

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar (Gastroenterologie)

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Bispectral Index zur Überwachung einer Midazolam und Propofol  
Sedierung während ERCP: Eine randomisierte, kontrollierte Studie  
(EndoBIS Study)**

Hanna Salletmaier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. St. J. von Delius
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 26.01.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 <i>ERCP</i> .....	4
1.2 <i>Sedierung während der ERCP</i> .....	7
1.3 <i>Standardüberwachung während der Sedierung</i> .....	11
1.4 <i>Erweiterte Überwachung während der Sedierung</i> .....	14
1.5 <i>Studienziele</i> .....	18
2 Patienten und Methoden .....	19
2.1 <i>Patientenrekrutierung und ethische Aspekte</i> .....	19
2.2 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	20
2.3 <i>Studiendurchführung</i> .....	20
2.3.1 <i>Durchführung der ERCP</i> .....	20
2.3.2 <i>Durchführung von Sedierung und Überwachung</i> .....	21
2.4 <i>Endpunkte der Studie</i> .....	22
2.5 <i>Datenerhebung</i> .....	23
2.6 <i>Statistik</i> .....	26
3 Ergebnisse .....	28
3.1 <i>Patientencharakteristika</i> .....	29
3.2 <i>Primärer Endpunkt: Sauerstoffsättigung</i> .....	32
3.3 <i>Sekundäre Endpunkte</i> .....	32
4 Diskussion.....	41
4.1 <i>Diskussion der Methoden</i> .....	41
4.1.1 <i>Studiendesign</i> .....	41
4.1.2 <i>Patienten</i> .....	41
4.1.3 <i>Monitoring der Sedierung</i> .....	42
4.2 <i>Diskussion der Studienendpunkte</i> .....	43
4.3 <i>Klinische Wertung und Ausblick</i> .....	48
5 Zusammenfassung.....	50
6 Literaturverzeichnis .....	51
7 Anhang.....	55
7.1 <i>Tabellenverzeichnis</i> .....	55
7.2 <i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	56
7.3 <i>Patienteninformation und Einwilligungserklärung</i> .....	57
7.4 <i>Case Report Form</i> .....	62
7.5 <i>Danksagung</i> .....	69

# Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
art.	arteriell
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index
BL	Bauchlage
BMI	Body Mass Index
C <sub>2</sub>	Alkohol
CDS-Scale	Continuum of Depth of Sedation Scale
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ERC	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
Et al.	Et alii
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FEV1	Forciertes Expiratorisches Einsekundenvolumen
GABA	Gamma-aminobutyric Acid
h	Stunden/Uhr
HF	Herzfrequenz
ITT	Intention To Treat
kg	Kilogramm
l	Liter
LSL	Linksseitenlage
m	Meter
max.	maximal
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minuten
min.	minimal
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOAA/S-Scale	Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale
NAPS	Nurse Administered Propofol Sedation
NAS	Numerische Analogskala
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OAA/S-Scale	Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PP	Per Protocol
RL	Rückenlage
RR	Blutdruck
RSL	Rechtsseitenlage
TU	Technische Universität
VC	Vitalkapazität

# 1 Einleitung

Die hier beschriebene EndoBIS-Studie untersucht eine erweiterte Überwachung mittels EEG-Monitoring während der Sedierung in der Endoskopie. Als endoskopisches Verfahren, während dessen die Studie durchgeführt wurde, wurde aus unterschiedlichen Gründen die ERCP gewählt (siehe 1.1 ERCP). Im Folgenden soll zuerst ein Überblick des endoskopischen Verfahrens und anschließend ein Überblick über die derzeit üblichen Standards zur Patientenüberwachung gegeben werden. Anschließend werden Möglichkeiten zum erweiterten Monitoring während einer Sedierung behandelt, nämlich Monitoring mittels Kapnographie und EEG.

Ziel der EndoBIS-Studie war es, festzustellen, ob durch erweitertes Monitoring mittels EEG, im Speziellen dem BIS-Wert, hinsichtlich der Patientensicherheit Unterschiede zum üblichen Monitoring erzielt werden können. Primärer Endpunkt war die mittlere Sauerstoffsättigung während der Untersuchung.

## 1.1 ERCP

Die ERCP ist eine Methode zur Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangs. Sie wurde 1968 erstmals beschrieben [26] und kombiniert endoskopische und radiologische Techniken. Anders als die Gastroskopie erfolgt die Untersuchung in der Regel in Bauchlage des Patienten<sup>1</sup>. Mit einem Endoskop mit Seitblickoptik geht man dabei durch den Magen in den Zwölffingerdarm bis zur Papilla Vateri, der gemeinsamen Mündung von Gallen- und Pankreasgang; durch eine Kanüle wird Kontrastmittel in den Gallen- und/oder Pankreasgang gespritzt, anschließend erfolgt eine Röntgenaufnahme. Somit ist die ERCP zentral bei der Diagnostik von Stenosen im Bereich der Gallenwege und des Ductus Wirsungianus (etwa durch Konkremente oder Strikturen). Es besteht außerdem auch die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention. Wird bei einem Patienten erstmals eine ERCP durchgeführt, muss meist erst die Papille erweitert werden, sie wird mit einem Papillotom eingeschnitten. Bei Choledocholithiasis kann nun ein Drahtkorbchen eingeführt werden, um den Stein zu fangen. Alternativ kann auch eine Sonde mit

---

<sup>1</sup> Aus sprachlichen Gründen wird in dieser Arbeit von der Doppelverwendung weiblicher und männlicher Endungen Abstand genommen. Dies dient ausschließlich dem Lesefluss. In jedem Fall sind immer weibliche und männliche Formen gemeint.

einem Ballon am Stein vorbeigeführt werden, der Ballon wird anschließend gefüllt und zurückgezogen und nimmt dabei den Stein mit. Bei größeren Steinen besteht auch die Möglichkeit, diese mechanisch oder durch Ultraschallsonden zu verkleinern und anschließend die Fragmente mit oben beschriebenen Methoden zu entfernen. Bei Engstellen im Gallenwegssystem, welche durch Entzündungen, Narben oder Tumoren bedingt sein können, besteht die Möglichkeit, Stents zu deren Überbrückung einzulegen und damit den Abfluss der Galle wiederherzustellen. Kunststoffstents müssen wieder entfernt oder gewechselt werden, sie dienen also zu einer temporären Entlastung. Metallstents werden bei inoperablen Stenosen verwendet und müssen nicht gewechselt werden.

Bei der Cholangioskopie, einer weiteren Methode zur Darstellung der Gallenwege, wird durch den Arbeitskanal des Endoskops ein weiteres, kleineres Endoskop (Cholangioskop) durch die Papille vorgeschoben (Mother-Baby-Technik); so kann man die Gallenwege direkt einsehen und Gallengangssteine unter Sicht zerkleinern beziehungsweise auch Biopsien entnehmen; dies ist insbesondere bei unklaren Veränderung oder Strikturen im Bereich der Gallenwege von wichtiger diagnostischer Bedeutung.

Als Komplikationen der ERCP sind Pankreatitiden (in zirka 5 %), Blutung und Perforation beschrieben. Die Indikationen zur ERCP sind daher relativ streng gestellt, in unklaren Fällen wird vorher eine endosonografische Abklärung durchgeführt.



**Abbildung 1: Radiologisches Bild der Kontrastmittel-gefüllten Gallengänge**

**Dieses radiologische Bild wurde während einer ERCP aufgenommen und zeigt die mit Kontrastmittel gefüllten Gallengänge eines Patienten; einige Kontrastmittelaussparungen sind zu sehen, die am ehesten mit Steinen vereinbar sind.**

**Quelle: [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:ERCP\\_Roentgen.jpg&filetimestamp=20070625144327](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:ERCP_Roentgen.jpg&filetimestamp=20070625144327), 26.12.2011, 16:30 h.**

## **1.2 Sedierung während der ERCP**

Da komplexe endoskopische Eingriffe wie die ERCP aufgrund von Schmerzen und vagovagalen Reaktionen für Patienten äußerst unangenehm sein können, werden Patienten üblicherweise während der Untersuchung sediert. Dadurch werden auch die Bedingungen für die Untersucher verbessert.

Bezüglich der Sedierung in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes gibt es eine Studie mit Daten aus 29 Ländern, in der gezeigt wurde, dass dort eine Vielzahl von Medikamenten in Verwendung ist, unter anderem Diazepam, Midazolam, Meperidin, Fentanyl und Propofol. Midazolam und Propofol wurden aber am häufigsten verwendet [18].

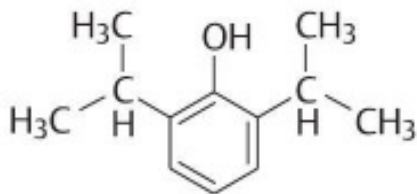
In einer doppelblind randomisierten Studie zur Verbesserung der Untersuchungsbedingungen, in der 60 Patienten während einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes entweder mit Midazolam oder mit Propofol sediert wurden, schnitt Propofol in fast allen Kategorien zu Untersuchungsbedingungen signifikant besser ab als Midazolam [27]. Benzodiazepine alleine sind zwar dem Propofol unterlegen, können aber bei der Einleitung zusätzlich verabreicht werden [37]. Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 91 Patienten zu Sedierung während der ERCP verglich alleinige Propofol-Sedierung mit Kombination von Propofol und zusätzlichem, oral verabreichtem Midazolam 30 Minuten vor Untersuchungsstart. In der kombinierten Gruppe waren sowohl der Propofolverbrauch als auch der mittlere Abfall der Sauerstoffsättigung signifikant geringer [29]. Da das Protokoll der hier vorgestellten EndoBIS-Studie Propofol und Midazolam zur Sedierung vorgibt, sind diese im Folgenden genauer beschrieben.

### *Propofol*

Das Hypnotikum Propofol ist ein GABA-Agonist und wirkt aufgrund seiner hohen Lipophilie bereits nach 30-45 Sekunden. Der Abbau erfolgt durch hepatische und extrahepatische Metabolisierung; die Dosis muss weder bei Leber- noch bei Nierenfunktionsstörungen verringert werden [9]. Die Halbwertszeit von Propofol beträgt ca. 7-8 Minuten. Eine Sedierung mit Propofol ist also gut steuerbar, allerdings verfügt das Medikament nur über eine geringe analgetische Wirkkomponente, und es gibt keinen Antagonisten. Propofol vermindert die Myokardkontraktilität und den systemischen Gefäßwiderstand und kann daher Ursache von Hypotonien sowie

Auslöser von Bradykardien sein; eine Verminderung des Hypoxie-bedingten Atemantriebes um 80 % bis 30 Minuten nach Applikation wurde bei moderater Sedierung beschrieben. [9] Es kann somit kurze Apnoephasen verursachen [36]. In tiefer Sedierung kann Propofol das Herzminutenvolumen vermindern, zu einer erhöhten end-tidalen Kohlendioxidkonzentration, zu Atemwegsobstruktionen und zur Relaxation der glatten Atemwegsmuskulatur führen [9]. Kontraindikationen einer Propofol-Gabe sind Allergien gegen Hühnereiweiß, Soja und Sulfid. Als Nebenwirkungen wurden Pankreatitiden [14] und bei kontinuierlicher Applikation (>48 h) ein „Propofol-Infusions-Syndrom“ beschrieben [10].

Die Applikation erfolgt üblicherweise als Initialbolus von 40 mg bei <70 kg Körpergewicht bzw. 60 mg bei ≥70 kg und nachfolgender wiederholter Bolusgabe von 10-20 mg [37]. Obwohl Propofol, vor allem bedingt durch seinen schnellen Wirkeintritt und seine kurze Halbwertszeit, anderen Medikamenten deutlich überlegen ist, wird es teilweise aufgrund seiner kardiodepressiven Wirkung nicht eingesetzt. Während beispielsweise bei Benzodiazepinen eine Antagonisierung möglich ist, gibt es für Propofol keinen Antagonisten.



**Abbildung 2: Strukturformel von Propofol**

**Aufgrund seiner lipophilen Molekülstruktur überwindet Propofol die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell, der Wirkeintritt erfolgt bereits nach 30-45 Sekunden.**

**Quelle: [http://www.thieme.de/viamedici/medizin/wissenschaft/propofol\\_bild2.jpg](http://www.thieme.de/viamedici/medizin/wissenschaft/propofol_bild2.jpg), 05.10.2010, 19:30 h.**

Eine Metaanalyse von 12 Originalarbeiten zeigte jedoch Folgendes: Patienten, die mit Propofol sediert wurden, hatten bei einer Koloskopie ein geringeres Odds Ratio für Hypotonien oder Hypoxämien als bei einer Sedierung mit Midazolam, Meperidine und/oder Fentanyl. Während ÖGD und ERCP war das Odds Ratio vergleichbar. [34]



Zudem gibt es eine Cochrane Analyse von Singh et al. [41], die die Effektivität und Sicherheit von Propofol mit anderen Sedativa (Narkotika und Benzodiazepine) in der Koloskopie vergleicht. Für die postinterventionelle Erholungszeit wurden in der überwiegenden Anzahl der Studien bei Sedierung mit Propofol verkürzte Werte festgestellt, die Patienten-Zufriedenheit war bei Sedierung mit Propofol höher. Bezüglich Untersuchungszeit und Komplikationsraten ergaben sich keine Unterschiede.

### *Midazolam*

Benzodiazepine binden an eine Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und verstärken somit die Zell-Hyperpolarisation durch GABA. Sie wirken sedierend, amnestisch, anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral muskelrelaxierend und vermindern den zerebralen Blutfluss. Ihre Wirkung auf das kardiovaskuläre System umfasst eine Verminderung des systolischen sowie des diastolischen Blutdruckes, des Gefäßwiderstandes, des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz [9, 12, 20]. Mit einem Wirkungseintritt nach 1-3 Minuten und einer Wirkdauer von 15-80 Minuten [2] eignet sich das kurzwirksame Benzodiazepin Midazolam gut zur Einleitung der Sedierung. Seltene unerwünschte Wirkungen sind Phlebitiden am Injektionsort [21] und, vorwiegend beschrieben bei oraler Anwendung, Aggressivität und Unruhe [19]. Die Dosierung beträgt 30-80 µg/kg Körpergewicht [4]. Midazolam wird hepatisch metabolisiert, bei höherem Alter sowie bei Leberzirrhose sollte eine Dosisanpassung erfolgen [9]. Eine Antagonisierung mit Flumazenil ist möglich, wobei dieses eine kürzere Wirkdauer hat und daher ein Rebound-Effekt auftreten kann.

### *Sedierungsziele*

Ziele der Sedierung während einer Endoskopie umfassen die Komponenten Hypnose, Analgesie und Areflexie, beziehungsweise Relaxation. Um eine Balance dieser Komponenten zu erreichen, ist es sinnvoll, Medikamente zu kombinieren. Propofol, welches nur einen schwachen analgetischen Effekt hat, ergänzt sich gut mit der zentral muskelrelaxierenden Wirkung eines Benzodiazepins.

### *Sedierungstiefe*

Die American Society of Anesthesiologists unterscheidet vier Stadien der Sedierungstiefe, welche durch klinische Beobachtung der Patienten ermittelt werden können [11]:

*Minimale Sedierung* oder *Anxiolyse* bezeichnet ein medikamenteninduziertes Stadium in welchem Patienten, auch wenn ihre Koordination und kognitive Funktion eingeschränkt ist, adäquat auf verbale Ansprache reagieren. *Moderate Sedierung* (*Analgesie*) bezeichnet Bewusstseinsstrübung mit gezielter Reaktion auf verbale Ansprache, eventuell in Kombination mit taktilen Reizen, Spontanatmung und kardiovaskuläre Funktion sind erhalten. In *tiefer Sedierung* zeigen Patienten eine Reaktion auf wiederholte Reize oder Schmerzreize, hier kann die Spontanatmung eingeschränkt sein. Die kardiovaskuläre Funktion ist normalerweise erhalten. Als *Narkose* wird ein Stadium bezeichnet, in dem Patienten aufgrund verminderter Spontanatmung oder eingeschränkter neuromuskulärer Funktion häufig Unterstützung zur Aufrechterhaltung der Atmung brauchen, etwa durch Positive Pressure Beatmung. Auch die kardiovaskuläre Funktion kann vermindert sein (siehe auch Tabelle 1).

**Tabelle 1: Stadien der Sedierungstiefe**

Modifiziert nach [11].

<b>Sedierungstiefe</b>	<b><i>minimal</i> (<i>Anxiolyse</i>)</b>	<b><i>moderat</i> (<i>Analgesie</i>)</b>	<b><i>tief</i></b>	<b><i>Narkose</i></b>
<b>Reaktion auf Ansprache</b>	adäquate Reaktion	gezielte Reaktion auf verbale oder taktile Reize	gezielte Reaktion auf wiederholte Reize oder Schmerzreize	keine Reaktion
<b>Spontanatmung</b>	unbeeinflusst	adäquat	kann inadäquat sein	häufig inadäquat
<b>Kardiovaskuläre Funktion</b>	unbeeinflusst	meist erhalten	meist erhalten	kann vermindert sein

Weiters wird auch die OAA/S-Scale (Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale) zur Einschätzung des Sedierungsgrades herangezogen (siehe Tabelle 2). Die OAA/S-Scale unterscheidet sechs Stadien der Sedierungstiefe.

Wie stark ein Patient sediert wird, sollte abhängig von der geplanten Untersuchung und von Patientencharakteristika sein. Während Koloskopie und Gastroskopie überwiegend problemlos in moderater Sedierung durchgeführt werden, ist für ERCP und Endosonographie meist eine tiefere Sedierung notwendig [30].

Patel et al. [31] stellten fest, dass sich während einer Koloskopie (Sedierung mit Midazolam und Meperidin) Patienten 11 % der gesamten Koloskopie-Zeit im Stadium

tiefer Sedierung befanden. Bei 45 % der Koloskopien wurde das Stadium tiefer Sedierung mindestens einmal erreicht. Im Gegensatz dazu befanden sich Patienten während ERCPs 35 % der Zeit in tiefer Sedierung und bei 85 % aller ERCPs wurde tiefe Sedierung erreicht.

**Tabelle 2: OAA/S-Scale (Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale)**

Modifiziert nach <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/103/2/385/T1.expansion.html>, 15.12.2011, 15:55 h.

<b>Sedierungstiefe</b>	<b>Sprache</b>	<b>Gesicht</b>	<b>Augen</b>	<b>Reaktion</b>
<b>5</b>	normal	normal	klar, keine Ptose	normale Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
<b>4</b>	leicht verlangsamt	milde Relaxation	milde Ptose (weniger als das halbe Auge)	verlangsamte Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
<b>3</b>	deutlich verlangsamt	deutliche Relaxation (Kiefer locker)	deutliche Ptose (mehr als das halbe Auge)	Antwort nur, wenn der Name laut und wiederholt gerufen wird
<b>2</b>	wenige verständliche Wörter			Reaktion nur bei Berührung oder leichtem Schütteln
<b>1</b>				keine Reaktion bei Berührung oder leichtem Schütteln
<b>0</b>				keine Reaktion auf Schmerzreiz

### **1.3 Standardüberwachung während der Sedierung**

Trotz unumstrittener Vorteile geht jede Sedierung auch mit möglichen Komplikationen einher, unter anderem auf Grund der bereits beschriebenen kardiorespiratorischen Wirkungen von Propofol und Benzodiazepinen. Es wird geschätzt, dass die Sedierung für bis zu 50 % der Komplikationen in der gastrointestinalen Endoskopie verantwortlich ist [17].

Während der Sedierung sollte die Sedierungstiefe regelmäßig überwacht werden, da mit steigender Sedierungstiefe Atmung und kardiovaskuläre Funktionen zunehmend beeinträchtigt sind (siehe Tabelle 1). Zu den Risikofaktoren für eine sedierungsbedingte Komplikation zählen unter anderem Patientenalter, ASA-Stadium der Patienten und O<sub>2</sub>-Dauertherapie [11].

Um mögliche kardiopulmonale Komplikationen zu erfassen und zu vermeiden, sollte eine engmaschige Überwachung des sedierten Patienten erfolgen mit besonderem Augenmerk auf

- Hypoxämie,
- Bradykardie und
- Hypotension.

Daher hat die American Society of Anesthesiologists 1995 Anforderungen bezüglich Monitoring formuliert (und 2002 aktualisiert), die erfüllt sein sollen, wenn eine Sedierung von Nicht-Anästhesisten durchgeführt wird. [11]

An oberster Stelle steht hierbei die Beobachtung des Patienten bezüglich seiner Reaktion auf verbale und taktile Stimuli. Zur Überwachung der Atmung dient die regelmäßige Kontrolle der Atemfrequenz sowie die Palpation der Thorax- und Bauchdeckenbewegung und des expiratorischen Luftstroms. Die Inspektion und Feststellung der Atemfrequenz erlauben zwar nur eine eingeschränkte Aussage über den tatsächlichen Atemfluss, die Atemfrequenz ist aber dennoch ein wichtiger Parameter für die Einschätzung der Sedierungstiefe.

Mehr Aussagekraft über den Atemfluss haben Auskultation, Pulsoxymetrie und endtidale CO<sub>2</sub>-Konzentration, wobei letztere die höchste Sensitivität bei der Detektion von Apnoephasen hat [11,33]. Eine gute Oxygenierung ist also nicht gleichbedeutend mit einer guten Ventilation, vor allem nicht bei zusätzlicher Sauerstoffgabe, die für Sedierung während endoskopischer Verfahren empfohlen ist [8]. Bei zusätzlicher Sauerstoffgabe fällt die Sauerstoffsättigung nur sehr verzögert ab [11]. Neben der Pulsoxymetrie ist also auch, und dies gilt umso mehr bei tieferer Sedierung, die Überwachung der Ventilation, etwa durch Kapnographie, nicht zu vernachlässigen, um Apnoephasen und damit einhergehende drohende Sättigungsabfälle zu erkennen.

Neben der Pulsoxymetrie ist auch eine EKG-Ableitung und, bei Sedierung mit Propofol, eine Blutdruckmessung zur Überwachung erforderlich. Das EKG gibt Aussage über eventuelle Arrhythmien und Ischämien, die zum Beispiel infolge einer Hypoxämie oder Azidose bei Hypoventilation auftreten können. Für eine aussagekräftige Interpretation ist es wichtig, die kardiale und medikamentöse Anamnese des Patienten zu kennen. Im Gegensatz zur EKG-Ableitung sowie der

Messung der Sauerstoffsättigung, die beide kontinuierlich erfolgen, sollte der Blutdruck alle fünf Minuten gemessen werden. Die Blutdruckkurve erlaubt somit eine Aussage über den Trend der Sedierung.

Da der endoskopierende Arzt sich nicht zusätzlich auf die Überwachung des Patienten konzentrieren kann, empfehlen die aktuellen Leitlinien der DGVS eine Durchführung der Sedierung und Überwachung durch eine dritte Person, die darin geschult und erfahren ist [37]. Dies kann ein Anästhesist, ein speziell geschulter Arzt oder auch eine speziell geschulte Person aus dem Assistenz- oder Pflegepersonal sein. Das Training umfasst Vertrautheit mit der verabreichten Substanz, sowie Aufrechterhaltung der Atmung bei Komplikationen oder Übergang der tiefen Sedierung in eine Narkose sowie adäquate Reaktion auf kardiovaskuläre Komplikationen. Die Person sollte die Atmung des Patienten durch Kontrolle der Thorax- und Bauchdeckenbewegungen und Kontrolle des Luftstromes beobachten. Voraussetzung sind außerdem Notfallausbildung und Kenntnisse in der kardiopulmonalen Reanimation.



**Abbildung 3: ERCP-Raum der II. Medizinischen Klinik der TU München**

**In der rechten oberen Ecke ist die Anzeige für Blutdruck, Sauerstoffsättigung und EKG zu sehen.  
Bild: Stefan von Delius 2010.**

## **1.4 Erweiterte Überwachung während der Sedierung**

Wie in den vorhergehenden Kapiteln erläutert, stellt sich bei der ERCP, mehr als bei anderen endoskopischen Verfahren, eine schwierige Situation dar. Aufgrund ihrer Komplexität ist eine Sedierung notwendig, diese ist meist tiefer als etwa bei Koloskopie und ÖGD. Dadurch besteht auch ein höheres Risiko für sedierungsbedingte kardiopulmonale Komplikationen. Da die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung Apnoephasen nur mit Verzögerung detektiert und diese vor allem bei zusätzlicher Sauerstoffgabe maskiert sein können [11], ist man auf der Suche nach Monitoring-Methoden, die mögliche Hypoxämien vermeiden beziehungsweise früher detektieren. Die DGVS führt in ihrer Leitlinie zu Sedierung in der Endoskopie unter „erweitertem Monitoring“ „Kapnographie“ und „Monitoring mittels EEG“ auf [37].

### *Kapnographie*

Mittels Kapnographie wird die expiratorische Kohlendioxid-Konzentration in der Atemluft gemessen, es werden dabei Mund- und Nasenatmung erfasst. Aus dem Anstieg und Abfall der expiratorischen Kohlendioxidkonzentration erfolgt eine graphische Darstellung der Atemkurve.

In einer doppelblind randomisierten Studie mit 263 Patienten, bei welchen entweder eine ERCP oder ein EUS durchgeführt wurde, konnte eine signifikante Reduktion von Hypoxämien in der kapnographisch überwachten Gruppe gezeigt werden. Die Sedierung erfolgte hier mit Midazolam in Kombination mit Meperidin oder Fentanyl [33].

### *Monitoring mittels EEG*

Neben der Überwachung der kardiopulmonalen Parameter ist es auch wichtig, die Sedierungstiefe des Patienten zu bestimmen. Regelmäßiges Testen von Schmerzreizen und Reflexen erweist sich als eher schwierig, da sich der Patient in einem abgedunkelten Raum befindet und bereits an zahlreiche Geräte angeschlossen ist. Eleganter kann die Sedierungstiefe mit dem EEG gemessen werden, welches abhängig vom Grad der Sedierung eine Frequenzveränderung zeigt – bei tieferer Sedierung kommt es zu einer Verlangsamung der Frequenz [44]. Für Narkose wurde bereits gezeigt, dass eine EEG-orientierte Hypnotika-Gabe sowohl deren Unter- als auch Überdosierung reduziert [44]. Außerdem lassen sich Situationen erkennen, die eventuell für das Gehirn Gefahren darstellen,

beispielsweise Hypoxämien [44]. Um die EEG-Interpretation zu vereinfachen, wurden computerbasierte Algorithmen entwickelt, die EEGs anhand multipler Parameter analysieren. Ein Ansatz ist es, in die Berechnung unter anderem die mediane EEG-Frequenz und die „Spektrale Eckfrequenz“ einfließen zu lassen. Letztere gibt einen Frequenzwert an, unter welchem ein bestimmter Prozentsatz aller Frequenzwerte liegt.

### *BIS-Wert*

Eine vom EEG abgeleitete Variable ist der BIS-Wert (Bispectral Index). Der berechnete Index ist eine dimensionslose Zahl und reicht von 0 (keine kortikale Aktivität) bis 100 (vollständig wach) [1,15]. Ziel in der Allgemeinanästhesie sind Werte zwischen 40 und 60 [44].

**Tabelle 3: BIS-Wert und klinischer Wachheitsstatus**

Die Tabelle zeigt die Assoziation zwischen Klinik und BIS-Wert.

Modifiziert nach: Kelley SD (2009): Überwachung des Bewusstseinszustands mit dem Bispectral-Index™ während der Anästhesie. Eine Kurzanleitung für Kliniker. Auf: <http://www.biseducation.com/assets.aspx?ac=5>, 07.10.2010, 21:00 h.

<b><i>BIS-Wert</i></b>	<b><i>Klinischer Status</i></b>
<b>100</b>	<b>wach</b> Antwort auf verbale Reize
<b>80</b>	<b>leichte/ moderate Sedierung</b> Antwort eventuell auf laute verbale Reize oder Berührungsreize
<b>60</b>	<b>Narkose</b> keine Antwort auf verbale Reize
<b>40</b>	<b>tiefe Hypnose</b>
<b>20</b>	<b>Burst suppression</b>
<b>0</b>	<b>Nulllinien-EEG</b>

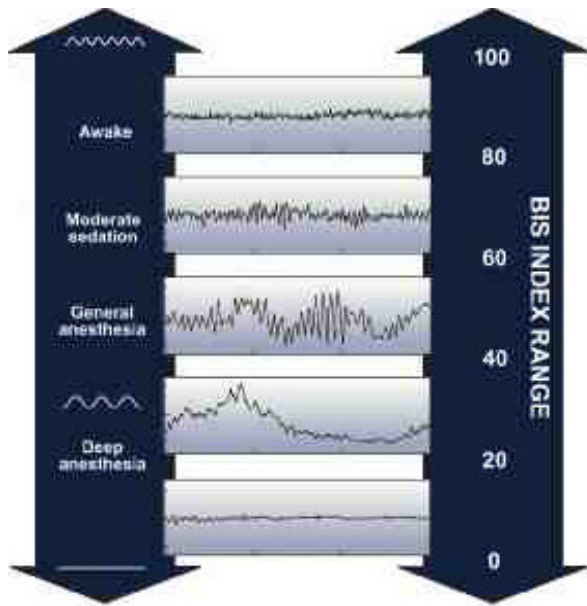


Abbildung 4: BIS-Index

Der BIS-Index korreliert mit der Tiefe der Sedierung.

Modifiziert nach: Kelley SD (2009): Überwachung des Bewusstseinszustands mit dem Bispectral-Index™ während der Anästhesie. Eine Kurzanleitung für Kliniker. Auf: <http://www.biseducation.com/assets.aspx?ac=5>, 07.10.2010, 21:00 h.

Der BIS-Wert ist unabhängig von der Patientendemographie und vom eingesetzten Sedativum (Ausnahme: Ketamin) [38]. Der Index wird von Bewegung, Herzfrequenz, mittlerem arteriellen Blutdruck und Sauerstoffsättigung nicht beeinflusst und korreliert gut mit der Konzentration von Propofol im Blut [22,23]. Derzeit ist ein Gerät zum BIS-Monitoring kommerziell erhältlich (BIS®, Aspect Medical System Inc., Norwood, MA, USA). Die genaue Berechnung des BIS-Werts wurde von der Firma allerdings nicht veröffentlicht.

Eine Studie von von Delius et al. [42] mit 115 Patienten, die koloskopiert wurden, ergab, dass eine gewisse Korrelation zwischen den klinischen Untersuchungsbefunden bezüglich Sedierungstiefe und dem BIS-Wert besteht ( $r=0,77$ ).

Eine randomisiert kontrollierte Studie, die 90 Patienten einschloss, welche während einer ERCP mit Propofol sediert waren, zeigte eine Verringerung des Propofol-Verbrauchs bei BIS-Monitoring [28].

Eine weitere Studie, die 156 Patienten einschloss, welche während einer EUS mit Propofol sediert waren, zeigte signifikante Unterschiede bezüglich Patienten- und



Untersucherzufriedenheit, allerdings keine signifikante Propofol-Ersparnis bei BIS-Monitoring [13].

Im Gegensatz dazu wurden in zwei randomisiert kontrollierten Studien, eine mit 102 Patienten während Koloskopie [7] und eine mit 50 Patienten während EUS [6], keine Vorteile für BIS-Monitoring hinsichtlich Erholungszeit und Propofol-Dosis gefunden.



Abbildung 5: BIS-Monitor

Links oben ist der aktuelle BIS-Wert abzulesen, in der unteren Hälfte sieht man die bei einem Patienten bereits gemessenen Werte, aufgetragen gegen die Zeit.

Quelle: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/4/4f/BIS\\_Monitor-Burst\\_Suppression.JPG/220px-BIS\\_Monitor-Burst\\_Suppression.JPG](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/4/4f/BIS_Monitor-Burst_Suppression.JPG/220px-BIS_Monitor-Burst_Suppression.JPG) , 05.10.2010, 23:00 h.

### *Narcotrend®-Monitor*

Auch der Narcotrend®-Monitor, ein weiteres System zur EEG-Überwachung während der Sedierung, verwendet mehrere Parameter zur EEG-Analyse. Für Narcotrend konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 80 Patienten, bei denen eine ERCP durchgeführt wurde, eine signifikante Verringerung des Propofol-Verbrauchs und der Aufwachzeit gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt werden [45].

Zusammenfassend kann man sagen, dass für die gastrointestinale Endoskopie bisher bei länger dauernden Untersuchungen wie ERCP und EUS bei Monitoring mittels EEG in einigen Studien ein Propofol-einsparender Effekt gezeigt werden konnte, signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Patienten-Sicherheit gibt es aber noch keine [44].

Neben dem BIS zählt man auch die Ableitung akustisch evozierter Potentiale zum Neuromonitoring. Der Patient erhält akustische Reize, z.B. kurze Klicklaute, über einen Kopfhörer, die akustisch evozierten Potentiale werden mittels EEG abgeleitet. Allerdings ergab die oben bereits erwähnte Studie mit 115 Patienten, die koloskopiert wurden, dass der Korrelationskoeffizient zwischen den klinischen Untersuchungsbefunden und den akustisch evozierten Potentialen signifikant niedriger war als jener zwischen Klinik und BIS-Wert [42].

#### *Limitierende Faktoren EEG-basierter Systeme*

Schmidt et al. unterscheiden physiologische und geräteabhängige Limitierungen [39]. So kann ein EEG einerseits durch Faktoren wie zerebrale Ischämie oder Hypoglykämie beeinflusst werden [39]. Andererseits entsteht auch eine Verzögerung durch die verwendeten Monitore, zu der es wegen der Artefakterkennungen, Auswertungs- und Glättungsfunktionen kommt [32].

### **1.5 Studienziele**

Wie weiter oben bereits angesprochen gibt es derzeit keine eindeutige Datenlage bezüglich des Nutzens eines BIS-Monitoring während der ERCP. Vor der EndoBIS-Studie wurde keine Studie mit der mittleren Sauerstoffsättigung als dem primären Studienendpunkt durchgeführt. Da die mittlere Sauerstoffsättigung von einigen Autoren als der zentrale Punkt in Hinblick auf die Patientensicherheit betrachtet wird [46,47], wurde diese in der EndoBIS-Studie als primärer Endpunkt festgelegt, mit dem Ziel, die Studienlage zum Nutzen von BIS-Monitoring hinsichtlich der Patientensicherheit zu verbessern.

Zusätzlich sollte in der Studie erfasst werden, ob sich durch den Einsatz des BIS-Monitors Unterschiede im mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck, bei der Rate der sedierungsbedingten Komplikationen (Hypoxämie, Bradykardie, Hypotonie) sowie Unterschiede hinsichtlich der Patienten- und Untersucherzufriedenheit ergeben und ob sich Sedativa einsparen lassen und/oder eine verkürzte postinterventionelle Erholungszeit erreicht werden kann.

## **2 Patienten und Methoden**

### ***2.1 Patientenrekrutierung und ethische Aspekte***

Die Datenerfassung für die Studie erfolgte in der Zeit von Juli 2009 bis Mai 2010 in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. In dem angegebenen Zeitraum wurden an allen Tagen, an denen die Studienbetreuerin anwesend war, alle Patienten, bei denen eine ERCP geplant war, für die Teilnahme an der Studie in Betracht gezogen. Die Patienten wurden aufgeklärt und ihre Daten hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie geprüft (siehe auch 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien). Mit allen Patienten wurde, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, ein ausführliches Gespräch geführt, in welchem sie über die Studiendurchführung und deren Ziele unterrichtet wurden. Die Patienten waren bereits für die geplante Untersuchung und somit auch über Komplikationen einer Sedierung aufgeklärt. Es wurde mit ihnen besprochen, dass durch Teilnahme an der Studie alle klinikinternen Standards der Sedierungsüberwachung erfüllt und dass keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen notwendig werden. Als denkbare Komplikation wurden sie über eine Hautirritation durch die BIS-Elektroden informiert. Bei allen Frauen wurde eine eventuelle Schwangerschaft anamnestisch ausgeschlossen. Es wurde den Patienten erklärt, dass sie, je nach Randomisierung, in die Kontroll- oder die Interventionsgruppe eingeteilt werden konnten. Alle Patienten, die randomisiert wurden, erfüllten die Einschlusskriterien und erklärten sich einverstanden, ihre Daten dokumentieren und analysieren zu lassen. Die Patienten wurden weiters informiert, dass ihre Daten anonym verwertet wurden und dass sie auch nach ihrer Einwilligung noch von der Teilnahme an der Studie zurücktreten könnten, ohne dass dadurch Nachteile in der nachfolgenden medizinischen Behandlung entstünden. Alle Patienten hatten die Möglichkeit, Fragen zu stellen, um eventuelle Unklarheiten über die Studie zu beseitigen.

Die Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission und gemäß der Deklaration von Helsinki [<http://web.archive.org/web/20071027224123/www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>; 20.03.2011, 20:00h] sowie nach den Regeln für Good Clinical Practice [[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf); 20.03.2011, 20:05h] durchgeführt. Änderungen des

Studienprotokolls wurden der Ethikkommission bekannt gegeben. Außerdem erfolgte nach Abschluss der Studienplanung eine Registrierung der Studie auf der Seite <http://clinicaltrials.gov/> (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00952458).

Insgesamt wurden 144 Patienten entsprechend einer Randomisationsliste des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München randomisiert.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die folgenden Punkte wurden als Kriterien zum Einschluss in die Studie definiert:

- Die Person ist 18 Jahre oder älter.
- Es gibt eine klinische Indikation zur ERC unter Sedierung (mit Midazolam und Propofol).

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Fehlendes Einverständnis des Patienten.
- ASA Klasse V.
- Vorbestehendes neurologisches Defizit.
- Bekannte Schwangerschaft.
- Hypotension (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg).
- Bradykardie (Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute).
- Hypoxie (Sauerstoffsättigung bei Raumluft unter 90 %).

## **2.3 Studiendurchführung**

### **2.3.1 Durchführung der ERCP**

Die Durchführung der ERCP erfolgte grundsätzlich so, wie in der Einleitung bereits beschrieben wurde (siehe Kapitel 1.1 ERCP). Bei allen Patienten, die in die Endo-BIS-Studie eingeschlossen sind, wurde die Untersuchung in Bauchlage durchgeführt, in der die Patienten bis zum Untersuchungsende verblieben. Die weitere Prozedur

unterschied sich je nach Indikation zur ERCP (siehe Abbildung 8), wie ebenfalls in der Einleitung bereits beschrieben.

### **2.3.2 Durchführung von Sedierung und Überwachung**

Nach Erfassung des Namens und Geburtsdatums des Patienten sowie der Frage nach der geplanten Untersuchung, wurde mit Lagerung und Anschluss an den Monitor begonnen. Die Patientenstirn wurde mit Alkohol gereinigt, nach ungefähr 30 Sekunden Trocknung wurde die BIS-Elektrode von der Mittellinie ausgehend frontotemporal links aufgeklebt; anschließend wurde die Elektrode an den Monitor angeschlossen und der Datenexport auf USB gestartet. Bei Patienten in der Kontrollgruppe wurde der Monitor verdeckt; bei Patienten der Interventionsgruppe wurde der Monitor so positioniert, dass er für den mit der Sedierung betrauten Arzt gut einsehbar war. Alle Patienten wurden mit der klinikinternen Standardüberwachung überwacht. Hierzu wurden Elektroden für ein Drei-Kanal-EKG aufgeklebt, die Ableitung des EKGs erfolgte kontinuierlich. Ein Fingerclip zur Pulsoxymetrie wurde angelegt. An einem Arm wurde eine Blutdruckmanschette befestigt, das Messungs-Intervall betrug drei Minuten. Um einen permanenten venösen Abfluss zu gewährleisten, war die Blutdruckmanschette auch nicht auf der gleichen Seite des venösen Zuganges, über welchen die Medikamentengabe erfolgte.

Vor der ersten Medikamentenapplikation erfolgte eine Messung der Ausgangswerte. Dann erhielten die Patienten über eine Nasenbrille 2 l Sauerstoff pro Minute und ein Mundstück, durch welches das Endoskop eingeführt werden konnte. Die Sedierung wurde mit 2,5 mg Midazolam gestartet, danach erhielten sie je nach Körpergewicht einen Bolus Propofol von 40-60 mg (weniger als 70 kg Körpergewicht) oder 60-80 mg (bei 70 kg und mehr). Nach Wirkungseintritt wurde mit der ERCP begonnen. Während der Untersuchung wurde in Abständen von mindestens einer Minute 10-20 mg Propofol nach Bedarf nachgespritzt. In der Kontrollgruppe erfolgte die Sedierung in regelmäßigen Abständen nach Monitorüberwachung und nach der klinischen Einschätzung, z.B. bei Patientenbewegungen, die die Untersuchungsqualität beeinträchtigten, und bei offensichtlichen Schmerzen des Patienten. In der Interventionsgruppe wurde die Sedierungstiefe des Patienten zusätzlich mit dem BIS-Monitor beurteilt. Bei BIS-Werten unter 55 erfolgte keine

Propofolapplikation. Die Ärzte, die für die Sedierung zuständig waren, überwachten während der gesamten Untersuchung die Klinik der Patienten sowie die Monitore, sodass sie auf eventuelle Komplikationen adäquat reagieren konnten. War ein Ende der Endoskopie in unmittelbarer zeitlicher Nähe abzusehen, wurden keine Sedativa mehr verabreicht. Es erfolgte auch nach Abschluss ein apparatives Monitoring der Patienten. Nach Ende der Untersuchung wurden diese laufend verbal aufgefordert, die Augen zu öffnen, die Zunge herauszustrecken und/oder verbal zu antworten. Hatten die Patienten die Augen geöffnet, wurden sie vom BIS-Monitor sowie von EKG, Blutdruckmessgerät und Pulsoxymeter abgehängt. Von der Untersuchungs- und Liege wurden sie in ein Bett gerollt und seitlich gelagert, um die Atemwege bei eventuellem Bewusstseinsverlust zu sichern und einer Aspiration vorzubeugen. Im Vorraum des ERCP-Raumes wurden die Patienten unmittelbar anschließend mit einem Pulsoxymeter weiter überwacht, bis sie vollkommen wach waren und sowohl Sauerstoffsättigung als auch Herzfrequenz stabil blieben.

## **2.4 Endpunkte der Studie**

Primärer Endpunkt der Studie waren Unterschiede in der mittleren Sauerstoffkonzentration pro Patient während der Sedierung. Als Dauer der Sedierung wurde die Zeit von der ersten Medikamenten-Gabe (Midazolam) bis zum Augenöffnen auf Ansprache gewertet.

Als sekundäre Endpunkte wurden die folgenden Punkte definiert:

- Unterschied im mittleren systolischen und diastolischen Blutdruck und in der Herzfrequenz pro Patient, ebenfalls während der Dauer der Sedierung.
- Rate der sedierungsbedingten Komplikationen:

Hypoxämie (Sauerstoffsättigung unter 90%), schwere Hypoxämie (Sauerstoffsättigung unter 85%), Bradykardien insgesamt (Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute), schwere Bradykardien (Medikamentengabe, z.B. Atropin, war notwendig), Hypotonien insgesamt (systolischer Blutdruck unter 90 mmHg), schwere Hypotonie (Volumengabe oder Gabe vasoaktiver Substanzen war notwendig). Es wurde mit der für die Sedierung zuständigen Person besprochen, ob die Komplikation sedierungsbedingt war.

- Komplikationen insgesamt.
- Postinterventionelle Aufwachzeit (Zeit vom Endoskopie-Ende bis zum Augen-Öffnen auf Ansprache).
- Gesamtdosis an Sedativa.
- Untersucher- und Patientenzufriedenheit hinsichtlich der Sedierung.

## **2.5 Datenerhebung**

### *Datenerhebung vor der Untersuchung*

Wurden von einem Patienten, bei dem eine ERCP geplant war, die Einschlusskriterien erfüllt und wies dieser kein Ausschlusskriterium auf, so wurden die benötigten Daten anamnestisch und mit Hilfe der Patientenakte erhoben. Folgende Punkte wurden dokumentiert:

- Datum der Untersuchung.
- Ambulanter oder stationärer Aufenthalt (bei stationärem Aufenthalt zusätzlich die Station und Datum des Aufnahmetages).
- Geburtsdatum des Patienten.
- Grunderkrankungen; hier wurde besonders Wert gelegt auf kardiale, pulmonale, renale und hepatische Erkrankungen.
- Bekannte Schlaf-Apnoe.
- ASA-Klasse; das ASA Physical Status Classification System (siehe Tabelle 4).
- Indikation; diese wurde nach der Untersuchung noch einmal mit diesbezüglichen Angaben im Untersuchungsbefund abgeglichen.
- Größe und Gewicht.
- Alkoholabusus und Raucherstatus (Raucher und ehemalige Raucher wurden mit „ja“ bewertet).
- Dauertherapie mit Sedativa, Psychopharmaka, Narkotika und/oder nicht-narkotischen Schmerzmitteln.

- Bekannter arterieller Hypertonus.
- Sedierungsbedingte Komplikationen bei einer vorausgegangenen Endoskopie.

**Tabelle 4: ASA-Klassifikation**

Modifiziert nach <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>, 19.12.2010, 15:00 h.

ASA - Stufe	Physical Status
ASA 1	normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung die eine Lebensbedrohung darstellt
ASA 5	moribunder Patient, bei welchem erwartet wird, dass er ohne die Operation nicht überlebt
ASA 6	hirntoter Patient, dessen Organe zu Spenderzwecken entnommen werden

Die Dokumentation erfolgte mit Nummer und Patienteninitialen; zusätzlich wurden auch die Telefonnummern der Patienten festgehalten und verschlüsselt gespeichert, um die Patientenzufriedenheit mit der Untersuchung erheben zu können.

Außerdem wurden zu einem festgehaltenen Zeitpunkt vor dem Start der Sedierung Ausgangswerte von Blutdruck (systolisch und diastolisch), Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung bei Raumluft und, in der Interventionsgruppe, BIS-Wert gemessen.

#### *Datenerhebung während der Untersuchung*

Es wurden Endoskopeur und für die Sedierung zuständiger Arzt sowie die Lagerung des Patienten festgehalten. Ab der ersten Gabe eines Medikaments für die Sedierung wurden alle 3 Minuten

- systolischer und diastolischer Blutdruck,
- Herzfrequenz,
- Sauerstoffsättigung und
- BIS-Wert (nur in der Interventionsgruppe)

dokumentiert. Bei Medikamentengabe wurden Zeitpunkt und applizierte Menge vermerkt. In der Interventionsgruppe wurden außerplanmäßige Medikamenten-



Gaben bei einem BIS-Wert unter 55 zusätzlich gekennzeichnet. Wurde bei einem Patienten ein systolischer Blutdruck von unter 90 mmHg, eine Herzfrequenz von weniger als 50 Schlägen pro Minuten oder eine Sauerstoffkonzentration geringer als 90 % gemessen, wurde die Dauer dieser Perioden vermerkt sowie deren wahrscheinlichste Ursache eruiert und zu beseitigen versucht, wenn dies möglich war.

Zeitpunkt von Endoskopiostart und -ende sowie der letzten Dosis Propofol wurden festgehalten.

#### *Datenerhebung nach der Untersuchung*

Nach Beendigung der ERCP wurden alle Werte des Patienten analog zur Zeit während der Untersuchung alle drei Minuten vermerkt. Die Zeitpunkte von Augenöffnen, Zunge herausstrecken, verbaler Antwort und Verlegung in den Vorraum des ERCP-Raumes wurden dokumentiert. Ab dem Zeitpunkt der Verlegung wurden nur noch Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen, so lange, bis ausreichend lange ein stabiles Niveau erreicht war, sowohl in den Messwerten als auch in der Bewusstseinslage des Patienten.

Der Endoskopeur wurde um eine Aussage zur Patientenkooperation gebeten, die er auf einer numerischen Skala von 1 (entspricht maximal schlecht) bis 10 (maximal gut) beurteilen sollte; die Gesamtdosis für Midazolam und Propofol wurde festgehalten.

Aufgrund der eventuell noch beeinträchtigten Bewusstseinslage der Patienten direkt nach der Untersuchung wurde ihre Zufriedenheit mit der Sedierung nicht sofort erhoben; dennoch wurden die Patienten in zeitlicher Nähe zum Untersuchungszeitpunkt befragt, meist erfolgte die Befragung telefonisch. Hierzu diente ebenfalls eine numerische Skala von 1 (maximal schlecht) bis 10 (maximal gut).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**Abbildung 6: Numerische Analogskala**

**Die numerische Analogskala wurde zur Beurteilung der Zufriedenheit mit der Sedierung von Untersucher und Patient verwendet. Die Skala reicht von 1 (entspricht maximal schlecht) bis 10 (entspricht maximal gut).**

Waren während oder nach der Untersuchung Hypotonie, Bradykardie oder Hypoxämie aufgetreten, wurde nach Untersuchungsende noch einmal deren

- Zeitpunkt,
- Dauer,
- die Minimalwerte,
- die wahrscheinliche Ursache und
- Maßnahmen zu deren Behebung gesondert vermerkt.

## **2.6 Statistik**

Die Studie wurde als kontrolliert randomisierte Studie durchgeführt. Es gab eine Interventionsgruppe, in der die Patienten BIS-gesteuert sediert wurden und eine Kontrollgruppe, in der die Sedierung nach klinikinternem Standard erfolgte. Die Randomisation erfolgte anhand einer Randomisationsliste, die vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil) mit dem Programm nQuery Advisor Version 7.0 erstellt wurde. Die für die Sedierung zuständigen Ärzte erfuhren kurz vor dem Anschluss des BIS-Monitors, in welche Gruppe der jeweilige Patient eingeteilt war. Die Patienten waren darüber nicht informiert (einfachblind). Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt mit prospektivem Studiendesign.

Die Sachhypothese der Studie besagt, dass das zusätzliche Monitoring mittels BIS in der ERCP besser ist als die Standardüberwachung. Die Sachnullhypothese sagt, dass BIS keinen Unterschied hinsichtlich der Monitoring-Qualität bringt. Der Unterschied sollte mittels der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung der Patienten während der Untersuchung (primärer Endpunkt) gemessen werden. Bei einem angenommenen Unterschied von 2 % (in einer Gruppe 95 %, in der anderen Gruppe 93 %, Standardabweichung 4 %) haben 64 Testpersonen pro Gruppe eine Power von 80 % (bei t-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 5 %). Aufgrund eventueller drop-outs wurden acht weitere Patienten in jede Gruppe aufgenommen. Dies ergab einen Stichprobenumfang von 144 Personen.

Nach Durchführung der Studie wurden die Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe ausgewertet. Für die durchschnittliche Sauerstoffsättigung wurde hierfür der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet (Signifikanzniveau 5 %). Die Unterschiede in den sekundären Endpunkten wurden bei quantitativen, normalverteilten Werten (beispielsweise mittlere Herzfrequenz) ebenfalls mit dem t-Test für unabhängige Stichproben (Signifikanzniveau 5 %) berechnet. Bei qualitativen unverbundenen Merkmalen (zum Beispiel Untersucher- und Patientenzufriedenheit) wurde der  $X^2$ -Test angewendet.

Die Patientencharakteristika wurden ebenfalls mit oben beschriebenen Tests analysiert, um ein eventuelles Bias auszuschließen.

Es wurde sowohl eine ITT (Intention To Treat) als auch eine PP (Per Protocol) Analyse durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 162 Patienten bezüglich einer Teilnahme an der Studie in Betracht gezogen. Da 12 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten und sich sechs Patienten mit einer Teilnahme an der Studie nicht bereit erklärten, wurden schlussendlich planmäßig 144 Patienten eingeschlossen. Diese wurden per Randomisationsliste der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugeteilt.

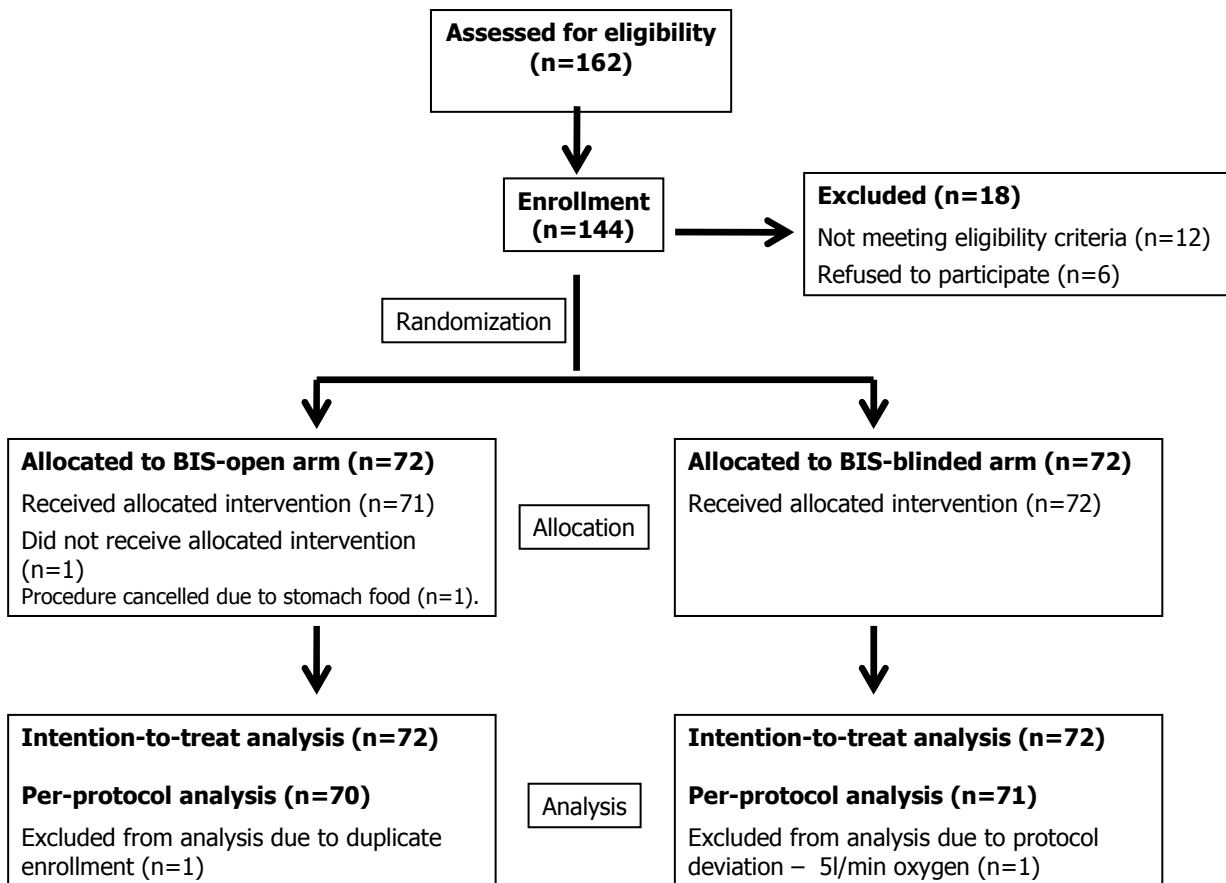


Abbildung 7: Consort flow chart: Patientenfluss in der Studie.

In die intention-to-treat Analyse wurden alle 72 Patienten der Interventionsgruppe eingeschlossen. Für die per-protocol Analyse wurden 2 Patienten ausgeschlossen; bei einem wurde die Untersuchung wegen Speiseresten im Magen abgebrochen, ein weiterer war versehentlich doppelt in die Studie eingeschlossen worden.

In der Kontrollgruppe wurde für die per-protocol-Analyse ein Patient ausgeschlossen, der während der Untersuchung versehentlich 5 l Sauerstoff pro Minute erhielt.

### 3.1 Patientencharakteristika

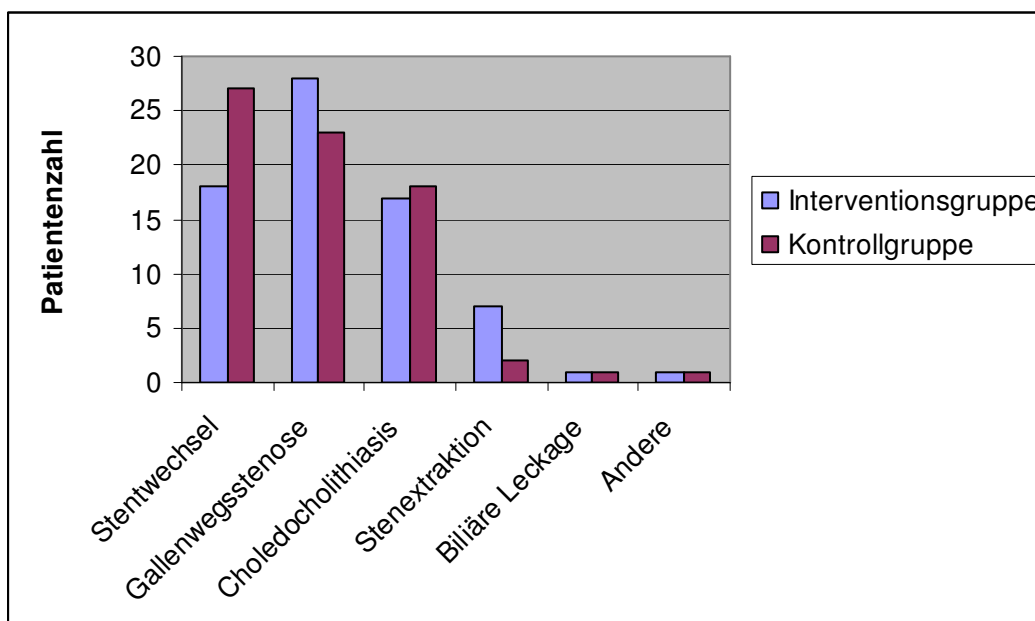
Hinsichtlich der demographischen und klinischen Merkmale der Patienten, die jeweils vor der Untersuchung erhoben wurden, ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe feststellen. In Tabelle 5 sind die demographischen Merkmale Geschlecht und Alter sowie die Anzahl ambulanter Patienten dargestellt.

**Tabelle 5: Geschlecht, Alter und Anteil ambulanter Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe**  
 (\* Student t-Test für unverbundene Stichproben, # Pearson's  $\chi^2$ -Test)

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Männlich (%)	37 (51,4)	32 (44,4)	0,40#
Alter (Jahre) $\pm$ Standardabweichung	64,7 $\pm$ 16,6	63,9 $\pm$ 15,4	0,77*
Ambulant	11 (15,3)	6 (8,3)	0,20#

#### Risikofaktoren und klinische Charakteristika

Nach der Erhebung von Indikation (siehe Abbildung 8), Grunderkrankungen und etwaigen Risikofaktoren für Komplikationen (siehe Tabelle 6) wurden die Patienten nach der ASA-Klassifikation eingeteilt (siehe Abbildung 9).

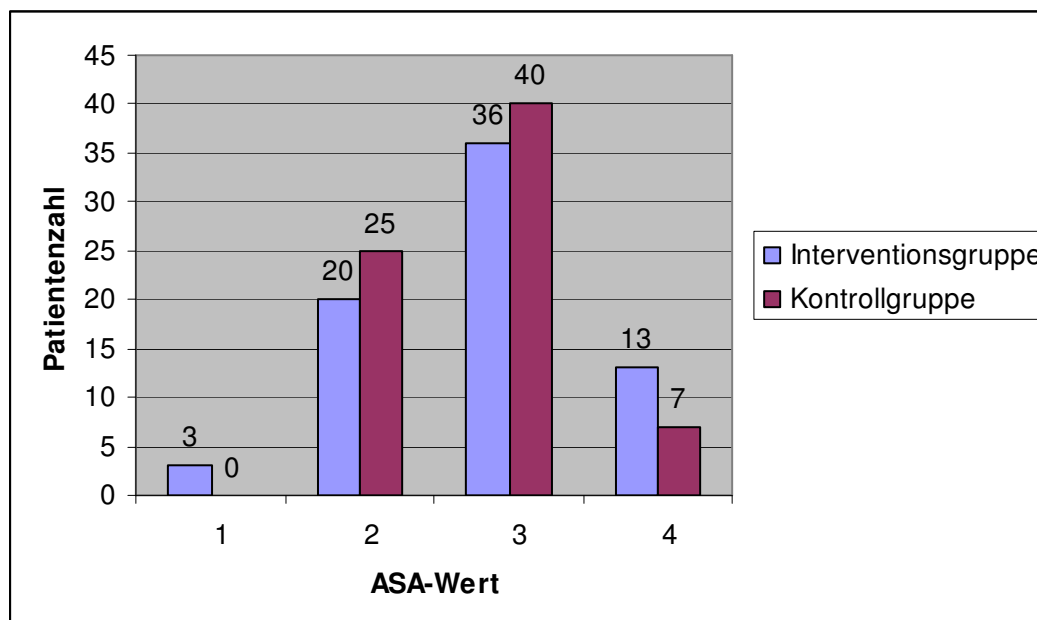


**Abbildung 8: Indikationen zur ERC in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

**Tabelle 6: Risikofaktoren und klinische Charakteristika der Patienten in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(\* Student t-Test für unverbundene Stichproben, # Pearson's  $\chi^2$ -Test)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) $\pm$ Standardabweichung	24,4 $\pm$ 4,7	24,0 $\pm$ 4,4	0,63*
Raucher (auch ehemalige) (%)	26 (36,1)	27 (37,5)	0,86#
Alkoholabusus (%)	7 (9,7)	7 (9,7)	1,00#
Regelmäßige Sedativa-/ Narkotikaeinnahme (%)	15 (20,8)	19 (26,4)	0,43#
Herzerkrankung (%)	22 (30,6)	17 (23,6)	0,35#
Lungenerkrankung (%)	5 (6,9)	6 (8,3)	0,75#
Nierenerkrankung (%)	8 (11,1)	8 (11,1)	1,00#
Lebererkrankung (%)	29 (40,3)	22 (30,6)	0,22#
Schlafapnoe (%)	3 (4,2)	5 (6,9)	0,47#
Sedierungsprobleme während vorheriger Endoskopien (%)	5 (6,9)	3 (4,2)	0,47#



**Abbildung 9: ASA-Klassifikation der Patienten in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

### *Ausgangswerte*

Ebenfalls vor dem Beginn der Untersuchung wurden Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck gemessen. Auch hier ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Baseline Sauerstoffsättigung (%) ± Standardabweichung	96,9 ± 1,7	97,1 ± 1,9	0,68
Baseline Herzfrequenz (Schläge/min) ± Standardabweichung	81,0 ± 17,2	81,2 ± 17,0	0,95
Baseline systolischer Blutdruck (mmHg) ± Standardabweichung	142,9 ± 24,2	144,3 ± 22,5	0,71

### *Mittlere Untersuchungsdauer*

Für die durchschnittliche Untersuchungsdauer, die nach Ende der Untersuchung erhoben wurde, war ebenfalls kein signifikanter Unterschied erkennbar (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Mittlere Dauer der Untersuchung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Untersuchungsdauer (min) ± Standardabweichung	32,2 ± 21,9	36,3 ± 23,4	0,28

### **3.2 Primärer Endpunkt: Sauerstoffsättigung**

Bei allen Patienten, sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe, wurde protokollgemäß alle drei Minuten die Sauerstoffsättigung erfasst. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Sauerstoffsättigung für beide Gruppen sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Mittelwerte beziehen sich auf die Zeit während der Sedierung, also von der Verabreichung des ersten Medikaments bis zum Augenöffnen nach der Untersuchung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden.

**Tabelle 9: Mittelwerte der Sauerstoffsättigung während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Sauerstoffsättigung (%) ± Standardabweichung	97,67 ± 1,2	97,58 ± 1,5	0,71

### **3.3 Sekundäre Endpunkte**

#### *Mittlere Herzfrequenz*

Ebenso wie die Sauerstoffsättigung wurde während der Sedierung die Herzfrequenz aufgezeichnet, und es wurden die Mittelwerte für beide Gruppen berechnet. Ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde nicht festgestellt. Diese stellen sich wie folgt dar (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Mittelwerte der Herzfrequenz während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Mittlere Herzfrequenz (Schläge/min) ± Standardabweichung	82,4 ± 13,0	83,8 ± 14,1	0,53



### Mittlerer systolischer Blutdruck

In Tabelle 11 sind die Mittelwerte des systolischen Blutdruckes dargestellt, die analog zu Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz ermittelt wurden.

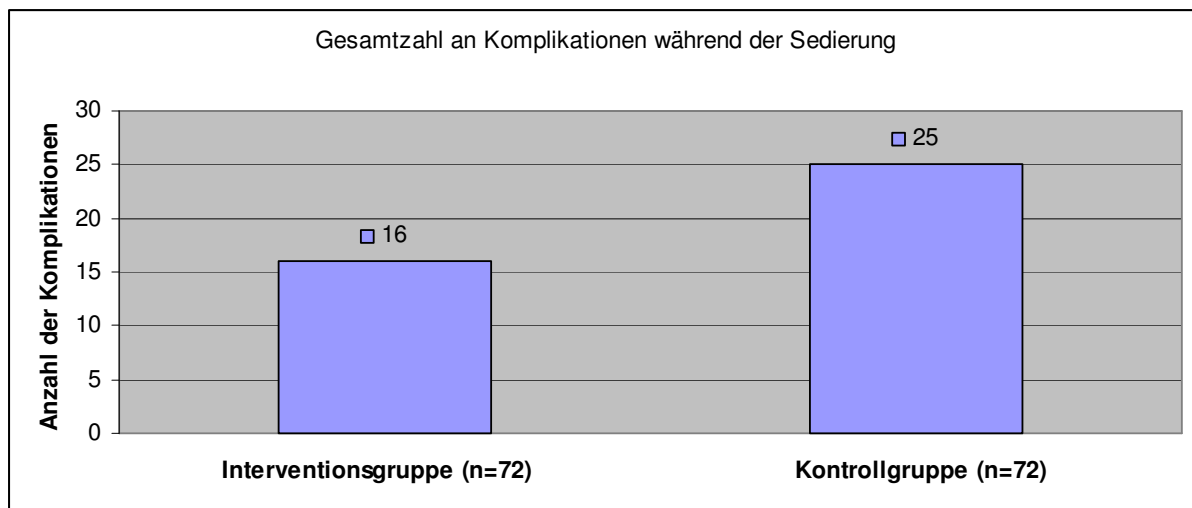
**Tabelle 11: Mittelwerte des systolischen Blutdruckes während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Mittlerer systolischer Blutdruck (mmHg) $\pm$ Standardabweichung	139,0 $\pm$ 21,3	138,6 $\pm$ 21,5	0,91

### Komplikationen während der Sedierung: Gesamtzahl

Während der Sedierung traten in der Interventionsgruppe insgesamt 16 und in der Kontrollgruppe 25 Komplikationen auf (Hypoxämie, Bradykardie und Hypotension). Bei einem p-Wert von 0,1 (Pearson's  $\chi^2$ -Test) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 10: Gesamtzahl an Komplikationen während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(p-Wert: 0,1; Pearson's  $\chi^2$ -Test)

### *Komplikationen während der Sedierung: Hypoxämie*

Während der Sedierung wurde festgehalten, wenn die Patienten eine Sauerstoffsättigung unter 90 % (Hypoxämie) beziehungsweise unter 85 % (schwere Hypoxämie) hatten. Hypoxämien stellten die häufigsten Komplikationen in beiden Gruppen dar, insgesamt gab es 11 Hypoxämien in der Interventionsgruppe und 12 in der Kontrollgruppe (kein statistisch signifikanter Unterschied). Bei einigen Patienten, bei denen eine Hypoxämie auftrat, war es notwendig, das Sauerstoffangebot zu erhöhen (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Gesamtzahl an Hypoxämien und schweren Hypoxämien während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe sowie Anzahl der Patienten, bei denen während der Sedierung das Sauerstoff-Angebot erhöht wurde**

(Pearson's  $\chi^2$ -Test)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Anzahl der Hypoxämien	11	12	0,82
Anzahl der schweren Hypoxämien	6	6	1,00
Sauerstoffangebot erhöht	10	12	0,64

In den folgenden Diagrammen ist die Anzahl der Hypoxämien und schweren Hypoxämien pro Patient dargestellt. Während bei einem Patienten in der Kontrollgruppe mehr als drei Hypoxämien auftraten, kamen in der Interventionsgruppe höchstens zwei schwere Hypoxämien pro Patient vor.

In beiden Fällen gab es keine Situationen, in welchen Maskenbeatmung oder Intubation notwendig waren.

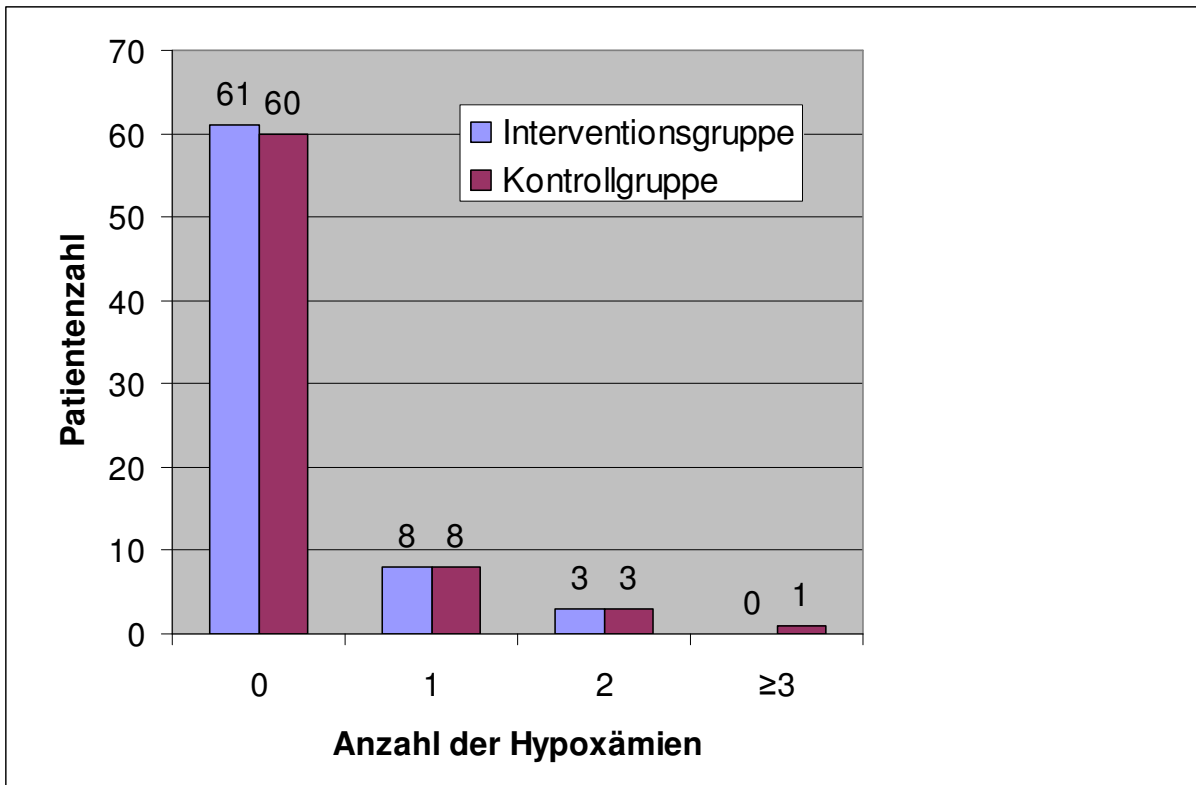


Abbildung 11: Hypoxämien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

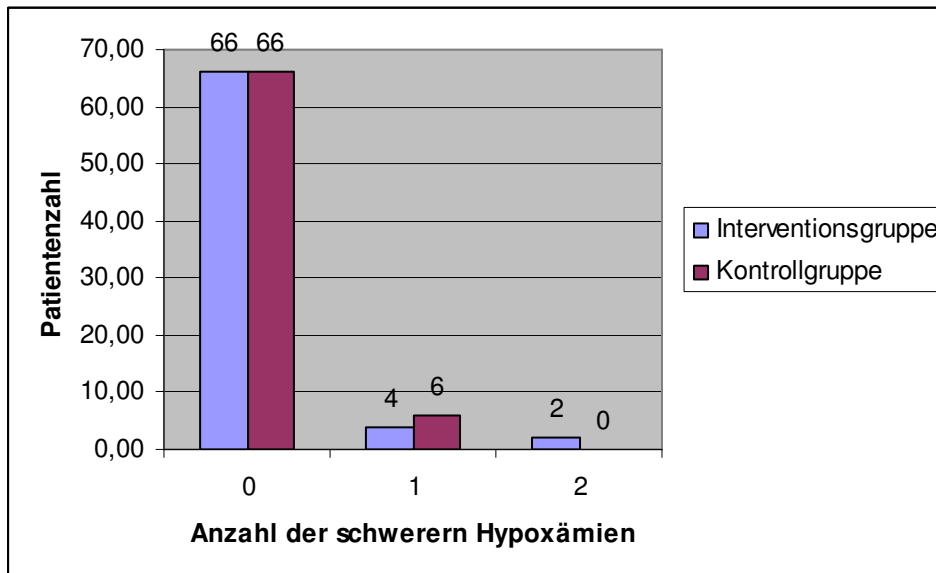


Abbildung 12: Schwere Hypoxämien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

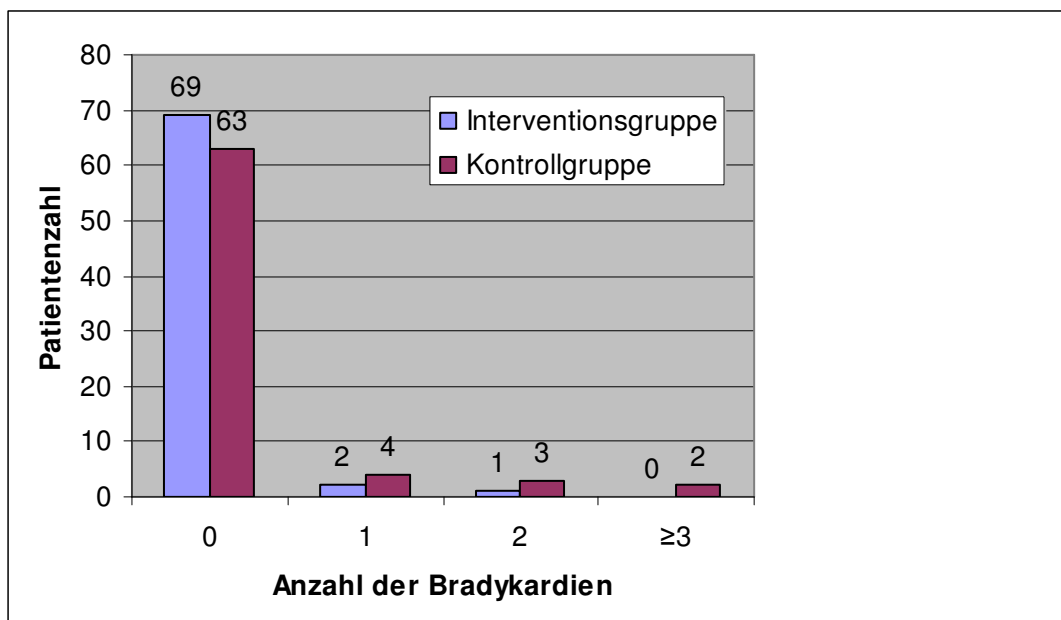
### Komplikationen während der Sedierung: Bradykardie

Während der Untersuchung traten in der Interventionsgruppe drei und in der Kontrollgruppe neun Bradykardien (Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute) auf. Eine Bradykardie wurde als schwer eingestuft, wenn eine Medikamentengabe, zum Beispiel Atropin, notwendig war. Abbildung 13 gibt die Zahl der Bradykardien sowie die Zahl der schweren Bradykardien pro Patient wieder (Unterschiede nicht statistisch signifikant).

**Tabelle 13: Gesamtzahl an Bradykardien und schweren Bradykardien während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(Pearson's  $\chi^2$ -Test)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Anzahl der Bradykardien	3	9	0,07
Anzahl der schweren Bradykardien	1	3	0,27



**Abbildung 13: Bradykardien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

### Komplikationen während der Sedierung: Hypotension

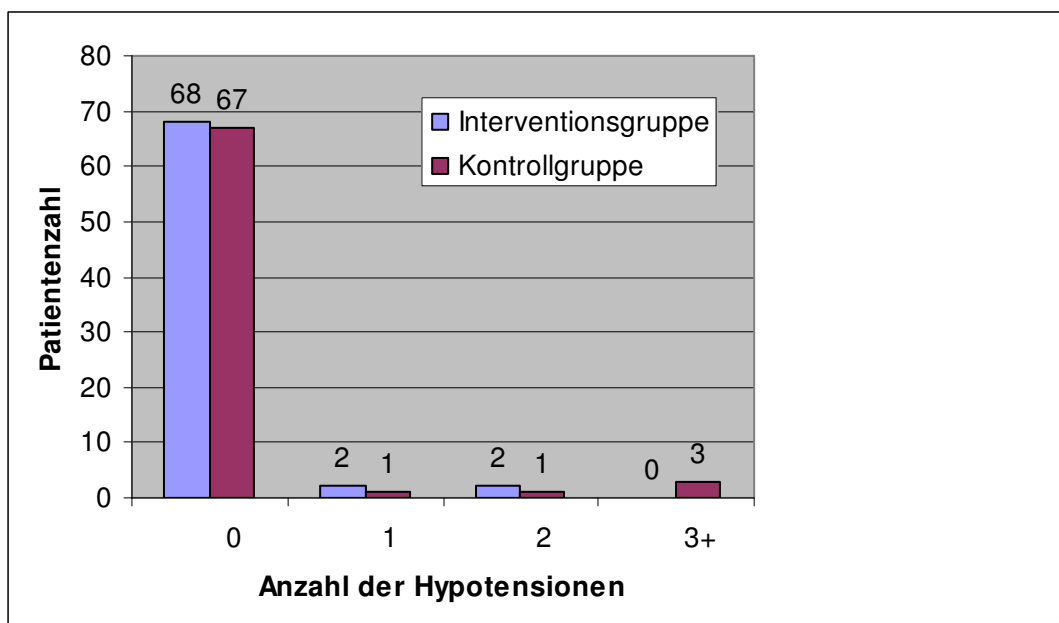
Systemische Blutdruckwerte unter 90 mmHg wurden als hypotensive Komplikation gewertet; war eine Intervention, beispielsweise Volumengabe, notwendig, wurde dies als schwere Hypotension eingeordnet. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 14: Gesamtzahl an Hypotensionen und schweren Hypotensionen während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

(Pearson's  $\chi^2$ -Test)

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Anzahl der Hypotensionen	4	5	0,73
Anzahl der schweren Hypotensionen	1	1	1,00

In Abbildung 14 ist die Anzahl der Hypotensionen pro Patient dargestellt.



**Abbildung 14: Hypotensionen pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe**

### *Mittlerer BIS-Wert während der Sedierung*

Der BIS-Wert wurde sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe während der gesamten Sedierung aufgezeichnet, in der Kontrollgruppe, wie bereits beschrieben, verblindet. Aus den aufgezeichneten Daten wurden die Mittelwerte berechnet. Die Analyse ergab hierbei einen signifikant niedrigeren mittleren BIS-Wert in der Kontrollgruppe, der auf eine tiefere Sedierung in dieser Gruppe hinweist.

**Tabelle 15: Mittlerer BIS-Wert während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Student t-Test für unverbundene Stichproben)**

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Mittlerer BIS-Wert ± Standardabweichung	58,75 ± 11,40	54,28 ± 12,80	0,03

### *Propofoldosis*

Bezüglich der mittleren Gesamtdosis Propofol pro Patient ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 16: Gesamtdosis von Propofol in Interventions- und Kontrollgruppe (Student t-Test für unverbundene Stichproben)**

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Propofoldosis (mg) ± Standardabweichung	290,20 ± 201,00	339,30 ± 202,70	0,15

In den beiden Gruppen wurden annähernd gleich viele Propofolboli gegeben (siehe Tabelle 17). In der Interventionsgruppe wurden dabei 9,9 % der Boli unter dem cut-off-Wert von 55 verabreicht, dies erfolgte bei insgesamt 22 Patienten (31 %).

**Tabelle 17: Gesamtzahl der Propofolboli in Interventions- und Kontrollgruppe**

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
Propofolboli gesamt	1033	1072
	Davon bei BIS<55: 102 (9,9 %)	

### *Patientenkooperation*

Nach den ERCs gaben die Untersucher mit Hilfe einer numerischen Analogskala ihre Zufriedenheit mit der Sedierung an. Die jeweiligen Mittelwerte fielen wie folgt aus:

**Tabelle 18: Patientenkooperation während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's  $\chi^2$ -Test)**

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Patientenkooperation (NAS; 1-10)	7,87	7,93	0,84

### *Patientenzufriedenheit*

Auch die Patienten wurden gebeten, ihre Zufriedenheit mit der Sedierung auf einer numerischen Analogskala (siehe Abbildung 6) anzugeben:

**Tabelle 19: Patientenzufriedenheit mit der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's  $\chi^2$ -Test)**

	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Patientenzufriedenheit (NAS; 1-10)	9,65	9,75	0,32

### *Parameter nach Endoskopieende*

Nach Untersuchungsende wurde beobachtet, wie lange die Patienten benötigten, bis sie die Augen öffneten, eine verbale Antwort gaben und sich so weit erholt hatten, um aus dem Untersuchungsraum verlegt werden zu können. Die beschriebenen Zeiten waren jeweils in der Interventionsgruppe signifikant kürzer (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen, verbaler Antwort und Verlegung aus dem Untersuchungsraum in Interventions- und Kontrollgruppe**

(Student t-Test für unverbundene Stichproben)

<i>Zeit zwischen Endoskopieende und</i>	<i>Interventionsgruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
Augenöffnen (min) ± Standardabweichung	3,50 ± 2,40	5,30 ± 3,50	<0,001
Verbale Antwort (min) ± Standardabweichung	4,90 ± 2,80	7,10 ± 4,20	0,02
Verlegung aus dem Untersuchungsraum (min) ± Standardabweichung	5,90 ± 2,30	7,50 ± 3,00	<0,001



## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1 Studiendesign**

Die Studie wurde als randomisierte einfachblinde Studie durchgeführt. Mit einer Randomisationsliste wurden, wie bereits weiter oben beschrieben, die Patienten einer der beiden Gruppen zugeteilt. Die Patienten wussten nicht, ob sie der Interventions- oder der Kontrollgruppe angehörten. Jedoch wussten das Endoskopierteam sowie die Person, die für die Durchführung der Sedierung zuständig war, darüber Bescheid. Die besagte Person musste informiert sein, da sonst keine BIS-gesteuerte Sedierung möglich gewesen wäre.

Das verwendete Studiendesign ist in ähnlicher Form schon von anderen Autoren in der Literatur beschrieben worden: So verwenden Qadeer et al. ein ähnliches Design zur Evaluation der Kapnographie während ERCP und EUS. Primärer Endpunkt waren hier Hypoxämien während der Untersuchung. [33]

Paspatis et al., Imagawa et al., Drake et al. und deWitt verwenden ebenfalls ein ähnliches Studiendesign, allerdings untersuchten die letzteren drei nicht während einer ERCP, und keine der Studien hatte die mittlere Sauerstoffsättigung als primären Endpunkt festgelegt. [28,13,7,6]

Da aber Hypoxämien die häufigsten kardiovaskulären Komplikationen während einer ERCP darstellen [47,46], erscheint der Parameter Sauerstoffsättigung als primärer Endpunkt sinnvoll. Die Fallzahlplanung erfolgte nach ebendiesem.

#### **4.1.2 Patienten**

Vor Beginn der Untersuchung wurden einige Angaben über etwaige Risikofaktoren und den Gesundheitsstatus der Patienten erhoben. Dies ist unter anderem auch wichtig, weil einige dieser Faktoren einen Einfluss auf kardiovaskuläre Komplikationen haben könnten.

So fanden Woods et al. eine signifikante Korrelation sowohl zwischen steigendem Alter und niedrigster Sauerstoffsättigung als auch zwischen höherem Körpergewicht und niedrigster Sauerstoffsättigung der Patienten während einer ERCP. [47]

Wong et al. konnten Rauchen, regelmäßige Sedativa-/ Narkotikaeinnahme, Herzerkrankung, Parameter der Lungenfunktion (FEV1, VC) oder Hämoglobinkonzentration nicht als prädiktive Faktoren für Hypoxämien während einer ERCP identifizieren. Allerdings war die Baseline-Sauerstoffsättigung jener Patienten, bei welchen eine Hypoxämie auftrat, signifikant niedriger als bei Patienten ohne Hypoxämie während der Untersuchung. [46]

Weiters erschien es sinnvoll, die eingeschlossenen Patienten nach der ASA-Klassifikation einzuteilen, welche ja von Anästhesisten verwendet wird, um den Grad körperlicher Fitness von Patienten vor einer Operation einschätzen zu können.

Die überwiegende Zahl der Patienten in beiden Gruppen wurde ASA 2 und 3 zugeteilt (77,8 % in der Interventionsgruppe und 90,3 % in der Kontrollgruppe). Da ASA 1 nur gesunde Patienten einschließt, ist dies bei gestellter Indikation zur ERCP doch relativ selten (4,1 % in der Interventionsgruppe und 0 % in der Kontrollgruppe).

In der EndoBIS-Studie zeigten sich bei keinem der erhobenen Patientenmerkmale signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, weswegen man davon ausgehen kann, dass durch keinen der Parameter ein störender Effekt auf das Ergebnis der Studie vorliegt.

Als Ausschlusskriterien waren ASA 5 sowie eine Baseline-Sauerstoffsättigung <90 %, ein Baseline-systolischer Blutdruck <90 mmHg und eine Baseline-Herzfrequenz <50 Schläge pro Minute festgelegt. Zu niedrige Baseline-Werte hätten bereits Kriterien für eine Komplikation erfüllt, sodass sedierungsbedingte Komplikationen schwer zu erheben gewesen wären.

#### **4.1.3 Monitoring der Sedierung**

Um während einer ERCP gute Bedingungen für Untersucher und Patient sicherzustellen, wird standardgemäß eine Sedierung durchgeführt. Von den dazu verfügbaren Leitlinien werden, wie im Kapitel 1.3 Standardüberwachung während der Sedierung bereits besprochen, das regelmäßige klinische Monitoring sowie Überwachung von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck der Patienten empfohlen. [5, 24, 37]

Im Gegensatz zu der Situation bei anderen endoskopischen Verfahren, wie etwa ÖGD, EUS oder Koloskopie, ist man jedoch bei der ERCP mit einigen speziellen

Problemen konfrontiert. ERCPs dauern im Durchschnitt länger, außerdem sind die Patienten während der Untersuchung in Bauchlage gelagert. Das klinische Monitoring während einer ERCP ist ebenfalls beeinträchtigt, weil Patienten von den Röntgengeräten im thorakoabdominellen Bereich verdeckt sind und somit eine Beurteilung der Thoraxexkursion nur erschwert möglich ist. [47] In der Literatur werden Komplikationsraten von über 40 % angegeben; die meisten Komplikationen sind Hypoxämien. [47,46,33]

Zur gerade beschriebenen ERCP-spezifischen Problematik kommt noch hinzu, dass es, wie bei jeder Sedierung oder Narkose, nicht gänzlich möglich ist, die Menge eines Medikaments vorauszusagen, die ein Patient benötigt, um ein bestimmtes Sedierungsstadium zu erreichen und in diesem zu bleiben.

In der Anästhesie werden BIS-Monitore bereits häufig eingesetzt, und zwar mit dem Ziel, intraoperative Wachheit zu erkennen. [48] Da es in der Endoskopie noch keine einheitlichen Daten zum Nutzen einer zusätzlichen Überwachung der Sedierung mit dem BIS-Monitoring gibt, wurde dies in der EndoBIS-Studie untersucht.

## **4.2 Diskussion der Studienendpunkte**

In der Studie konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Sauerstoffsättigung in der Interventions- und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Auch in Hinblick auf die sekundären Endpunkte mittlere Herzfrequenz, mittlerer systolischer Blutdruck und Komplikationen während der Sedierung war kein signifikanter Unterschied erkennbar. Betrachtet man jedoch den mittleren BIS-Wert in beiden Gruppen, zeigt sich ein signifikant niedrigerer Wert in der Kontrollgruppe, welcher auf eine tiefere Sedierung in der Kontrollgruppe hindeutet.

Diese fehlende Korrelation von BIS-Wert und Vitalparametern beziehungsweise Komplikationen könnte mehrere Ursachen haben.

Erstens ist anzuführen, dass in beiden Gruppen eine tiefe Sedierung der Patienten angestrebt wurde. Es könnte also sein, dass Unterschiede im Bereich des gleichen Sedierungslevels nicht unbedingt auch eine unterschiedliche Anzahl von Komplikationen zur Folge haben.

Zweitens gibt es in unterschiedlichen Sedierungsstufen Überschneidungen der BIS-Werte. Dies wurde schon in einigen Studien beschrieben:

Bower et al. etwa untersuchte in einer Studie mit 50 Patienten, bei denen eine ERCP, Koloskopie oder ÖGD durchgeführt wurde, die Korrelation von BIS-Werten und OAA/S Score. Die Sedierung erfolgte mit Diazepam und Meperidin. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante zeitliche Korrelation ( $r=0,5$ ,  $p<0,0001$ ), allerdings gab es auch einen Überlappungsbereich zwischen den BIS-Werten bei unterschiedlichen Werten auf der OAA/S Skala. Je tiefer die Sedierung, desto größer waren die Überlappungszonen. [1]

Weaver et al. schlossen 75 Patienten in eine Studie ein, die mit Propofol sediert wurden. Während der Sedierung wurden der BIS-Wert und die Werte auf der OAA/S Skala (siehe oben) und der CDS Skala erhoben (Continuum of Depth of Sedation Skala: durch Erhebung von Reizantwort, Atemwegsaffektion, Spontanatmung und kardiovaskulärer Funktion werden „minimal, moderate, deep sedation“ und „general anesthesia“ unterschieden). Der mittlere Minimum-BIS-Wert bei tiefster Sedierung wurde für die unterschiedlichen OAA/S-Werte beziehungsweise CDS-Werte angegeben, die Analyse ergab hierbei einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Minimum-BIS-Werten. Allerdings zeigte sich auch hier eine große Überlappungszone der Minimum-BIS-Werte der jeweiligen OAA/S- und CDS-Werte. [43]

Eine andere Studie, die 76 Patienten umfasste, bei welchen eine ERCP, Koloskopie oder ÖGD geplant war, untersuchte, in wie weit man mit dem BIS-Wert eine tiefe Sedierung erkennen kann. Als tiefe Sedierung wurden die Werte 1 und 2 auf der MOAA/S Skala (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation; von 1 bis 5, wobei 5 Wachheit oder sehr geringer Sedierung entspricht) und BIS-Werte kleiner als 75 festgelegt. Zur Sedierung wurden Midazolam und Meperidin verwendet. Insgesamt ließ sich feststellen, dass die BIS-Werte nur schlecht mit tiefer Sedierung korrelierten ( $r=-0,02$ , 95 % Konfidenzintervall,  $-0,16 - 0,12$ ). Es wurde auch kein Bereich gefunden, in dem der BIS-Wert mit hoher Sensitivität und Spezifität eine tiefe Sedierung erkennen konnte. Wie in der oben beschriebenen Studie überlappten sich die Bereiche BIS-Werte der einzelnen MOAA/S-Werte. Die Analyse hinsichtlich einer Assoziation von BIS-Werten und Hypotensionen,

Hypoxämien und Zufriedenheit der Patienten zeigte in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p=0,21$ ,  $p=0,18$ ,  $p=0,38$ ). [35]

Einen dritten Faktor, welcher für das Fehlen von Unterschieden der mittleren Sauerstoffsättigung und Komplikationen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verantwortlich ist, könnte die Verzögerung zwischen klinisch erhobener Sedierungstiefe und BIS-Wert darstellen.

Dies wird von Chen et al. in einer Studie beschrieben, welche die Nützlichkeit von BIS-Monitoring in der Nurse Assisted Propofol Sedation (NAPS) untersucht. Die mittlere Zeit, um einen BIS-Wert  $\leq 60$  (180, Standardabweichung 147,1 Sekunden) beziehungsweise  $\leq 70$  (164,3, Standardabweichung 95,1 Sekunden) zu erreichen war hierbei signifikant länger als die Zeit bis zu einem OAA/S-Wert von 1 (117,4, Standardabweichung 93,0 Sekunden;  $p$ -Wert=0,0007). [3]

Zanner et al. haben in einer Studie derzeit erhältliche Neuromonitoringsysteme, darunter auch den BIS-Monitor, verglichen, und zwar hinsichtlich der Zeit zwischen dem Übergang eines Patienten in einen anderen Bewusstseinszustand und der Änderung der berechneten Indizes. Die Studie wurde von Anästhesisten durchgeführt. Da Neuromonitoring in der Anästhesie mit dem Ziel verwendet wird, intraoperative Wachheit zu detektieren, ist eine lange Zeitverzögerung nachteilig. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei allen Systemen eine Zeitverzögerung vorliegt. Der BIS-Monitor benötigte etwa beim Übergang Wachheit – Narkose durchschnittlich 25 Sekunden (Standardabweichung 8 Sekunden) bis er den BIS-Wert generiert hatte, beim Übergang Narkose – kortikale Suppression benötigte er 64 Sekunden (Standardabweichung 3 Sekunden). [48]

Schaut man nun in der EndoBIS-Studie, wann Propofol nachgespritzt wurde, so fällt Folgendes auf: In der Interventionsgruppe wurden insgesamt 1033 Propofol-Boli gegeben, 102 (9,9 %) davon, obwohl der BIS-Wert kleiner 55 war. Ein Wert von 55 war als cut-off-Wert für Propofol-Gabe festgelegt, das heißt, bei einem Wert darunter erfolgte eine Gabe nur, wenn ein Patient nicht ausreichend sediert war. Man kann also davon ausgehen, dass in 9,9 % der Zeitpunkte, an denen Propofol gegeben wurde, der BIS-Wert nicht mit dem klinisch detektierten Sedierungsgrad übereinstimmte. Sowohl die Studien, die eine Überlappung der BIS-Werte einzelner

Sedierungsgrade beschreiben, also auch jene, die eine Zeitverzögerung zeigen, könnten eine Erklärung darstellen.

Bezüglich der nicht signifikanten Unterschiede bei Sauerstoffsättigung und Komplikationen zwischen den beiden Gruppen könnte noch ein weiterer, vierter Faktor, eine Rolle spielen. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien wurden in der EndoBIS-Studie mit 22,2 % in der Interventionsgruppe und 34,7 % in der Kontrollgruppe niedrigere Raten kardiopulmonaler Komplikationen beobachtet (die Hypoxämieraten lagen bei 15,3 % in der Interventions- und bei 16,7 % in der Kontrollgruppe).

Woods et al. werteten die pulsoxymetrische Überwachung der Patienten bei 50 durchgeführten ERCPs aus. Die Sedierung erfolgte mit Diazemuls und Pethidin. 22 Patienten (44 %) fielen dabei mit der Sauerstoffsättigung während der Untersuchung zu mindestens einem Zeitpunkt auf unter 90 %, was einem als Hypoxämie gewerteten Ereignis in der EndoBIS-Studie entspricht. (Die Analyse zeigte bei den beiden Faktoren steigendes Alter und steigendes Gewicht eine signifikante Korrelation zum Fußpunkt der Sauerstoffsättigung, nicht jedoch für die Pethidin-Dosis.) [47]

Wong et al. kamen in einer Studie mit 41 Patienten zu ähnlichen Hypoxämieraten. Die Patienten waren während der ERCP mit Diazepam und Fentanyl sediert. Bei 18 Patienten (44 %) kam es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 %, ohne dass in dieser Gruppe signifikant mehr Sedativa verbraucht wurden. [47]

Auch eine Studie zu kapnographischem Monitoring während ERCP und EUS von Qadeer et al. zeigte bei 46 % der Patienten in der Kontrollgruppe (123 Patienten, die mit Midazolam und Meperidin oder Fentanyl sediert wurden) einen Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % für mehr als 15 Sekunden. [33]

Die niedrigen Hypoxämieraten in der EndoBIS-Studie könnten aber teilweise dadurch bedingt sein, dass das Protokoll eine Sauerstoffgabe von 2 l pro Minute vorgab, während die Patienten in den drei gerade beschriebenen Studien keinen Sauerstoff erhielten (außer die Sauerstoffsättigung fiel unter 90 %).

Zusätzlich ist anzumerken, dass im durchführenden Zentrum der EndoBIS-Studie sehr viele ERCPs durchgeführt werden und viel Erfahrung im Bereich der Sedierung mit Midazolam und Propofol vorliegt.

Die Fallzahlplanung erfolgte in Hinblick auf den primären Endpunkt, die mittlere Sauerstoffsättigung; es könnte also auch sein, dass die Fallzahl nicht ausreichend war, um einen Unterschied bezüglich der Rate kardiovaskulärer Komplikationen (hier: sekundärer Endpunkt) zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Bezüglich der Gesamtdosis von Propofol ließen sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Es existieren unterschiedliche Angaben hinsichtlich eines Einflusses des BIS-Monitoring auf den Propofol-Verbrauch.

Paspatis et al. führten eine Studie mit 90 Patienten durch, in welcher analog zur EndoBIS-Studie eine ERCP durchgeführt wurde, und es eine Interventionsgruppe, in der nach BIS-Wert sediert wurde, und eine Kontrollgruppe gab. Der mittlere Propofol-Verbrauch war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (0,139 mg/min pro kg Körpergewicht, Standardabweichung 0,02 versus 0,193 mg/min pro kg Körpergewicht, Standardabweichung 0,02;  $p < 0,0001$ ). [28]

Im Gegensatz dazu konnten mehrere andere Studien keinen signifikanten Unterschied feststellen:

DeWitt untersuchte an 44 Patienten, ob eine BIS-gesteuerte Sedierung während einer EUS einen Einfluss auf die Propofol-Dosis hatte, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Verbrauch zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Jedoch war auch im mittleren BIS-Wert der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied erkennbar. [6]

Auch Drake et al. stellten in einer Studie mit 102 Patienten während einer Koloskopie keinen signifikanten Unterschied bezüglich Propofol-Verbrauch fest. (Auch hier waren die Patienten in eine nach BIS-Wert sedierte Gruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert.) [7]

Imagawa et al. sahen bei 156 Patienten, bei denen eine ESD durchgeführt wurde, ebenfalls keine signifikanten Differenzen im Propofol-Verbrauch (eine Gruppe wurde wiederum nach dem BIS-Wert sediert, in der anderen war jedoch der BIS-Wert für die Person sichtbar, die die Sedierung durchführte). [13]

Nach Abschluss der ERCP wurde in der EndoBIS-Studie sowohl von den Untersuchern als auch von den Patienten die Zufriedenheit mit der Sedierung erhoben. Als Hilfsmittel wurde dabei eine NAS verwendet. Weder bezüglich der

Untersucher-Zufriedenheit noch bezüglich der Patienten-Zufriedenheit ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Bei Imagawa et al. zeigte sich sowohl bei der Patienten-Zufriedenheit (Interventionsgruppe: 9,15 versus Kontrollgruppe: 7,94;  $p=0,01$ ) als auch bei der Untersucher-Zufriedenheit ein signifikanter Unterschied (Interventionsgruppe: 8,53 versus Kontrollgruppe: 6,42;  $p<0,001$ ). [13]

In der EndoBIS-Studie konnten bei den Parametern, die sich auf das Recovery nach der Untersuchung bezogen, nämlich Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen, verbaler Antwort und Verlegung aus dem Untersuchungsraum, signifikant niedrigere Zeiten in der Interventionsgruppe festgestellt werden. Die absoluten Unterschiede waren jedoch relativ gering.

In zwei bereits weiter oben beschriebenen Studien, jener von deWitt und jener von Drake et al., konnte jedoch keine Auswirkung einer BIS-gesteuerten Sedierung auf das Recovery gezeigt werden. DeWitt definiert einen MOAA/S-Wert von 5, also volles Bewusstsein als Recovery-Parameter. Allerdings war in dieser Studie, wie bereits erwähnt, kein signifikanter Unterschied des mittleren BIS-Wertes in den beiden Gruppen feststellbar. Auch bei Drake et al. kann der fehlende Unterschied nur eingeschränkt beurteilt werden, da ebenfalls ein signifikanter Unterschied der mittleren BIS-Werte fehlt. [6, 7]

### ***4.3 Klinische Wertung und Ausblick***

In der EndoBIS-Studie konnte keine signifikante Verbesserung für die Patientensicherheit (hinsichtlich der mittleren Sauerstoffsättigung und der Hypoxien, Bradykardien und Hypotonien) durch BIS-gesteuerte Sedierung festgestellt werden, obwohl sich die mittleren BIS-Werte in den beiden Gruppen signifikant unterschieden.

Für andere EEG-basierte Systeme, wie zum Beispiel die AEP, wurde in Studien eine geringere Korrelation zum klinischen Wachheitsgrad nachgewiesen als für den BIS-Wert [42].



Für die Weiterentwicklung der EEG-Monitore steht also vor allem die Verbesserung der „gerätebasierten Limitierungen“ [39], vor allem der Verzögerung und der Ungenauigkeit durch Glättungsfunktionen [32], im Vordergrund.

Trotz zahlreicher Ansätze zur erweiterten Sedierung während endoskopischer Verfahren steht die klinische Beurteilung durch eine erfahrene Person nach wie vor im Vordergrund, um eine für Patienten und Untersucher zufrieden stellende Sedierung zu gewährleisten.

## **5 Zusammenfassung**

Zur Durchführung einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine Sedierung des Patienten notwendig. Diese birgt das Risiko kardiopulmonaler Komplikationen und erfordert eine Überwachung des Patienten. Die Sedierungstiefe kann nicht-invasiv mit einer aus dem EEG abgeleiteten Variablen, dem Bispectral index (BIS), bestimmt werden. In einer randomisiert kontrollierten einfachblinden Studie wurden Sauerstoffsättigung und Komplikationsraten bei Sedierung mit Propofol und Midazolam während ERCP mit und ohne Hinzunahme des BIS verglichen. Hinsichtlich des primären Endpunktes, der mittleren Sauerstoffsättigung, sowie der Rate der kardiopulmonalen Komplikationen und der Propofoldosis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Bezüglich der postinterventionellen Erholungszeit konnte jedoch ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, Boparai N, Brody FJ, Ponsky JL. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;52:192-6.
2. Cantor DS, Baldrige ET. Premedication with meperidine and diazepam for upper gastrointestinal endoscopy precludes the need for topical anesthesia. *Gastrointest Endosc* 1986;32:339-41.
3. Chen SC, Rex DK. An initial investigation of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1081-6.
4. Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1398-403.
5. Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, Piorkowski JD, Jr. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007;133:675-701.
6. DeWitt JM. Bispectral index monitoring for nurse-administered propofol sedation during upper endoscopic ultrasound: a prospective, randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53:2739-45.
7. Drake LM, Chen SC, Rex DK. Efficacy of bispectral monitoring as an adjunct to nurse-administered propofol sedation for colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2003-7.
8. Fassoulaki A, Staikou C, Tsaroucha A. Emergencies and treatment of complications. *Digestion* 2010;82:97-9.
9. Fassoulaki A, Theodoraki K, Melemini A. Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion* 2010;82:80-3.
10. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008;31:293-303.
11. Gross JB, Bailey PJ, Connis RT, Coté C, Davis FG, Epstein BS, Gilbertson L, Nickinovich DG, Zerwas JM, Zuccaro G. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17.
12. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004;14:247-68.
13. Imagawa A, Fujiki S, Kawahara Y, Matsushita H, Ota S, Tomoda T, Morito Y, Sakakihara I, Fujimoto T, Taira A, Tsugeno H, Kawano S, Yagi S, Takenaka R. Satisfaction with bispectral index monitoring of propofol-mediated sedation during endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized study. *Endoscopy* 2008;40:905-9.
14. Jawaid Q, Presti ME, Neuschwander-Tetri BA, Burton FR. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol: a case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2002;47:614-8.

15. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth* 2000;12:433-43.
16. Kulling D, Rothenbuhler R, Inauen W. Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2003;35:679-82.
17. Ladas SD. Sedation for gastrointestinal endoscopy. Editorial. *Digestion* 2010;82:73.
18. Ladas SD, Aabakken L, Rey JF, Nowak A, Zakaria S, Adamonis K, Amrani N, Bergman JJ, Boix Valverde J, Boyacioglu S, Cremers I, Crowe J, Deprez P, Dite P, Eisen M, Eliakim R, Fedorov ED, Galkova Z, Gyokeres T, Heuss LT, Husic-Selimovic A, Khediri F, Kuznetsov K, Marek T, Munoz-Navas M, Napoleon B, Niemela S, Pascu O, Perisic N, Pulanic R, Ricci E, Schreiber F, Svendsen LB, Sweidan W, Sylvan A, Teague R, Tryfonos M, Urbain D, Weber J, Zavoral M. Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion* 2006;74:69-77.
19. Lader M, Morton S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 1991;86:823-8.
20. Lavies NG, Creasy T, Harris K, Hanning CD. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: influence of sedation and operator experience. *Am J Gastroenterol* 1988;83:618-22.
21. Lee MG, Hanna W, Harding H. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Gastrointest Endosc* 1989;35:82-4.
22. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995;81:1269-74.
23. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996;84:52-63.
24. Lichtenstein DR, Jagannath S, Baron TH, Anderson MA, Banerjee S, Dominitz JA, Fanelli RD, Gan SI, Harrison ME, Ikenberry SO, Shen B, Stewart L, Khan K, Vargo JJ. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68:815-26.
25. Maurer WG, Walsh M, Viazis N. Basic requirements for monitoring sedated patients: blood pressure, pulse oximetry, and EKG. *Digestion* 2010;82:87-9.
26. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6.
27. Meining A, Semmler V, Kassem AM, Sander R, Frankenberger U, Burzin M, Reichenberger J, Bajbouj M, Prinz C, Schmid RM. The effect of sedation on the quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy* 2007;39:345-9.

28. Paspatis GA, Chainaki I, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Tribonias G, Konstantinidis K, Karmiris K, Chlouverakis G. Efficacy of bispectral index monitoring as an adjunct to propofol deep sedation for ERCP: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2009;41:1046-51.
29. Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy* 2008;40:308-13.
30. Paspatis GA, Tribonias G, Paraskeva K. Level of intended sedation. *Digestion* 2010;82:84-6.
31. Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Trolli P, Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2689-95.
32. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology* 2006;104:488-94.
33. Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, Lopez R, Trolli PA, Stevens T, Parsi MA, Sanaka MR, Zuccaro G. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology* 2009;136:1568-76; quiz 1819-20.
34. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1049-56.
35. Qadeer MA, Vargo JJ, Patel S, Dumot JA, Lopez AR, Trolli PA, Conwell DL, Stevens T, Zuccaro G, Jr. Bispectral index monitoring of conscious sedation with the combination of meperidine and midazolam during endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:102-8.
36. Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:70-80.
37. Riphaus A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, von Delius S, Domagk D, Ehlers AF, Faiss S, Hartmann D, Heinrichs W, Hermans ML, Hofmann C, In der Smitten S, Jung M, Kahler G, Kraus M, Martin J, Meining A, Radke J, Rosch T, Seifert H, Sieg A, Wigglinghaus B, Kopp I. [S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]. *Z Gastroenterol* 2008;46:1298-330.
38. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North America* 2001;19:947-66, xi.
39. Schmidt GN, Muller J, Bischoff P. [Measurement of the depth of anaesthesia]. *Anaesthetist* 2008;57:9-30, 32-6.
40. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:27-34.
41. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006268.

42. von Delius S, Thies P, Rieder T, Wagenpfeil S, Herberich E, Karagianni A, Frimberger E, Meining A, Ludwig L, Ebert MP, Schulte-Frohlinde E, Neu B, Prinz C, Schmid RM, Huber W. Auditory evoked potentials compared with bispectral index for monitoring of midazolam and propofol sedation during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:318-25.
43. Weaver CS, Hauter WH, Duncan CE, Brizendine EJ, Cordell WH. An assessment of the association of bispectral index with 2 clinical sedation scales for monitoring depth of procedural sedation. *Am J Emerg Med* 2007;25:918-24.
44. Wehrmann T. Extended monitoring of the sedated patient: bispectral index, Narcotrend and automated responsiveness monitor. *Digestion* 2010;82:90-3.
45. Wehrmann T, Grotkamp J, Stergiou N, Riphaut A, Kluge A, Lembcke B, Schultz A. Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56:817-24.
46. Wong PY, Lane MR, Hamilton I. Arterial oxygen saturation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1993;25:309-10.
47. Woods SD, Chung SC, Leung JW, Chan AC, Li AK. Hypoxia and tachycardia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: detection by pulse oximetry. *Gastrointest Endosc* 1989;35:523-5.
48. Zanner R, Pilge S, Kochs EF, Kreuzer M, Schneider G. Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. *Br J Anaesth* 2009;103:394-9.

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

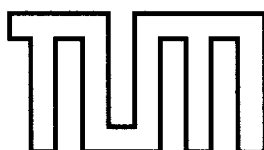
Tabelle 1: Stadien der Sedierungstiefe.....	10
Tabelle 2: OAA/S-Scale (Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale).....	11
Tabelle 3: Klinik und BIS-Wert.....	15
Tabelle 4: ASA-Klassifikation .....	24
Tabelle 5: Geschlecht, Alter und Anteil ambulanter Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe .....	29
Tabelle 6: Risikofaktoren und klinische Charakteristika der Patienten in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	30
Tabelle 7: Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	31
Tabelle 8: Mittlere Dauer der Untersuchung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe .....	31
Tabelle 9: Mittelwerte der Sauerstoffsättigung während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 10: Mittelwerte der Herzfrequenz während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe .....	32
Tabelle 11: Mittelwerte des systolischen Blutdruckes während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe.....	33
Tabelle 12: Gesamtzahl an Hypoxämien und schweren Hypoxämien während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe sowie Anzahl der Patienten, bei denen während der Sedierung das Sauerstoff-Angebot erhöht wurde .....	34
Tabelle 13: Gesamtzahl an Bradykardien und schweren Bradykardien während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	36
Tabelle 14: Gesamtzahl an Hypotensionen und schweren Hypotensionen während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	37
Tabelle 15: Mittlerer BIS-Wert während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe .....	38
Tabelle 16: Gesamtdosis von Propofol in Interventions- und Kontrollgruppe .....	38
Tabelle 17: Gesamtzahl der Propofolboli in Interventions- und Kontrollgruppe .....	39
Tabelle 18: Patientenkooperation während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe .....	39
Tabelle 19: Patientenzufriedenheit mit der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe .....	39
Tabelle 20: Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen, verbaler Antwort und Verlegung aus dem Untersuchungsraum in Interventions- und Kontrollgruppe .....	40

## **7.2 Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Radiologisches Bild der Kontrastmittel-gefüllten Gallengänge .....	6
Abbildung 2:	Strukturformel von Propofol.....	8
Abbildung 3:	ERCP-Raum der II. Medizinischen Klinik der TU München.....	13
Abbildung 4:	BIS-Index.....	16
Abbildung 5:	BIS-Monitor .....	17
Abbildung 6:	Numerische Analogskala.....	25
Abbildung 8:	Indikationen zur ERC in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. ...	29
Abbildung 9:	ASA-Klassifikation der Patienten in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. ....	30
Abbildung 10:	Gesamtzahl an Komplikationen während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	33
Abbildung 11:	Hypoxämien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	35
Abbildung 12:	Schwere Hypoxämien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	35
Abbildung 13:	Bradykardien pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	36
Abbildung 14:	Hypotensionen pro Patient während der Sedierung in Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.....	37



## 7.3 Patienteninformation und Einwilligungserklärung



II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Univ. Prof. Dr. Roland M. Schmid



II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München  
40-2251

40-4968

[www.med2.med.tum.de](http://www.med2.med.tum.de)

Briefanschrift: 81664 München  
Telefon: (089) 41

Telefax: (089) 41

Internet:

### Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

nachstehend werden Sie über eine mögliche Teilnahme an folgender wissenschaftlicher Studie informiert:

#### **Bispectral Index® Monitoring als Zusatz zur Standardüberwachung während ERCP (EndoBiSs-Studie)**

Die durchführenden Ärzte sind:

PD Dr. Wolfgang Huber und Dr. Stefan von Delius

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Krankenhaus rechts der Isar

Ismaninger Str. 22

81675 München

Ihre Entscheidung über die Teilnahme an dieser Studie hängt davon ab, ob Sie ausreichend über die Studieninhalte und die möglichen Risiken aufgeklärt wurden. Diese nachfolgende Information soll Ihnen das Verständnis für die Studie erleichtern. Sie können selbstverständlich jederzeit weitere Fragen an Ihren behandelnden Arzt richten.

#### **Hintergrund der Studie:**

Sie sind Patient unserer Endoskopie. Bei Ihnen ist eine Endoskopisch Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) angezeigt. Ihr betreuender Arzt hat Sie über die Untersuchung und die damit verbundenen Risiken bereits aufgeklärt. Wenn Sie sich entschieden haben, diese Untersuchung mit Beruhigungsmitteln durchführen zu lassen oder wenn dies aus medizinischer Sicht unerlässlich ist, wird Ihnen vor und eventuell während der Untersuchung ein Medikament über die Vene gespritzt.

Üblicherweise wird dieses Medikament in mehreren Einzelgaben gegeben bis zum Erreichen des gewünschten Effektes. Die Häufigkeit und die Menge dieser Gaben richtet sich nach der klinischen Beurteilung Ihres Wachheitszustandes durch den Arzt, der die Sedierung durchführt.

Um diese Einschätzung zu erleichtern, stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung, von denen bislang aber nicht alle routinemäßig eingesetzt werden. Um diese Verfahren genauer untersuchen zu können, bitten wir Sie um die Teilnahme an dieser Studie, in der die Wertigkeit des Bispectral Index<sup>®</sup>, einer vom Elektroenzephalogramm abgeleiteten Variable, für die Überwachung von sedierten Patienten bestimmt werden soll.

In der Studie werden alle Patienten entsprechend dem klinikinternen Standard (klinische Beobachtung, automatisierte Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und EKG) überwacht; zusätzlich wird jedem Patienten eine Klebeelektrode auf die Stirn zum Bispectral Index Monitoring aufgeklebt und die Hirnströme, das EEG, abgeleitet. Die Elektroden sind mit einem kleinen Apparat verbunden, der die Signale auf spezielle Art und Weise auswertet. Bei einer Hälfte der Patienten wird während der Untersuchung auf den Bispectral Index, der die Tiefe der Sedierung anzeigen kann, zurückgegriffen, um eine zu starke Sedierung zu vermeiden, bei der anderen Hälfte wird das EEG nur aufgezeichnet, ohne dass der Arzt, der die Sedierung durchführt, die angezeigten Werte sehen kann. Zu welcher der beiden Gruppen Sie gehören werden entscheidet das Los (Randomisierung).

Da bislang keine Erfahrungen dazu vorliegen, ob die zusätzliche Überwachung sinnvoll ist, kann momentan nicht beurteilt werden, ob Ihnen selbst die Teilnahme an der Studie einen direkten Nutzen bringen wird. Die Erkenntnisse, die durch Ihre Teilnahme an der Studie gewonnen werden, können jedoch auf jeden Fall dazu dienen, in Zukunft anderen Patienten, bei denen eine ERCP ansteht, zu helfen.

#### **Durchführung der Studie:**

Ihr behandelnder Arzt wird im Rahmen einer Routineuntersuchung nach festgelegten Kriterien beurteilen, ob die Studie bei Ihnen durchgeführt werden kann. Zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden Sie über Ihre Teilnahme an der Studie. Fällt die Entscheidung positiv aus, werden Sie nach Unterschreiben der Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen.

Wenn Sie der Kontrollgruppe zugewiesen werden, werden Sie gemäß dem klinikinternen Standard überwacht; der Bispectral Index wird nur aufgezeichnet, aber nicht zur Beurteilung der Sedierungstiefe herangezogen.

Wenn Sie der Gruppe mit Bispektral Index Monitoring zugewiesen werden, wird zusätzlich zur Standardüberwachung der Bispectral Index zur Überwachung mit einbezogen.

Es werden für die Studie keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen notwendig. Es wird kein Medikament zusätzlich verabreicht. Einzig denkbare Komplikation durch studienspezifische Maßnahmen wäre eine lokale Hautirritation durch die Elektroden, die (Ihnen vielleicht bekannten) EKG-Elektroden ähneln.

#### **Freiwillige Teilnahme:**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme an der Studie ablehnen oder zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen von Ihrer Zusage zur Teilnahme zurücktreten. Dadurch entstehen Ihnen keine Nachteile und Ihre Entscheidung hat keinen Einfluss auf Ihre nachfolgende medizinische Betreuung.

#### **Datenverarbeitung und Datenschutz:**

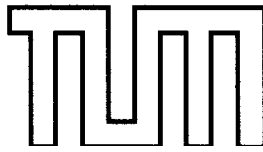
Alle Personen, von denen Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz. Die während der Studie von

Ihnen erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe Ihres Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet. Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann ein Abgleich mit Ihrer Krankenakte erforderlich sein. Nur Angehörige von in- und/oder ausländischen Behörden oder der zuständigen Ethikkommission dürfen diese Überprüfung vornehmen. Alle diese Personen sind verpflichtet, Ihre Daten vertraulich zu behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen haben oder Unklarheiten auftreten, wird Herr/Frau

Dr. .... Tel. .... Sie jederzeit gerne und ausführlich informieren.

Sie erhalten eine Ausfertigung dieser Patienteninformation/Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Bitte lesen Sie die Patienteninformation aufmerksam durch und unterschreiben Sie erst dann die nachfolgende Erklärung.



II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
des Klinikums rechts der Isar

Direktor: Univ. Prof. Dr. Roland M. Schmid



II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München  
40-2251  
40-4968  
www.med2.med.tum.de

Briefanschrift: 81664 München  
Telefon: (089) 41  
Telefax: (089) 41  
Internet:  
von Delius

## Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie:

### Bispectral Index® Monitoring als Adjunkt zur Standardüberwachung während ERCP (EndoBiSs-Studie)

Nummer der/des Patientin/Patienten: .....

Name der/des Patientin/Patienten: ..... Geb.-Datum:  
.....

Ich bin durch den/die Arzt/Ärztin, Herrn/Frau Dr. med. ....  
am..... über Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt  
und eingehend über die bekannten oder zu erwartenden Risiken informiert worden. Ich hatte  
Gelegenheit, dem Studienarzt Fragen zu stellen und habe zufriedenstellende Antworten  
erhalten. Ich habe verstanden, dass ich den Studienarzt bei weiteren Fragen jederzeit erneut  
ansprechen kann. Mir wurde genügend Zeit für die Entscheidung über die Teilnahme an der  
Studie eingeräumt.

**Mit der Teilnahme an der Klinischen Studie erkläre ich mich einverstanden, behalte mir jedoch vor, jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass mir daraus Nachteile entstehen, aus der Prüfung auszuschneiden.** Ich wurde informiert, dass alle Personen, von denen ich im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz unterliegen. Die während der Studie von mir erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe meines Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet. Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann ein Abgleich mit meiner Krankenakte erforderlich sein. Nur Angehörige von in- und/oder ausländischen Behörden oder der zuständigen Ethikkommission dürfen diese Überprüfung vornehmen. Alle diese Personen sind verpflichtet, meine Daten vertraulich zu behandeln.

Jeweils ein Exemplar der Patienteninformation und der Einverständniserklärung sind mir ausgehändigt worden. Ich habe beide sorgfältig gelesen und inhaltlich verstanden.

\*\*\*\*\*

.....

.....  
Unterschrift der/des Patientin/Patienten  
bzw. des gesetzlichen Vertreters

Datum der Unterschrift

Ich bestätige, dass ich obengenannte/(n) Patientin/(en), die/der ihr/sein Einverständnis für die Teilnahme gegeben hat, bezüglich Zweck, Nutzen, Art und Risiken der Studie aufgeklärt habe.

.....

.....  
Unterschrift des aufklärenden Arztes

Datum der Unterschrift

## 7.4 Case Report Form

<b>Case Report Form</b>		<b>Seite 01</b>
<b>Bispectral Index® Monitoring als Zusatz zur Standardüberwachung während ERCP (EndoBiSs-Studie)</b>		
Subject No. __	Subject Initials __ __	Date of Birth __. __. __

<b>Einschlußkriterien ?</b>	<b>Ausschlußkriterien ?</b>
Einverständniserklärung unterschrieben am __. __. __	

Untersuchungsart:	Lagerung: RL <input type="checkbox"/> LSL <input type="checkbox"/> RSL <input type="checkbox"/> BL <input type="checkbox"/>	
Untersuchungstag: __. __. __	Endoskopeur:	Sedierung:
Ambulant <input type="checkbox"/> Stationär <input type="checkbox"/> Station: _____, Aufnahmezeitpunkt: _____ ASA: _____		
Grunderkrankung:	Schlafapnoe: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>	
Indikation:		
Kurzbefund:		
Größe: __, __ m Gewicht: __ kg C2 Abusus: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Nikotin: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>		
Vorausgehende Probleme bei Sedation/Endoskopie: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> _____		
Dauertherapie mit Sedativa, Psychopharmaka, Narkotika, nicht-narkotische Schmerzmittel: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> _____ Art. Hypertonie: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Ruhe-RR: __ / __		

### Vorbereitung:

- Patientenstirn mit Alkohol reinigen, 30 sec trocknen lassen
- 2l O2/min, SaO2, RR-Intervall 3 Minuten, 3-Kanal-EKG
- Installation BIS, Datenexport einstellen
- Abgleich Uhrzeit der einzelnen Geräte
- 5-10 Min Gerätelauf

### Randomisierung:

**BIS-Gruppe (BIS>60)**

**Kontrollgruppe**

Sedierung :Start mit 2,5 mg Midazolam, 20-60 mg Propofol, dann 10-20 mg Propofol, Mindestabstand zw. Boli 1 min

### Vor Sedierung:

#### 1. Ausgangswerte (alle 3 Minuten)

Uhrzeit: __: __	RR: __ / __ HF: __ SaO2: __
BIS: __	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	RR: __ / __ HF: __ SaO2: __
BIS: __	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Subject No. __	Subject Initials ___	Seite 02
----------------	----------------------	----------

### Während Sedierung:

**2. Endoskopie: Start:** \_\_: \_\_  
 Start Kanülierung: \_\_: \_\_

### **3. Verlaufswerte (alle 3 Minuten)**

Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	Dormicum <input type="checkbox"/> __ mg	Propofol <input type="checkbox"/> __ mg	Buscopan <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: __ SaO2: __
-----------------	-----------------------------

BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg  
Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_ SaO2: \_\_\_  
BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Subject No. \_\_ Subject Initials \_\_\_ Seite 03

### 3. Verlaufswerte (alle 3 Minuten)

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg  
Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_ SaO2: \_\_\_  
BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg  
Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_ SaO2: \_\_\_  
BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg  
Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_ SaO2: \_\_\_  
BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg  
Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_\_/\_\_\_ HF: \_\_\_ SaO2: \_\_\_  
BIS: \_\_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg



Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    RR: \_\_\_/\_\_\_    HF: \_\_    SaO2: \_\_

BIS: \_\_\_    EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    RR: \_\_\_/\_\_\_    HF: \_\_    SaO2: \_\_

BIS: \_\_\_    EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

**Bemerkungen/AE (mit Uhrzeit):**

Subject No. \_\_    Subject Initials \_\_\_    Seite \_\_

**3. Verlaufswerte (alle 3 Minuten)**

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    RR: \_\_\_/\_\_\_    HF: \_\_    SaO2: \_\_

BIS: \_\_\_    EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    RR: \_\_\_/\_\_\_    HF: \_\_    SaO2: \_\_

BIS: \_\_\_    EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    RR: \_\_\_/\_\_\_    HF: \_\_    SaO2: \_\_

BIS: \_\_\_    EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_    **Dormicum**  \_\_ mg    **Propofol**  \_\_ mg    **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: ___ SaO2: ___
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: ___ SaO2: ___
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: ___ SaO2: ___
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

**Bemerkungen/AE (mit Uhrzeit):**

Subject No. __	Subject Initials ___	Seite __
----------------	----------------------	----------

**4. Letzte Dosis Propofol: \_\_: \_\_**

**5. Endoskopie Ende: \_\_: \_\_**

**6. Aufwachphase (alle 3 Minuten)**

Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: ___ SaO2: ___
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg
Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg

Uhrzeit: __: __	RR: ___/___ HF: ___ SaO2: ___
BIS: ___	EMG Interferenz:
<u>Bemerkungen:</u>	

Uhrzeit: __: __	<b>Dormicum</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Propofol</b> <input type="checkbox"/> __ mg	<b>Buscopan</b> <input type="checkbox"/> __ mg
-----------------	--	--	--

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_/\_\_ HF: \_\_ SaO2: \_\_

BIS: \_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_/\_\_ HF: \_\_ SaO2: \_\_

BIS: \_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_/\_\_ HF: \_\_ SaO2: \_\_

BIS: \_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ **Dormicum**  \_\_ mg **Propofol**  \_\_ mg **Buscopan**  \_\_ mg

Uhrzeit: \_\_: \_\_ RR: \_\_/\_\_ HF: \_\_ SaO2: \_\_

BIS: \_\_ EMG Interferenz:  
Bemerkungen:

Subject No. \_\_ Subject Initials \_\_

**7. Patientenkooperation nach Angaben Untersucher** (1=max. schlecht bis 10= max. gut): \_\_

**8. Gesamtdosis Midazolam:** \_\_ mg, **Propofol:** \_\_ mg

**9. Aufwachphase**

**Augenöffnen:** \_\_: \_\_

**Zunge heraus strecken:** \_\_: \_\_

**Verbale Antwort:** \_\_: \_\_

**10. Verlegung aus Vorraum:** \_\_: \_\_

**11. Patienteninterview** (1=max. schlecht bis 10= max. gut):

Zufriedenheit  
Sedierung: \_\_

Freitext:

**Bemerkungen/AE:**

Subject No. \_\_ Subject Initials \_\_

# Komplikationen (SaO<sub>2</sub><90%, RR<sub>syst</sub> < 90mmHg oder HF < 50/min oder assistierte Beatmung), pro zeitlich zusammenhäng. Komplikation ein Kasten

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

Beginn: __: __		
Dauer: __ min	Minimum RR: __ / __ ( __ ) HF: __ SaO <sub>2</sub> : __	Beatmung <input type="checkbox"/>
Min. BIS: __	Ursache: Sedierung <input type="checkbox"/> Unklar <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> , _____	
<u>Bemerkungen:</u>		

## **7.5 Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan von Delius für die Überlassung und die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit. Von der ersten E-Mail bis zur Korrektur der Doktorarbeit erhielt ich immer und vor allem rasch eine Antwort auf meine Fragen. Ich wünsche jeder Doktorandin und jedem Doktoranden einen solchen Doktorvater.

Auch bei Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Huber, der ebenfalls in die Planung und Durchführung der Studie involviert war, bedanke ich mich sehr herzlich.

Für die Durchführung der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil.

Weiters danke ich den Ärztinnen und Ärzten der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, die während der Datenerhebung selbst ERCPs durchführten oder für die Sedierung zuständig waren, für ihre Mithilfe und für ihre Ratschläge.

Immer geholfen haben mir Elfi, Christian und Birgit: Danke!