

Der Einfluß von Flumazenil auf die endokrine Streßreaktion nach modifizierten Neuroleptanästhesien

Von H. A. Adams¹⁾, R. Schöfer²⁾, B. Bachmann-M.³⁾, G. Hempelmann²⁾

The Influence of Flumazenil on Endocrine Stress Response after Modified Neuroleptanaesthesia

Summary

This study was undertaken to investigate in a prospective randomized way the influence of the benzodiazepine antagonist flumazenil on endocrine stress response and haemodynamic parameters after modified neuroleptanaesthesia. A total of 24 patients (ASA scores I or II) aged between 18 and 60 who were scheduled for major gynaecological surgery, were investigated. For modified neuroleptanaesthesia, midazolam, fentanyl and vecuronium were administered in standardized doses. After extubation, patients of the flumazenil group received initial injections of 0,2 mg flumazenil to antagonize the residual effect of midazolam and additional doses of 0,1 mg per minute until the desired level of vigilance was reached (awareness of person, time and place). In the control group no flumazenil was used. Endocrine stress parameters and haemodynamic parameters were measured at 7 different times, from before induction of anaesthesia up to 60 minutes after the operation. In both groups, a marked increase in endocrine stress response was observed. Adrenaline, noradrenaline, antidiuretic hormone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, glucose and lactate, however, were not additionally influenced by the antagonism. No influence of flumazenil on mean arterial pressure, heart rate and arterial oxygen saturation was observed. After modified neuroleptanaesthesia, a careful antagonism of midazolam with small doses of flumazenil is not disadvantageous with respect of endocrine stress response and haemodynamic reactions.

Einleitung

Die modifizierte Neuroleptanästhesie (mod. NLA) kann eine überschießende endokrine Streßreaktion auch bei schwerwiegendsten Eingriffen verhindern und den Organismus suffizient gegenüber stärksten chirurgischen Stressoren, etwa einer Sternotomie, abschirmen (2). Postoperativ wird der Patient durch den anhaltenden Einfluß der verwendeten Anästhetika noch merklich vor den Stressoren des Aufwachvorgangs geschützt. Trotzdem ist auch nach mod. NLA bereits unmittelbar postoperativ ein deutlicher Anstieg der endokrinen Streßparameter feststellbar (3).

Die an sich wünschenswerten Restwirkungen der verwendeten Opioide und Sedativa sind mit den typischen Risiken des "Überhangs" verbunden. Gefürchtet sind insbesondere eine mangelnde Vigilanz und die Atemdepression, die ungeachtet einer möglichen Potenzierung unabhängig voneinander zu sein scheinen (7, 17). In bestimmten Fällen kann es daher nützlich sein, die Effekte von Opioiden und Benzodiazepinen selektiv zu antagonisieren. Die Auswirkungen einer Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung auf die endokrine Streßantwort sind jedoch nur ansatzweise untersucht, die bisherigen Ergebnisse sind darüber hinaus widersprüchlich geblieben (4, 9, 10, 18). Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, den Einfluß des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil auf die endokrine Streßreaktion nach standardisierten mod. NLA an einem homogenen Patientengut im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zu untersuchen.

Patienten und Methodik

Allgemeines, Gruppenzuordnung

Die Studie umfaßte 24 Patientinnen der ASA-Risikogruppen I und II zwischen 18 und 60 Jahren, die sich einer Laparotomie für Eingriffe an Uterus oder Ovarien unterziehen mußten. Die Patientinnen wurden über das Ziel der Untersuchung und über Art und Umfang der dafür erforderlichen Blutentnahmen aufgeklärt und prospektiv-randomisiert der Flumazenil- oder der Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Prämedikation erfolgte einheitlich mit 0,01 mg/kg KG (bis 0,5 mg) Atropin und 0,075 mg/kg KG Midazolam i. m., die Einleitung mit 0,25 mg/kg KG Midazolam, 0,003 mg/kg KG Fentanyl und 0,1 mg/kg KG Vecuronium. Nach der Intubation wurden die Patientinnen mit Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 2:1 kontrolliert beatmet (PEEP+5 cm H₂O). Intraoperativ erhielten die Patientinnen alle 30 min Repetitionsdosen von 0,05 mg/kg KG Midazolam und 0,025 mg/kg KG Vecuronium; Fentanyl wurde nach klinischem Bedarf bis etwa 0,01 mg/kg KG appliziert. Perioperativ wurden keine glukosehaltigen Infusionslösungen verwendet. Die Extubation erfolgte bei einem Atemzugvolumen über 4 ml/kg KG und einer Atemfrequenz unter 30/min, danach wurden 3 l Sauerstoff über eine Nasensonde zugeführt.

Anschließend wurde, beginnend 5 min nach der Extubation, die Restwirkung von Midazolam in der Flumazenil-Gruppe (n=12) mit initial 0,2 mg Flumazenil intravenös sowie bei Bedarf mit fraktionierten Nachinjektionen von 0,1 mg in Abständen von

1 min antagonisiert, bis das gewünschte Vigilanzniveau mit vollständiger Orientierung zu Person, Ort und Zeit erreicht war. In der Kontrollgruppe (n = 12) erfolgte keine Antagonisierung, hier hielten die Patientinnen eine Ruhephase ein. Bis zum Ende der Untersuchungsperiode wurden keine zusätzlichen Analgetika oder Sedativa verabreicht.

Parameter und Meßzeitpunkte (MZP)

Es wurden folgende Parameter bestimmt:

- Adrenalin und Noradrenalin im Plasma,
- Antidiuretisches Hormon (ADH),
- Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und Kortisol,
- Glukose und Laktat ("Streß-Metabolite"),
- arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz,
- arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO₂),
- Vigilanzniveau und Angstäußerung.

Die Messungen erfolgten vor der Einleitung (MZP 1), 5 min nach der Extubation (MZP 2) sowie 5, 10, 15, 30 und 60 min nach Beginn der Antagonisierung bzw. Ruhephase in der Kontrollgruppe (MZP 3-7). Vigilanzniveau und Angstäußerung wurden nur postoperativ erfaßt. Die Herzfrequenz wurde durch kontinuierliche EKG-Ableitung bestimmt, die S_aO₂-Messung erfolgte mit einem Pulsoxymeter.

Labormethodik

Adrenalin und Noradrenalin im Plasma wurden aus zentralvenös entnommenem EDTA-Blut mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (High Pressure Liquid Chromatography, HPLC) und elektrochemischer Detektion (ECD) bestimmt. Die Wiederfindungsrate betrug 65 bis 75 % bei einer unteren Nachweisgrenze von 3 bis 4 pg/ml. Präzisionsmessungen in der Serie ergaben bei Verwendung von wässrigem Standard Variationskoeffizienten von 3,0 bzw. 3,5 % für Noradrenalin und Adrenalin, bei Bestimmungen aus gepooltem Plasma betragen die Variationskoeffizienten 5,0 bzw. 7,2 %. Als Normalbereiche wacher, unprämedizierter Patienten galten für Noradrenalin 185 bis 275 pg/ml und für Adrenalin 30 bis 85 pg/ml. ADH, ACTH und Kortisol wurden aus zentralvenös entnommenem Heparinblut bestimmt. Als Normalbereich für ADH (Kit der Firma Laboserv, Gießen) galten Werte bis 8 pg/ml. Für ACTH reichte der Normalbereich bis 90 pg/ml, für Kortisol betrug er 20 bis 150 ng/ml (Kits der Firma Byk-Sangtec, Dietzenbach). Glukose (Normalbereich 76 bis 110 mg/dl) und Laktat (Normalbereich 1,0 bis 1,8 mmol/l) wurden enzymatisch-photometrisch bestimmt.

Statistische Auswertung

Von allen Parametern wurden die Gruppenmittelwerte (GMW) und die Medianwerte, die Standardabweichungen, die Minimum- und Maximumangaben sowie die Toleranzintervalle zur

Tab. 1: Biometrische Daten, arithmetische Mittelwerte und Streubreiten

	Flumazenil-Gruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahre)	35 (21-52)	33 (18-56)
Größe (cm)	163 (150-172)	166 (157-175)
Gewicht (kg)	71 (57-85)	59 (47-75)
ASA-Risiko	1,42	1,42

Tab. 2: Endokrine Parameter, geometrische Mittelwerte und Streubreiten (MZP = Meßzeitpunkt; Flu. = Flumazenil-Gruppe; Kon. = Kontrollgruppe)

MZP	Adrenalin (pg/ml)	Noradrenalin (pg/ml)	ADH (pg/ml)	ACTH (pg/ml)	Kortisol (ng/ml)
1 Flu.	34	215	5,4	10	207
Kon.	9-80	87-571	1,9-14,0	5-21	90-440
2 Flu.	29	191	4,5	10	145
Kon.	11-86	88-419	1,7-14,0	5-19	50-480
3 Flu.	223	323	33,0	19	351
Kon.	56-493	130-802	8,7-86,1	10-82	130-610
4 Flu.	272	342	34,5	23	282
Kon.	137-2388	101-1721	7,9-90,4	6-47	150-540
5 Flu.	323	392	46,6	24	343
Kon.	84-659	124-1033	10,3-110,2	9-165	140-650
6 Flu.	399	446	48,9	25	276
Kon.	110-2332	141-1562	11,5-103,4	9-81	110-530
7 Flu.	338	430	50,6	25	404
Kon.	89-557	209-905	18,6-97,3	10-95	200-660
8 Flu.	462	479	47,8	28	279
Kon.	114-2556	148-1535	9,8-100,1	10-74	110-620
9 Flu.	327	434	52,1	28	343
Kon.	81-658	220-1029	16,4-93,5	12-69	160-680
10 Flu.	458	451	47,8	28	288
Kon.	150-2200	164-1405	13,9-108,3	9-111	130-580
11 Flu.	304	478	46,2	29	369
Kon.	91-568	234-938	14,3-89,4	9-78	180-730
12 Flu.	338	443	50,5	31	324
Kon.	23-1319	87-1247	14,6-101,7	11-129	140-690
13 Flu.	234	390	46,1	21	360
Kon.	76-424	167-797	22,7-79,8	7-50	140-570
14 Flu.	251	329	43,4	25	328
Kon.	24-1053	86-786	10,4-94,5	8-79	190-750

Schätzung der Einzelwerte der Stichprobe bestimmt. Die linksgipflig verteilten endokrinen Parameter wurden logarithmiert; zur beschreibenden Auswertung dienten die rückgerechneten geometrischen Mittelwerte. Bei den übrigen Parametern wurden die Verläufe durch die arithmetischen Mittelwerte dargestellt. Die Auswertung der einmalig bestimmten Faktoren erfolgte durch einfache Varianzanalyse (t-Test für unabhängige Stichproben). Die übrigen Parameter wurden mittels zweifacher Varianzanalyse mit Meßwiederholung auf den Faktor Zeit ausgewertet, jeweils bezogen auf Unterschiede zwischen den Gruppen im Gruppenniveau (Vergleich der Mittelwerte der Meßreihen über alle Zeitpunkte), auf Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen über die Zeit und auf Interaktionen zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf (5). Als Signifikanzniveau galt $p \leq 0,05$.

Ergebnisse

Biometrische Daten (Tab. 1), Allgemeines

Die Kollektive waren im Hinblick auf Alter, Körpergröße und ASA-Risikoeinstufung statistisch miteinander vergleichbar. Das mittlere Körpergewicht lag in der Flumazenil-Gruppe mit 71 kg signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 59 kg ($p \leq 0,004$). Zur Antagonisierung wurden bei elf Patientinnen jeweils 0,2 mg Flumazenil und bei einer Patientin insgesamt 0,3 mg Flumazenil appliziert. Das Vigilanzniveau war in der Flumazenil-Gruppe nach der Antagonisierung signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,04$). Während in der Flumazenil-Gruppe alle Patientinnen bereits zum MZP 3 vollständig zu Person, Ort

und Zeit orientiert waren, war dies in der Kontrollgruppe erst zum MZP 7 der Fall. Spontane Angstäußerungen wurden in der Flumazenil-Gruppe nicht beobachtet.

Endokrine Parameter (Tab. 2) und "Stress-Metabolite"

Die AdrenalinKonzentrationen im Plasma (Abb. 1) waren im Gruppenniveau und im zeitlichen Verlauf vergleichbar. Die Gruppenmittelwerte (GMW) lagen mit 212 pg/ml in der Flumazenil- und 247 pg/ml in der Kontrollgruppe deutlich oberhalb des Normalbereichs. In beiden Kollektiven kam es initial zu einem steilen Anstieg der Plasmaspiegel mit einer allmählichen Reduzierung im weiteren Verlauf, ohne daß das Ausgangsniveau wieder erreicht wurde ($p < 0,0001$).

Die NoradrenalinKonzentrationen (Abb. 1) zeigten einen vergleichbaren Verlauf mit einem initialen steilen Anstieg und nur allmählichem Rückgang ($p < 0,0001$). Die GMW waren mit 370 pg/ml in der Flumazenil- und 368 pg/ml in der Kontrollgruppe vergleichbar und lagen ebenfalls deutlich oberhalb des Normalbereichs. Interaktionen zwischen den Gruppen im zeitlichen Verlauf wurden nicht beobachtet. Die individuellen Maximalkonzentrationen beider Katecholamine traten in der Kontrollgruppe auf (Tab. 2).

Die ADH-Konzentrationen (Abb. 2) waren mit GMW von 33 pg/ml in der Flumazenil- und 32 pg/ml in der Kontrollgruppe

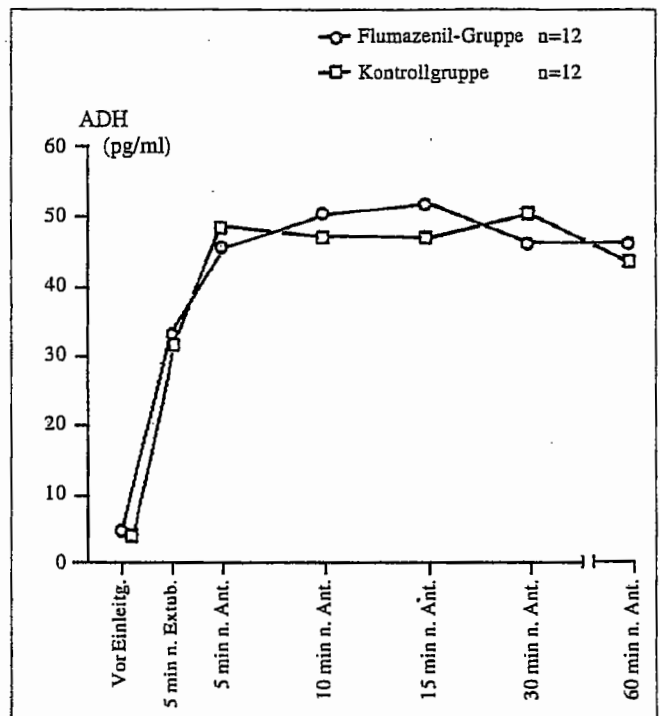


Abb. 2: Verlaufskurven für Antidiuretisches Hormon (ADH) im Plasma, geometrische Mittelwerte.

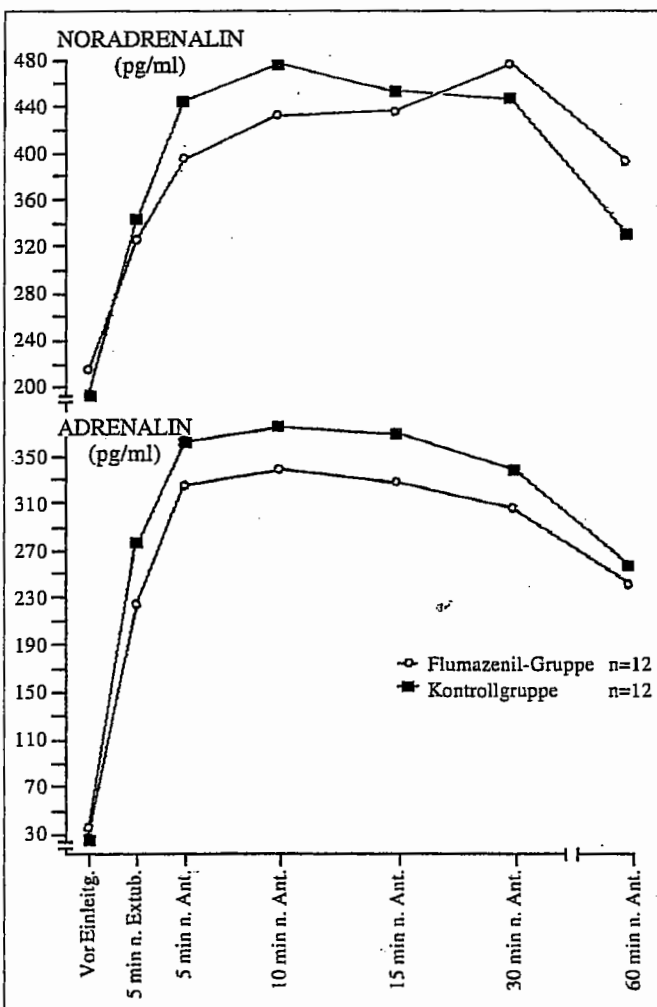


Abb. 1: Verlaufskurven für Adrenalin und Noradrenalin im Plasma, geometrische Mittelwerte.

in beiden Kollektiven vergleichbar und lagen deutlich oberhalb des Normalbereichs. In beiden Gruppen kam es, wie bei den Katecholaminen, zu einem vergleichbaren starken Anstieg im Untersuchungszeitraum ($p < 0,0001$).

Auch für ACTH und Kortisol (Abb. 3) bestanden weder Gruppen- noch Verlaufsunterschiede. Die GMW für ACTH betragen in der Flumazenil-Gruppe 21 pg/ml, in der Kontrollgruppe 23 pg/ml; sie blieben damit innerhalb des Normalbereichs. Der ACTH-Anstieg über die Zeit war mit $p < 0,0001$ in beiden Kollektiven

Tab. 3: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure, MAP), Herzfrequenz (heart rate, HR) und arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO₂), arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen (MZP = Meßzeitpunkt; Flu. = Flumazenil-Gruppe; Kon. = Kontrollgruppe)

MZP	MAP (mmHg)	HR (1/min)	SaO ₂ (%)
1 Flu.	98 ± 17	76 ± 13	98,8 ± 0,4
Kon.	92 ± 11	75 ± 10	98,8 ± 0,4
2 Flu.	102 ± 17	100 ± 18	98,3 ± 0,6
Kon.	102 ± 15	99 ± 12	98,2 ± 0,9
3 Flu.	95 ± 10	94 ± 15	98,5 ± 0,7
Kon.	95 ± 12	96 ± 15	98,5 ± 0,9
4 Flu.	97 ± 11	90 ± 16	98,6 ± 0,5
Kon.	90 ± 20	96 ± 14	98,6 ± 0,8
5 Flu.	93 ± 11	93 ± 16	98,7 ± 0,5
Kon.	93 ± 13	98 ± 14	98,6 ± 0,7
6 Flu.	94 ± 11	91 ± 17	98,8 ± 0,4
Kon.	93 ± 12	89 ± 15	98,8 ± 0,4
7 Flu.	95 ± 11	87 ± 13	99,0 ± 0,0
Kon.	89 ± 8	86 ± 13	99,0 ± 0,0

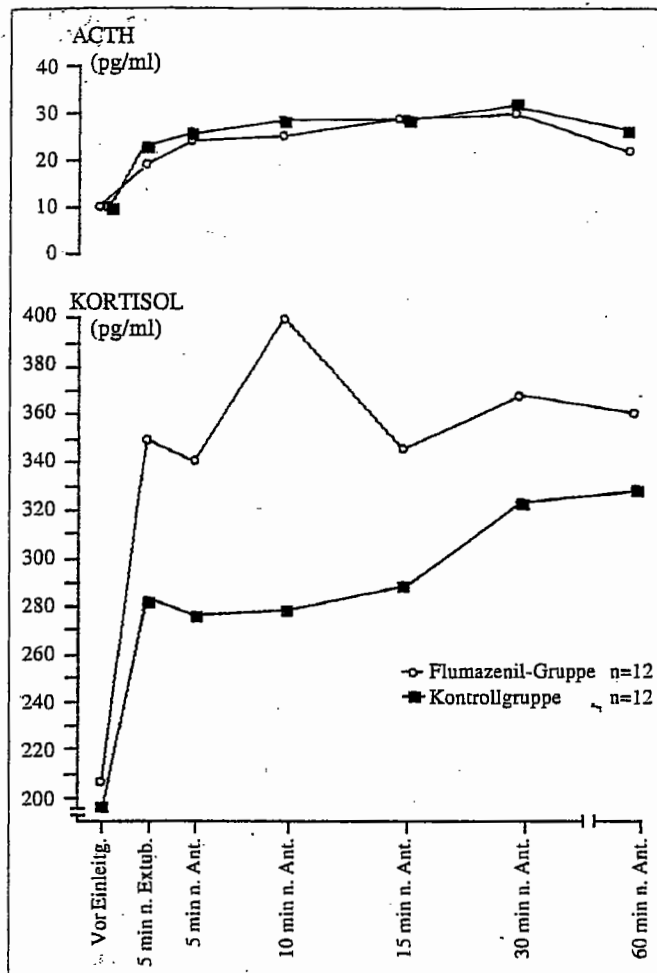


Abb. 3: Verlaufskurven für Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und Kortisol im Plasma, geometrische Mittelwerte.

signifikant. Die GMW für Kortisol betragen in der Flumazenil-Gruppe 333 pg/ml und in der Kontrollgruppe 267 ng/ml, damit wurde der Normalbereich deutlich überschritten. Der Anstieg im zeitlichen Verlauf war in beiden Kollektiven wiederum signifikant ($p < 0,0001$). Auch die "Stress-Metaboliten" zeigten keine Gruppen- oder Verlaufsunterschiede. Die Glukosekonzentrationen waren mit GMW von 210 mg/dl in der Flumazenil- und 223 mg/dl in der Kontrollgruppe erhöht, im zeitlichen Verlauf nahmen die Konzentrationen signifikant zu ($p < 0,0001$). Für Laktat betragen die GMW in der Flumazenil-Gruppe 1,38 mmol/l und in der Kontrollgruppe 1,22 mmol/l. Auch hier war der Anstieg über die Zeit mit $p < 0,0001$ deutlich.

Kreislaufparameter (Tab. 3)

Der arterielle Mitteldruck (Abb. 4) war mit GMW von 96 mmHg in der Flumazenil- und 94 mmHg in der Kontrollgruppe vergleichbar, die Veränderungen im zeitlichen Verlauf waren signifikant ($p = 0,01$) und in beiden Kollektiven vergleichbar. Die GMW der Herzfrequenz waren mit 90/min in der Flumazenil- und 91/min in der Kontrollgruppe nahezu identisch, die Veränderungen über die Zeit waren in beiden Kollektiven mit $p < 0,0001$ signifikant und vergleichbar. Die arterielle Sauerstoffsättigung blieb mit einem GMW von jeweils 99 % sowohl im Gruppenniveau als auch im zeitlichen Verlauf vergleichbar.

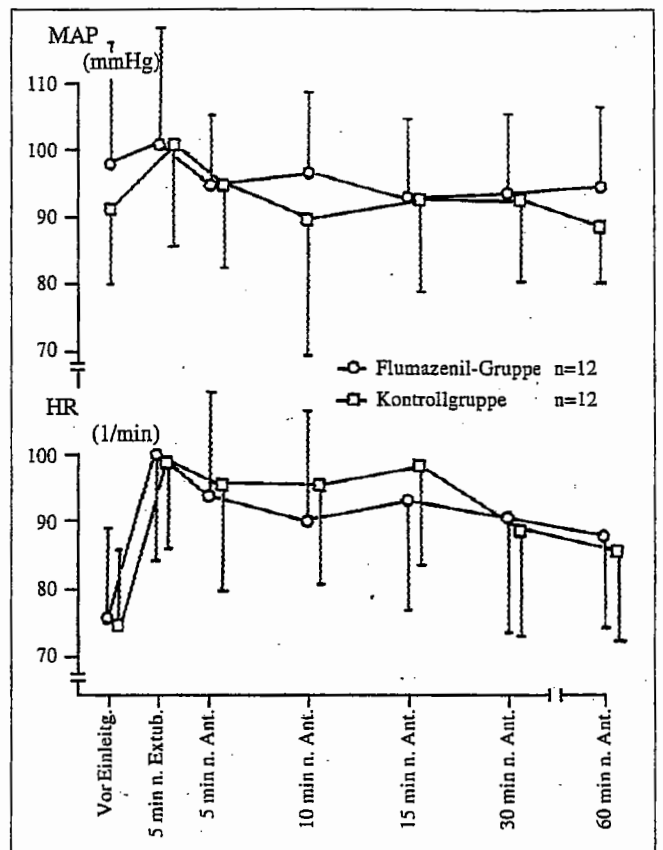


Abb. 4: Verlaufskurven für arteriellen Mitteldruck (mean arterial pressure, MAP) und Herzfrequenz (heart rate, HR), arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen.

Diskussion

Die zentrale Wirkung der Benzodiazepine wird durch Bindung an Rezeptoren vermittelt, die Bestandteil der GABA-ergen Synapse sind (15). Mit Flumazenil steht ein fast reiner Antagonist für diese Rezeptoren zur Verfügung, der sich schnell im klinischen Einsatz etablieren konnte (12). In ersten Studien wurde über einen relativ großen Anteil von Patienten oder Probanden berichtet, die nach Antagonisierung mit teilweise sehr hohen Flumazenilkonzentrationen über Angst klagten oder Anzeichen von Gereiztheit oder Unruhe zeigten (11, 14, 16). Diese psychischen Reaktionen machten einen stressinduzierenden Einfluss von Flumazenil zumindest wahrscheinlich.

Die endokrine Stressreaktion ist grundsätzlich geeignet, auch geringfügige Eingriffe in die Integrität des Organismus zu erfassen; dazu ist in der Regel die simultane Bestimmung der relevanten endokrinen Größen im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv erforderlich (1). Nur so kann die allgemeine Stresssituation im Beobachtungszeitraum richtig eingeschätzt werden, auf die sich der Untersuchungsansatz gewissermaßen aufpropft. Zur Frage der endokrinen Stressreaktion nach Antagonisierung mit Flumazenil lagen bisher einige Studien vor, die meist jedoch zur Teilaspekte berücksichtigt haben und in ihren Ergebnissen nicht eindeutig waren. White und Mitarbeiter (18) fanden bei Patienten, die zusätzlich zu einer Lokalanästhesie mit Midazolam sediert wurden, keine Unterschiede für Adrenalin, Noradrenalin und ADH bei antagonisierten Patienten und im Kontrollkollektiv. Auch Anger und Mitarbeiter (4) konnten bei HNO-Patienten nach Einsatz von Flumazenil im Vergleich mit einer

Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bei den Plasmakatecholaminen feststellen. Kretz und Mitarbeiter (9) untersuchten Probanden, die nach Sedierung durch Midazolam mit Flumazenil antagonisiert wurden. Nach der Antagonisierung stiegen die Katecholaminspiegel wieder in den Bereich der Ausgangswerte an, ein Kortisolanstieg blieb dagegen aus. Kulka und Mitarbeiter (10) beobachteten nach Einsatz von Flumazenil bei einigen Patienten eine deutliche sympathoadrenerge Reaktion; eine Kontrollgruppe zur Differenzierung der Flumazenilwirkung fehlte jedoch.

In der vorliegenden Studie wurden alle heute bekannten validen endokrinen Streßparameter an einem homogenen Patientengut im Vergleich mit einer Kontrollgruppe simultan untersucht. Die Anästhetika wurden gewichtsbezogen dosiert, um den Einfluß des Körpergewichts auszugleichen. Sowohl im Behandlungs- als auch im Kontrollkollektiv war die Narkoseführung bis zum Beginn der Antagonisierung standardisiert. Auch die Extubationsbereitschaft war bewußt einheitlich definiert, da eine zu frühe Antagonisierung auch klinisch vermieden werden muß und mit zusätzlichen Risiken belastet ist. Als Zielgröße für den Effekt der Antagonisierung wurde die Vigilanz mit vollständiger Orientierung zu Person, Ort und Zeit gewählt.

Durch die festgestellten Unterschiede im Vigilanzniveau zwischen der Flumazenil- und der Kontrollgruppe konnte die Effektivität der Antagonisierung hinreichend belegt werden. In beiden Kollektiven stiegen die endokrinen Parameter ebenso wie die "Streßmetabolite" nach Beendigung des Eingriffs gleichsinnig und signifikant an. Bis auf ACTH lagen die Gruppenmittelwerte aller Hormone oberhalb des Normalbereichs, nach 60 min waren die höchsten Konzentrationen in der Regel überschritten. Das Verhalten der endokrinen Parameter belegt eindeutig den in der unmittelbaren postoperativen Phase bestehenden Streßzustand des Organismus. Die Antagonisierung der noch verbleibenden Midazolamwirkung mit kleinen Dosen von Flumazenil bis zum Erreichen einer Orientierung zu Person, Ort und Zeit hat diese schon bestehende, deutliche endokrine Streßantwort nicht zusätzlich verstärkt. Die Ergebnisse unterstützen bisherige Erkenntnisse, wonach grundsätzlich durch Titration der Flumazenilwirkung und damit in Abhängigkeit von der Anzahl der besetzten Rezeptoren eine Differenzierung zwischen Stadien von Tiefschlaf, Schlaf und Sedierung bzw. Anxiolyse erzielt werden kann (8). Auch die hämodynamischen Meßgrößen waren im Behandlungs- und im Kontrollkollektiv vergleichbar. Damit wurden die Ergebnisse anderer Autoren (6, 13) grundsätzlich bestätigt.

Eine vorsichtige Antagonisierung der nach mod. NLA verbleibenden Benzodiazepinwirkung mit fraktionierten Dosen von Flumazenil ist daher sowohl unter dem Gesichtspunkt der endokrinen Streßantwort als auch im Hinblick auf die begleitenden Kreislaufreaktionen als unbedenklich anzusehen. Die Ergebnisse können jedoch nicht ohne weiteres auf andere Situationen übertragen werden, etwa auf die Antagonisierung einer Sedierung ohne gleichzeitigen operativen Eingriff oder auf geriatrische Patienten mit präoperativ bestehenden Verwirrheitszuständen.

Zusammenfassung

Die Studie hatte zum Ziel, den Einfluß des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil auf die endokrine Streßreaktion und hämodynamische Parameter nach modifizierten Neuroleptanästhesien bei 24 Patientinnen der ASA-Risikogruppen I und II zwischen 18 und 60 Jahren, die sich einer Laparotomie für Eingriffe an Uterus oder Ovarien unterzogen, prospektiv-randomisiert zu untersuchen. Die Narkose erfolgte mit standardisierten Dosen von Midazolam, Fentanyl und Vecuronium. In der Flumazenil-Gruppe (n = 12) wurde nach der Extubation die

Restwirkung von Midazolam mit initial 0,2 mg Flumazenil i. v. antagonisiert, dann wurden in Abständen von 1 min 0,1 mg Flumazenil bis zum Erreichen des gewünschten Vigilanzniveaus (Orientierung zu Person, Ort und Zeit) appliziert. In der Kontrollgruppe unterblieb die Antagonisierung (Ruhephase). Die Messungen erfolgten an sieben Zeitpunkten von der Einleitung bis zu 60 min nach der Antagonisierung. Postoperativ wurde in beiden Kollektiven eine ausgeprägte endokrine Streßreaktion festgestellt. Adrenalin, Noradrenalin, ADH, ACTH und Kortisol sowie Glukose und Laktat wurden jedoch durch die Antagonisierung nicht zusätzlich beeinflußt, ebensowenig konnte ein Einfluß auf den arteriellen Mitteldruck, die Herzfrequenz und die arterielle Sauerstoffsättigung festgestellt werden. Die vorsichtige Antagonisierung einer Midazolam-Restwirkung nach Beendigung einer modifizierten Neuroleptanästhesie ist hinsichtlich der endokrinen Streßantwort und der Kreislaufreaktionen unbedenklich.

Key words:

Streß – Midazolam – Flumazenil – Adrenalin – Noradrenalin – ADH – ACTH – Kortisol – Neuroleptanästhesie

Literatur:

- Adams, H. A., und G. Hempelmann: Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 26, 294-305 (1991)
- Adams, H. A., D. Kling, J. Boldt, F. Dapper und G. Hempelmann: Effects of Nitrous Oxide on Endocrine Stress Response and Haemodynamic Parameters During Coronary Artery Surgery. *Thorax Cardiovasc Surg* 38, 73-78 (1990)
- Adams, H. A., H. Müller, U. Börner, und G. Hempelmann: Der Einfluß von Acebutolol auf Plasma-Katecholamine und perioperative endokrine Streß-Parameter. *Anaesthesist* 37, 77-83 (1988)
- Anger, Chr., A. Reich, P. Jamaer, J. Büter, H.-J. Bauch und P. Lawin: Der Einfluß von Flumazenil auf die Plasmakatecholaminkonzentration und die Vigilanz nach kontinuierlicher intravenöser Anästhesie mit Alfentanil/Midazolam. *Anaesthesist* 38 Suppl. 1 (ZAK), 498 (1989)
- Bortz, J.: *Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler*. Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York (1977)
- Croizier, Th. A., M. Sydow, J. Müller, M. Langenbeck, J. Radke und D. Kettler: Hämodynamische Effekte des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil nach Laparotomien unter einer totalen intravenösen Anästhesie mit Midazolam. *Anaesthesist* 38, 193-199 (1989)
- Gross, J. B., R. S. Weller und P. Conard: Flumazenil Antagonism of Midazolam-induced Ventilatory Depression. *Anesthesiology* 75, 179-185 (1991)
- Kapp, W.: Einer für alle, alle für einen? – Komplexe Probleme mit der Austauschbarkeit therapeutischer Substanzen. *Forschung und Praxis* 9 (Nr. 104), 7-16 (April 1990)
- Kretz, F. J., B. Peidersky, T. Abu Dorrah und J. Zimmermann: Vigilanz, Amnesie, Konzentrationsfähigkeit sowie respiratorische, kardiovaskuläre und endokrine Parameter nach kontinuierlicher Midazolam-Applikation und Antagonisierung mit Flumazenil. In: *Anexate (Flumazenil), der erste spezifische Benzodiazepin-Antagonist*. Hrsg. v. W. Tolksdorf et al., Editiones (Roche), Basel, 243-254 (1989)
- Kulka, P. J., J. Schüttler und P. M. Lauen: Midazolam/Flumazenil vs. Methohexital zur intravenösen Kurzarkose: adrenerge und hämodynamische Reaktionen. *Anaesthesist* 38 Suppl. 1 (ZAK), 650 (1989)
- Lauen, P. M., B. J. Ebeling, H. Stoeckel und Ch. Dierke-Dzierzon: Wirksamkeit des Benzodiazepin-Antagonisten Ro 15-1788 nach einer Anästhesie mit Flunitrazepam-Einleitung. *Anästhesiol Intensivther Notfallmed* 21, 311-314 (1986)
- Lauen, P. M., und P. Kulka: Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung mit Flumazenil (Ro 15-1788). *Anästhesiol Intensivther Notfallmed* 23, 153-158 (1988)
- Marty, J., A. Nitenberg, I. Philip, J.-M. Foul, D. Joyon und J.-M. Desmonts: Coronary and Left Ventricular Hemodynamic Responses Following Reversal of Flunitrazepam-induced Sedation with Flumazenil in Patients with Coronary Artery Disease. *Anesthesiology* 74, 71-76 (1991)
- Ricou, B., A. Forster, A. Brückner, P. Chastonay und M. Gemperle: Clinical Evaluation of a Specific Benzodiazepine Antagonist (Ro 15-1788). *Br J Anaesth* 58, 1005-1011 (1986)
- Schoch, P., J. G. Richards und H. Möhler: GABA-Rezeptoren und Benzodiazepinwirkung. In: *Benzodiazepine in Anästhesie und Intensivmedizin*. Hrsg. v. J. Schulte am Esch. Editiones (Roche), Basel, 9-24 (1986)
- Suttman, H., und A. Doenicke: Antagonisieren von Benzodiazepinen. In: *Benzodiazepine in Anästhesie und Intensivmedizin*. Hrsg. v. J. Schulte am Esch. Editiones (Roche), Basel, 283-303 (1986)
- Tolksdorf, W., H. Bremer und B. Tokic: Die postoperative, opiatbedingte Atemdepression ist nicht abhängig von der Vigilanz. *Anästhesiol Intensivther Notfallmed* 24, 94-99 (1989)
- White, P. F., A. Shafer, W. A. Boyle III, V. A. Doze and S. Duncan: Benzodiazepine Antagonism Does Not Provoke a Stress Response. *Anesthesiology* 70, 636-639 (1989)

Manuskriptannahme: 21. August 92

Anschrift des Verfassers: PD Dr. Hans-Anton Adams, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Marienkrankenhaus, August-Antz-Str. 22, 54293 Trier