct 1987.
- [50] D. Bell, G. Richards, S. Dhillon, J. Oxley, J. Cromarty, J. Sander und P. Patsalos, „A comparative pharmacokinetic study of intravenous and intramuscular midazolam in patients with epilepsy.,“ *Epilepsy Rs.*, Nov 1991.
- [51] G. Colussi, A. Di Fabio, C. Catena, A. Chiuch und L. Sechi, „Involvement of endothelium-dependent an -independent mechanisms in midazolam-induced vasodilations,“ *Hypertens Res.*, Aug 2011.
- [52] M. Kawamoto, A. Shimokawa und M. Takasaki, „Effects of midazolam on heart rate variability during surgery under spinal anaesthesia.,“ *Anaesth Intensive Care*, Aug 1995.
- [53] W. Dai, S. Xue, K. Yoo, J. Jones und J. Labraico, „An investigation of the safety of midazolam use in hospital.,“ *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, Mar 1997.
- [54] E. Mercantonio, G. Juarez, L. Goldmann, C. Mangione, L. Ludwig, L. Lind, N. Katz, E. Cook, E. Orav und T. Lee, „The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications.,“ *JAMA*, Nov 1994.

- [55] H. Smith, M. Gangopadhyay, C. Goben, N. Jacobowski, M. Chestnut, J. Thompson, R. Chandrasekhar, S. Williams, K. Griffith, E. Ely, D. Fuchs und P. Pandharipande, „Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically ill Infants and Young Children,“ *Crit Care Med*, Sept 2017.
- [56] A. Kowark, R. Roissant, A. Keszei, P. Bischoff, M. Czaplik, B. Drexler, P. Kienbaum, M. Kretzschmar, C. Rex, T. Saller, G. Schneider, M. Soehle, M. Coburn und I.-P. s. group, „Impact of preoperative midazolam on outcome of elderly patients (I-Promote): study protocol for a multicentre randomised controlled trial.,“ *Trials*, Jul 2019.
- [57] O. Gonçalves, G. Pellissari und H. Paiva, „Benzodiazepines and the treatment of delirium: a literature review,“ *Rev Assoc Med Bras*, Jul 2020.
- [58] M. Wang, J. Min, L. Sands, J. Leung und t. P. M. R. Group., „Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium,“ *Anaesth Analg.*, Sep 2021.
- [59] I. Zaal, J. Devlin, M. Hazelbag, P. Klein Klouwenberg, A. van der Kooi, D. Ong, O. Cremer, R. Groenwold und A. Slooter, „Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults.,“ *Intensive Care Med.*, Dec 2015.
- [60] M. K. Erol, N. Kankilic und F. Kay, „The effect of midazolam on delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery,“ *Annals of Medical Research*, March 2020.
- [61] E. Vasilevskis, J. Han, C. Hughes und E. Ely, „Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings.,“ *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, Sep 2012.
- [62] A. Kowark, M. Berger, R. Rossaint, M. Schmid, M. Coburn und P.-S. group, „Association between benzodiazepine premedication and 30-day mortality rate: A propensity-score weighted analysis of the Peri-interventional Outcome Study in the Elderly (POSE),“ *Eur J Anaesthesiol*, Mar 2022.

- [63] V. Athanassoglou, C. Cozowicz, H. Zhong, A. Illescas, J. Poeran, J. Liu, L. Poultides und S. Memtsoudis, „Association of perioperative midazolam use and complications: a population-based analysis,“ *Reg Anesth Pain Med.* , Apr 2022.
- [64] G. Heine, J. Weindler, H. Gabriel, W. Kindermann und K. Ruprecht, „Oral premedication with low dose midazolam modifies the immunological stress reaction after the setting of retrobulbar anaesthesia,“ *Oral premedication with low dose midazolam modifies the immunological stress reaction after the setting of retrobulbar anaesthesia*, Aug 2003.
- [65] K. Bauer, P. Dom, A. Ramirez und J. O'Flaherty, „Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis,“ *J Clin Anesth.*, May 2004.
- [66] T. Hüppe und W. Wilhelm, „Medikamentöse Prämedikation,“ in *Die Anästhesiologie*, Berlin, Springer Verlag GmbH, 2019.
- [67] H. Böhner, T. Hummel, W. Sandmann und F. Schneider, „Aktuelle Diagnostik und Therapie postoperativer Delirien,“ *DMW, Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2001.
- [68] H. E. Blum und D. Müller-Wieland, *Klinische Patophysiologie*, Stuttgart, New-York: Georg Thieme Verlag, 2020.
- [69] R. M. Schäfer und M. Kosch, „Störungen des Säure-Basen-Haushalts: Rationale Diagnostik und ökonomische Therapie,“ *Deutsches Ärzteblatt*, 2005.
- [70] A. Schnyder, C. Hüsler und I. Binet, „Hyperkalemia - what the general practitioner must know,“ *Praxis*, Bern, 1994.
- [71] T. Lee, J. Kim, Y. Uh, Y. Park, G. Yoo und K. Yoon, „Correction Equation for Estimation of Actual Potassium Concentration in Hemolyzed Specimen,“ *Clin Lab*, Feb 2017.
- [72] F. Vogel, H. Mutlak und E. Kilger, „Häufige perioperative kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen,“ *Die Anästhesiologie*, Mai 2017.
- [73] P. Friedmann, C. Scott, K. Bailey, N. Baumann, D. Albert, Z. Attia, D. Ladewig, O. Yasin, J. Dillon und B. Singh, „Errors of classification with potassium blood testing,“ *Mayo Clin Proc*, 2018.

Danksagung

Für meine Kinder, Lilia und Mia, ich liebe Euch unendlich!

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Kienbaum, möchte ich danken für sein Vertrauen in mich, eine Doktorarbeit als Teil seines Forschungsteams verfassen zu dürfen. Für sein immer offenes Ohr und stetige Unterstützung bei allen Herausforderungen der Klinik. Unsere Gespräche werden mir stets als erhellende Momente während des Studiums in Erinnerung bleiben.

Ich danke meinem Betreuer, Dr. Max Schäfer, für seine Zeit, die er sich immer genommen hat, um mir das wissenschaftliche Arbeiten näher zu bringen, und seine endlose Geduld bei den Durchsichten und Korrigieren meiner Schriften.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Jonas Hinterberg bedanken, der immer und jederzeit als Ansprechpartner für mich da war. Seine Hilfe und Unterstützung haben die Arbeit in diesem großartigen Team erst abgerundet, so dass ich mich stets gut betreut und unterstützt gefühlt habe.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem lieben Mann, mit dessen Ermutigung und Unterstützung ich das Studium und diese Arbeit überhaupt erst bewältigen konnte.

Und meine lieben Schwestern, danke, dass es euch gibt!

So-Youl und Bas, dankiiii!

