

Diplomarbeit

Dentale Sedierung - Midazolam vs Lachgas

eingereicht von

ULLI HILTZ

Geb.Dat.: 12.2.1981

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr. med.dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ao Univ. Prof. Dr. Josef Donnerer

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ich danke Ao Univ. Prof. Dr. Josef Donnerer, der mich beim verfassen dieser Arbeit unterstützte. Weiters danke ich der Zweitbetreuerin Univ.-Prof. Dr.phil. Rufina Schuligoj für ihr Engagement.

Vor allem möchte ich meiner Famielie danken, im speziellen meinen Eltern die mir diesen zweiten Bildungsweg ermöglichten.

Weiters bedanke ich mich bei meiner Studienkollegin Carmen, die mir während der letzten Jahre mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zusammenfassung

Entgegen dem Wunschdenken vieler Zahnärzte zeigt ein Großteil der Bevölkerung Angst gegenüber zahnärztlichen Behandlungen. Diese Angst kann so groß sein, dass der Besuch beim Zahnarzt von manchen Patienten komplett verweigert wird. Dieses Patientenkontingent findet man meist nur im zahnärztlichen Notdienst. Bei Patienten, die jedoch eine leichte bis moderate Angst gegenüber dem Zahnarzt empfinden, können eine Reihe von Pharmaka verwendet werden, die es dem Patienten ermöglichen, eine zahnärztliche Behandlung zu überstehen. Anhand einer Literaturrecherche wurde das bisher bekannte Wissen über Midazolam und Lachgas in der Zahnheilkunde gesammelt.

Man unterscheidet zwei wesentliche Methoden zur Sedierung in der Zahnheilkunde. Titrierbare Verfahren und nicht titrierbare Verfahren. Zu den titrierbaren Methoden zählt die Lachgassedierung und zu den nicht titrierbaren Verfahren die orale Gabe von Midazolam.

Lachgas ist eines der am häufigsten verwendeten und am wenigsten toxischen Anästhetika in der Zahnmedizin. Die Wirkung ist stark analgetisch, aber nur verhältnismäßig schwach narkotisch und nicht muskelrelaxierend. Weiters ruft Lachgas keine anterograde Amnesie hervor. Der große Vorteil in der Anwendung von Lachgas liegt in dessen Titrierbarkeit. Weiters ist das rasche An- und Abfluten ein Vorteil dieser Methode. Je nach Bedarf können dem Patienten Dosen von 30 - 70 Volumsprozent verabreicht werden.

Ein nicht titrierbares Verfahren bedeutet, dass eine einmal verabreichte Dosis nicht mehr beeinflussbar ist, und somit das Stadium der Sedierung nicht mehr verändert werden kann. Midazolam wirkt abhängig von der Dosis anxiolytisch, sedativ/hypnotisch, myotonolytisch, anterograd amnestisch und antikonvulsiv. Die Vorteile von Midazolam liegen vor allem in der Behandlung von Kindern, da das Pharmakon oral mit Sirup gemischt verabreicht wird, und keine Beatmungsmaske notwendig ist. In der Literatur werden Dosierungen von 0,5 mg/kg bis 1 mg/kg bei Kindern und bei Erwachsenen von 7,5 mg bis zu 15 mg Gesamtdosis beschrieben.

Es sollte im Rahmen der dentalen Sedierung immer an das Individuum gedacht werden. Die Methodenwahl und die Dosierungen sind daher abhängig vom Alter

des Patienten, von der Grunderkrankung, die der Patient möglicherweise hat und von der Kooperationsbereitschaft.

Abstract

Many patients are afraid of dentistry and dental care. Some of the patients are even not able to visit the dentist because of their dental phobia. Others have only little or moderate fear of dentistry. Within this group it is possible to use some anxiolytic or sedating pharmacological treatments which make it easier for the patients to manage and overcome dental care. Depending on the duration and the complexity of the dental treatment, the dentist can basically choose between two different pharmacological options: the inhalation of nitrous oxide or oral sedation with midazolam.

A literature search has been performed to find out the advantages and disadvantages of each one of these pharmacological methods.

The sedation with nitrous oxide is the most common in dentistry. It is a titratable method which means the dose can be easily adjusted to the requirement for sedation. Another advantage is the quick onset of action and the quick termination upon removal of the inhalation mask. The effects of nitrous oxide are analgetic, only weak narcotic and not muscle relaxing. There is also no amnestic effect. In the literature doses from 30% to 70% nitrous oxide are reported to be useful for dental sedation.

One of the non titratable methods for sedation is the oral intake of midazolam. The substance belongs to the group of benzodiazepines. The effects of midazolam depend on the used dosage: common effects are anxiolysis, sedation, amnesia and an anticonvulsive effect. The advantage is mainly in the treatment of fear of dentistry in children because no inhalation through a mask is necessary. In literature doses of 0.5 mg/kg to 1 mg/kg for children and 7,5 mg to 15 mg in the treatment of adult patients are reported.

But it is a condition sine qua non, that the methods and the doses should be individualized. Both are dependent on the age of the patient, preexistent diseases and cooperativity.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	ii
<i>Zusammenfassung</i>	iii
<i>Abstract</i>	v
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	viii
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	ix
<i>Tabellenverzeichnis</i>	x
1. Einleitung	1
1.1. Warum Sedierung in der Zahnmedizin?.....	1
1.2. Grundlagen der dentalen Sedierung.....	3
2. Methodik	6
3. Methoden der Sedierung	7
3.1. Intraoperative Patienten Überwachung.....	9
4. Lachgas	12
4.1. Historisches.....	12
4.2. Pharmakologie.....	13
5. Midazolam	23
5.1. Orale Sedierung.....	23
5.2. Chemische Eigenschaften von Benzodiazepinen und deren Wirkung am GABA _A -Rezeptor.....	24
5.3. Pharmakokinetik.....	26
5.4. Pharmakodynamik.....	27
5.5. Nebenwirkungen.....	30
5.6. Kontraindikationen.....	31
5.7. Wechselwirkungen.....	31
5.8. Dosierung von Midazolam.....	33
5.9. Überdosierung.....	38
6.	<i>Diskussion</i> 39
7. Literaturverzeichnis	42

Glossar und Abkürzungen

AAPD	American Academy of Pediatric Dentistry
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AUC	Area und the curve (gilt als Maß für die Arzneimittelmenge die im systemischen Kreislauf verfügbar ist)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DM	Diabetes mellitus
EEG	Elektroencephalogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
Hb	Hämoglobin
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
mmHg	Maßeinheit Millimeter Quecksilbersäule, für Blutdruckmessung
N ₂ O	Distickstoffmonoxid
OP	Operation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993866/figure/i0003-3006-54-3-118-f02/>

Abbildung 2: <http://eo.wikipedia.org/wiki/Dosiero:Lachgas.png>

Abbildung 3: Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. Anesth Prog. 2007 Spring;54(1):9-18. Review.

Abbildung 4: <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/deutsch-frank-2000-12-15/HTML/deutsch-ch5.html>

Abbildung 5:

http://www.google.at/imgres?q=GABAerge+Synapse+und+Benzodiazepine&um=1&hl=de&sa=N&rlz=1R2GGLL_de&biw=1152&bih=695&tbnid=uulEytnzxdHjAM:&imgrefurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2.htm&docid=UkWEvlqJjvgDiM&imgurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2_files/image004.jpg&w=386&h=493&ei=K6YEUL-VNtHDswaK1_20Bq&zoom=1&iact=hc&vpx=122&vpy=130&dur=6240&hovh=254&hovw=199&tx=104&ty=121&sig=111595353414493424280&page=1&tbnh=160&tbnw=125&start=0&ndsp=16&ved=1t:429,r:0,s:0,i:71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statista 2010,

<http://de.statista.com/statistik/daten/studie/5472/umfrage/zahnarzt---angst-vor-behandlung/>

Tabelle 2: American Society of Anaesthesiologists, Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia, October 1999

Tabelle 3: European Society of Hypertension, European Society of Cardiology guideline for the management of arterial hypertension. *Hypertens J.* 2003, 21, 1011 – 1053

Tabelle 4: ASA Physical Classification System;

http://my.clevelandclinic.org/services/anesthesia/hic_asa_physical_classification_system.aspx

Tabelle 5: Malamed SF. Sedation and safety: 36 years of perspective. *Alpha Omegan.* 2006;99(2):70-4.

Tabelle 6: Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, Magathan JG, Grad HA, Copp PE, Charendoff MD. A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog.* 1996 Winter;43(1):1-8.

1. Einleitung

1.1. Warum Sedierung in der Zahnmedizin?

„Zahnärzte als Verursacher von Leid, Schmerz und Angst – dieses Bild findet man nicht nur in Witzen, Filmen Gemälden und Cartoons, sondern leider auch in den Köpfen vieler Patienten. Entgegen dem Wunschdenken vieler Zahnärzte betrachtet ein Großteil der Bevölkerung die Zahnmedizin mit Skepsis und Misstrauen (1).“

Anscheinend ist die Einstellung der Patienten darauf zurückzuführen, dass vor Jahrzehnten Zahnextraktionen und weitere traumatische Behandlungen ohne lokale Anästhesie durchgeführt wurden. Seit Einführung der Lokalanästhesie können aber die Schmerzen während eines zahnärztlichen Eingriffs nahezu ausgeschaltet werden. Dennoch ist die Angst vorm Zahnarzt bei manchen Menschen so groß, dass sie nur bedingt behandelbar sind. Ein eher kleiner Teil der Bevölkerung verweigert sogar jegliche Behandlung (1).

In Deutschland wurde zum Thema Zahnarztangst 2010 von der Toluna Germany GmbH eine Statistik erstellt. 1003 Deutsche wurden zum Thema befragt. Es wurde in Bezug auf spezielle Behandlungen erhoben, wie hoch der Grad der Angst bei den Patienten ist (Sehr große Angst, Große Angst, Geringe Angst oder Keine Angst) .

Tabelle 1: „Wie stark fürchten sie sich vor den folgenden Zahnbehandlungen?“

	Wurzel- spitzen- resektion	Wurzel- behandlung	Zahn- ziehen	Bohren	Karies- und Parodontitis- behandlung	Spritzen Narkose
Sehr große Angst	36%	35%	30%	22%	13%	14%
Große Angst	31%	29%	29%	28%	20%	18%
Geringe Angst	19%	21%	24%	30%	34%	37%
Keine Angst	14%	15%	17%	20%	33%	32%

(Modifiziert nach Statista 2010,

<http://de.statista.com/statistik/daten/studie/5472/umfrage/zahnarzt---angst-vor-behandlung/>) (2)

Diese Umfrage macht deutlich, dass es in Zukunft für jeden Zahnarzt zum Alltag gehören wird, nicht nur zahnmedizinische Probleme, sondern auch die Ängste der Patienten zu behandeln(2).

„Grundsätzlich kommen für den Zahnarzt verschiedene Ansätze zu Bewältigung der Zahnbehandlungsangst infrage. Neben den sogenannten alternativen Verfahren zur Angst- und Schmerzreduzierung (z.B. Hypnose) wird eine Reihe von Pharmaka zur Sedierung angewendet. Ein abgestuftes Vorgehen ist sinnvoll, d.h. angefangen bei Verhaltensmodifikation und Patienteninformation auf der untersten Ebene über verschieden Sedierungstechniken im Mittelfeld bis hin zur Ausschaltung des Bewusstseins durch Allgemeinnarkose auf der obersten Ebene (1).“

„Den langfristigen Erfolg haben die nichtmedikamentösen Therapienansätze, wie Verhaltens- und Entspannungstechniken (Progressive Muskelentspannung, autogenes Training), Hypnose und im Besonderen die Patientenführung. Letztere ist ausgesprochen zielführend und auch bei der dentalen Sedierung eine *Conditio sine qua non* (3).“

Bei Patienten die nur leichte Angst zeigen, reicht oft ein informatives Gespräch, das vor der Behandlung durchgeführt wird, oder „das ständige sprechen“ mit dem Patienten während der Behandlung, um diese so angenehm wie möglich für den Patienten zu gestalten (1).

In meiner Arbeit werde ich speziell auf die pharmakologischen Aspekte der dentalen Sedierung eingehen, die bei Patienten mit moderater Angst vor dem Zahnarzt zur Anwendung kommt.

Bei Patienten die an einer diagnostizierten Zahnarztphobie leiden, wird gutes Zureden nicht mehr reichen. „Diese Patienten wird man in der Regel nur im Notdienst antreffen, da sie sich aufgrund ihrer psychiatrischen Erkrankung nicht regelmäßig behandeln lassen. Sie ertragen einen hohen Schmerzpegel und sind als Phobiker definitionsgemäß nicht in der Lage, Dinge des täglichen Lebens zu regeln. Sie nehmen unkontrolliert Schmerzmittel ein oder versuchen, sich mit Alkohol und/oder Drogen selbst zu behandeln (1).“ Bei diesem Patientenklientel sind die Sedierungsverfahren, die ich in meiner Arbeit vorstellen werde,

ungeeignet, da die Verhaltensreaktionen unter Einfluss von Sedativa bei diesem Patientenkollektiv nicht gut einschätzbar sind, und paradoxe Reaktionen häufig auftreten. Bei einer diagnostizierten Phobie sollte eher der Weg der Psychotherapie eingeschlagen werden. Ebenfalls kann es notwendig sein, diese Patienten unter Allgemeinnarkose zu behandeln(1).

1.2. Grundlagen der dentalen Sedierung

Vor über 150 Jahren hat die Sedierung im Rahmen der Zahnmedizin ihre Anfänge genommen. Lachgas wurde schon damals als Sedativum eingesetzt und hat bis heute seinen Stellenwert in der Praxis nicht verloren – im Gegenteil. In manchen Ländern, vor allem im Bereich der Kinderzahnheilkunde, wird in über 90% der Praxen Lachgas eingesetzt (1).

Weiters war die Synthese der Benzodiazepine ein Meilenstein zur Anxiolyse. Vorher wurden bereits Barbiturate in der Zahnmedizin als Standard verwendet. Barbiturate besitzen aber eine geringere therapeutische Breite als die Benzodiazepine und werden heute in der Praxis eher selten verwendet (1).

„Traditionell wurden größere schmerzhaftere Eingriffe bislang unter dem wachsamen Auge des Anästhesisten im OP-Saal und unter Sedierung oder Vollnarkose vorgenommen. Bei Angstpatienten und ausgedehnten zahnärztlichen Behandlungen wurde ebenfalls in gleicher Vorgehensweise verfahren (1).“

Im Rahmen der Allgemeinanästhesie ist es das Ziel, eine Schmerzkontrolle unter Ausschaltung des Bewusstseins zu gewährleisten. Im Gegensatz zu einer Sedierung ist der Patient nicht ansprechbar und ebenfalls nicht erweckbar. Es ist obligat ein kontinuierliches Monitoring durchzuführen, da zusätzlich alle Schutzreflexe des Patienten ausgeschaltet sind.

Betrachtet man nun den sedierten Patienten, ist dieser meist ansprechbar, bei Bewusstsein, hat stabile Vitalparameter und normale Schutzreflexe.

Um die Sedierungsstadien international zu klassifizieren, wurde von der American Society of Anaesthesiologists (ASA) eine Richtlinie herausgegeben, in der man folgende Sedierungsstadien unterscheidet (4):

- Minimale Sedierung
- Moderate Sedierung
- Tiefe Sedierung
- Allgemeinanästhesie (4).

Tabelle 2: Sedierungsstadien für Erwachsene und Kinder

(In Anlehnung an die Definition des ASA House of Delegates vom 13. Oktober 1999 und der Neufassung vom 21. Oktober 2009)“ (4)

	Minimale Sedierung	Moderate Sedierung	Tiefe Sedierung	Allgemein – Anästhesie
Vigilanz	Wach, entspannt	Schläfrig, somnolent	Tief schlafend, soporös	bewusstlos
Reaktion auf Stimulation	Normale Reaktion auf Ansprache	Erweckbar, mindestens 10 - sekündige Wachphasen mit normaler Reaktion auf Ansprache bzw. nicht schmerzhaft taktile Reize	Kontaktverlust, gezielte Abwehrbewegungen nur bei schmerzhaften Reizen	Keine, allenfalls ungezielte Bewegungen oder spinale Reflexe bei schmerzhaften Reizen
Spontanatmung	Normal	Normal	Intervention kann erforderlich sein	Intervention regelhaft erforderlich
Kreislauf-funktion	Normal	Üblicherweise ausreichend	Üblicherweise ausreichend	Kann beeinträchtigt sein
Schutz-reflexe	Normal	Erhalten	Protektive Luftreflexe können beeinträchtigt sein	aufgehoben

Erklärung: Minimale Sedierung (Anxiolyse): der Patient ist wach und ansprechbar.

Moderate Sedierung: der Patient sollte erweckbar sein und gezielte Antworten geben, hierbei ist eine Atemwegssicherung nicht erforderlich.

Tiefe Sedierung: der Patient sollte dabei durch Schmerzreize erweckbar sein. Die Spontanatmung und die Schutzreflexe sind dabei häufig eingeschränkt, eine Atemwegssicherung kann

erforderlich werden. Eine klare Abgrenzung zur Allgemeinanästhesie ist nicht immer möglich, der Übergang zwischen den beiden Stadien ist fließend.

Allgemeinanästhesie: Bewusstsein und Schmerzwahrnehmung sind vollständig aufgehoben. Die Atmung ist eingeschränkt und die Atemwege müssen immer gesichert werden.

In der Zahnmedizin wird die minimale Sedierung eines Patienten mittels Gabe von Lachgas erreicht. Um den Patienten in ein Stadium der moderaten Sedierung zu versetzen werden orale Sedativa verabreicht. Wenn eine tiefe Sedierung erwünscht ist, so werden die Sedativa i.v. verabreicht. Die Allgemeinanästhesie wird durch einen Anästhesisten mittels Intubationsnarkose eingeleitet (1).

Alle Verfahren – außer der Intubationsnarkose – gehören inzwischen zum therapeutischen Arsenal der Zahnmedizin, wenn auch die intravenöse Sedierung einer speziellen Ausbildung bedarf (1). Auf diese Art der Sedierungsmaßnahme wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

2. Methodik

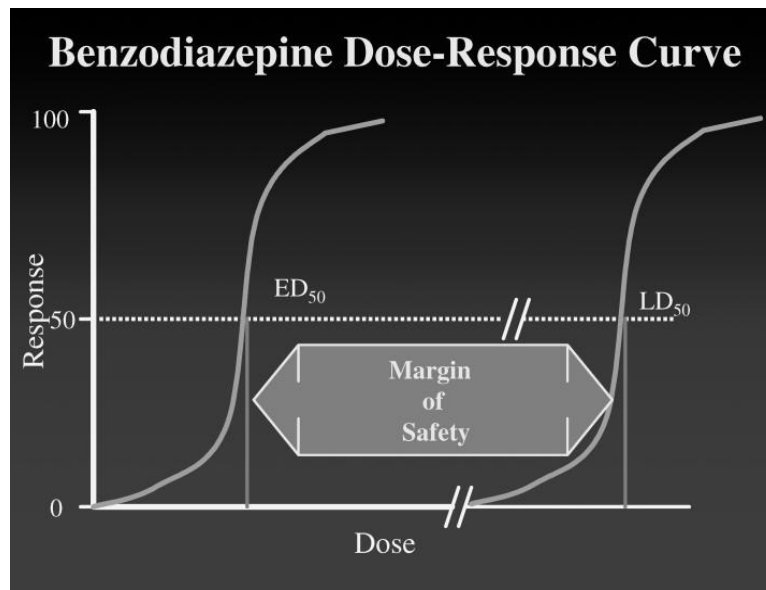
Anhand einer Literaturrecherche wurde das bisher bekannte Wissen über Midazolam und Lachgas in der Zahnheilkunde gesammelt. Zur Verfassung dieser Arbeit wurde im World Wide Web nach Artikel gesucht, die für das Thema der Arbeit relevant sind. Hauptsächlich sind die Studien und Artikel aus der Datenbank PubMed entnommen. Weiters wurden Beiträge auf GoogleScholar gesucht. Neben der Recherche im Internet dienten ebenfalls Lehrbücher als Literaturgrundlage.

Schlüsselwörter:

Deutsch: Dentale Sedierung, Titrierbare Methoden zur dentalen Sedierung, Inhalationsanästhesie, Lachgas, Lachgas in der Zahnheilkunde, Wirkungen von Lachgas, Nebenwirkungen von Lachgas, Dosierung von Midazolam, Midazolam in der Zahnheilkunde, Nebenwirkungen Midazolam, Wirkungsmechanismus Midazolam, Orale Sedierung in der Zahnmedizin

Englisch: conscious sedation, management of dental fear, anxiolysis in dental treatment, nitrous oxide, nitrous oxide for dental treatments, nitrous oxide in pediatric dental treatment, benzodiazepines in dentistry, oral midazolam doses, pharmacokinetics of midazolam, overdoses of midazolam,

Abbildung 1: Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve von Benzodiazepinen



(Quelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993866/figure/i0003-3006-54-3-118-f02/>, ED_{50} = The dose of a drug that is pharmacologically effective for 50% of the population exposed to the drug or a 50% response in a biological system that is exposed to the drug. ; LD_{50} =The median lethal dose of a substance, or the amount required to kill 50% of a given test population.)

Entgegen einer linearen Dosiswirkung, also einer doppelten Wirkung bei doppelter Dosis, findet sich bei den Sedativa zunächst bei steigenden Dosierungen kein Effekt, um dann bei einer weiteren kleinen Dosiserhöhung einen Sprung in der Wirkung zu erreichen (1).

Ebenfalls ist zu erkennen, dass im mittleren Bereich der Kurve bereits kleinere Erhöhungen der Dosis zu einer starken Zunahme der Wirkung führen. Ab einer gewissen Zeitpunkt ist die Wirkung durch Steigerung der Dosierung nicht mehr möglich (= sog. Ceiling Effekt) (5).

Es wird hierbei nun wiederum deutlich, warum es sinnvoll ist, Sedativa graduell und individuell titriert werden müssen. „Eine Überdosierung ist leicht möglich und kann z.T. gravierende Konsequenzen nach sich ziehen, wie zum Beispiele Bewusstlosigkeit, Hemmung des Herz- Kreislaufsystems und eventuell Atemdepression (6).“

3.1. Intraoperative Patienten Überwachung

Um bei dem Patienten das Stadium der Sedierung zu erkennen, und eine Überdosierung zu vermeiden, ist es obligat, diesen ständig während der Dauer der Sedierung unter Beobachtung zu halten. Während der gesamten Behandlung sollte ein Monitoring durchgeführt werden. Dieses umfasst die kontinuierliche Überwachung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (Hb) im Blut mittels Pulsoximetrie, und die Messung des Blutdrucks.

Richtwerte für die Sauerstoffsättigung:

Normalwerte	> 95% O ₂ - Sättigung
Hypoxie	90% - 86% O ₂ – Sättigung
Schwere Hypoxie und Lebensgefahr	< 86% O ₂ - Sättigung

Tabelle 3: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension (2003))

Kategorie	Systolisch(mmHg)	Diastolisch(mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Hoch normal	130 – 139	85 – 89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140 – 159	90 – 99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160 – 179	100 – 109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	> 180	> 110
Isolierte Systolische Hypertonie	> 140	< 90

(European Society of Hypertension, European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension (2003)) (1)

Es sollte immer sichergestellt werden, dass der Patient nicht in eine lebensbedrohliche Situation während eines Eingriffs gerät. Mittels Monitoring können diese Situationen schnell erkannt werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (1).

Ebenfalls sollte auf die klinischen Zeichen am Patienten geachtet werden. Um einschätzen zu können ob die Dosierung optimal oder zu hoch ist sollte der Zahnarzt in ständiger Kommunikation mit dem Patienten stehen.

Klinische Zeichen einer optimalen Dosierung:

- + Patient fühlt sich wohl und entspannt
- + Ängste werden reduziert
- + Patient ist bei vollem Bewusstsein
- + Patient reagiert auf Fragen und Anweisungen
- + Augenbewegungen werden langsamer
- + Patient bekommt einen „glasigen Blick“

Klinische Zeichen einer Überdosierung:

- + Patient lacht oder weint
- + Unruhe
- + Übelkeit, Erbrechen (vornehmlich bei Kindern)
- + Schwitzen
- + Patient kündigt an „bald einzuschlafen“
- + Unwohlsein wird geäußert
- + Patient kann den Mund nicht offen halten
- + Keine adäquate Reaktion auf Anweisungen
- + Patient ist unkooperativ und reagiert nicht auf Fragen

Durch beachten dieser Anzeichen kann die optimale Dosierung der Sedativa für das Individuum bestimmt werden.

In der Zahnmedizin werden Patienten nur bis zum ASA Stadium 2 sediert – dies entspricht dem Stadium der Moderaten Sedierung (vergleiche Tabelle 2). Hierbei sind die normalen Reflexe erhalten und die Patienten jederzeit ansprechbar. Die

oben genannten Richtlinien und Zeichen helfen dem Behandler, dies zu gewährleisten (1).

Weiters ist es unabdingbar, für jeden einzelnen Patienten eine Risikoeinschätzung vor Beginn einer Behandlung durchzuführen. Dazu brachte die ASA eine Richtlinie zur Patientenklassifikation heraus, die die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Grunderkrankung einteilt.

Tabelle 4: ASA Klassifizierung des Gesundheitszustandes;

Klassifizierung		Perioperative Mortalität (bis zum 7. post-OP Tag)
ASA 1	Keine organischen, biochemischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Lokalisierter operativer Eingriff ohne systemische Störungen	0,07%
ASA 2	Milde systemische Erkrankung, entweder durch die zu operierende Pathologie ausgelöst oder begleitend; z.B: gut eingestellter Hypertonus, Asthma – Anamnese, Anämie, Zigarettenkonsum, gut eingestellter DM, milde Adipositas, Alter: < 1 Jahr oder > 70 Jahre, Schwangerschaft;	0,24%
ASA 3	Schwere systemische Störung oder Erkrankung gleich welcher Ursache, auch wenn man den Grad der Beeinträchtigung nicht mit Sicherheit festlegen kann; z.B: Angina pectoris, schlecht eingestellter Hypertonus, COPD, massive Adipositas	1,4%
ASA 4	Schwere lebensbedrohliche systemische Störungen, nicht immer durch eine OP behebbar; z.B: instabile Angina Pectoris, kongestive Herzerkrankung, behindernde Lungenerkrankung, hepatorenales Versagen	7,5%
ASA 5	Moribunder Patient mit geringer Überlebenschance. Tod in den nächsten 24h zu erwarten, mit oder ohne Operation.	(8,1%)
ASA 6	Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden	
E	Notfalloperation (Emergency Operation). Risikoerhöhender Zusatzfaktor für alle Klassifizierungsstufen (2 faches Risiko)	Die jeweils oben genannten Werte x 2

--	--	--

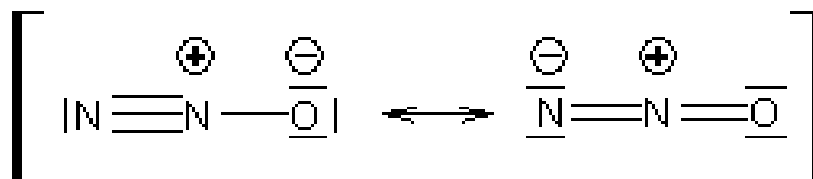
(Quelle:

http://my.clevelandclinic.org/services/anesthesia/hic_asa_physical_classification_system.aspx)

Die Mortalitätsraten dieser Tabelle können jedoch nicht eins zu eins für die Zahnmedizin übernommen werden. Dennoch ist diese eine gute Orientierungshilfe, um Risikopatienten zu erkennen. Bemerkenswert ist, dass bei Patienten, die im Rahmen eines zahnärztlichen Notfalls in die Praxis kommen die Morbidität- und Mortalitätsrate doppelt so hoch ist wie bei einem geplanten zahnärztlichen Eingriff. Der Zahnarzt sollte daher Patienten nur im äußersten Notfall ohne die üblichen Vorbereitungen sedieren (1).

4. Lachgas

Abbildung 2: = Summenformel für Distickstoffmonoxid



(Synonyme: Lachgas, N₂O Stickoxydul)

(Quelle: <http://eo.wikipedia.org/wiki/Dosiero:Lachgas.png>)

4.1. Historisches

Lachgas wurde 1772 von Joseph Priestely entdeckt und synthetisiert. Er stellte das Gas durch Erhitzen von Ammoniumnitrat in Gegenwart von Eisenspänen her. Anschließend hat er das Gas durch Wasser geleitet, um schädliche Nebenprodukte zu filtern (7). Die besonderen medizinischen Eigenschaften entdeckte der Chemiker Humphry Davy 1799 durch Selbstversuche. Er untersuchte die physiologischen Eigenschaften, sowie die Wirkung des Gases auf die Atmung (8). In der Zahnmedizin wurde die Substanz erstmals von Horace Wells in Hartford, Connecticut verwendet. Er setzte es ab dem Jahr 1844 bei Zahnextraktionen ein, nachdem er dessen schmerzstillende Wirkung zufällig bei einer Vergnügungsanwendung beobachtet hatte, wie sie damals auf Jahrmärkten

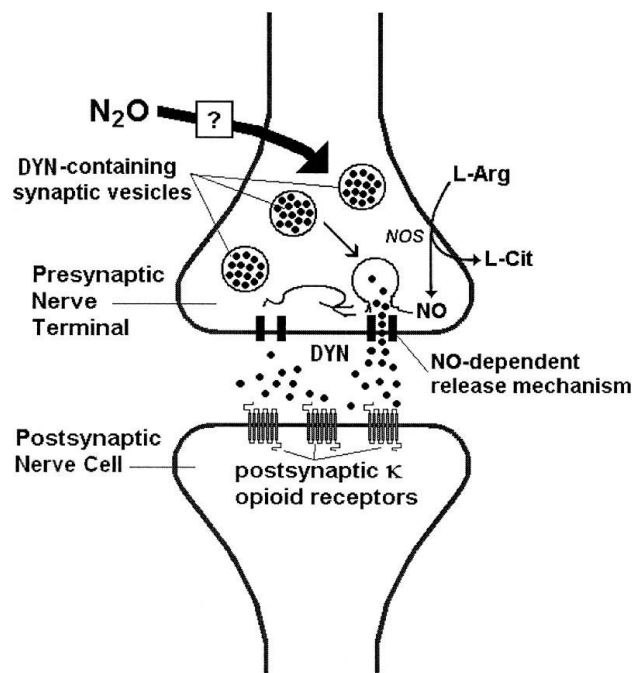
üblich war. Dabei hat er einen ehemaligen Medizinstudenten dabei beobachtet, wie er sich nach Lachgasinhalation das Schienbein verletzte. Wells fiel auf, dass der Verletzte keinen Anzeichen von Schmerzen zeigte (9). Inspiriert durch diese Beobachtung führte Wells am nächsten Tag eine Extraktion eines Molaren unter Anwendung von Lachgas durch.

Im 20. Jahrhundert fand die Lachgasanwendung dann endgültig ihren Einzug in die Zahnmedizin.

4.2. Pharmakologie

Distickstoffmonoxid ist ein farbloses, reaktionsträges Gas von schwach süßlichem Geschmack und Geruch. In den Handel kommt es in Stahlflaschen. Es ist eines der am häufigsten verwendeten und am wenigsten toxischen Anästhetika. Die Wirkung ist stark analgetisch, aber nur verhältnismäßig schwach narkotisch und nicht muskelrelaxierend. Selbst mit einem Anteil von 75 Vol.% Lachgas in der Einatemluft lässt sich keine tiefe Narkose erreichen (10).

Abbildung. 3: Mechanismus der N₂O – induzierten Analgesie



Quelle: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1821130/figure/i0003-3006-54-1-9-f01/> (DYN= Dynorphine, NO = Stickstoffmonoxid, L – Cit = L – Citrullin, L – Arg = L – Arginin, NOS = NO – Synthase)

N₂O entfaltet seine analgetische Wirkung über die Stimulierung der Freisetzung von endogenen Opioidpeptiden den Dynorphinen. (Die genauen molekularen Prozesse sind noch nicht bekannt. Dynorphine überqueren den synaptischen Spalt und aktivieren die im postsynaptischen Spalt liegenden κ - Opioidrezeptoren (11).

Lachgas ist 1,5 mal schwerer als Luft. Es ist für die Schleimhäute im gesamten Respirationstrakt völlig reizlos. Es zählt zu der Stoffgruppe der anorganischen Inhalationsnarkotika. Das heißt, dass die Substanz über die Lunge aufgenommen wird, im Blut gelöst und im ZNS absorbiert wird, wo es seine Wirkung entfaltet (12).

4.2.1. Pharmakokinetik

„Aufgrund seiner geringen Löslichkeit (Blut – Gas Koeffizient 0,47) im Blut flutet Distickstoffmonoxid sehr rasch an und wird nach Beendigung der Zufuhr schnell und vollständig wieder eliminiert. Die Metabolisierung von Distickstoffmonoxid ist mit 0,004% vernachlässigbar gering (12).“ „Bei Narkosegasen wird die Schnelligkeit im Erreichen des *Steady State* von der Löslichkeit des Gases, Blut – Gas – Koeffizient genannt, bestimmt. Ein niedriger Blut – Gas – Koeffizient bedeutet eine geringe Löslichkeit und damit eine schnelle Anflutung des Gases im Blut (1).“ Als *Steady State* bezeichnet man das Verteilungsvolumen, das sich bei einer Dauerinfusion einstellt. Es bezeichnet das Gleichgewicht, das sich zwischen (Dauer-)Zufuhr und Elimination eines Arzneistoffes einstellt. Es ist das ermittelte Verhältnis aus Gesamtmenge an Arzneistoff im Organismus und Konzentration des Arzneistoffes (13).

Die geringe Löslichkeit im Blut bewirkt, dass es schnell zu einer Angleichung zwischen der alveolären Konzentration in der Lunge und der Konzentration im Blut kommt. Die hohe Lipidlöslichkeit die das Gas besitzt führt dazu, dass es zu einer schnellen Verteilung im ZNS kommt und die Wirkung innerhalb von Minuten eintritt. (1) Die Lachgasnarkose ist daher gut steuerbar (10).

Von allen eingesetzten Dampfnarkotika (z.B. Desfluran, Diethylether, Enfluran, Halothan, Isofluran, Sevofluran....(9)) hat Lachgas die geringste Löslichkeit und damit den schnellsten Wirkeintritt (1). „Die narkotische Wirkstärke wird als MAC – Wert (minimale alveoläre Narkotikum-Concentration) angegeben; bei dieser zeigen 50% der Patienten keine Abwehrreaktion auf einen definierten Schmerzreiz (Einschnitt in der Haut) (14).“ Der MAC – Wert von Lachgas liegt bei 105%. Dieser ist durch Überdruckbeatmung zu erreichen um eine Sedierung Grad 3 zu erreichen. (wird aber praktisch nicht durchgeführt.)

Die MAC – Werte sind altersabhängig. Bei Neugeborenen finden sich deutlich höhere MAC – Werte als bei 70 jährigen Patienten. Weiter sinken die MAC – Werte bei zusätzlicher Gabe von Benzodiazepinen oder Opioid – Analgetika um 50 bzw. 65%. Erhöht ist der Bedarf dagegen bei Patienten die chronischen Alkoholabusus betreiben (10).

4.2.2. Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt das Wirkungsprofil und die Organfunktionen, die durch die biochemischen und physiologischen Eigenschaften des Pharmakons verändert werden (1).

4.2.2.1 Wirkungen auf das ZNS

Laut Costa und Saraiva (2002) ist der zerebrale Sauerstoffverbrauch, sowie die Durchblutung des ZNS, nur in geringem Maße durch die Gabe von Lachgas beeinträchtigt. Anhand einer Studie, an der 25 Patienten beiden Geschlechts teilnahmen, wurde gezeigt, das Lachgas eine geringe hypnotische Wirkung hat, und diese im EEG nicht feststellbar ist (15). In der Zahnmedizin sind Dosen von 30% - 70% Lachgas (Rest Sauerstoff) üblich. Diese rufen Symptome wie Entspannung, Somnolenz und psychischer Entkopplung hervor, die mit einer Art Trance verglichen werden kann (17).

Lachgas hat keinen Einfluss auf den Liquor (17). Weiters tritt bei Lachgas keine Amnesie mit kompletten Erinnerungslücken auf (1).

Jedoch erhöht Distickstoffmonoxid den intrakraniellen Druck. Die Gabe von Lachgas ist demnach bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck kontraindiziert (1).

4.2.2.2. Wirkungen auf das Herz – Kreislaufsystem

Distickstoffmonoxid hat eine sympatiktone Wirkung auf das Gefäßsystem. Es ist negativ inotrop und kann eine vorbestehende pulmonale Hypertonie aggravieren (12).

Laut Eger (1990) verändern sich aber kardiovaskuläre Messwerte wie Blutdruck, Herzfrequenz, Herzschlagvolumen und Ionotropie nicht als unmittelbare Folge der Lachgasapplikation. Aber als Folge der Anxiolyse und Entspannung zeigen viele Patienten eine Reduktion des Blutdrucks (18).

4.2.2.3. Wirkungen auf Leber und Niere

Parenchymschäden in der Leber oder in der Niere wurden auch bei einer längeren Gabe von Distickstoffmonoxid nicht beobachtet (12).

Da Lachgas weder in der Leber, noch in der Niere metabolisiert wird, ist es im besonderen Ausmaß dazu geeignet, Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen zu sedieren (1).

4.2.2.4. Wirkungen auf die Lunge

Laut der AAPD ist die Beeinträchtigung der Atmung bei Lachgasanwendung so gering, dass diese vernachlässigbar ist (19).

Wichtig jedoch ist, dass die Nasenatmung nicht beeinträchtigt ist. Besteht eine Infektion der Atemwege, ist jedoch Vorsicht geboten. Bei Behinderung der Atemwege kann keine ausreichende Lachgaskonzentration in den Alveolen erreicht werden. Zusätzlich kann es bei Schnupfen zu Belüftungsstörungen der Nasennebenhöhlen kommen, mit einem unangenehmen Druckerhöhung in den Sinus. Ursache dafür ist, dass der im Hohlraum vorhandene Stickstoff nicht so schnell hindurchdiffundiert, wie das Lachgas hindurchdiffundiert. Für den Patienten sind diese Komplikationen zwar nicht ernsthaft, können bei diesem aber zu einer negativen Assoziation gegenüber dem Eingriff führen. Dies ist genau das Gegenteil, das bei der Anxiolyse erreicht werden soll (1).

Durch eine korrekte Anwendung des Titrationsprinzips – langsames Steigern der Dosis – wird eine Bewusstseinsbeeinträchtigung vermieden und die Gefahr einer Aspiration ist nahezu gegen Null. Um die individuelle Dosierung für den einzelnen Patienten herauszufinden, beginnt man mit einer Lachgasdosis von 0% und steigert die Dosis alle 2 – 3 min um 10%. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten, die zu Beginn einer Behandlung bereits keine regelrechte Atmung haben. Z.B: St.p. Apoplex, Drogenmissbrauch. Wenn man diese Patienten überhaupt einer Behandlung mittels Lachgas unterzieht, ist sicherzustellen, dass jede weitere Einengung der Atemwege vermieden wird.

Nach Yacoub et al. (1976) verursacht Lachgas eine Dämpfung der peripheren Chemorezeptoren. Dies führt zu einer Unterbindung der Gegenregulation der Atmung und letztendlich zu einer Hypoxie (21). Dieser Effekt führte in der Frühphase der Lachgasanwendung zu einer hohen Morbidität- sowohl auch Mortalitätsrate, verursacht durch einer sehr hohe Konzentration (bei ca. 80% - Vol.), in der das Lachgas verabreicht wurde (20). Ab einer Konzentration von 80 % - Vol. wird eine Bewusstlosigkeit erreicht. Heute ist eine so hohe Konzentration von Lachgas in der Praxis nicht erreichbar. Die heute handelsüblichen Lachgasgeräte erlauben nur ein Inhalationsgemisch von wenigstens 25% - Vol. Sauerstoff. Der Mindestsauerstoffanteil kann nicht unterschritten werden und somit ist einer Hypoxie unwahrscheinlich (12). Weiters ist es unabdingbar, bei Beendigung der Behandlung mindestens 3 min reinen Sauerstoff zuzuführen, da es ebenfalls zu einer Diffusionshypoxie kommen kann (12). Ursächlich für diesen Effekt ist, dass die schnelle Abflutung des Gases bei Luftatmung wegen der unterschiedlichen Blutlöslichkeit von Stickstoff zur erheblichen Verringerung des alveolären Gehalts an Sauerstoff führt. Sauerstoff diffundiert nicht so rasch in die Alveolen, wie das Lachgas abdiffundiert. (22)

Eine relative Kontraindikation bei der Anwendung von Distickstoffmonoxid ist der COPD – Patient. Bei Patienten mit dieser Lungenerkrankung wird der Atemantrieb nicht wie beim Gesunden über Kohlendioxid gesteuert. Der Sauerstoffgehalt im Blut ist hier der ausschlaggebende Parameter. Die An- und Abflutzeiten von N₂O sind bei COPD erheblich verlängert, wie Untersuchungen von Vichitvejpaisal et al. (1997) zeigten. Durch diese Art der Regulierung fällt bei der Gabe von hohen Sauerstoffkonzentrationen der Atemantrieb weg und es kann zum Atemstillstand

kommen (21). Es liegen jedoch aus der Praxis keine dokumentierten Patientenfälle vor, bei denen es zu einer Komplikation der Art gekommen ist (1).

Der Asthma – Patient ist jedoch sehr gut für eine Sedierung mittels Distickstoffmonoxid geeignet. Stress und Angst sind bekannte Auslöser für Asthmaanfälle. Da die Gabe von Lachgas zu einer Stressreduktion führt, ist sie protektiv für den Patienten. Weiters reizt Lachgas die Atemwege nicht, und ein Asthmaanfall, der eventuell durch die Gabe von Gas ausgelöst wird, ist nicht zu erwarten. Bei reizend Narkosegasen, wie z.B. Isofluran oder Desfluran kann dies sehr wohl der Fall sein (21).

4.2.2.5. Alkohol- und Drogenmissbrauch

Die Anwendung von Lachgas ist bei Patienten, die unter dem Einfluss von Alkohol oder Drogen stehen, kontraindiziert. Die additive Wirkung von N₂O kann nicht abgeschätzt werden und es kann zu einer Atemwegsobstruktion kommen. Dies gilt ebenfalls für die Patienten, die ohne Rücksprache mit dem Behandler unbekanntes Beruhigungsmittel eingenommen haben. Die Risiken in Kombination mit Distickstoffmonoxid sind nicht einschätzbar (1).

Der „trockene“ Alkoholiker und der abstinent Drogensüchtige, sind ebenfalls ein Klientel, bei dem die Anwendung kontraindiziert ist. Da Lachgas auf gewisse Weise psychotrop wirkt, Euphorie eintreten kann, könnte ein Rückfall eintreten (1). Jedoch können Patienten, die dauerhaft verschreibungspflichtige psychotrope Medikamente zu sich nehmen, meist ohne Komplikationen mittels N₂O sediert werden. Im Zweifelsfall sollte aber immer mit dem verschreibenden Kollegen Rücksprache gehalten werden, ob eine Behandlung derart möglich ist.(1).

4.2.2.6. Wirkung auf das Vitamin B12

Distickstoffmonoxid oxidiert das Kobaltatom von Vit B12 irreversibel. Dadurch entsteht eine Störung im Methionin- und Folsäurestoffwechsel. Es kann eine megaloblastische Knochenmarkdepression entstehen. Weiters können dadurch zentrale und periphere Neuropathien hervorgerufen werden. Diese Problematik führt dazu, dass eine Zufuhr von Lachgas über mehr als 6 Stunden nicht indiziert ist.

Bei Patienten, die an einer Mangelernährung leiden, wie bei Alkoholikern oder strengen Vegetariern ist es nicht sinnvoll N₂O anzuwenden. Der potentiell teratogene Effekt entsteht durch die Erniedrigung des Methioninspiegels infolge der Vitamin B₁₂ – Inaktivierung (12).

4.2.2.7 Psychomotorische Wirkung

Bereits ab einer Konzentration von 10 – 20% - Vol. Lachgas kommt es bei zahnärztlichen Patienten zu einer starken Veränderung der Psychomotorik. (22). Dies ist vor allem bei der Patientenentlassung ein Thema. Durch die Wirkung von Lachgas ist die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt. Dies ist für den Zahnarzt von forensischer Bedeutung und für den Patienten hat es praktische Auswirkungen. Der Zahnarzt muss sicherstellen, dass der Patient vor der Entlassung seine volle Psychomotorik zurückerlangt hat (23).

Nach einer Studie von Moyes et al. (1979) hatten Patienten 30 min nach der Behandlung die vollständige Reaktionsfähigkeit und Fahrtauglichkeit wieder erreicht. Untersucht wurden 10 Zahnmedizinstudenten, denen 50% und 70% Lachgas über die Einatemluft verabreicht wurden (24).

Geht es nach anderen Autoren wie Herwig et al. (1984), ist die Fahrtauglichkeit bereits 15 min nach der Behandlung wieder erreicht (25).

4.2.2.8. Metabolisierung

Trotz einer minimalen Metabolisierung ist Lachgas weitgehend inert (12). Ein geringer Teil wird über Haut, Schweiß, Urin und Darmgase wieder ausgeschieden – der Hauptteil wird unverändert über die Lunge abgeatmet (27).

4.2.2.9. Toxizität

Toxische Auswirkungen von Lachgas sind in der Literatur nur im Zusammenhang mit einer Langzeitverabreichung oder chronischer Dauerbelastung dokumentiert. Es wurden Neuropathien, verminderte Fertilität, Blutbildveränderungen und Spontanaborte beschrieben (28).

Die Auswirkungen der chronischen Belastung mittels Lachgas wurden vor allem bei zahnmedizinischem Personal festgestellt. Auch Symptome, die der einer Multiplen Sklerose ähneln, sind beschrieben worden (29).

Es sind daher sinnvolle Maßnahmen zu treffen, um das medizinische Personal vor einer zu massiven Exposition zu schützen. Die neueren Lachgasgeräte sind in der Lage, das vom Patienten abgeatmete Gas sicher abzusaugen (1).

Whitcher et al. führte 1977 eine Studie durch, in der er die Exposition von Zahnärzten und Assistenzen durch Lachgasverwendung in der Praxis untersuchte. Durchschnittlich atmete jeder der untersuchten Personen eine Menge von 900 ppm Lachgas ein. Dies veranlasste ihn, Methoden zu entwickeln, um die Exposition zu verringern.

Dazu gehören:

- + der Einsatz von modernen Geräten, die mit einer Absaugvorrichtung für abgeatmetes Lachgas ausgestattet sind
- + für ausreichende Raumbelüftung sorgen
- + Sprechanteile des Patienten auf ein Minimum während der Behandlung reduzieren.

Durch diese Maßnahmen konnte die inhalierte Lachgaskonzentration auf 31ppm reduziert werden. Dies entspricht einer Verringerung der N₂O Belastung von 97% für den Behandler und seinem Personal (29).

Lois-Ferdinand führte 1994 eine Reihe von Tierversuchen mit verschiedenen Narkosegasen durch, um festzustellen ob diese eine fruchtschädigende Wirkung haben. Es konnte in vivo keine derartige Wirkung festgestellt werden. (30)

4.2.3. Indikationen und Kontraindikationen

4.2.3.1. Indikationen

Lachgas kann bei nahezu jedem Patienten in jedem Lebensalter verabreicht werden. Es eignet sich in Kombination mit einer Lokalanästhesie zur Sedierung, Anxiolyse und Analgesie.

Da Lachgas schnell anflutet, und auch wieder schnell abflutet kann es auch bei sehr kurzen Maßnahmen wie Röntgenuntersuchungen eingesetzt werden. Ebenfalls wird die Abdrucknahme bei Patienten mit einem ausgeprägten

Würgereiz erleichtert, da die Empfindlichkeit der oberen Atemwege einschließlich der Mundhöhle durch N₂O reduziert wird (31).

Bei Kindern erleichtert die Lachgasapplikation die Behandlung enorm. Ab einem Alter von 6 Jahren ist eine Behandlung derart gut durchzuführen. Eine Altersgrenze nach oben ist nicht beschrieben (1). Atash et al. (2008) empfiehlt die Sedierung mittels Lachgas bei Kindern ebenfalls. Mit Hilfe von Lachgas kann eventuell auch die Zahnsanierung in Allgemeinnarkose bei manchen Kindern hinfällig sein. Die Vorteile der Anwendung von Lachgas liegen demnach in der „Harmlosigkeit“ von Lachgas und des schnellen Abklingens der Wirkung bei 100%iger Sauerstoffgabe (32).

4.2.3.2. Kontraindikationen

Gesichtsdeformitäten oder eine Verlegung der nasalen Atemwege: Patienten sind nicht in der Lage das Gas nasal einzuatmen (1).

Geistig Behinderte und Patienten mit schwerwiegenden psychischen Erkrankungen: dieses Patientenkontingent ist ungeeignet, da eine gewisse Art der Kommunikation mit dem Patienten und dessen Kooperation für den Erfolg der Anwendung unabdingbar sind (1).

Schwangerschaft: es sollte im 1. Trimester der Schwangerschaft generell auf Anästhetika verzichtet werden, da diese potentiell fruchtschädigend sind. In den beiden folgenden Trimestern besteht eine relative Kontraindikation für die Lachgassedierung. Es muss jedoch von Fall zu Fall abgewogen werden, ob eine Sedierung notwendig ist oder nicht. Wenn ja, ist diese mittels Distickstoffmonoxid durchzuführen, da es als das harmloseste Mittel zur Sedierung gilt (33).

COPD: siehe oben

Drogenabusus: siehe oben

Pneumenzephalon, Pneumothorax, Luftembolie, Ileus, Otitis media: Distickstoffmonoxid diffundiert 34 mal schneller in luftgefüllte Körperhöhlräume als

Stickstoff diese verlassen kann. Es kommt im Mittelohr und im Darm zu starken Druckerhöhungen. Diese führen wiederum zu Übelkeit und Erbrechen. Die Anwendung von Lachgas ist daher konsequenter Weise zu vermeiden. Auch ein Hautemphysem kann verstärkt werden (11).

Seltene absolute Kontraindikation: kürzlich stattgefundene Augenoperation mit intraokularem Gas (1).

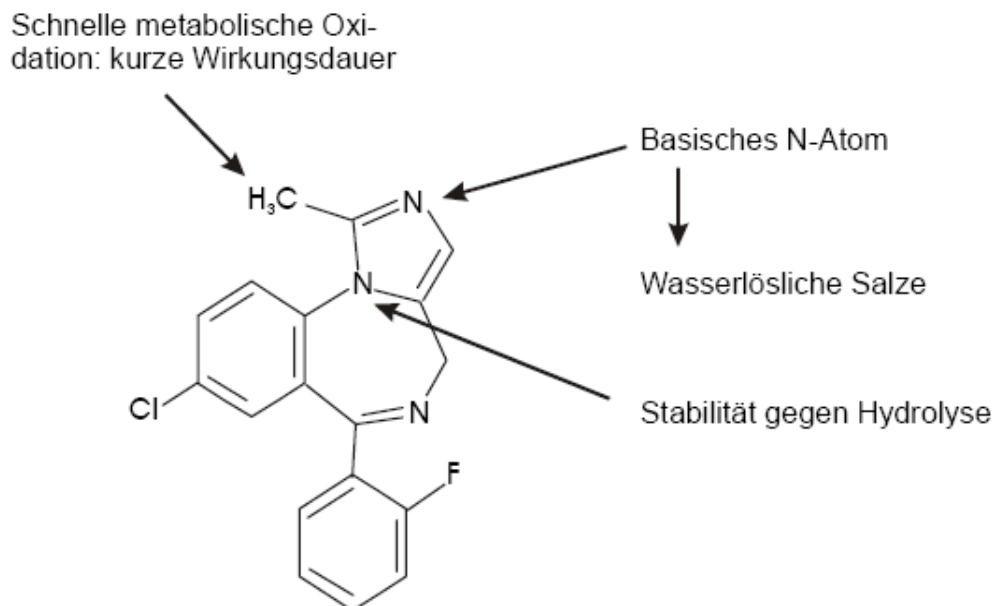
4.2.4. Dosierung

Die optimale Dosis von Lachgas, zum Erreichen des gewünschten Sedierungsgrades ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Bei älteren, multimorbiden Patienten kann schon eine Konzentration von 25% ausreichen, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Es gibt jedoch auch Patienten, bei denen eine Konzentration von 70% nicht ausreicht, um eine Sedierung zu erreichen. Dadurch wird deutlich, dass das Verfahren der Titrierung beim Lachgaseinsatz unabdingbar ist. Laut Mathers (2012) beginnt man initial mit einer Gabe von 0% Lachgas (entspricht der Gabe von 100% Sauerstoff). Die Dosis wird alle 2-3 Minuten um 10% Lachgas erhöht, bis der gewünschte Effekt eintritt. Die Dosis variiert nicht nur von Patient zu Patient, sondern kann auch von Tag zu Tag schwanken. Es ist daher notwendig, bei jeder Behandlung erneut die korrekte Konzentration für den einzelnen Patienten zu ermitteln. (1)

Eine Voreinstellung, die als Ziel eine schnelle Einleitung der Sedierung hat, sollte vermieden werden. Laut Gillman und Lichtigfeld (2002) ist nur in Ausnahmefällen die Applikation von z.B. 50% N₂O und 50% O₂ indiziert. Dies sollte nur von sehr erfahrenen Zahnärzten durchgeführt werden. (34)

5. Midazolam

Abbildung 4.: Midazolam



(= 8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4*H*-imidazo[1,5*a*][1,4]benzodiazepine; Imidazolbenzodiazepin Midazolam; Handelsnamen: Dormicum[®], Midazolam DeltaSelect, Midazolam HEXAL[®], Midazolam – ratiopharm[®];) (<http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/deutsch-frank-2000-12-15/HTML/deutsch-ch5.html>)

5.1. Orale Sedierung

Anhand von pharmakologischen Dosisfindungsstudien muss die Dosis für orale Sedativa ermittelt werden, da dieses Verfahren zur Sedierung nicht titrierbar ist. Bei diesen ermittelten Dosen ist immer mit einer interindividuellen Streubreite zu rechnen. Es muss jedoch sichergestellt werden, dass bei den meisten Patienten die erwünschte Wirkung eintritt, und die unerwünschten Nebenwirkungen äußerst gering sind (35).

Nach Gabe des oralen Sedativums ist die Wirkung des Pharmakons unbeeinflussbar. Es kann im Vorhinein nicht gesagt werden, ob der Patient eine Anxiolyse hat oder nicht. Ebenso kann keine zuverlässige Aussage über die Wahrscheinlichkeit getroffen werden, ob der Patient in eine tiefe Sedierung hineingeleitet. Das Stadium der tiefen Sedierung ist im Rahmen von Zahnbehandlungen nicht erwünscht (1).

Somit wird klar, dass jedem Zahnarzt, der diese Art der Sedierung anwendet, die Wirkungen, Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, Kontraindikationen und Dosierungsrichtlinien geläufig sein müssen (1).

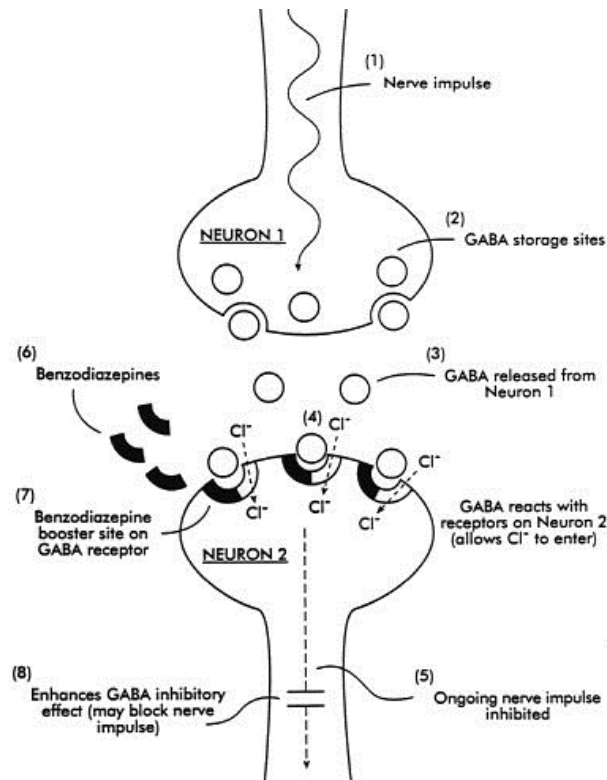
In der oralen Sedierung finden Barbiturate, Antihistaminika und Benzodiazepine ihre Anwendung. In Bezug auf die höhere Wirksamkeit, vor allem in Hinsicht auf die Sedierung und Amnesie, sind die Benzodiazepine Mittel der Wahl. Indiziert sind diese bei leicht- oder mittelschwer ausgeprägter Angst. Sie gehören zu den effektivsten, und am meist verbreiteten Anxiolytika in der Zahnmedizin (1). In den darauffolgenden Kapiteln werde ich mich mit dieser Stoffgruppe, und dem gängigsten Vertreter, dem Midazolam, auseinandersetzen.

5.2. Chemische Eigenschaften von Benzodiazepinen und deren Wirkung am $GABA_A$ – Rezeptor

Die chemische Grundstruktur aller Benzodiazepine ist ein Benzol – Sechsering mit einem angelagerten Diazepin – Siebenerring, der über eine Brücke mit einem weiteren Benzol – Sechsering gekoppelt ist (12).

Alle Benzodiazepine haben einen gemeinsamen Wirkmechanismus. Dieser zeigt sich durch eine Bindung an eine modulatorische Stelle, die am GABA_A-Rezeptor lokalisiert ist. Diese Stelle wurde ursprünglich als Benzodiazepinrezeptor bezeichnet (12).

Abbildung. 5: Benzodiazepine und ihre Wirkung am GABA_A-Rezeptor



(Quelle:

[http://www.google.at/imgres?q=GABAerge+Synapse+und+Benzodiazepine&um=1&hl=de&sa=N&rlz=1R2GGLL_de&biw=1152&bih=695&tbn=isch&tbnid=uulEytznxDHjAM:&imgrefurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2.htm&docid=UkWEvlqJjvgDiM&imgurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2_files/image004.jpg&w=386&h=493&ei=K6YEUL-VNtHDswaK1_20Bq&zoom=1&iact=hc&vpx=122&vpy=130&dur=6240&hovh=254&hovw=199&tx=104&ty=121&sig=111595353414493424280&page=1&tbnh=160&tbnw=125&start=0&ndsp=16&ved=1t:429,r:0,s:0,i:71\)](http://www.google.at/imgres?q=GABAerge+Synapse+und+Benzodiazepine&um=1&hl=de&sa=N&rlz=1R2GGLL_de&biw=1152&bih=695&tbn=isch&tbnid=uulEytznxDHjAM:&imgrefurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2.htm&docid=UkWEvlqJjvgDiM&imgurl=http://www.psych.ndsu.nodak.edu/nawrot/Courses/465Projects06/Benzo/Page2_files/image004.jpg&w=386&h=493&ei=K6YEUL-VNtHDswaK1_20Bq&zoom=1&iact=hc&vpx=122&vpy=130&dur=6240&hovh=254&hovw=199&tx=104&ty=121&sig=111595353414493424280&page=1&tbnh=160&tbnw=125&start=0&ndsp=16&ved=1t:429,r:0,s:0,i:71)

GABA_A – Rezeptoren zählen zur Klasse der ligandgesteuerten Ionenkanäle. Sie sind Membranproteine. Sobald GABA an den Rezeptor bindet, kommt es zu einer

Öffnung des Ionenkanals. Chloridionen strömen ein, und machen die synaptische Nervenzelle unempfindlicher gegenüber exzitatorischen Einflüssen. Die Benzodiazepin – Bindungsstellen sind nicht an allen GABA_A - Rezeptoren vorhanden. Am häufigsten kommen diese Bindungsstellen im limbischen System vor, welches zugleich der Hauptwirkungsort der Benzodiazepine ist. Durch die Aufnahme von GABA in die präsynaptische Nervenendigung über selektive GABA - Transporter wird die Wirkung im synaptischen Spalt beendet (12).

5.3. *Pharmakokinetik*

Aufgrund ihrer hohen Lipidlöslichkeit diffundieren Benzodiazepine schnell in das Gehirn. Durch einsetzende Umverteilungsvorgänge lässt die Wirkung der Substanzen rasch nach. Metabolisiert werden die Benzodiazepine zuerst durch Cytochrom P450 – abhängige Demethylierung, Desalkylierung und Hydroxylierung. Dabei werden einige pharmakodynamisch aktive Metaboliten gebildet (12). Die Metabolisierung ist bei Patienten mit einer Leberschädigung und bei älteren Patienten verlangsamt. Es kann auch durch enterohepatische Rezirkulation der Substanzen und ihrer aktiven Metaboliten nach 5 bis 8 Stunden zur erneuten Sedierung kommen (12).

Nicht jedes Benzodiazepin erzeugt aktive Metaboliten. Bei Substanzen wie Alprazolam, Lorazepam, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam und Midazolam kommt es zu keiner Bildung von aktiven Metaboliten sondern nur zur Konjugation mit Glucuronsäure. (1) Anschließend werden diese Konjugate renal eliminiert. (12).

Tabelle 4: Kinetik der Benzodiazepine (Malamed 2010) (36)

Substanz	Plasmaspitzenkonzentration (h)	HWZ	Aktive Metaboliten
Alprazolam	1 – 2	12 – 15	Nein
Chlordiazepat	4	24 – 48	Ja
Clorazepat	1	48	Ja

Clonazepam	1 – 2	18 – 50	Ja
Diazepam	2	20 – 70	Ja
Flunitrazepam	-	13,5 – 36	Ja
Flurazepam	0,5 – 1	2,3	Ja
Halazepam	2	14	Ja
Lorazepam	2	12	Nein
Medazepam	1 – 2	-	-
Midazolam	0,5	1,2 – 12,3	Nein
Nitrazepam	2	18 – 28	Nein
Oxazepam	1 – 4	5,7 – 10,9	Nein
Prazepam	4 – 6	63 – 70	Ja
Triazolam	1,3	1,5 – 5,5	Nein

(modifiziert nach Malamed 2010, HWZ = Halbwertszeit (33))

Payne et al. (1989) untersuchten die Serumkonzentration von Midazolam zur oralen Sedierung. Fünfundsechzig Kinder im Alter von 3 bis 10 Jahren wurden untersucht. Der Wirkstoff wurde intravenös, intramuskulär, rektal und oral verabreicht. Die Dosierungen betragen 0,15 mg/kg, 0,45 mg/kg und 1 mg/kg. Mithilfe von Gaschromatographie wurde der Serumspiegel bis zu fünf Stunden nach Verabreichung analysiert. Der Plasmaspitzenkonzentration bei der intramuskulären Verabreichung wurde nach 15 min erreicht. Bei der rektalen Gabe wurde der Peak nach 30 min erreicht und bei oraler Gabe nach 53 min. Bei einer Gabe von 0,15 mg/kg lag die Bioverfügbarkeit nach i.m. Gabe bei 87%, nach rektaler Gabe bei 18% und nach oraler Verabreichung bei 27%. Es wurde ebenfalls festgestellt, dass sich die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von 0,45 mg/kg um die Hälfte verringerte. Sie lag nur mehr bei 15% (37).

5.4. Pharmakodynamik

Abhängig von der Dosis, wirken Benzodiazepine + anxiolytisch,
+sedativ/hypnotisch,
+myotonolytisch,
+anterograd amnestisch und
+antikongulsiv.

Eine analgetische Wirkung haben Benzodiazepine nicht. Die anterograde Amnesie hält über 2 Stunden an. Durch die Dämpfung der Formatio reticularis, die im Mittelhirn lokalisiert ist, entsteht die hypnotische Wirkung der Pharmaka (12).

5.4.1. Wirkungen auf das Herz – Kreislaufsystem:

Erst in sehr hohen Konzentrationen kommt es zu Wirkungen auf das Herz – Kreislaufsystem. Die in der Zahnmedizin eingesetzten Dosen haben keine signifikanten kardiovaskulären Nebenwirkungen, und sind deshalb auch bei Patienten einsetzbar, bei denen bereits kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen, oder bei denen kardiovaskuläre Ereignisse, wie z.B. Herzinfarkt stattgefunden haben (38).

Huybrechts (1991) geht sogar davon aus, dass Benzodiazepine einen protektiven Effekt auf das Herz haben. Grund für diese Annahme ist, dass es durch die Anxiolyse zu einer verminderten Adrenalinausschüttung kommt. Dies wirkt sich positiv auf die Herzaktivität aus (39).

Bei einer sehr hohen Dosierung von Benzodiazepinen sinkt jedoch der arterielle Blutdruck bei gleichzeitiger Tachykardie als Folge einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands, eines negativ inotropen Effekts und einer zentral vagolytischen Wirkung (12).

5.4.2. Wirkungen auf die Lunge

Die Wirkungen auf den Respirationstrakt sind gering. Dennoch ist die Störung der Atmung ein Hauptgrund für Komplikationen in der dentalen Sedierung (1).

Durch die muskelrelaxierende Wirkung wird eine Erschlaffung der Rachen – Hals – Muskulatur indiziert. Insbesondere der Zungengrund ist davon betroffen. Dadurch kann es zu einer mechanischen Verlegung der Atemwege kommen (12).

Laut von Ungern-Sternberg et al. (2009) kommt es vor allem bei Kindern zu einer Atemwegsverlegung (40).

5.4.3. Wirkungen auf das Gehirn

Benzodiazepine reduzieren den zerebralen Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger Reduktion des zerebralen Stoffwechsels. Weiters wird der zerebrale Blutfluss vermindert und eine antikonvulsive Wirkung ist ebenfalls gegeben (12).

5.4.4. Wirkungen auf Leber und Niere

Bisher sind keine toxischen Effekte auf die Niere bekannt (12).

Besteht eine schwere Leberschädigung, oder befindet sich die Leber in einem noch unreifen Stadium (bei Säuglingen und Neugeborenen), kommt es zu einer Kumulation von Benzodiazepinen und deren aktiven Metaboliten (12).

5.4.5. Wirkungen bei älteren Patienten

Bei diesem Patientengut kann es zu paradoxen Erregungen und psychomimetischen Nebenwirkungen kommen. Angstzustände, Schlaflosigkeit, gesteigerte Unruhe und Alpträume sind Beispiele für die paradoxe Wirkung. Bei einer Kombination mit anderen zentral nervös dämpfend wirkenden Pharmaka (z.B: Inhalationsanästhetika) wird die sedierende Wirkung der Benzodiazepine verstärkt (12).

5.4.6 Psychomotorische Wirkung

Jones et al. (1994) untersuchten 30 Kinder im Alter von 4 bis 12 Jahren auf ihre psychomotorischen Fähigkeiten nach der oralen Gabe von 0,5 mg/kg Midazolam. Nach jeweils 30 und 60 Minuten wurden die psychomotorischen Fähigkeiten der Kinder untersucht, und verglichen mit ihrem Verhalten ohne Medikation. Es zeigte

sich ein signifikantes Absinken der psychomotorischen Fähigkeiten der Patienten (41).

5.4.7. Wirkungen in der Stillzeit

Aufgrund der Plazentagängigkeit von Benzodiazepinen können Säuglinge Zeichen einer Sedierung zeigen. Bei einem chronischen Benzodiazepinabusus der Mutter kann es bei Neugeborenen zum „floppy infant syndrome“ (Entzugerscheinungen) kommen. Benzodiazepine treten auch in die Muttermilch über. Deshalb werden sie in der Stillzeit nicht eingesetzt (12).

Nur unter strenger Indikationsstellung sind Benzodiazepine zur Angstlösung in der Schwangerschaft und Stillzeit indiziert. Die Gabe sollte nur kurzzeitig sein (42).

5.4.8 Abhängigkeit

Laut Heberlein et al. (2009) ist besonders die chronische Einnahme von Benzodiazepinen problematisch. Die Substanzen können grundsätzlich zu körperlicher, sowie auch psychischer Abhängigkeit führen (43). Diese Abhängigkeit tritt relativ rasch ein und kann mit einer Toleranzentwicklung (Dosiserhöhung) einhergehen. Eine schrittweise Dosisreduktion, die über Wochen und Monate gehen kann, ist in diesem Fall indiziert, da es bei einem abrupten Absetzen zu einem Entzugssyndrom kommt. Dieses geht einher mit Schlafstörungen, psychischer Labilität, bis hin zu Krampfanfällen (42).

5.5. Nebenwirkungen

Da Benzodiazepine zentral dämpfend wirken, können Mattigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens und Reduktion der geistigen Leistungsfähigkeit auftreten (42).

Laut Coldwell (1999) ist im zahnärztlichen Bereich die Sedierung an sich, und die in weiterer Folge möglicherweise auftretende Ataxie, die wichtigste Nebenwirkung (44). Weiters kann es gelegentlich zu paradoxen Reaktionen auf Benzodiazepine kommen. Diese äußern sich in verminderter Selbstkontrolle. Die Patienten können ihre Ängste ausleben und sich feindselig gegenüber dem Zahnarzt und dem

Praxispersonal verhalten. In einem solchen Fall würde man intuitiv an eine Dosiserhöhung denken. Diese würde jedoch die Enthemmung weiter fortschreiten lassen. Der Behandler ist deshalb angehalten, die Dosierung bei erneuter Verabreichung zu reduzieren, oder auf eine erneute Verabreichung zu verzichten (45).

5.6. Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen: psychiatrische Erkrankungen, Myasthenia gravis, Muskelhypotonien; akute hepatische Porphyrie, bekannte Überempfindlichkeitsreaktion gegen Benzodiazepine (1,12).

Relative Kontraindikationen: kardiale Vorerkrankungen, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Schlafapnoesyndrom; schwere Leberinsuffizienz, spinale oder cerebelläre Ataxie; Engwinkelglaukom, vorherige paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine, Schwangerschaft und Stillzeit; Neugeborene und Säuglinge unter 6 Monaten; akute Alkoholintoxikation oder Intoxikation mit anderen zentral dämpfenden Substanzen, Arzneimittelabhängigkeit (12,42).

5.7. Wechselwirkungen

Midazolam und Aspirin: Die Anflutung von Midazolam geht bei zusätzlicher Einnahme von Aspirin schneller vonstatten und die Wirkung ist gesteigert (46).

Midazolam und Koffein: Bei einer Verabreichung von 250 mg Koffein kam es laut einer Studie zu einer geringen Antagonisierung der sedierenden Wirkung von Midazolam (46).

Midazolam und Calciumkanalblocker: In Kombination mit dem Pharmakon Diltiazem kam es in einer Studie nach Backman et al. (1994) zu einer Steigerung der Wirkung von Midazolam. 9 gesunden Patientinnen wurden nach einer Gabe von Diltiazem 60 mg x 3 über 2 Tage, eine orale Dosis von 15 mg Midazolam verabreicht. Der maximale Plasmaspiegel der Substanz wurde verdoppelt und die Halbwertszeit stieg um 49%. Es war den Patientinnen nahezu unmöglich über einen Zeitraum von 90 min wach zu bleiben (47). Bei der Dosierung von Midazolam sollte also bei zusätzlicher Einnahme von Diltiazem Rücksicht

genommen werden. Laut Stockley (2010) ist der Behandler dazu angehalten die Dosis um 50% zu reduzieren (42).

Midazolam und Carbamazepin: Backman et al. (1996) führten ebenfalls eine Studie mit Epilepsie Patienten durch, die das Pharmakon Carbamazepin zu sich nehmen. Sechs Patienten, die das Mittel Carbamazepin zu sich nahmen, wurden 7 Kontrollpatienten gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass nach einer peroralen Einnahme von 15 mg Midazolam die Wirkung des Benzodiazepins in Kombination mit dem Carbamazepin reduziert wurde. Der Plasmaspitzen Spiegel wurde um 7% reduziert. Die meisten der Patienten erfuhren keine Wirkung des Sedativums. In der Kontrollgruppe wirkte das Mittel auf gewohnte Weise. Die Patienten waren über 2 – 4 Stunden sediert und eine Amnesie trat auf (48).

Midazolam und Makrolide:

+Clarithromycin:

Laut einer Studie von Gorski et al. (1998) kommt es in Kombination mit Clarithromycin bei der Einnahme von Midazolam zu einer Verminderung der systemischen Clearance um rund 64%. Dies äußert sich in einer Verdopplung der durch Midazolam - induzierten Schlafdauer. Sechzehn gesunden Probanden wurde eine orale Dosis von 4 mg Midazolam verabreicht, nachdem sie über 7 Tage Clarithromycin in einer Dosis von 2 x täglich 500 mg zu sich nahmen (49).

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie nach Quinney et al. (2008) gefunden. Die Studie wurde an älteren Patienten durchgeführt. Diese waren im Alter von 66 bis 80 Jahren. Nach einer Gabe von Clarithromycin über 7 Tage (2 x 500 mg täglich) kam es zu einem Anstieg der AUC um das 8 – fache nach der peroralen Gabe von Midazolam (50).

+Erythromycin:

Nach Olkkola et al. (1993) kommt es zu einem Anstieg der Wirkung von Midazolam in Kombination mit Erythromycin. Zwölf gesunde Probanden erhielten über einen Zeitraum von 6 Tagen Erythromycin in einer Dosis von 500 mg x 3 täglich. Danach wurde ihnen eine einzelne 15 mg Dosis Midazolam peroral verabreicht. Die Ergebnisse waren, dass sich die maximale Plasmakonzentration

nahezu verdreifacht hat. Die Halbwertszeit verdoppelte sich und die AUC vervierfachte sich (51).

Da in der Zahnmedizin vielfach Antibiotika verabreicht werden, sind die Wechselwirkungen mit Makroliden von Bedeutung. Nach Stockley (2010) sollte die Dosierung von Midazolam um 50 – 70% reduziert werden wenn zusätzlich Erythromycin oder Clarithromycin vom Patienten eingenommen wird (46).

Midazolam und Rifampicin: Backman et al. (1996) hat unter anderem auch eine Studie zu Wechselwirkungen zwischen Midazolam und Rifampicin durchgeführt. Dabei wurde 10 gesunden Probanden eine Dosis von 600 mg Rifampicin über 5 Tage verabreicht. Anschließend wurde diesen 15 mg Midazolam peroral verabreicht. Die AUC wurde um 96% reduziert und die Halbwertszeit verringerte sich um 2/3. Die psychomotorischen Effekte des Benzodiazepins wurden nahezu ganz ausgeschaltet (52).

Da sich die Wirkung von Midazolam in Kombination von Rifampicin nahezu aufhebt, sollten andere Pharmaka zur Sedierung verwendet werden (46).

Midazolam und Opiate: Die Wirkung von Midazolam ist in Kombination mit Opioiden verstärkt. Dies ist nicht ungefährlich, da sich die atemdepressive Wirkung verstärkt (42).

5.8. Dosierung von Midazolam

In der Literatur werden Dosierungen von 0,5 mg/kg bei Kindern, bis hin zu Höchstdosen von 15 mg/kg bei Erwachsenen genannt. In der Regel werden aber Dosierungen von 8 mg/kg nicht überschritten (1).

Es gibt zahlreiche Studien zu den Dosierungsrichtlinien bei Kindern. Studien zur Sedierung von Erwachsenen sind eher rar.

Uldum et al. untersuchten im Zeitraum von 1999 bis 2004 die Wirkungen und Nebenwirkungen von Midazolam auf Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren. Sechshundertachtzig zahnärztliche Behandlungen wurden dabei herangezogen. Die Patienten erhielten eine orale Dosis von 0,5 mg/kg Midazolam, 88,5% der Kinder gehörten der ASA 1 Gruppe an. Komplikationen während der Eingriffe waren rar. Am häufigsten traten Doppelbilder (in 6,1% der Fälle) auf. Paradoxe

Reaktionen wurden in nur 2% der Fälle festgestellt. Die Patientenakzeptanz und die Zufriedenheit der Eltern mit der Sedierungsmethode waren hoch. Die Sedierung mittels Midazolam in der Zahnarztpraxis ist demnach eine sehr effektive Methode mit einer sehr geringen Komplikationsrate (53).

Cote et al. führten 2002 eine Studie durch, die 3 verschiedene Dosierungen von Midazolam, bei Kindern, miteinander verglich. Anhand einer randomisierten Doppelblindstudie wurden die Effizienz, die Sicherheit und die Patientenakzeptanz von Midazolam untersucht. Die Dosierungen betragen 0,25 mg/kg, 0.5 mg/kg und 1 mg/kg. Die Patienten gehörten alle den ASA Klassen 1 und 2 an und waren im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren. Von den Patienten akzeptierten 95% die Gabe von Midazolam aufgelöst in Sirup, 97% zeigten einen zufriedenstellenden Sedierungsgrad. Es zeigte sich ebenfalls ein offensichtlicher Zusammenhang von Dosissteigerung und dem Anfluten des Medikaments und dessen anxiolytischer Wirkung. Alle Patienten wurden einem intraoperativen Monitoring unterzogen. Dabei zeigten sich bei der Verabreichung nur minimale Effekte auf die Atmung und die Sauerstoffsättigung, unabhängig der Dosis von 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg und 1mg/kg. Alle drei Dosierungen führten zu einer ausreichenden Sedierung (in 97% der Patienten), 86% der Patienten zeigten eine ausreichende Anxiolyse, um eine Behandlung durchzuführen (54).

Haas et al. (1996) untersuchten ebenfalls den Effekt von Midazolam zur Sedierung von Kindern in der Zahnmedizin. Mit Hilfe einer randomisierten Doppelblindstudie wurde Midazolam in einer Dosierung von 0,6 mg/kg und Chloralhydrat (eine Substanz die ebenfalls zur dentalen Sedierung herangezogen wird) in einer Dosierung von 50 mg/kg verglichen. Die Patienten waren im Alter von 3 bis 10 Jahren und hatten keine Allgemeinerkrankungen. Einige Kinder zeigten im Rahmen der Sedierung ein Verhalten, dass sich nach Frankl in „negativ“ und „definitiv negativ“ einteilen lässt. (siehe Tabelle 6).

Alle anderen Patienten konnten in die Gruppen „Positiv“ und „Definitiv Positiv“ eingestuft werden. Die Patienten, denen Midazolam verabreicht wurde, zeigten eine stärkere Sedierung, als jene die oral Chloralhydrat verabreicht bekamen.

Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluss auf deren Verhalten während der Behandlung (55).

Weiters wird in diesem Artikel die Wirkung von Dosierungen von 0.5 mg/kg bis zu 1 mg/kg Midazolam betrachtet. Laut Feld et al. (1990) äußerten sich Dosierungen von 0.75 mg/kg und darüber, mit einem negativen initialen Effekt auf das Verhalten der Patienten. Bei Dosen von 0,5 mg/kg konnten keine negativen Effekte festgestellt werden (56).

Tabelle 6: Verhaltensklassifikation bei Kindern nach Frankl

Definitiv negativ:	Verweigerung der Behandlung, starkes Weinen, ängstliches Verhalten, offensichtliche Anzeichen extremer Ablehnung
Negativ:	Zögerndes Verhalten gegenüber der Behandlung, unkooperativ, negative Einstellung gegenüber der Behandlung, mürrisch, zurückgezogen.
Positiv:	Akzeptanz der Behandlung, Wille zur Mitarbeit während der Behandlung, mit kleinen Pausen, aber der Patient folgt den Anweisungen des Zahnarztes.
Definitiv Positiv:	Gutes Verhältnis zum Zahnarzt, interessiert an den zahnärztlichen Tätigkeiten, Patient lacht und "genießt" die zahnärztliche Behandlung

Wan et al. führten 2006 eine Studie zur Sedierung mittels Midazolam durch. Vierzig Kinder im Alter von 5 bis 10 Jahren bei Bewusstsein wurden für diese Studie herangezogen. Die Untersuchung erfolgte mittels einer Doppelblindstudie. Einundzwanzig Kindern wurde eine Dosis von 0,5 mg/kg Midazolam 20 Minuten vor Behandlungsbeginn verabreicht – Gruppe A. Neunzehn Patienten wurde ein Placebo verabreicht – Gruppe B. Alle Patienten wurden mittels eines Lokalanästhetikums analgesiert. Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und die Patientencompliance wurden dokumentiert. Der Puls in Gruppe A (durchschnittlich 83) war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (durchschnittlich 95). Auf den Blutdruck hatte Midazolam ähnliche Effekte. In Gruppe A lag der systolische Wert bei rund 95 mmHg und in der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 99 mmHg. Der diastolische Wert war in beiden Gruppen annähernd gleich. Weiters war die

Patientenkooperation während der Behandlung in der Gruppe, die Midazolam verabreicht bekam, signifikant besser. Somit ist Midazolam gut für die Sedierung in der Zahnmedizin geeignet (57).

Wan et al. untersuchten 2012 erneut die Effektivität der oralen Sedierung mittels Midazolam. Dreißig Kinder, die bereits eine traumatische Erfahrung am Zahnarztstuhl erlebt haben, wurden in diese Studie einbezogen. Es wurden insgesamt 46 Behandlungen unter Sedierung durchgeführt. Dabei wurden jedem Kind 0,5 mg/kg Midazolam verabreicht. Bei jeder Behandlung wurden die Sauerstoffsättigung, die Herzaktivität und Wirkungsdauer dokumentiert. Bei allen Behandlungen waren die Sauerstoffwerte und die Herzaktivität in klinisch akzeptablen Parametern feststellbar. In 80,4% der geplanten Behandlungen gab es ein zufriedenstellendes Ergebnis, in 19,6% der Fälle war die Sedierung nicht effektiv genug und die Zahnbehandlungen mussten abgebrochen werden. Dysphorie war der am häufigsten auftretende Nebeneffekt. Die Erfolgsrate war bei Kindern über 3 Jahren höher. Der Erfolg der Behandlung war unabhängig vom Geschlecht der Patienten und unabhängig von der Art der Behandlung die an den Probanden durchgeführt wurde. Die orale Gabe von Midazolam ist demnach eine gute und sichere Methode zur dentalen Sedierung, vor allem bei Kindern im Alter von über 3 Jahren (58).

Somri et al. untersuchten 2011 anhand einer randomisierten Studie die Unterschiede in der Dosierung von Midazolam, um eine optimale Wirkung zu erreichen. Neunzig Kinder wurden randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt. Die Kinder waren alle im Alter von 3 bis 10 Jahren. In jeder der drei Gruppen wurde eine unterschiedliche Dosis von Midazolam verabreicht. Gruppe A erhielt 0,5 mg/kg, Gruppe B 0,75 mg/kg und Gruppe C 1 mg/kg Midazolam peroral. Untersucht wurde die Patientenkooperation, negative Nebenwirkungen, Stadium der Sedierung und ebenfalls die Zufriedenheit der Eltern mit dieser Behandlungsmethode. Das Stadium der Sedierung war in Gruppe B und C höher als das in Gruppe A. Die Zufriedenheit der Eltern war ebenfalls in den Gruppen B und C höher. Die Rate der negativen Nebenwirkungen war in Gruppe C höher als in A und B. Daraus schließen die Autoren, dass eine Gabe von 0.75 mg/kg die optimale Dosis zur Sedierung darstellt. Bei einer Dosierung dieser Höhe sind die

Patientenakzeptanz und der sedierende Effekt ideal. Ebenfalls scheint diese Dosis sehr sicher zu sein und es treten wenige unerwünschte Nebeneffekte auf (59).

Tabelle 7: Zusammenfassung der Dosierungsrichtlinien zur Prämedikation von Kindern

Alter der Kinder	Applikationsarten	Dosierungen in mg/kg Körpergewicht	Autoren
2 – 6 Jahre	Oral	0,5	Uldum et al. (2008)
6 Monate – 16 Jahre	Oral	0,5 – 1	Cote et al (2002)
3 – 10 Jahre	Oral	0,6	Haas et al. (1996)
1 – 10 Jahre	Oral	0,5 – 1	Feld et al. (1990)
5 – 10 Jahre	Oral	0,5	Wan et al. (2006)
> 3 Jahre	Oral	0,5	Wan et al. (2012)
3 – 10 Jahre	Oral	0,5 – 1	Somri et al. (2011)

Mathers (2012), ein deutscher Zahnarzt, hat ebenfalls Empfehlungen zur Dosierung von Midazolam herausgegeben (1). Diese Empfehlungen basieren auf den Erfahrungen des Zahnmediziners und können von den Herstellerangaben abweichen. Sie beziehen sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten. Bei Behandlungen von 1 – 2 Stunden empfiehlt der Autor die Gabe von Midazolam 30 min vor dem zahnärztlichen Eingriff. Die Angaben richten sich nach dem Patientengut.

- 3,75 mg für geschwächte, untergewichtige und/oder ältere Patienten
- 7,5 mg für normalgewichtige, sonst gesunde Patienten (ASA 1)
- 15 mg für Patienten mit hohem Angstniveau und Übergewicht (1).

5.9. Überdosierung

Patienten sollten während der gesamten zahnärztlichen Behandlung ansprechbar sein und adäquat auf Anweisungen reagieren. Ist dies nicht der Fall, oder zeigt der Patient paradoxe Reaktionen, kann der Zahnarzt die Wirkung von Benzodiazepinen antagonisieren. Die Antagonisierung wird mittels Gabe von Flumazenil erreicht. Das Mittel wird in einer Konzentration von 0,25 mg sublingual jeweils rechts und links des Frenulums gespritzt (1).

Der Wirkstoff Flumazenil bindet an dieselbe Stelle wie Benzodiazepine und kann dadurch deren Wirkung aufheben. Es muss immer sichergestellt werden, dass die Überdosierung von Benzodiazepinen vorliegt und nicht durch andere Sedativa ausgelöst wurde. (z. B: Antiepileptika, Antidepressiva). Weiters ist die Wirkdauer und die Eliminationszeit von Flumazenil sehr kurz. Dies ist wichtig, da es bei langwirkenden Benzodiazepinen zu einer erneuten Sedierung kommen kann und Flumazenil erneut verabreicht werden muss (42).

6. Diskussion

Generell sollte bei der Wahl des geeigneten Sedativum immer das individuelle Patientenrisiko im Mittelpunkt stehen. Die Anamnese bleibt nach wie vor das beste Instrument, um relevante Vorerkrankungen zu erkennen, die Auswirkungen auf das Behandlungsverfahren haben. Aufgrund der Vorerkrankung können entweder Lachgas oder Midazolam, oder beide Sedativa kontraindiziert sein. Bestehen Gesichtsdeformitäten oder eine Verlegung der nasalen Atemwege ist der Einsatz von Lachgas kontraindiziert. Diesem Patientenklitel ist es nicht möglich das Gas nasal einzuatmen, daher ist eine Sedierung mittels Midazolam indiziert. Bestehen Pneumothorax, Pneumenzephalon, Luftembolie, Ileus oder eine Otitis media ist die Verabreichung von Lachgas ebenfalls kontraindiziert, aber eine orale Gabe von Midazolam zur Sedierung ist möglich. Bestehen Myasthenia gravis, Muskelhypotonien akute, hepatische Porphyrie oder eine bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf Benzodiazepine, ist die Verabreichung von Midazolam obsolet. Bei diesen Patienten kann jedoch eine ausreichende Sedierung mittels Lachgas erreicht werden.

Kontraindikationen die beide Arzneimittel betreffen, sind die COPD, Einsatz während der Schwangerschaft, eine bekannte Arzneimittelabhängigkeit und der Einsatz bei Patienten mit einer gravierenden psychischen Erkrankung. Liegt eine dieser Erkrankungen vor, ist es sinnvoll generell auf eine Sedierung zu verzichten.

Die Verabreichung von Lachgas ist im Gegensatz zu Midazolam titrierbar. Dies stellt einen großen Vorteil im Einsatz dieses Sedativums dar. Je nach Patientenreaktion auf das Arzneimittel kann die Dosis erhöht, bzw. vermindert werden. Diese Möglichkeit besteht bei der oralen Verabreichung von Midazolam nicht. Sobald das Benzodiazepin zugeführt wird, ist die Wirkung unbeeinflussbar. Eine zu hohe Dosis kann nur mehr mit dem Antidot Flumazenil antagonisiert werden. Wird jedoch Lachgas in einer zu hohen Konzentration verabreicht, kann diese sofort zurückgeregelt werden. Paradoxe Patientenreaktionen können somit schnell behoben werden.

Einen klaren Vorteil hat Lachgas auch in der Anflutungszeit und Wirkungsdauer. 2 – 3 min nach Verabreichung des Gases entfaltet dieses seine Wirkung. Daher kann Lachgas auch bei minimalen zahnärztlichen Eingriffen, wie z.B. zur Abdrucknahme oder für röntgenologische Untersuchungen eingesetzt werden. Eine Sedierung mittels Midazolam ist bei derart kurzen Eingriffen nicht sinnvoll, da es seine Wirkung erst nach 30 min entfaltet. Weiters beträgt die Halbwertszeit 1,2 – 12,3 Stunden und die Wirkdauer ist somit zu lange für derart kurzzeitige Behandlungen.

Studien haben gezeigt, dass beide Methoden zur Sedierung in der Zahnmedizin gut geeignet sind, und durch Lachgas sowie auch Midazolam ein ausreichender Grad der Sedierung erreichbar ist.

Wilson et al. führten 2006 eine Studie durch, in der sie die Sedierung mittels Lachgas und die mittels Midazolam verglichen. Die Patienten, die für diese Studie herangezogen wurden, waren im Alter von 5 – 10 Jahren. Sie wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, wobei die eine Gruppe eine Dosis von 0,3 mg/kg Midazolam oral verabreicht bekam, und die andere Gruppe mittels 30% N₂O sediert wurde. Es wurden bei jedem Patienten zwei zahnärztliche Eingriffe durchgeführt. Bei der zweiten Behandlung wurden die Gruppen vertauscht. Die, die in der ersten Sitzung Midazolam verabreicht bekamen, wurden in der zweiten mittels Lachgas sediert und umgekehrt. In beiden Gruppen sind die physiologischen Parameter in einem akzeptablen klinischen Bereich geblieben. Die orale Gabe von Midazolam wurde von 59% der Patienten akzeptiert und zusätzlich bevorzugten 36% der Untersuchten diese Art der Sedierung 64% bevorzugten die Sedierung mittels Lachgas. Outcome der Studie war, dass die Sedierung mittels Midazolam annähernd gleich sicher ist wie die mittels Lachgas, und das erwünschte Stadium der Sedierung ebenfalls mit beiden Mitteln erreichbar ist (60).

Özen et al. untersuchten 2011 anhand einer klinischen Studie, die über ein Jahr dauerte, die Effektivität der Sedierung von Midazolam und Lachgas. Die Ergebnisse wurden anhand von „erfolgreich“, „nicht erfolgreich“ und „nicht akzeptabel“ klassifiziert. Es wurden 240 gesunde Kinder im Alter von 4 – 6 Jahren für diese Studie herangezogen. Die Patienten wurden randomisiert in 4

Gruppen eingeteilt, die unterschiedliche Konzentrationen von Sedativa verabreicht bekamen. Gruppe 1 erhielt eine Dosis von 0,2 mg/kg Midazolam intranasal; Gruppe 2 erhielt eine Dosis von 0,75 mg/kg Midazolam peroral; Gruppe 3 eine Dosis von 0,5 mg/kg Midazolam peroral. Allen Patienten in Gruppe 1, 2 und 3 wurde zusätzlich eine Dosis von 50% N₂O verabreicht. In Gruppe 4 wurde nur 50% N₂O verabreicht. Die höchste Erfolgsrate war in Gruppe 1 festzustellen, gefolgt von Gruppe 2. Alles in allem konnte eine Erfolgsrate von 73% in allen Gruppen gemeinsam evaluiert werden. Diese Studie zeigt, dass es auch sinnvoll sein kann, die beiden Pharmaka gemeinsam zu verwenden, um ein ausreichenden Grad der moderaten Sedierung zu erreichen (61).

Weiters ist auffällig, dass in den meisten, zum Thema der dentalen Sedierung durchgeführten Studien, Kinder untersucht wurden. Kleine Patienten stellen demnach eine besonders wichtige Gruppe für die dentale Sedierung dar. Der Anteil der Kinder, die an Zahnarztangst leiden, ist naturgemäß höher als der Anteil von Erwachsenen (62). Kinder zeigen beim Zahnarztbesuch andere Verhaltensweisen als Erwachsene, und auch der Zahnarzt selbst ist meist in einer anderen psychischen Ausgangslage. Für die meisten Zahnmediziner ist die Behandlung von Kindern mit einem hohen Stresspegel assoziiert. Um die Behandlung für beide Seiten angenehmer zu gestalten, ist der Einsatz von Sedativa in der Kinderzahnheilkunde von Vorteil (1). Die orale Sedierung mittels Midazolam hat aufgrund der Nichttitrierbarkeit oft unklare Endpunkte, und eine angemessene Dosierung kann nicht immer korrekt gewählt werden (63). Um eine Überdosierung bei der Behandlung von Kindern zu vermeiden, werden meist zu geringe Dosen von oralen Sedativa verabreicht. Vorteilhafter ist die Anwendung von Lachgas, da die optimale Dosis zur Sedierung mit der Titrationsmethode besser ermittelt werden kann. Dennoch ist diese Methode nicht für alle Kinder geeignet, da sie die Mitarbeit des Patienten erfordert (63).

Es sollte im Rahmen der dentalen Sedierung immer an das Individuum gedacht werden. Die Methodenwahl und die Dosierungen sind daher abhängig vom Alter des Patienten, von der Grunderkrankung, die der Patient möglicherweise hat und von der Kooperationsbereitschaft.

7. Literaturverzeichnis

(1) Mathers FG, Molitor A, Töfflinger C, Reiter-Nohn, Walgenbach G, Spahn M. Dentale Sedierung: Lachgas und orale Sedativa in der Praxis. Deutscher Zahnärzterverlag, Köln 2012

(2) <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/5472/umfrage/zahnarzt---angst-vor-behandlung/> . Statista 2010

(3) Remmerbach T, Breitung K. Möglichkeiten der Sedierung in der oralchirurgischen Praxis. März 2012

(4) American Society of Anaesthesiologists, Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia, October 1999

(5) Wehling M, Klinische Pharmakologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011

(6) Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006 Feb;104(2):228-34.

(7) Smith WD. A history of nitrous oxide and oxygen anaesthesia. 3. Parsons Shaw, Doctor Syntax and nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1965 Dec;37(12):958-66.

(8) Jay M. The atmosphere of heaven: the 1799 nitrous oxide researches reconsidered. *Notes Rec R Soc Lond*. 2009 Sep 20;63(3):297-309.

(9) Smith GB, Hirsch NP. Gardner Quincy Colton: pioneer of nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg*. 1991 Mar;72(3):382-91.

- (10) Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, WVG Stuttgart 2008
- (11) Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog.* 2007 Spring;54(1):9-18. Review.
- (12) Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 10. überarbeitete Auflage, Elsevier, München 2009
- (13) Wehling M. Klinische Pharmakologie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011
- (14) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie, 5. überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2004
- (15) Costa VV, Saraiva RA. [Nitrous oxide action on the central nervous system: electrophysiological study as a sole agent or a coadjuvant]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002 Jun;52(3):255-71.
- (16) Barber J, Donaldson D, Ramras S, Allen GD. The relationship between nitrous oxide conscious sedation and the hypnotic state. *J Am Dent Assoc.* 1979 Oct;99(4):624-6.
- (17) Whalley MG, Brooks GB. Enhancement of suggestibility and imaginative ability with nitrous oxide. *Psychopharmacology (Berl).* 2009 May;203(4):745-52. Epub 2008 Dec 5.
- (18) Eger EI 2nd, Lampe GH, Wauk LZ, Whitendale P, Cahalan MK, Donegan JH. Clinical pharmacology of nitrous oxide: an argument for its continued use. *Anesth Analg.* 1990 Dec;71(6):575-85.
- (19) American Academy of Pediatric Dentistry; American Academy of Pediatric Dentistry Committee on Sedation and Anaesthesia. Guideline on the elective use

of minimal, moderate and deep sedation and general anaesthesia for pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2005; 27 (7)

(20) Yacoub O, Doell D, Kryger MH, Anthonisen NR. Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. *Anesthesiology*. 1976 Oct;45(4):385-9.

(21) Vichitvejpaisal P, Joshi GP, Liu J, White PF. Effect of severity of pulmonary disease on nitrous oxide washin and washout characteristics. *J Med Assoc Thai*. 1997 Jun;80(6):378-83.

(22) Heller AR, Brückner JB. Update Inhalationsanästhesie. (2009) http://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2009/01_Heller-Brueckner.pdf

(23) Moore PA. Psychomotor impairment due to N₂O exposure. *Anesth Prog*. 1983 May-Jun;30(3):72-5

(24) Moyes D, Cleaton-Jones P, Lelliot J. Evaluation of driving skills after brief exposure to nitrous oxide. *S Afr Med J*. 1979 Dec 1;56(23):1000-2.

(25) Herwig LD, Milam SB, Jones DL. Time course of recovery following nitrous oxide administration. *Anesth Prog*. 1984 May-Jun;31(3):133-5.

(26) Hong K, Trudell JR, O'Neil JR, Cohen EN. Metabolism of nitrous oxide by human and rat intestinal contents. *Anesthesiology*. 1980 Jan;52(1):16-9.

(27) Lin CY. Nitrous oxide elimination. *Br J Anaesth*. 1994 Jun;72(6):729-30.

(28) Holson RR, Bates HK, LaBorde JB, Hansen DK. Behavioral teratology and dominant lethal evaluation of nitrous oxide exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995 Sep-Oct;17(5):583-92.

(29) Sahenk Z, Mendell JR, Couri D, Nachtman J. Polyneuropathy from inhalation of N₂O cartridges through a whipped-cream dispenser. *Neurology*. 1978 May;28(5):485-7.

(30) Louis-Ferdinand RT. Myelotoxic, neurotoxic and reproductive adverse effects of nitrous oxide. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1994 Winter;13(4):193-206. Review.

(31) Packer ME, Joarder C, Lall BA. The use of relative analgesia in the prosthetic treatment of the 'gagging' patient. *Dent Update.* 2005 Nov;32(9):544-6, 548-50.

(32) Atash R, Vanden Abbeele A. [Sedation with 50 % nitrous oxide/oxygen in paediatric dentistry]. *Rev Med Brux.* 2008 Sep;29(4):257-61. French.

(33) Mazze RI, Fujinaga M, Rice SA, Harris SB, Baden JM. Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology.* 1986 Mar;64(3):339-44.

(34) Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Analgesic nitrous oxide: an opioid treatment for migraine. *Am J Emerg Med.* 2000 Jul;18(4):501.

(35) Chye EP, Young IG, Osborne GA, Rudkin GE. Outcomes after same-day oral surgery: a review of 1,180 cases at a major teaching hospital. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993 Aug;51(8):846-9.

(36) Malamed SF. Sedation and safety: 36 years of perspective. *Alpha Omegan.* 2006;99(2):70-4.

(37) Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;37(3):267-72.

(38) Chong SA, Mythily, Mahendran R. Cardiac effects of psychotropic drugs. *Ann Acad Med Singapore.* 2001 Nov;30(6):625-31. Review.

(39) Huybrechts I. The pharmacology of alprazolam: a review. *Clin Ther.* 1991 Jan-Feb;13(1):100-17. Review.

- (40) von Ungern-Sternberg BS, Erb TO, Habre W, Sly PD, Hantos Z. The impact of oral premedication with midazolam on respiratory function in children. *Anesth Analg*. 2009 Jun;108(6):1771-6.
- (41) Jones RD, Visram AR, Kornberg JP, Irwin MG, Gunawardene WM. Premedication with oral midazolam in children--an assessment of psychomotor function, anxiolysis, sedation and pharmacokinetics. *Anaesth Intensive Care*. 1994 Oct;22(5):539-44.
- (42) Beubler E. *Kompandium der Pharmakologie*, 1.Auflage, Springer – Verlag Wien 2006
- (43) Heberlein A, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. [Benzodiazepine dependence: causalities and treatment options]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 Jan;77(1):7-15. Epub 2008 Dec 19. Review. German.
- (44) Coldwell SE, Awamura K, Milgrom P, Depner KS, Kaufman E, Preston KL, Karl HW. Side effects of triazolam in children. *Pediatr Dent*. 1999 Jan - Feb;21(1):18-25.
- (45) Al Tahan A. Paradoxical response to diazepam in complex partial status epilepticus. *Arch Med Res*. 2000 Jan-Feb;31(1):101-4.
- (46) Pharmaceutical Press. *Stockley's Drug Interactions*, Ninth edition, Pharmaceutical Press, London 2010
- (47) Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, Himberg JJ, Neuvonen PJ. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Mar;37(3):221-5.
- (48) Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, Laaksovirta H, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia*. 1996 Mar;37(3):253-7.

(49) Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamman MA, O'Mara EM, Hall SD. Interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* (1998) 64; 133 – 143

(50) Quinney SK, Haehner BD, Rhoades MB, Lin Z, Gorski JC, Hall SD. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Jan;65(1):98-109. Epub 2007 Jul 17.

(51) Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, Neuvonen PJ. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Mar;53(3):298-305.

(52) Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Jan;59(1):7-13.

(53) Uldum B, Hallonsten AL, Poulsen S. Midazolam conscious sedation in a large Danish municipal dental service for children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*. 2008 Jul;18(4):256-61. Epub 2008 Mar 6.

(54) Coté CJ, Cohen IT, Suresh S, Rabb M, Rose JB, Weldon BC, Davis PJ, Bikhazi GB, Karl HW, Hummer KA, Hannallah RS, Khoo KC, Collins P. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):37-43.

(55) Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, Magathan JG, Grad HA, Copp PE, Charendoff MD. A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog*. 1996 Winter;43(1):1-8.

(56) Feld LH, Negus JB, White PF. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology*. 1990 Nov;73(5):831-4.

(57) Wan K, Jing Q, Zhao JZ. Evaluation of oral midazolam as conscious sedation for pediatric patients in oral restoration. *Chin Med Sci J*. 2006 Sep;21(3):163-6.

(58) Ma L, Jing Q, Wan K. [Evaluation of oral midazolam sedation for reducing dental fear in children with dental fear]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2012 Jun;30(3):271-4.

(59) Somri M, Parisinos CA, Kharouba J, Cherni N, Smidt A, Abu Ras Z, Darawshi G, Gaitini LA. Optimising the dose of oral midazolam sedation for dental procedures in children: a prospective, randomised, and controlled study. *Int J Paediatr Dent*. 2012 Jul;22(4):271-9.

(60) Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR. A comparison of oral midazolam and nitrous oxide sedation for dental extractions in children. *Anaesthesia*. 2006 Dec;61(12):1138-44.

(61) Özen B, Malamed SF, Cetiner S, Özalp N, Özer L, Altun C. Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. *Aust Dent J*. 2012 Jun;57(2):144-50.

(62) Akbay Oba A, Dülgergil CT, Sönmez IS. Prevalence of dental anxiety in 7- to 11-year-old children and its relationship to dental caries. *Med Princ Pract*. 2009;18(6):453-7. Epub 2009 Sep 30.

(63) Kantovitz KR, Puppin-Rontani RM, Gaviao MB. Sedative effect of oral diazepam and chloral hydrate in the dental treatment of children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2007 Apr-Jun;25(2):69-75.

(66) Allen SC, Bernat JE, Perinpanayagam MK. Survey of sedation techniques used Among pediatric dentists in New York State. *N Y State Dent J*. 2006 Aug-Sep;72(5):53-5.

