



Technische Universität München



Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Propofol-Sedierung während der flexiblen Bronchoskopie unter Intubation
mittels Bolusgabe oder Target-Controlled Infusion, Überwachung mit
transkutanem CO₂- und Entropie-Monitoring**

Cornelius Husemann

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

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff
Prüfer der Dissertation:
1. Prof. Dr. Hubert Hautmann
2. Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 12.05.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.03.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
2	RATIONALE UND ZIELSETZUNG	5
2.1	FRAGESTELLUNG	6
3	EINLEITUNG	7
3.1	ANFÄNGE DER BRONCHOSKOPIE	7
3.2	BRONCHOSKOPIE HEUTE	8
3.3	SEDIERUNG IN DER BRONCHOSKOPIE	9
3.3.1	PRÄMEDIKATION	10
3.3.2	MEDIKAMENTE	13
3.3.3	UNTERSUCHER- VS. ANÄSTHESIE-GEFÜHRTE SEDIERUNG	15
3.3.4	APPLIKATIONSFORMEN: BOLUSGABE, KONTINUIERLICHE INFUSION, TARGET-CONTROLLED-INFUSION	17
3.4	ENTROPIE-MONITORING	21
3.5	VENTILATION UND OXYGENIERUNG: SpO_2 - UND TRANSKUTANES PCO_2 -MONITORING	23
4	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK	26
4.1	STUDIENAUFBAU	26
4.2	PATIENTENREKRUTIERUNG, EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, GRUPPENZUTEILUNG	26
4.3	UNTERSUCHUNGSABLAUF UND DATENERHEBUNG	27
4.4	SEDIERUNG: TARGET-CONTROLLED INFUSION, INTERMITTIERENDE BOLUSGABE, MOAA/S	31
4.5	TRANSKUTANES PCO_2 -MONITORING	32
4.6	FRAGEBÖGEN	33
4.7	STATISTISCHE METHODIK	33
5	ERGEBNISSE	35
5.1	PATIENTENKOLLEKTIV, UNTERSUCHUNGEN, UNTERSUCHER	35
5.2	MEDIKAMENTENEINSATZ UND SEDIERUNGSMODALITÄTEN	41
5.3	UNTERSUCHUNGSZEITEN	47

5.4	HÄMODYNAMIK: HERZFREQUENZ, BLUTDRUCK	49
5.5	VENTILATION UND OXYGENIERUNG: SPO ₂ , TPCO ₂ , ATEMFREQUENZ	55
5.6	VARIABILITÄT DER SEDIERUNGSTIEFE: ENTROPIE, MOAA/S-SCORE, ALDRETE-SCORE	60
5.7	FRAGEBÖGEN: EINSCHÄTZUNG DER SEDIERUNGSQUALITÄT, FIXIERUNG	68
6	<u>DISKUSSION</u>	74
6.1	PATIENTENKOLLEKTIV	74
6.2	MEDIKAMENTENEINSATZ UND SEDIERUNGSMODALITÄTEN	75
6.3	UNTERSUCHUNGSZEITEN	78
6.4	HÄMODYNAMIK: HERZFREQUENZ UND BLUTDRUCK	80
6.5	RESPIRATION: SPO ₂ , TPCO ₂ , ATEMFREQUENZ	82
6.6	ENTROPIE, MOAA/S, ALDRETE	87
6.7	SEDIERUNGSQUALITÄT: FRAGEBÖGEN	89
6.8	METHODIK, STUDIENDESIGN, UNZULÄNGLICHKEITEN	91
7	<u>SCHLUSSFOLGERUNG</u>	92
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT)</u>	93
I.	<u>QUELLENVERZEICHNIS</u>	95
II.	<u>ANHANG</u>	102
A.	TABELLEN- & ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
I.	TABELLENVERZEICHNIS	102
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	104
B.	FRAGEBOGEN	105
9	<u>DANKSAGUNG</u>	106

1 Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
BMI	Body-Mass-Index
Cet	Zieleffektkonzentration
Cpt	Zielplasmakonzentration
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
HF	Herzfrequenz
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter (Maßeinheit für BMI)
kPa	Kilo Pascal (1 kPa \cong 7,5 mmHg)
LOC	Loss of Consciousness (dt. Bewusstseinsverlust)
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MOASS	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
µg/ml	Mikrogramm pro Milliliter
OASS	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
Py	Pack years (Zahl der inhalierten Zigarettenpackungen pro Tag x Raucherjahre)
RE	Response-Entropie
RR	Blutdruck nach Riva Rocci (in mmHg)
PaCO ₂	Arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SE	State-Entropie
SpO ₂	Sauerstoffsättigung des Blutes
TCI	Target-Controlled Infusion
TcpCO ₂	Transkutaner Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

2 Rationale und Zielsetzung

Die Bronchoskopie erfährt eine immer breitere diagnostische wie therapeutische Anwendung im klinischen Alltag und ist unverzichtbarer Bestandteil der Pneumologie geworden. Neben der flexiblen Bronchoskopie als etabliertem Routineeingriff haben insbesondere die interventionellen Verfahren an Komplexität und Länge zugenommen. Eine bedarfsgerechte Sedierung kann Vorteile für Patienten und Untersucher mit sich bringen und sollte heutzutage jedem Patienten, der sich einer Bronchoskopie unterziehen lässt, angeboten werden.

Auch wenn die adäquate Sedierung in der Bronchoskopie in Klinik und Forschung einen immer größeren Stellenwert genießt, bedarf es weiterer Studien, um einerseits optimale Untersuchungsbedingungen zu erreichen, die Patientensicherheit mit bestmöglichem Komfort zu gewährleisten und andererseits ökonomisch-effizient arbeiten zu können.

Vorrangiges Ziel dieser Beobachtungsstudie war, die bereits vielerorts etablierte TCI-gesteuerte Propofolsedierung während bronchoskopischer Untersuchungen als Applikationsmodalität in Bezug auf die Sedierungsqualität und die Variabilität der Vitalparameter zu untersuchen.

Ein besonderes Augenmerk galt der Frage, ob sich aus der Anwendung des TCI-Verfahrens im Vergleich zur etablierten Methode der intermittierenden Bolusgabe von Propofol Vorteile für umfangreichere bronchoskopische Prozeduren ergeben.

Wir erhofften uns weiterhin Hinweise darauf, ob das begleitende Entropie-Monitoring neben ihrem Nutzen für die Einschätzung der Sedierungstiefe einen Einfluss auf die Steuerbarkeit der Sedierung, Sedierungsqualität und-tiefe haben könnte.

Zudem sollte der Einsatz einer kontinuierlichen, transkutanen $p\text{CO}_2$ -Messung als Verfahren zur Überwachung der Ventilation während der Prozedur getestet werden.

2.1 Fragestellung

- Wie groß ist die Variabilität der Sedierungstiefe, gemessen mittels Entropie-Monitoring sowie mittels klinischer Einschätzung als Maß für die Sedierungsqualität bei der Bolusgabe von Propofol bzw. bei der Target-Controlled Infusion?
- Wie groß ist die Variabilität und wo liegen die Extrema der Vitalparameter (Blutdruck, SaO₂, tcpCO₂, Herzfrequenz) als Maß für die Wirkung der Sedierung auf Oxygenierung, Ventilation und Kreislauf während der Untersuchung beim spontan atmenden, intubierten Patienten?
- Wie wird die Sedierungsqualität von Untersucher und Assistenzpersonal subjektiv eingeschätzt?

3 Einleitung

3.1 Anfänge der Bronchoskopie

Die Anfänge der translaryngealen Bronchoskopie gehen auf die Forschungsarbeit von Gustav Killian (1860-1921) Ende des 19. Jahrhunderts zurück. Bis dahin erfolgten geplante Bronchoskopien und Fremdkörperentfernungen über ein zu diesem Zweck chirurgisch angelegtes Tracheostoma, was mit einer hohen Mortalität einherging.

Der Berliner Internist Alfred Kirstein (1863-1922) legte mit der Publikation seiner Technik der direkten Laryngoskopie („Autoskopie“) 1895 den Grundstein für Killians Arbeit. Durch übermäßige Streckung der Mund-Kehlkopf-Achse ließ sich mithilfe eines muldenförmigen Spatels erstmals über den Larynx hinaus die komplette Trachea bis zur Bifurkation einsehen.

Killian griff diese Technik auf. Seine Weiterentwicklung zur starren Tracheobronchoskopie setzte weltweit Maßstäbe. Sie erlaubte erstmals Einsicht bis zur Segmentbronchienebene und ermöglichte Fremdkörperentfernungen sowie Probenentnahmen auf direktem Wege.

Chevalier Jackson (1865-1958), Begründer der Bronchologie in den USA, führte Anfang des 20. Jh. die distale elektrische Beleuchtung ein und stattete das Bronchoskop mit einem zusätzlichen Saugkanal aus. Seiner Schule entsprang auch die Idee der noch heute gebräuchlichen bronchoskopischen Optik.

Shigeto Ikeda (1925-2001) griff in den 1960er Jahren die technischen Fortschritte in der flexiblen Endoskopie auf, welche Bildübertragung per Glasfaser ermöglichte und erfand das erste fiberoptische, flexible Bronchoskop. Damit waren vergleichsweise einfach durchzuführende, für den Patienten komplikationsarme Untersuchungen in Lokalanästhesie bis in Subsegmentebene möglich.

Das Fiberbronchoskop wurde zum Standardinstrument der diagnostischen Bronchoskopie und hat seit seiner Einführung enorme Verbesserungen erfahren. Die Entwicklung von digitalen Bildsensoren, welche sich in der Spitze des Bronchoskops befinden, markierte in den 1980er Jahren einen weiteren Meilenstein. Durch das Wegfallen des Okulars und die deutlich verbesserte Bildqualität wurde das klassische Fiberskop zunehmend durch Videoskope ersetzt und eröffnete damit neue Wege der digitalen Bildbearbeitung und Foto- bzw. Videodokumentation (Nakhosteen 2009; Ingrid Dobbertin 2012).

3.2 Bronchoskopie heute

Durch die Zunahme an Erkrankungen, die eine Bronchoskopie erforderlich machen und die gleichzeitige Zunahme an Gesundheitseinrichtungen, welche die strukturellen Voraussetzungen für die Durchführung der Bronchoskopie schufen, hat die Bronchoskopie vor allem seit Einführung der flexiblen Fiberoptik stetig an Bedeutung gewonnen. War sie zunächst in starrer Technik vor allem zur Entfernung von Fremdkörpern gedacht, erfüllt sie heute zahlreiche diagnostische wie auch therapeutische Zwecke und ist so zu einem wesentlichen Bestandteil der Pneumologie geworden (Wagner 2011).

Die bronchoskopische Untersuchung wird im klinischen Alltag üblicherweise von Pneumologen, Internisten, Allgemeinmediziner, Anästhesisten, Hals-Nasen-Ohren-Ärzten und anderen Fachdisziplinen durchgeführt.

Indikationen für die Durchführung einer Bronchoskopie sind heute fächerübergreifend, vielfältig und ergeben sich aus Anamnese, klinischer Symptomatik, auffälligen Befunden sowie Erkrankungen, die eine Beteiligung der Atemwege oder des Lungenparenchyms vermuten lassen.

So gehören laut Erhebungen aus jüngerer Zeit der Tumorverdacht, Hämoptysen sowie die Erregerdiagnostik zu den führenden Indikationen für die Durchführung einer Bronchoskopie.

Zu den häufigsten bronchoskopisch durchgeführten Verfahren zählen die endobronchiale Zangenbiopsie, die bronchoalveoläre Lavage, der Bürstenabstrich sowie die Transbronchiale Lungenbiopsie und Nadelaspiration (Prakash, Offord, and Stubbs 1991; Markus et al. 2000).

Neben den diagnostischen Möglichkeiten der Bronchoskopie gewinnen zunehmend auch interventionelle Maßnahmen an Bedeutung. Im Rahmen des Atemwegsmanagements kann eine Rekanalisation der Atemwege bei Stenosen jeder Genese unter anderem per Argonbeamer, Laser, per Dilatation oder Stenteinlage erfolgen. Eine weitere therapeutische Option der Bronchoskopie ist die Lungenvolumenreduktion mittels endobronchialer Ventilimplantation oder Coiling bei chronischen Lungenerkrankungen wie dem Lungenemphysem. Darüber hinaus sind Techniken wie die Autofluoreszenzdiagnostik zur Früherkennung und die endobronchiale Brachytherapie zur Behandlung von Lungenkarzinomen möglich, die elektromagnetische Navigation wird bei besonders kleinen oder peripher gelegenen Lungenbefunden eingesetzt.

Während in entsprechenden Fachabteilungen mit hohen Fallzahlen der Anteil invasiver und interventioneller Bronchoskopien deutlich höher ist, werden diagnostische und therapeutische Standardverfahren auch von niedergelassenen Fachärzten durchgeführt.

Von im Jahr 1998 ca. 200.000 in Deutschland durchgeführten Bronchoskopien wurden etwa 90% in flexibler Technik durchgeführt. Trotz dieser überragenden Bedeutung bleibt die starre Bronchoskopie für bestimmte Indikationen nach wie vor unverzichtbar (Markus et al. 2000).

3.3 Sedierung in der Bronchoskopie

Mit Erfindung der Bronchoskopie wurde die Notwendigkeit einer adäquaten Anästhesie offenkundig. Die Einbringung von Kokain oder Novocain bis in die Bronchien war als lokale Anästhesie schon zu Killians Zeiten üblich. Als Ergänzung zur Lokalanästhesie wurde mitunter Morphin eingesetzt. Weil Toxizität und Kokainismus aber gleichsam gefürchtet waren, wurde bei längeren oder sich häufig wiederholenden Prozeduren eine Narkose üblicherweise mit Chloroform bevorzugt (Ingrid Dobbertin 2012).

Durch die heutzutage weite Verbreitung der flexiblen Bronchoskopie einerseits und die immer umfangreicheren diagnostischen und therapeutischen Techniken der interventionellen Bronchoskopie andererseits kommt der bedarfsgerechten Sedierung eine immer größere Bedeutung zu (Jose, Shaefi, and Navani 2013; Silvestri et al. 2012).

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, eine diagnostische flexible Bronchoskopie auch ohne Sedierung durchzuführen. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass Patienten auch bei alleinigem Einsatz von Lokalanästhesie die Prozedur insgesamt gut vertragen, allerdings unter Inkaufnahme ggf. größerer Unruhe und den damit einhergehenden verschlechterten Untersuchungsbedingungen (Colt and Morris 1990; Morris, Zeitler, and Amin 2007). Eine Studie von Hatton et al. konnte bei diagnostischen fiberoptischen Bronchoskopien unter leichter Sedierung (u.a. mit Midazolam 70µg/kg) als Ergänzung zu lokaler Anästhesie keinen verbesserten Patientenkomfort feststellen (Hatton et al. 1994).

Die Fachgesellschaften empfehlen dennoch, jedem Patienten, der sich einer Bronchoskopie unterzieht, eine optionale Sedierung anzubieten, wenn keine Kontraindikationen im Wege stehen. Die Patientensicherheit sei mit und ohne Sedierung gleichermaßen gewährleistet.

Patientenzufriedenheit und die Toleranz gegenüber der Prozedur hingegen seien unter Sedierung höher (Wahidi et al. 2011; Du Rand et al. 2011).

Dass Patienten eine transnasale Bronchoskopie unter Sedierung (u.a. Diazepam) und Lokalanästhesie signifikant besser tolerieren als nur unter Lokalanästhesie, haben Putinati et al. in einer randomisierten Studie herausstellen können. Kardiorespiratorische Schwankungen waren im Rahmen der Sedierung selten. (Putinati et al. 1999). Eine weitere Studie zeigte ergänzend, dass eine Sedierung (hier mit Propofol) gegenüber der alleinigen Applikation von Lokalanästhesie zu weniger Husten, weniger Schmerzen, weniger Erstickungsängsten, einer höheren Zufriedenheit und zur Amnesie führte (Gonzalez et al. 2003). Patienten, die sich einer Bronchoskopie unter Sedierung mit Midazolam unterzogen, hätten im Falle einer Wiederholungsuntersuchung signifikant öfter nochmal die gleiche Verfahrensweise gewählt als Patienten, deren Bronchoskopie ohne Sedierung durchgeführt worden war (Maguire et al. 1998).

Den Empfehlungen der Fachgesellschaften folgend stellt sich im Hinblick auf die generelle Entwicklung zu schonenderen Verfahrensweisen weniger die Frage, ob für die flexible Bronchoskopie eine Sedierung notwendig ist, sondern vielmehr, welches Sedierungsverfahren den Anforderungen am ehesten entspricht.

3.3.1 Prämedikation

Neben einer bedarfsgerechten Sedierung kommen weitere Medikamente vor und während der Bronchoskopie zur Anwendung, um die Untersuchungsbedingungen zu verbessern und den Patientenkomfort zu erhöhen. Optimale Untersuchungsbedingungen sind gegeben, wenn die Atemwegsschleimhäute möglichst unempfindlich gegenüber Reizungen und Manipulationen durch die bronchoskopische Prozedur sind. Schutzreflexe wie Hustenstöße, Abwehrbewegungen und Unruhe des Patienten sind so seltener. Bessere Untersuchungsbedingungen reduzieren die mit der Untersuchung einhergehenden Risiken und verbessern die Qualität der Bronchoskopie.

Grundsätzlich sollte sich die Anwendung von Medikamenten an Art und Umfang der Untersuchung orientieren und neben den Erfahrungswerten des Untersuchers auch

Unverträglichkeiten, den Gesundheitszustand sowie Wünsche der Patienten berücksichtigen (Haussinger et al. 2004).

Es liegen keine verbindlichen Richtlinien zum Einsatz von Medikamenten bei der Bronchoskopie vor. Einige Fachgesellschaften haben sich dem Thema jedoch angenommen und entsprechende Empfehlungen in Bezug auf zu verwendende Medikamente, Applikationsformen und Dosierungen herausgegeben (Hautmann et al. 2011; Du Rand et al. 2013; Wahidi et al. 2011).

Das „American College of Chest Physicians“ empfiehlt den Einsatz eines topischen Anästhetikums. Lidocain hat sich gegen andere Wirkstoffe wie Cocain oder Tetracain wegen seiner geringeren Toxizität als Lokalanästhetikum der Wahl durchgesetzt. Es kann in bedarfsgerechten Dosierungen (1-10%) und auf verschiedene Arten (als Aerosol Spray, Lösung per Nebulizer, Gel, Lösung zur Instillation, u.a.) appliziert werden (Wahidi et al. 2011; Fry 1978; Perry 1978).

Studien haben gezeigt, dass Lidocain bei Patienten sicher anwendbar ist, wenn es in Dosierungen von 200-600mg als Aerosol-Spray über den Nebulizer oder per tracheobronchialer Instillation auf die Schleimhäute der Atemwege gegeben und dort absorbiert wird. Die höchsten Serumkonzentrationen konnten ca. 20 bis 30 Minuten nach Applikation gemessen werden, ohne dass toxische Konzentrationen erreicht wurden. Die empfohlenen Höchstmengen sollten angesichts der oft multimorbiden Patienten in der Bronchoskopie dennoch gewichtsadaptiert eingehalten und bei Patienten mit kardiovaskulären bzw. hepatischen Komorbiditäten ggf. angepasst werden (Loukides et al. 2000; Milman et al. 1991; Langmack et al. 2000).

In einer randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie von Stolz et al. stellte sich heraus, dass die Inhalation von Lidocain 4% per Vernebler vor der bronchoskopischen Untersuchung keinen Effekt auf die Hustenereignisrate hat, wenn zur Sedierung mit Midazolam zusätzlich das Opiat Hydrocodon verwendet wurde (Stolz et al. 2005).

Lidocain lässt sich auf unterschiedliche Art und Weise in die oberen und unteren Atemwege applizieren. Charalampidou et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusatznutzen von präprozedural per Nebulizer inhaliertem Lidocain in Bezug auf Patientenkomfort oder

Hustenergebnisse feststellen, wenn während der Untersuchung Lidocain in den Bronchialbaum appliziert wurde (Charalampidou et al. 2006).

Keane und McNicholas haben die Frage nach der idealen präprozeduralen Applikationsform von Lidocain gestellt. In ihrer Studie fanden sie heraus, dass die Inhalation von Lidocain über einen Nebulizer eine ähnlich gute Wirkung erzielt wie beim Versprühen von Lidocain. Die Studienpatienten entschieden sich aufgrund des besseren Geschmacks für den Nebulizer (Keane and McNicholas 1992).

Die Instillation von Lidocain auf die Stimmbänder und in den Bronchialbaum scheint indes geeignet zu sein, nicht nur die Hustenergebnisrate und die Wahrscheinlichkeit eines Stridors zu senken, sondern auch die benötigte Gesamtmenge an Medikamenten zur Sedierung zu verringern (Antoniades and Worsnop 2009).

In einer aktuellen Publikation aus 2018 verglichen Muller et al. die Anwendung von Lidocain per Vernebler mit der Instillation per Spritze auf Glottis, Trachea und Bronchien während der flexiblen Bronchoskopie. Sie fanden heraus, dass bei Einsatz des Verneblers weniger Lidocain verwendet wurde, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung signifikant höher lag und signifikant weniger Sauerstoff benötigt wurde, um einen SpO₂ >95% zu halten (Muller, Cornelissen, and Dreher 2018).

Auch der Einsatz eines Betasympathomimetikums bei der flexiblen Bronchoskopie kann insbesondere bei pulmonal vorerkrankten Patienten über seine bronchodilatative Wirkung von Nutzen sein. Eine Studie von Vesco et al. zeigte zum Beispiel, dass die Hustenergebnisrate und die Menge von zusätzlich benötigtem Lokalanästhetikum reduziert werden konnte, wenn im Vorfeld der Untersuchung ein Betasympathomimetikum wie Fenoterol per Sprühstoß appliziert wurde. (Vesco, Kleisbauer, and Orehek 1988).

Aufgrund ihrer parasymphatikolytischen Eigenschaften hat man sich von Anticholinergika wie Atropin positive Effekte auf Vagotonus, Sekretion der Atemwegsschleimhäute, Bronchodilatation bei der Bronchoskopie versprochen und sie vielfach eingesetzt.

Doch ein effektiver Nutzen hat sich in klinischen Studien nicht nachweisen lassen. Ihr Einsatz wird sogar mit größeren hämodynamischen Schwankungen in Verbindung gebracht, sodass sie routinemäßig nicht empfohlen werden (Malik et al. 2009; Williams, Brooks, and Ward 1998; Roffe, Smith, and Basran 1994).

3.3.2 Medikamente

Der Einsatz von Benzodiazepinen beruht auf jahrzehntelanger Erfahrung und hat auch heute noch einen hohen Stellenwert in der Sedierung, allen voran Midazolam wegen seiner potenten Wirkung, seines zügigen Wirkbeginns und der vergleichsweise kurzen Wirkdauer. Weitere Vorzüge der Benzodiazepine sind das Bewirken einer anterograden Amnesie, ihre Antagonisierbarkeit im Bedarfsfall und eine hohe Zufriedenheit beim Patienten (Prakash, Offord, and Stubbs 1991). Es entfaltet seine Wirkung wie in dieser Wirkstoffgruppe üblich im zentralen Nervensystem über die Beeinflussung des Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure) (Reves et al. 1985). Die Nachteile von Midazolam sind eine dosisabhängige respiratorische Insuffizienz, mögliche Blutdruckabfälle, paradoxe Wirkungen sowie große interindividuelle Unterschiede bei der bedarfsgerechten Dosierung (Clarkson et al. 1993; Hautmann et al. 2011).

Die Kombination eines Benzodiazepins wie Midazolam mit einem Opiat kann bei der Bronchoskopie von Vorteil sein. Laut einer Studie von Stolz et al. führte der zusätzliche Einsatz von Hydrocodon zu signifikant weniger Husten während der Untersuchung und einem besseren Patientenkomfort als bei alleiniger Gabe von Midazolam. Untersuchungsdauer, Menge an verbrauchtem Lokalanästhetikum, durchschnittliche SpO₂ sowie Zahl der Sauerstoffsättigungsabfälle waren in beiden Gruppen gleich (Stolz et al. 2004). Von einer höheren Patientenzufriedenheit und besseren Untersuchungsbedingungen berichteten auch Dreher et al. Darüber hinaus konnte die Menge an eingesetztem Midazolam in Kombination mit einem Opiat (hier Alfentanil) gegenüber der alleinigen Midazolamgabe halbiert werden (Dreher et al. 2010). Bei gleichzeitiger Gabe von Midazolam und Hydrocodon kann auf die topisch-inhalative Analgesie mit Lidocain verzichtet werden. Ihr Einsatz würde keinen Zusatznutzen in Bezug auf Hustenereignisse und Patientenkomfort bringen (Stolz et al. 2005). Die Kombination von Opiaten (v.a. Fentanyl) und Benzodiazepinen wird vom „American College of Chest Physicians“ in einem Konsensuspapier von 2011 aufgrund seiner antitussiven Effekte und der gesteigerten Patiententoleranz zur flexiblen Bronchoskopie empfohlen (Wahidi et al. 2011).

Im gleichen Statement wird eine Empfehlung für den alternativen Einsatz von Propofol ausgesprochen, welches vergleichbare Effekte auf Sedierung, Amnesie und Patientenzufriedenheit erzielt (Wahidi et al. 2011).

Propofol ist ein kurzwirksames Narkotikum mit schnellem Wirkbeginn und einer kurzen Plasmahalbwertszeit (Forth W 2009). Es wurde 1988 in Deutschland und 1989 in den USA zugelassen.

Dass sich die Sedierung mit Propofol gegenüber Midazolam durch einen schnelleren Wirkungsbeginn und eine kürzere Erholungsdauer bei ähnlich guten Untersuchungsbedingungen auszeichnet, haben Clarkson et al. 1993 in einer randomisierten Studie mit 41 Patienten zeigen können. Die Rate unerwünschter Nebenwirkungen war in beiden Kohorten gleich (Clarkson et al. 1993). Dass die Propofolsedierung mit einer schnelleren Erholungszeit einhergeht als Midazolam, wurde im gleichen Jahr bestätigt (Crawford et al. 1993).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Grendelmeier et al. in einer groß angelegten prospektiven Studie mit 400 Patienten am Universitätsspital Basel. Sie bestätigten, dass eine Propofolsedierung für die Anwendung in der Bronchoskopie geeignet und sicher durchführbar ist (Grendelmeier et al. 2011).

Dass der Einsatz von Propofol zur Sedierung in der Bronchoskopie sicher und in der Wirkung dem bisher etablierten, kombinierten Einsatz eines Benzodiazepins mit einem Opiat ebenbürtig ist, zeigten Stolz et al. Die Patienten konnten laut Studie darüber hinaus nach Sedierung mit Propofol signifikant schneller entlassen werden (Stolz et al. 2009).

Ozturk et al. kommen in ihrer prospektiv-randomisierten Studie mit 100 Patienten zu dem Schluss, dass der Einsatz von Propofol in der Bronchoskopie zu weniger hämodynamischen Schwankungen führen könnte als Midazolam und gerade von pulmonal vorerkrankten Patienten gut toleriert wird (Ozturk et al. 2004).

Bessere Untersuchungsbedingungen und eine höhere Untersucherzufriedenheit schlagen sich auch in einer Empfehlung von Riphaut et al. zur Verwendung von Propofol für die Sedierung in der gastroenterologischen Endoskopie nieder (Riphaut et al. 2008).

Eine höhere Patientenzufriedenheit haben Clark et al. bei der intermittierenden Bolusgabe von Propofol im Vergleich zu Midazolam gezeigt. Auch hier wurde eine schnellere Erholung von der Propofolsedierung festgestellt. Die Patienten mit Propofolsedierung erreichten nach

Untersuchungsende signifikant schneller wieder einen BIS (Bispektralindex) >90 bzw. einen OAAS-Score >5 (=wach) und schnitten in Aufmerksamkeitstests kurz nach Untersuchungsende besser ab als jene unter Midazolamsedierung (Clark et al. 2009).

Schlatter et al. haben in einer randomisierten Studie mit 300 Patienten gezeigt, dass es bei einer kombinierten Sedierung mit Propofol und Hydrocodon gegenüber der alleinigen Propofolgabe zu signifikant weniger Hustenereignissen kommt und die Menge an verbrauchtem Propofol signifikant geringer ist. Gleichzeitig unterschieden sich die Verfahren aber nicht in Sachen Untersuchungsdauer, Erholungszeit und Komplikationsraten (Schlatter et al. 2011). Schon 1989 haben Kestin et al. einen signifikant niedrigeren Propofolverbrauch festgestellt, wenn sein Einsatz mit einem Opiat (hier Alfentanil) kombiniert wurde, allerdings auf Kosten eines niedrigeren durchschnittlichen Blutdrucks (Kestin, Chapman, and Coates 1989). Nach einer randomisierten Studie von Yoon et al. hingegen schlägt sich der kombinierte Einsatz von Alfentanil und Propofol im Vergleich zu Propofol alleinig nicht in einer besseren Sedierungsqualität nieder. Die Kombination führte aber zu durchschnittlich geringeren Sauerstoffsättigungswerten (Yoon et al. 2011).

Der gleichzeitige Einsatz von Midazolam und TCI-gesteuerter Propofolinfusion führte in einer randomisierten Studie mit 270 Endosonographie-Patienten nicht zu der vermuteten Reduktion der benötigten Propofolmenge (Fanti et al. 2007). In einer anderen randomisierten Studie mit 239 Patienten hingegen, die sich einer Gastroskopie oder ERCP (Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie) unterzogen, brachte der kombinierte Einsatz von Midazolam zur intermittierenden Propofolbolusgabe sehr wohl eine Reduktion der Propofolmenge im Vergleich zur alleinigen Propofolgabe (Seifert et al. 2000). Das lässt die Vermutung zu, dass die Methode der TCI-gesteuerten Propofolapplikation im Vergleich zur intermittierenden Gabe mit einem höheren Verbrauch von Propofol einhergeht.

3.3.3 Untersucher- vs. Anästhesie-geführte Sedierung

Der Einsatz von Benzodiazepinen, Opioiden oder Propofol zu Sedierungszwecken war lange Zeit eine Domäne der Anästhesiologie. Die Fachgesellschaften begegnen deshalb dem anhaltenden Trend zur Untersucher-geführten Analgosedierung in der Endoskopie mit

Sicherheitsbedenken. In einem internationalen Konsenspapier der anästhesiologischen Fachgesellschaften wurde festgehalten, dass insbesondere Propofol seinem Risikoprofil entsprechend nur von qualifiziertem Personal verwendet werden sollte (Perel 2011).

Dass die Sedierung mit Propofol auch von nicht-anästhesiologischem Assistenzpersonal sicher und fachgerecht unter der Anleitung eines entsprechend qualifizierten Arztes durchgeführt werden kann, haben Studien aus der gastroenterologischen Endoskopie mit mehreren tausend Patienten gezeigt (Heuss et al. 2003a, 2003b). Voraussetzungen für eine sichere Durchführung sind allerdings, dass das für die Sedierung abgestellte Personal ausreichend spezifisch im Umgang mit Sedierung und ALS (Advanced Life Support) ausgebildet ist und keine anderen Aufgaben übernimmt. Darüber hinaus ist eine kontinuierliche Überwachung des Patienten erforderlich (Hautmann et al. 2011). Auch Molina-Infante et al. erbrachten in einer randomisierten und doppelt verblindeten Studie mit 135 Patienten den Nachweis, dass eine nicht-anästhesiologisch geführte Sedierung mit Propofol bzw. Midazolam und Propofol bei der Koloskopie sicher durchführbar ist (Molina-Infante et al. 2012). Eine Studie mit weltweit über 500.000 erfassten Endoskopien dokumentiert die sichere und kostengünstige Durchführung einer sogenannten „Endoscopist-Directed Propofol sedation“ (EDP) durch den Untersucher (Rex et al. 2009).

In zwei prospektiven Studien mit ca. 1000 Patienten konnte die den Erfordernissen entsprechende Durchführbarkeit und Sicherheit der vom Untersucher geführten Analgosedierung mit Midazolam und Fentanyl auch bei der flexiblen Bronchoskopie nachgewiesen werden (Szczyklik et al. 2015; Dang et al. 2010).

Gleiches gilt für den Einsatz von Propofol: Dass die nicht anästhesiegeführte Sedierung von Patienten in der Bronchoskopie fachgerecht durchführbar ist und sicher überwacht werden kann (sog. NAPS = „Nurse Administered Propofol Sedation“), haben Bosslet et al. in einer großen retrospektiven Studie darlegen können. Von 498 durchgeführten Prozeduren wurden bei 9 % (n=45) minor adverse events sowie 2,8 % (n=14) major adverse events festgehalten, 5,4 % (n=26) bzw. 1,2 % (n=6) konnten der Propofol sedierung zugeordnet werden. Das entsprach in etwa der Rate an minor und major adverse events (7,7 % (n=7) bzw. 2,2 %, (n=2)), die in der gleichen Studie bei 90 Prozeduren unter traditioneller Sedierung erfasst wurden. (Bosslet et al. 2010).

Die Überwachung der Sedierungstiefe bei der Untersucher-geführten Sedierung während einer Bronchoskopie war Gegenstand von weiteren Studien.

Clark et al. konnten beispielsweise 2009 den sicheren Einsatz einer BIS-gesteuerten (Bispektralindex) moderaten Sedierung mit Midazolam oder Propofol durch einen nicht-anästhesiologischen Arzt in einer randomisierten Studie nachweisen. Von insgesamt 82 durchgeführten Bronchoskopien traten bei 35,3 % (n=29) sedierungsassoziierte Hypoxämien auf, die allesamt mithilfe nasaler O₂-Gabe behoben werden konnten (Clark et al. 2009).

Weiterhin wurde in einer kontrollierten, randomisierten Studie von Grendelmeier et al. festgehalten, dass sorgfältig geschultes und erfahrenes Assistenzpersonal sowohl die intermittierende Bolusgabe als auch die kontinuierliche Infusion von Propofol zur Sedierung bei der Bronchoskopie sicher übernehmen kann (Grendelmeier et al. 2014).

3.3.4 Applikationsformen: Bolusgabe, kontinuierliche Infusion, Target-Controlled-Infusion

Propofol kann auf verschiedene Art und Weise dem Patienten intravenös zugeführt werden: In Form intermittierender Bolusgaben, als kontinuierliche Infusion über einen Perfusor oder per Target-Controlled Infusion (TCI) mithilfe verschiedener Algorithmen. Die intermittierende Bolusgabe ist das gebräuchlichste und am besten untersuchte Verfahren zur Sedierung. Zu Sedierungsbeginn wird ein initialer Propofolbolus in einer individuell angepassten Dosierung von ca. 0,5-1 mg/kgKG empfohlen, der langsam intravenös verabreicht wird. Es folgen den klinischen Gegebenheiten angepasste Propofolboli von 10-30 mg bis zum Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe und zu deren Aufrechterhaltung (Hautmann et al. 2011).

Dem gegenüber steht die Methode der manuell gesteuerten bzw. TCI-gesteuerten (Target-Controlled Infusion) kontinuierlichen Propofolapplikation.

Bei der manuellen Perfusor-gestützten Propofolinfusion erfolgt eine gewichtsadaptierte, kontinuierliche Propofolinfusion nach Maßgabe des sedierenden Personals beispielsweise in mg/kg/h. Die Anpassung der Infusionsrate erfolgt ausschließlich manuell und richtet sich in erster Linie nach klinischer Einschätzung und Bedarf. Sie findet beispielsweise Anwendung bei etablierten Narkoseverfahren wie der TIVA (Totale Intravenöse Anästhesie) oder auch zur Analgosedierung.

Beim Vergleich von intermittierender Bolusgabe von Propofol mit der kontinuierlichen Perfusor-gesteuerten Propofolinfusion bei interventionellen gastroenterologischen Endoskopien fanden Riphaut et al. heraus, dass die Sedierungsqualität beider Methoden vergleichbar ist, die kontinuierliche Infusion aber mit längeren Erholungszeiten und einer erhöhten Inzidenz von Hypotonien einhergeht (Riphaut et al. 2012).

Auch Grendelmeier et al. haben in einer randomisierten Vergleichsstudie mit über 700 Patienten belegen können, dass eine kontinuierliche Propofolapplikation bei der flexiblen Bronchoskopie genauso sicher durchführbar ist wie die intermittierende Bolusgabe von Propofol. Die Gesamtmenge an benötigtem Propofol war bei der kontinuierlichen Infusion aber größer und die Untersuchungsdauer länger (Grendelmeier et al. 2014).

Die Target-Controlled Infusion ist eine computergestützte, kontinuierliche Applikationsform, welche Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Propofol an die individuellen biometrischen Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht) des jeweiligen Patienten, die pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol und die gewünschte Zielkonzentration anpasst, um einen möglichst konstanten Wirkspiegel zu erzielen. Das empfohlene und in unserer Studie verwendete Modell nach Schnider et al. basiert auf einem 3-Kompartimente-Verteilungsmodell, welches die pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol im menschlichen Organismus berücksichtigt. Der Perfusor kalkuliert mithilfe dieses Algorithmus die individuell notwendige Infusionsrate, um die vom Untersucher voreingestellte Effektkonzentration (C_e) im Zielorgan (z.B. dem Gehirn) zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Nachdem die initiale, zum Erreichen der gewünschten Effektkonzentration berechnete Propofolinfusion durch den TCI-gesteuerten Perfusor erfolgt, passt sich die Infusionsgeschwindigkeit dann automatisch dem Bedarf zur Aufrechterhaltung an. Die gewünschte Effektkonzentration kann jederzeit vom Untersucher geändert werden (Schnider et al. 1998; Riphaut et al. 2008; Masui et al. 2010). Durch die sich dynamisch anpassende Infusionsgeschwindigkeit kann somit einerseits ein verlässlicherer Wirkspiegel erzielt und andererseits eine unnötige Akkumulation von Propofol vermieden werden. In einer Metaanalyse von Leslie et al. wurden Hinweise dafür gefunden, dass sich der Propofolverbrauch im TCI-Modus zwar erhöhe, aber die Zahl der Interventionen durch einen Anästhesisten im Vergleich zur manuellen Applikation niedriger sei. Das macht die Target-Controlled Infusion für endoskopische Untersuchungen interessant.

Passot et al. haben 2002 zeigen können, dass die TCI-gesteuerte Propofolgabe gegenüber der manuellen Perfusor-gesteuerten Propofolinfusion bei der Bronchoskopie geringere hämodynamische Schwankungen erzeugt und kürzere Erholungszeiten bei ähnlich hohem Verbrauch von Propofol erfordert, zudem zu weniger und kürzeren Apnoephasen führt und einen geringeren paCO_2 -Anstieg nach sich zieht. (Passot et al. 2002).

In einer Studie aus der interventionellen, gastroenterologischen Endoskopie konnten mithilfe der TCI-gesteuerten Propofolinfusion Untersuchungsbedingungen erreicht werden, die vom Untersucher und vom Assistenzpersonal als exzellent eingestuft wurden. Keiner der 270 Patienten gab negative Empfindungen während der Untersuchung an. In nur 4 von 205 Fällen wurde eine Hypoxie ($\text{SaO}_2 < 85\%$) beobachtet (Fanti et al. 2007).

Verglichen mit einer konventionellen Midazolam-Sedierung schnitt die TCI-gesteuerte Propofol-Sedierung in der Endoskopie in Sachen Untersuchungsbedingungen, Erholungszeiten und Patientenzufriedenheit signifikant besser ab (Fanti et al. 2015).

Trotz der individualisierten computergesteuerten Propofolinfusion muss bei der TCI-gestützten Methode die für jeden Patienten individuelle Dosis zum Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe durch behutsames Titrieren annäherungsweise erreicht werden.

Dass die schrittweise Dosistitrierung von Propofol im Vergleich zur „singleshot“-Bolusapplikation eine gleichwertige Sedierungstiefe gewährleisten kann und gleichzeitig zu geringeren hämodynamischen Schwankungen und einem geringerem Propofolverbrauch führt, haben Shah et al. 2011 gezeigt (Shah et al. 2011).

In einer randomisierten Studie mit 270 Patienten haben Fanti et al. gezeigt, dass die schrittweise Dosistitrierung bei der kontinuierlichen Propofolsedierung mittels Target-Controlled Infusion eine sichere und effektive Sedierungsmethode bei endoskopischen Untersuchungen darstellt. In diesem Fall war die Start-Cpt (Zielplasmakonzentration) auf $4 \mu\text{g/ml}$ eingestellt bis zum Erreichen eines $\text{OAA/S} = 2$. Von diesem Punkt an wurde die Cpt in $0,5 \mu\text{g/ml}$ -Schritten bedarfsgerecht erhöht oder abgesenkt (Range: $2\text{-}5 \mu\text{g/ml}$). In nur 4 von 205 Fällen wurde eine Hypoxie ($\text{SaO}_2 < 85\%$) beobachtet. (Fanti et al. 2007).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen zwei Studien bei Intensivpatienten, die eine flexible Bronchoskopie erhielten. Die Sedierung erfolgte mit Propofol bzw. Remifentanyl jeweils als Monotherapie, in beiden Fällen TCI-gesteuert und schrittweise dosistitriert. In beiden Studien

zusammengenommen kam es unter Dosistitrierung zu einem vorübergehenden SpO₂-Abfall. Bei Clouzeau et al. wurde die Propofolinfusion mit einer Start-Cet von 0,6 µg/ml begonnen und in 0,2 µg/ml-Schritten bis zum Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe angepasst (Clouzeau et al. 2011; Chalumeau-Lemoine et al. 2013). Weitere Studien kommen zu dem Schluss, dass eine Dosistitrierung bei der kontinuierlichen Infusion von Propofol zu geringerem Propofolverbrauch und geringeren hämodynamischen Schwankungen führt, allerdings auch die Untersuchungsdauer verlängern kann (Peacock et al. 1990; Stokes and Hutton 1991).

Verglichen mit einer konventionellen Midazolam-Sedierung schnitt die TCI-gesteuerte Propofol-Sedierung in der Endoskopie in Sachen Untersuchungsbedingungen, Erholungszeiten und Patientenzufriedenheit signifikant besser ab. Hier wurde eine Start-Cet (Zieleffektkonzentration) zwischen 1,2-1,6 µg/ml eingestellt und diese dann in 0,1 µg/ml-Schritten erhöht bis zu einer maximalen Cet von 2,0 µg/ml (Fanti et al. 2015).

Auf der Suche nach einem potenziellen Sedierungsregime für die flexible Bronchoskopie haben Lin et al. in einer randomisierten Studie bei 144 Patienten drei verschiedene Titrierungsintervalle bei der TCI-gesteuerte Propofolinfusion im Schnider-Modell getestet. Nach einem initialen Alfentanilbolus und einer Start-Cet von 2 µg/ml wurde die Cet in der Folge alle 90 Sek. entweder in 0,1 µg/ml-, 0,2 µg/ml- oder 0,5 µg/ml-Schritten erhöht bis zum Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe und deren Aufrechterhaltung. Die Zahl der Patienten mit Hypoxämie (SpO₂<90%) unterschied sich signifikant zwischen den Kohorten und war bei den 0,5 µg/ml-Intervallen am höchsten. Zudem war die durchschnittliche Effektkonzentration (Ce) in derselben Kohorte erwartungsgemäß während Einleitung und Prozedur signifikant höher. Keine signifikanten Unterschiede gab es hingegen bezüglich der Gesamtmenge an verbrauchtem Propofol, Untersuchungsdauer oder Hypotonien (Lin et al. 2013).

Auch in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde kommt die TCI-gesteuerte Propofol-Sedierung zur Anwendung. Heiser et al. 2017 haben bei 43 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSAS) eine diagnostische Schlafvideoendoskopie (SVE) durchgeführt. Beginnend mit 2 µg/ml wurde die Ziel-Effektkonzentration (Cet) alle 90 Sek. um 0,1 µg/ml erhöht, bis die gewünschte Sedierungstiefe erreicht war. Die typischen Obstruktionsmuster der oberen Atemwege konnten demnach am zuverlässigsten bei einer durchschnittlichen Cet zwischen 2,5 - 3,2 µg/ml eingeschätzt werden (Heiser et al. 2017).

Wir erhofften uns mit unserer Studie deshalb auch, die für das Erreichen und Aufrechterhalten einer individuell angemessenen Sedierungstiefe bei der flexiblen Bronchoskopie notwendigen Effekt- bzw. Plasmakonzentrationen für die TCI-gesteuerte Propofolsedierung genauer einschätzen zu können.

3.4 Entropie-Monitoring

Neben der klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe durch den Untersucher besteht die Möglichkeit, die Narkosetiefe mithilfe von EEG- und EMG-basiertem Monitoring einzuschätzen und im Optimalfall zu steuern. Die am weitesten verbreitete und am besten untersuchte Monitoring-Methode zur Erfassung der Narkosetiefe ist der Bispektralindex (BIS). Er erfasst Veränderungen verschiedener Komponenten eines abgeleiteten Roh-EEG-Signals und wird per Algorithmus berechnet. Die Narkosetiefe wird mit einer numerischen Größe zwischen 0 (keine Hirnaktivität) und 100 (völlige Wachheit) wiedergegeben. Zahlreiche Studien haben die Übertragbarkeit des Bispektralindex von der Vollnarkose auf die Sedierung u.a. in der endoskopischen Gastroenterologie und der Pneumologie untersucht. (Yu et al. 2013; von Delius et al. 2012; Fruchter et al. 2014; Lo et al. 2011). So wurde z.B. gezeigt, dass die BIS-gesteuerte (Bispektralindex) Propofol-Sedierung eine auch von nicht anästhesiologisch geschultem Personal durchführbare Sedierungstechnik ist und eine hohe Sedierungsqualität sowie Patientenzufriedenheit erzielt (Clark et al. 2009; Lo et al. 2011).

Fruchter et al. hingegen konnten beim Vergleich mit konventionellem Monitoring keinen Vorteil der BIS-gesteuerten Propofol-Sedierung bei der flexiblen Bronchoskopie bezüglich Untersuchungsdauer, Propofolverbrauch, Hämodynamik oder Respiration feststellen (Fruchter et al. 2014). Und auch von Delius et al. fanden für den Einsatz von BIS-gesteuerter Sedierung in der gastroenterologischen Endoskopie keine Vorteile in Bezug auf Oxygenierung und kardiopulmonale Komplikationen, allerdings war die Erholungszeit im Vergleich zum Standard-Monitoring signifikant kürzer (von Delius et al. 2012).

Mehrere Arbeiten konnten Übereinstimmungen zwischen Bispektralindex und State-Entropie zur Einschätzung der Narkosetiefe während einer Vollnarkose zeigen. (Iannuzzi et al. 2005; Bonhomme, Deflandre, and Hans 2006).

Laut einer kleinen Studie von 2006 z.B. scheinen Response- und State-Entropie im Einklang mit der klinischen Einschätzung vergleichbar valide Informationen über die Sedierungstiefe unter Propofolsedierung zu liefern wie der etablierte Bispektralindex (Fukuda et al. 2006).

Zur Überwachung einer Sedierung mittels Entropie-Monitoring bei der flexiblen Bronchoskopie gibt es wenige Daten: Die Kollegen um Mueller et al. untersuchten in einer aktuellen Veröffentlichung von 2017 die Korrelation und Übertragbarkeit verschiedener Sedierungstiefe-Indizes (State Entropie, Bispektralindex und qCON-Index (Qantium Medical, Barcelona, Spain)) bei der Propofolsedierung während der flexiblen Bronchoskopie und konnten eine besonders gute Übereinstimmung zwischen SE und BIS ermitteln (Muller et al. 2017).

In unserer Studie haben wir uns eines Entropie-Moduls (E-Entropy, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) bedient, welches per Einschubleiste in den Datex-Ohmeda S/5 Monitor gesteckt wird. Ein auf die Patientenstirn geklebter Entropy EasyFit™ Sensor erfasst das Roh-EEG-Signale über dem Frontalhirn sowie die Aktivität der Gesichtsmuskulatur und leitet diese über ein Sensorkabel zum S/5-E-Entropy Modul. Im Gegensatz zum Bispektralindex verwendet das Entropie-Modul zwei Frequenzspektren. Die State Entropie (SE) erfasst den Frequenzbereich von 0,8-32 Hz und gibt die kortikale Aktivität unter dem Einfluss des Hypnotikums in einem Wertebereich von 0-91 wieder. Die Response Entropie (RE) wiederum erfasst den Frequenzbereich von 0,8-47 Hz und gibt so zusätzlich auch EMG-Aktivitäten der Gesichtsmuskulatur in einem Wertebereich von 0-100 wieder (Viertio-Oja et al. 2004). Bei Fehlen einer Muskelaktivität gleichen sich SE und RE an, wohingegen voneinander abweichende Werte eine Muskelaktivität anzeigen können, die z.B. im Rahmen nozizeptiver Reizung auftreten. Die Response Entropie reagiert wegen häufigerer Messungen und der zusätzlichen EMG-Erfassung empfindlicher und schneller auf Änderungen als die State Entropie (Aho et al. 2009). Der Bispektralindex hingegen erfasst das gesamte Frequenzband von 1-47Hz. Die EEG-Signale aus dem Kortex sind damit empfindlicher als die State Entropie für Artefakte wie EMG-Aktivität der Gesichtsmuskulatur.

Response-Entropie und State-Entropie korrelieren gut mit der klinischen Einschätzung mittels MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale). Hohe Werte für RE und SE entsprechen einem hohen Wachheitsgrad, wohingegen tiefere Werte unterschiedlich tiefe Sedierungsstadien widerspiegeln. Der in unserer Studie als LOC deklarierte Startpunkt

für die Untersuchung ist definiert als MOAA/S <3. Ein MOAA/S zwischen 2-3 entspräche einer RE von ungefähr 40-60 (Kwon et al. 2012).

Einige Studien, die sich der BIS-gesteuerten Sedierung bei der flexiblen Bronchoskopie gewidmet haben, steuern initial unterschiedliche BIS-Zielbereiche an, die einer bedarfsgerechten, moderaten Sedierung entsprechen sollen (Clark et al.: BIS 70-85, Lo et al.: BIS 65-75, Fruchter et al.: BIS 70-85 oder OAA/S 2-4). Bisher gibt es aber noch keine fundierten Empfehlungen bezüglich eines BIS-Zielbereiches für eine adäquate Sedierung bei der flexiblen Bronchoskopie (Clark et al. 2009; Lo et al. 2011; Fruchter et al. 2014).

In unserer Studie richtet sich die Sedierung weiterhin maßgeblich nach klinischen Einschätzungskriterien (MOAA/S, **Abbildung 3**) (Chernik et al. 1990).

3.5 Ventilation und Oxygenierung: SpO₂- und transkutanes pCO₂-Monitoring

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist, Hinweise über den Nutzen einer kontinuierlichen T_{cp}CO₂-Messung während der flexiblen Bronchoskopie zu erhalten. Es lassen sich in zahlreichen Studien Sauerstoffsättigungsabfälle bei Patienten im Rahmen einer bronchoskopischen Untersuchung feststellen. Ein Erklärungsansatz ist, dass die sedierenden Medikamente eine zentrale Atemdepression und eine alveoläre Hypoventilation verursachen (Du Rand et al. 2013). Zum anderen kann die Untersuchung selbst über die Verengung der Atemwege zu Beeinträchtigungen der Atemtätigkeit führen. Deshalb gehört neben EKG und Blutdruckmessung die Sauerstoffsättigung zu den elementaren Überwachungsparametern bei der Bronchoskopie (Hautmann et al. 2011). Den unter Propofolsedierung auftretenden Kollaps der oberen Atemwege machen sich Heiser et al. an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der TU München wie weiter oben beschrieben diagnostisch zunutze, um im Rahmen der TCI-gesteuerten Drug-induced sleep endoscopy (DISE) therapieentscheidende Informationen über die individuelle Pathogenese der obstruktiven Schlafapnoe zu gewinnen. (Heiser et al. 2017).

Dass der pCO₂-Partialdruck im Verlauf der Bronchoskopie unter Sedierung mit verschiedenen Medikamenten deutlich ansteigt und sich zeitverzögert über die Untersuchungsdauer hinausgehend normalisiert, haben unter anderem Dreher et al. beschrieben (Dreher et al.

2010). Ein durch Hypoventilation verursachter Anstieg des $p\text{CO}_2$ -Partialdruck würde vor dem Hintergrund der Sauerstoffbindungskurve zu einer Rechtsverschiebung führen, was die Bindungsfähigkeit von Sauerstoff an Hämoglobin herabsetzt.

Ishiwata et al. haben in einer Studie mit 185 Patienten, die sich einer flexiblen Bronchoskopie ohne Intubation unterzogen, feststellen können, dass mithilfe einer endtidalen CO_2 -Messung die Inzidenz und Dauer von Hypoxämien unter Sedierung reduziert werden kann (Ishiwata et al. 2018).

In unsere Studie haben wir mit der transkutanen $p\text{CO}_2$ -Partialdruckmessung einen weiteren Überwachungsparameter aufgenommen, dessen Messung über einen Ohrclip zuverlässige Ergebnisse liefert (Kocher, Rohling, and Tschupp 2004). Mehrere Studien haben gezeigt, dass transkutan gemessene CO_2 -Partialdruck-Werte sehr gut mit den Messergebnissen der BGA (Blutgasanalyse) korrelieren (Fruchter et al. 2010; Heuss et al. 2004; Chhajed et al. 2005).

Während der flexiblen Bronchoskopie wird den Patienten gemäß Empfehlung über eine Nasenbrille eine den Erfordernissen entsprechende Menge Sauerstoff in Litern pro Minute zugeführt (Du Rand et al. 2013). Das führt zu einem Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks und der Sauerstoffsättigungswerte. Dies kaschiert unter Umständen eine im Untersuchungsverlauf eintretende Hypoventilation, welche mit CO_2 -Retention und konsekutiver Hyperkapnie einhergehen kann. Wegen der sigmoidalen Sauerstoffbindungskurve kommt es im oberen Sauerstoffpartialdruckbereich bei einer Hypoventilation unter Sauerstoffgabe erst bei größeren Partialdruckabfällen auch zu Abfällen der Sauerstoffsättigung.

Dass die etablierte Überwachung der Sauerstoffsättigung nur dann eine respiratorische Insuffizienz zuverlässig anzeigt, wenn der Patient keinen Sauerstoff erhält, sondern Raumluft atmet, haben Fu et al. in einer Studie an >300 Patienten im OP und Aufwachraum ausgeführt (Fu et al. 2004). Auch Fruchter et al. schlussfolgern in ihrer Studie mit COPD-Patienten, dass nur die TcpCO_2 -Messung unter kontinuierlicher Sauerstoffapplikation eine relevante Hypoventilation während der Bronchoskopie mit Analgosedierung aufdecken kann. Besonders respiratorisch Vorerkrankte laufen bei den zunehmend komplexen Untersuchungen mit erhöhtem Sedierungsbedarf Gefahr, in eine Hyperkapnie zu geraten. Die TcpCO_2 -Messung kann dabei helfen, auf eine Hypoventilation entsprechend zu reagieren (Fruchter et al. 2010).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die simultane Messung von Sauerstoffsättigung (SpO_2) und transkutanem Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($TcpCO_2$) zur Überwachung der Ventilation geeignet ist. Evans et al. konnten an 22 Patienten bei der flexiblen Bronchoskopie unter Sedierung zeigen, dass die transkutane Messung von pO_2 und pCO_2 eine respiratorische Depression signifikant früher anzeigt als die Pulsoximetrie alleine. (Evans, Ganeshalingam, and Ebdon 1998; Chhajed et al. 2006; Dreher et al. 2010). Die Analyse der gleichzeitigen Messung von $TcpCO_2$ und SpO_2 bei 114 Patienten ergab zudem, dass während der flexiblen Bronchoskopie gemessene pCO_2 -Spitzenwerte mit den SpO_2 -Tiefstwerten korrelieren (Chhajed et al. 2006).

Die transkutane CO_2 -Partialdruckmessung bleibt während der Untersuchung von einer Sauerstoffapplikation unbeeinflusst und ihre Werte steigen im Mittel erheblich früher als die SpO_2 -Werte fallen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die transkutane pCO_2/pO_2 -Messung frühere Hinweise auf eine respiratorische Insuffizienz liefert als die Sauerstoffsättigungswerte (Evans, Ganeshalingam, and Ebdon 1998).

4 Patienten, Material und Methodik

Die Studie wurde in der Bronchoskopie-Abteilung der I. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar von Juni 2014 bis März 2015 durchgeführt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München hat das Studienprotokoll geprüft und bewilligt (ProjektNr. 260/14). Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und das schriftliche Einverständnis wurde von jedem Patienten nach entsprechender Aufklärung eingeholt.

4.1 Studienaufbau

Die Studie basiert auf einer prospektiven Anwendungsbeobachtung mit zwei Kohorten. Wir untersuchten zwei in der klinischen Anwendung für die Bronchoskopie etablierte Sedierungsverfahren. Dazu wurde Propofol als zur Anwendung arzneimittelrechtlich zugelassenes Narkosemedikament verwendet. Die Datenerhebung erfolgte in Echtzeit von Beginn der Sedierung bis 10 Minuten nach Untersuchungsende.

4.2 Patientenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien, Gruppenzuteilung

Das Studienprotokoll sah ein Patientenkollektiv von 50 Patienten vor. Eingeschlossen wurden ambulante und stationäre Patienten, bei denen aufgrund vorangegangener Untersuchungen (klinische Untersuchung, Labor, Lungenfunktion, Rö-Thorax, CT-Thorax) die Indikation für eine elektive flexible Bronchoskopie gestellt werden konnte.

Die Untersuchung selbst musste eine Mindestdauer von 10 Minuten haben und eine der folgenden Prozeduren enthalten: Schleimhautbiopsie, Transbronchiale Biopsie (TBB), Transbronchiale Nadelaspiration (TBNA), thermische Rekanalisation (Laser, Beamer-, Kryotherapie), Afterloading, Stentimplantation.

Weiterhin sollte dem Protokoll entsprechend bei jedem Patienten im Rahmen der Untersuchung eine endotracheale Intubation vorgenommen werden.

Als Ausschlusskriterien galten Kontraindikationen für die Gabe von Propofol, Beatmungspflichtigkeit, Notfalluntersuchungen, akute schwere respiratorische Insuffizienz, Mukoviszidose, Schwangerschaft und Stillzeit, Tachykardie > 125 Schläge/min vor Untersuchungsbeginn, tachykarde Herzrhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom, schwere Herzinsuffizienz, Sepsis, schwere Leberfunktionsstörungen, systolischer Blutdruck < 90 mmHg, SaO₂ < 90% ohne Sauerstoffgabe, BMI > 40 kg/m² und Alter < 18 Jahre.

Die Wahl des Sedierungsverfahrens und damit die Zuteilung zu einer der beiden Studienkohorten erfolgte nach klinischen Erfordernissen bzw. nach Maßgabe des Untersuchers und hatte keinen Einfluss auf die Indikationsstellung bzw. die Durchführung der Untersuchung selbst.

4.3 Untersuchungsablauf und Datenerhebung

Der gesundheitliche Status der Patienten wurde nach der etablierten ASA-Klassifikation (**Abbildung 1**) bewertet (Owens, Felts, and Spitznagel 1978). Zudem wurden der aktuelle Raucherstatus sowie Alter, Größe und Gewicht erfasst.

ASA-Klasse	Allgemeinerkrankung, Leistungsfähigkeit
I	Gesunder Patient
II	Patient mit leichter Erkrankung ohne Einschränkungen
III	Patient mit schwerer Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung
IV	Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung
V	Moribunder Patient. Tod innerhalb von 24h mit oder ohne Operation wahrscheinlich
VI	Hirntoter Patient, zur Organspende freigegeben

Abbildung 1 – ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiology (Owens, Felts, and Spitznagel 1978))

Unmittelbar vor der Untersuchung inhalierten alle Patienten über einen Pari-Vernebler 10 mg Salbutamol und 80 mg Xylocain 4% gelöst in 5ml NaCl 0,9%. In der Vorbereitungs- und Einleitungsphase lagen die Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper auf der Untersuchungsfläche. Ein funktionierender intravenöser Zugang am Unterarm des Patienten musste sichergestellt sein und wurde mit einer kontinuierlich laufenden 250ml-NaCl 0,9%-Infusionslösung offengehalten. Bei Bedarf wurde diese gewechselt. Ein zwischen Zugang und Infusionsschlauch geschalteter Dreiwegehahn diente dem Zweck, die Applikation von Medikamenten zu ermöglichen.

Zur kontinuierlichen Überwachung der Vitalzeichen während der Untersuchung benutzten wir einen Datex-Ohmeda S/5™ Compact Critical Care Monitor (GE Healthcare, Helsinki, Finland), mit dessen Hilfe über eine Oberarmmanschette automatisch alle 2,5 Minuten der Blutdruck erhoben wurde. Die Herzfrequenzableitung, EKG-Überwachung und Atemfrequenzmessung per Thoraximpedanz erfolgten über ein 3-Kanal-EKG, welche ebenfalls über den Datex-Ohmeda S/5™ angezeigt wurden.

Das Entropie-Monitoring wurde über ein optionales S/5-E-Entropy-Modul (GE Healthcare, Helsinki, Finland) ermöglicht, welches per Einschubleiste an den Datex-Ohmeda S/5™ angeschlossen war. Das Roh-EEG Signal wurde mit Entropy EasyFit™-Sensoren (GE Healthcare, Helsinki, Finland) über der Stirn des Patienten abgeleitet, prozessiert und als State- bzw. Response Entropie über den Datex-Ohmeda S/5™ angezeigt.

Die Überwachung von SpO₂ und CO₂ erfolgte mit dem TCM Tosca™ Monitor (Radiometer RSCH GmbH, Thalwil, Schweiz), welcher mithilfe eines Sensors 92™-Ohrclips kontinuierliche, transkutane Messungen vornahm.

Vor Untersuchungsbeginn wurde bei jedem Patienten ein SpO₂-Messwert in Raumluft erfasst. Im Verlauf erhielten unsere Patienten Sauerstoff über eine Nasenbrille mit einem bedarfsgerechten kontinuierlichen Fluss von 2-6 L/min. Dieser wurde im Untersuchungsverlauf stets an die klinischen Erfordernisse angepasst.

Zur Sedierung der Studienpatienten waren zwei Verfahren vorgesehen: Den Patienten wurde Propofol entweder als kontinuierliche Infusion über einen Perfusor im TCI-Modus (Modell Schnider) oder in Form intermittierender Bolusgaben appliziert.

Sobald eine ausreichende Sedierungstiefe erreicht war, wurde der Patient in Rückenlage gebracht, ein Beißschutz angelegt, das Bronchoskop oral oder nasal eingeführt und bis zur Stimmritze vorgeschoben. Dort instillierte der Untersucher 200mg Xylocain 1% (10mg/ml) auf die Stimmlippen.

Um die Patientensicherheit zu erhöhen, erfolgte nun bei jedem Patienten die Intubation mit einem Spiraltrachealtubus (Bronchoflex, Teleflex Medical, Kernen, Deutschland). Dieser war im Vorfeld auf das Bronchoskop gestreift worden, konnte so nach Passage der Stimmritze vorgeschoben und ungecufft bis zum Untersuchungsende belassen werden. Die Sauerstoffzufuhr war in diesen Fällen über einen Seitenkanal gegeben.

Zu diesem Zeitpunkt wurden weitere 50 mg Xylocain 1% in jeweils beide Hauptbronchien instilliert. Die Höchstdosis für Xylocain 1% betrug 8mg/kg KG endobronchial.

Der fixierte Endotrachealtubus diente als Arbeitskanal für die eigentliche Bronchoskopie. Diese erfolgte indikationsgerecht sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Absicht, zunächst mit einer systematischen Inspektion des Bronchialsystems beginnend. Je nach Indikation unterschieden sich Art und Dauer der Prozeduren zum Teil erheblich voneinander.

Nach der Extubation wurde die Sauerstoffzufuhr dementsprechend wieder über die Nasenbrille gewährleistet. Alle Patienten atmeten zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung spontan.

10 Minuten nach Beendigung der Untersuchung wurde bei jedem Patienten der Postanaesthetic Recovery Score erhoben (**Abbildung 2** (Aldrete and Kroulik 1970)).

Punktwert	2	1	0
Aktivität	Bewegt alle Extremit. (freiwillig/auf Geheiß)	Bewegt 2 Extremitäten	Bewegt keine Extremität
Atmung	Atmet tief, hustet ausreichend	Dyspnoe oder Tachypnoe	Apnoe oder Beatmung
Kreislauf	RR +/- 20 mmHg des prä-OP-Wertes	RR +/- 20-49 mmHg des Ausgangswertes	RR +/- 50 mmHg des Ausgangswertes
Bewusstsein	Wach	Durch Ansprache erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache
Sauerstoffsättigung	>90% bei Raumluft	≥90% unter O ₂ -Gabe	<90% unter O ₂ -Gabe

Abbildung 2 – Postanaesthetic Recovery Score (Aldrete Score (Aldrete and Kroulik 1970))

Im Untersuchungsverlauf bestand je nach Einschätzung der Sedierungsqualität die Möglichkeit, die Patienten zum Schutz an den Händen und am Unterkörper vorübergehend mit Kletthalterungen zu fixieren.

Die Datenaufzeichnung erfolgte kontinuierlich ab kurz vor Sedierungsbeginn bis 10 Minuten nach Untersuchungsende. Sämtliche erhobenen Daten wurden zur weiteren Auswertung anonymisiert gespeichert.

EKG, Blutdruck, State-Entropie und Response-Entropie wurden vom S/5TM Compact Critical Care Monitor mithilfe der Datex-Ohmeda S/5TM Collect Software in Echtzeit auf einen Laptop übertragen und gespeichert. Über eine Notizfunktion mit sekundengenauer Zeitangabe nutzten wir die Software zur Synchronisation der Aufzeichnungen des S/5TM Compact Critical Care Monitor mit dem TCM ToscaTM Monitor und dem Infusionsprotokoll des Perfusor. Darüber hinaus wurden alle relevanten Ereignisse (bspw.: Medikamentengaben, Biopsien, Komplikationen, u.a.) im Untersuchungsverlauf mit exakter Zeitangabe notiert, um bei der anschließenden Datenauswertung Messwertverläufe zuordnen und charakteristische Trends aufzeigen zu können.

Die vom TCM ToscaTM Monitor erhobenen SpO₂- und pCO₂- Messungen und die Verlaufsprotokolle des verwendeten Perfusors wurden im Anschluss an jede Untersuchung ausgelesen und ebenfalls gespeichert.

4.4 Sedierung: Target-Controlled Infusion, intermittierende Bolusgabe, MOAA/S

Die Wahl des Sedierungsverfahrens richtete sich zuvorderst nach den klinischen Erfordernissen und bestand entweder in der intermittierenden, vom Untersucher selbst oder vom Assistenzpersonal auf Anordnung durchgeführten Bolusgabe von Propofol 1% (10mg/ml) oder in der kontinuierlichen Applikation von Propofol über einen Perfusor im Target-Controlled-Infusion (TCI) Modus (Perfusor Space, B.Braun, Melsungen, Germany).

Die Bolusgabe wurde mit einem initialen Bolus von 20-50mg Propofol 1% begonnen. In Abhängigkeit der klinischen Einschätzung durch den Untersucher wurden schrittweise weitere Boli von 20-40mg Propofol 1% appliziert, bis die gewünschte Sedierungstiefe erreicht war. Wenn nötig, konnten im weiteren Untersuchungsverlauf weitere Boli zur Aufrechterhaltung der Sedierung appliziert werden.

Für die TCI-geführte Infusion von Propofol benutzten wir einen Perfusor der Firma Braun, der im Effektkonzentrationsmodus nach dem Schnider-Algorithmus arbeitete (Schnider et al. 1998). Dazu mussten im Vorfeld die individuellen Patientendaten Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht sowie das zu verwendende Medikament in den Perfusor eingegeben werden (Schnider et al. 1999).

Zunächst wurde initial eine Zieffektkonzentration (Cet) für Propofol von 2 µg/ml eingestellt. In Abhängigkeit der klinischen Einschätzung durch den Untersucher wurde die Zieffektkonzentration ca. alle 60 Sekunden in 0,5 – 1mcg/ml Schritten bis zur gewünschten Sedierungstiefe erhöht. Darüber hinaus wurden im Bedarfsfall über den Perfusor zusätzliche Propofol-Boli in einer Dosierung von 20-40mg appliziert. Der Untersucher konnte zu jedem Untersuchungszeitpunkt den Erfordernissen entsprechend den Cet-Wert um 0,5 – 1mcg/ml erhöhen oder senken bzw. die Infusion pausieren. Für einen Spritzenwechsel musste die Infusion kurzfristig unterbrochen werden.

Zur klinischen Einschätzung der Sedierungstiefe verwendeten wir die Modified Observer's Assessment of Agitation/Sedation Scale (MOAA/S, vgl. **Abbildung 3**), welche den Wachheitsgrad von sedierten Patienten in sechs Stufen von 0 (= Patient reagiert auf tiefe Stimuli nicht) bis 6 (= Patient ist agitiert) einteilt (Chernik et al. 1990).

Responsiveness	Score
Agitated	6
Responds readily to name spoken in normal tone ("Alert")	5
Lethargic response to name spoken in normal tone	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	3
Responds only after mild prodding or shaking	2
Does not respond to mild prodding or shaking	1
Does not respond to deep stimulus	0

Abbildung 3 – Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S)

Die Patienten galten als ausreichend sediert, wenn sie einen MOAA/S ≤ 3 erreicht hatten. Dazu sollten die Patienten maximal noch auf laute, repetitive Ansprache reagieren. Dieser als Loss of Consciousness (LOC) festgehaltene Zeitpunkt markierte den Beginn der Untersuchung.

4.5 Transkutanes pCO₂-Monitoring

Als zusätzlichen Parameter für die Überwachung der Ventilation verwendeten wir einen TCM Tosca™ Monitor der Firma Radiometer, der mithilfe des Sensors 92™ kombinierte tcpCO₂- und SpO₂-Messungen vornahm.

Um möglichst präzise Messergebnisse zu erzielen, muss der Sensor ungestörten Kontakt zu gesunder, wenig behaarter und gut kapillarierter Haut haben. Zunächst brachten wir einen Ohrclip so an das mit Alkohol gereinigte Ohrläppchen der Patienten an, dass zwischen Fixiererring des Ohrclips und Haut keine Lufteinschlüsse mehr vorhanden waren. Als nächstes gaben wir ein bis zwei Tropfen des Kontaktgels auf die vom Fixiererring umschlossene, freie Hautstelle. Der Sensor wurde sodann fest in den Fixiererring eingesetzt und arretiert. Bis sich stabile Messungen eingestellt hatten, vergingen noch einige Minuten, weil das betroffene Hautareal vom Sensor zunächst auf 44° C erwärmt werden musste.

Alle 14 Tage wurde die Membran des Sensors gemäß Herstellerempfehlung gewechselt und kalibriert, der Zylinder mit dem Kalibrierungsgas wurde ausgetauscht, sobald das Gerät einen Füllungsstatus von <10% anzeigte.

Das Gerät sicherte alle 10 Sekunden einen Wert für tcpCO₂ und SpO₂ im Gerätespeicher. Zur weiteren Verarbeitung wurden sie dann per USB übertragen.

4.6 Fragebögen

Die Sedierungsqualität jeder einzelnen Untersuchung wurde anhand eines Fragebogens sowohl vom Hauptuntersucher als auch vom Assistenzpersonal beurteilt. Dazu verwendeten wir eine Skala mit sechs Bewertungsabstufungen von „Der Patient war sehr ruhig, die Arbeitsbedingungen waren sehr gut“ als beste Bewertung bis zu „Der Patient war sehr unruhig, die Arbeitsbedingungen waren nicht sehr gut“ als schlechteste Bewertung.

Darüber hinaus sollte bewertet werden, ob der Patient einerseits an den Armen und andererseits am Körper hatte fixiert werden müssen (vgl. **Abbildung 19**).

4.7 Statistische Methodik

Die Aufbereitung der Rohdatensätze sowie Teile der deskriptiven Statistik erfolgten mit Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA). Für die weitere statistische Auswertung der Datensätze kam SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) zur Anwendung. Graphiken und Tabellen wurden sowohl mit Excel 2016 als auch mit SPSS 23 erstellt.

Patientencharakteristika und Messparameter wurden für beide Kohorten statistisch hinsichtlich ihrer Lage, Streuung und Häufigkeit allgemein beschrieben. Dabei kamen Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, relative und absolute Häufigkeiten zum Einsatz.

Zur Abschätzung einer Normalverteilung verwendeten wir für die metrischen Merkmale (Mittelwerte für Herzfrequenz, Blutdruck u.a.) Boxplots in beiden Kohorten. Für den Fall einer angenommenen Normalverteilung verglichen wir die Mittelwerte zwischen den Kohorten mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben. Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet.

Die Häufigkeitsverteilung von kategorialen Merkmalen (z.B. MOASS zum LOC, AF u.a.) in beiden Gruppen wurde tabellarisch anhand von Kreuztabellen dargestellt. Unterschiede zwischen den Kohorten wurden entweder mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz geprüft oder mit dem exakten Test nach Fisher, wenn in über 20% der Zellen erwartete Häufigkeiten <5 auftraten.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde in allen Fällen als statistisch signifikant angesehen. Die beim Vergleich der Mittelwerte von Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und transkutanem CO_2 auffallenden geringfügigen Unterschiede der Baseline-Werte zwischen den Kohorten fanden keine statistische Berücksichtigung, wurden aber beschrieben.

Aufgrund der Ungleichverteilung von Patienten mit ASA-III-Einstufung und der unterschiedlichen Untersucherverteilung in beiden Kohorten wurde für bestimmte Fragestellungen zusätzlich beim Vergleich der Mittelwerte eine Adjustierung vorgenommen. Für dichotome Merkmale kam hierzu ein binär logistisches Regressionsmodell zur Anwendung, für normal verteilte Merkmale ein lineares Regressionsmodell.

Der Medikamenteneinsatz in beiden Kohorten wurde als Gesamtverbrauch über die volle Untersuchungsdauer beschrieben und miteinander verglichen. Ergänzend wurde die jeweils durchschnittliche Anzahl und Menge der applizierten Propofol-Boli beschrieben. In der TCI-Kohorte wurden darüber hinaus die mittlere Anzahl der Cet-Änderungen sowie die mittlere Effekt- und Plasmakonzentration im jeweiligen Untersuchungsabschnitt berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv, Untersuchungen, Untersucher

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte in der Bronchoskopie-Abteilung der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar, TU München.

Abbildung 4 veranschaulicht schematisch den Studienablauf.

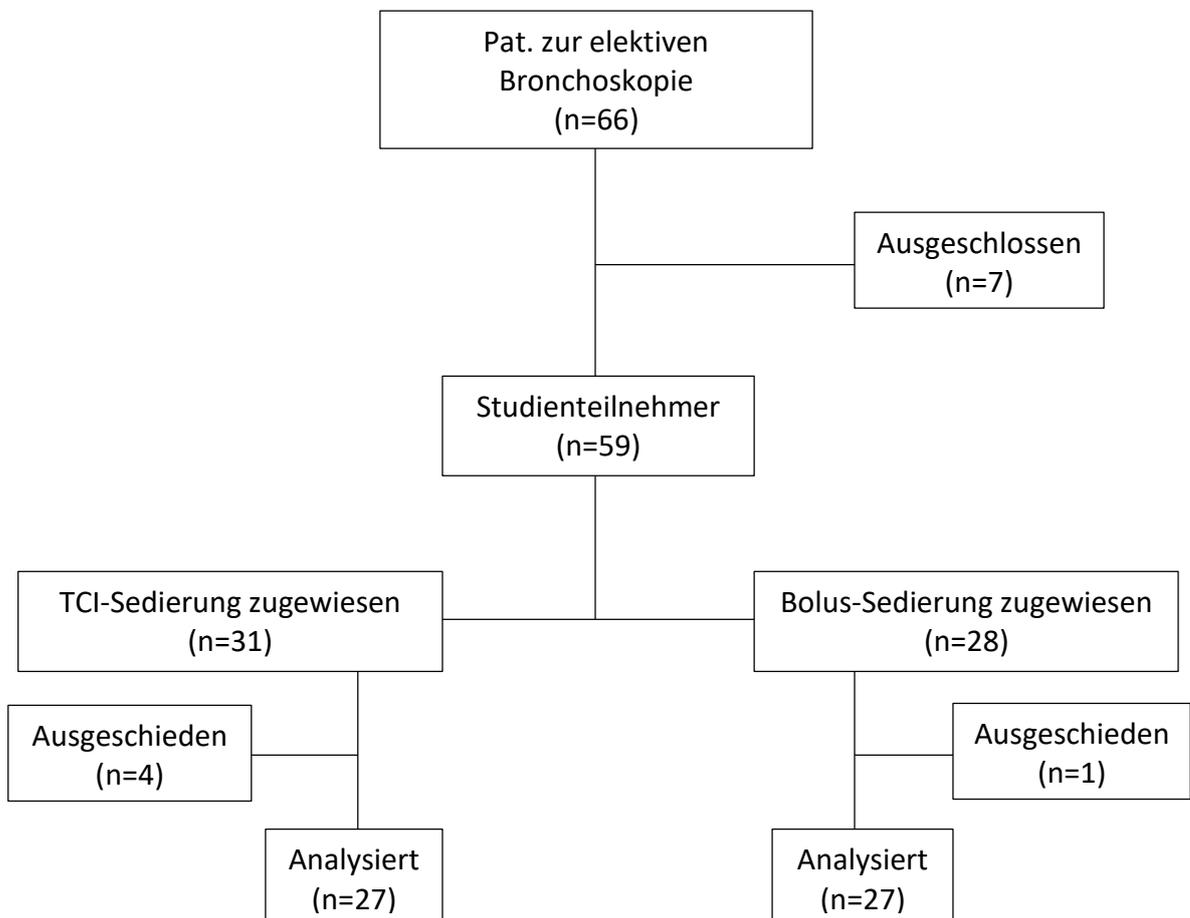


Abbildung 4 – Rekrutierung des Patientenkollektivs

Tabelle 1 – Ergebnis der Patientenrekrutierung im Überblick

n=66	Screening	Einschluss	Ausschluss
TCl – n	37	27	10
Bolus – n	29	27	2
Gesamt – n	66	54	12

TCl = Target-Controlled Infusion

66 Patienten, die eine elektive Bronchoskopie erhalten sollten, wurden gemäß klinischen Erfordernissen dem jeweiligen Sedierungsverfahren zugeordnet. 12 Patienten mussten aus verschiedenen Gründen (vgl. **Abbildung 5**) aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen werden. Von den 54 verbliebenen Studienteilnehmern erhielten 27 eine Propofol-Sedierung per Target-Controlled Infusion (TCl) im Effektmodus nach Schnider et al., die anderen 27 Studienteilnehmer erhielten Propofol per intermittierender Bolusgabe.

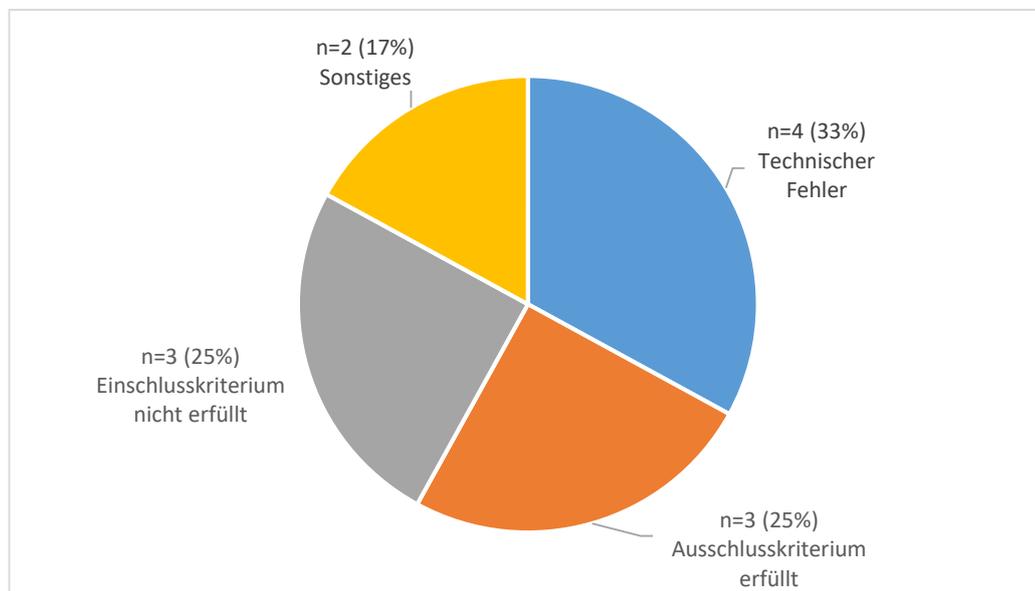


Abbildung 5 – Ursachen für Ausschluss

Abbildung 5 schlüsselt die Ursachen für den Ausschluss der 12 Patienten auf. Vier Patienten wurden wegen Aufzeichnungs- oder Übertragungsfehler bei der Untersuchung ausgeschlossen (Technischer Fehler). Drei Patienten erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium, davon ein Patient mit einem systolischen Blutdruck <90mmHg und zwei Patienten mit einer Sauerstoffsättigung <90% in Raumluft jeweils vor Untersuchungsbeginn. Fünf Patienten wurden im Nachhinein ausgeschlossen, davon drei, weil ihre Untersuchungen <10 Min. dauerten und damit ein Einschlusskriterium nicht erfüllt wurde. Ein Patient erhielt keine protokollkonforme Sedierung und ein Patient wurde wegen einer Nachuntersuchung doppelt in die Studie aufgenommen (Sonstiges).

Tabelle 2 – Basischarakteristika des Patientenkollektivs

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Alter - Jahre	61±16,13	59,7±12,54	60,37±14,33	0,750
Weibl. Geschlecht – n (%)	11 (41%)	10 (37%)	21 (39%)	0,780
BMI - kg/m ²	26,1±5,20	27,3±4,97	26,71±5,07	0,383
ASA Klass. – n (%)				
• ASA I	7 (26%)	11 (41%)	18 (33%)	0,248
• ASA II	12 (44%)	15 (56%)	27 (50%)	0,414
• ASA III	8 (30%)	1 (4%)	9 (17%)	0,024
Raucherstatus – n (%)				
• Aktiv	9 (33%)	6 (22%)	15 (28%)	
• Ex	10 (37%)	12 (44%)	22 (41%)	0,700
• Nie	8 (30%)	9 (33%)	17 (31%)	
Pack years	42,2±33,59	32,3±18,02	37,7±27,66	0,279
RL-SpO ₂ - %	94,3±2,28	95,2±2,38	94,8±2,35	0,150
RR - mmHg				
• Systolisch	147,5±21,67	145,4±24	146,48±22,67	0,740
• Diastolisch	83,7±9,97	86,7±11,8	85,2±10,92	0,330

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als absolute Anzahl n und prozentualer Anteil der Kohorte angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, BMI = Body-Mass-Index, ASA = American Society of Anesthesiologists, RL-SpO₂ = Sauerstoffsättigung in Raumluft, RR = Blutdruck.

Tabelle 22 verschafft einen Überblick über die demographischen Charakteristika des Patientenkollektivs und deren Verteilung auf beide Kohorten. Der Altersmedian aller 54 Patienten lag bei 63 Jahren, der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 Jahre alt, der älteste Patient 84. 39% aller Studienteilnehmer waren weiblich. Der durchschnittliche BMI belief sich auf 26,71 kg/m². 50% der Studienteilnehmer wurden gemäß der ASA-Klassifikation mit Stufe II klassifiziert, 33% mit Stufe I und 9% mit Stufe III. Der Nikotinkonsum der aktiven und Ex-Raucher unter den Studienteilnehmern (Nicht-Raucher ausgenommen) wurde mit durchschnittlich 37,7 pack-years beziffert. Die bei allen Probanden vor Untersuchungsbeginn unter Raumluft (ohne Sauerstoffzufuhr) gemessene Sauerstoffsättigung betrug im Schnitt 94,8%. Der systolische Blutdruckwert rangierte bei durchschnittlich 146,48 mmHg, der diastolische Wert bei 85,2 mmHg. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten in Bezug auf Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, pack years, SpO₂ und Blutdruck festzustellen. Eine Ausnahme stellte die ASA-Klassifikation dar. In der TCI-Kohorte hatten 8 von 27 Patienten (30%) eine ASA III-Einstufung, in der Bolus-Kohorte hatte nur einer von 27 Patienten (4%) eine ASA III-Einstufung (p=0,024).

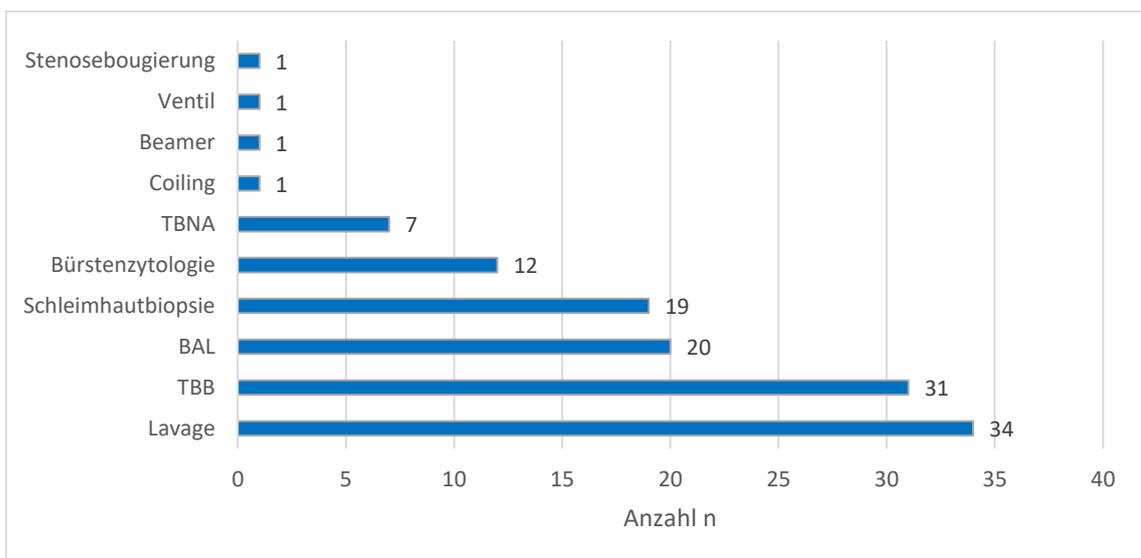


Abbildung 6 – Anzahl der durchgeführten Untersuchungen im gesamten Studienkollektiv (n=127)

Tabelle 3 – Anzahl der durchgeführten Untersuchungen je Kohorte

	TCI (n=58)	Bolus (n=69)	Gesamt (n=127)	p-Wert
Lavage	14 (24%)	20 (29%)	34 (27%)	0,091
BAL	9 (16%)	11 (16%)	20 (16%)	0,393
Bürstenzytologie	6 (10%)	6 (9%)	12 (9%)	1,000
Schleimhautbiopsie	10 (17%)	9 (13%)	19 (15%)	0,770
TBB	13 (22%)	18 (26%)	31 (24%)	0,268
TBNA	3 (5%)	4 (6%)	7 (6%)	0,704
Beamer	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,000
Coiling	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,000
Ventileinlage	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	1,000
Stenosebougie	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	1,000

Die Daten sind als Anzahl n oder anteilig in (%) angegeben. BAL = Bronchoalveoläre Lavage, TBB = Transbronchiale Biopsie, TBNA = Transbronchiale Nadelaspiration, TCI = Target-Controlled Infusion

Tabelle 3 schlüsselt die numerische Verteilung der durchgeführten Untersuchungen je Kohorte auf. Insgesamt fanden bei 54 Studienteilnehmern 127 Einzelprozeduren statt. Zwischen den Kohorten lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Untersuchungen feststellen. Mit dem Einsatz des Beamer, dem Coiling und der Ventileinlage sind drei längere Prozeduren in der TCI-Kohorte durchgeführt worden, wohingegen die Stenosebougie in der Bolus-Kohorte stattgefunden hat. Auch wenn in dieser Studie nur Untersuchungen mit einer Dauer >10 Min. eingeschlossen wurden, zeigt sich wie in **Abbildung 6** dargestellt, dass kurze Prozeduren wie die Lavage und die BAL trotzdem zu den häufigsten durchgeführten Maßnahmen gehörten, während aufwendige Interventionen wie der Einsatz des Argon-Beamers vergleichsweise selten durchgeführt wurden. In welchem Umfang die beteiligten Ärzte in die Durchführung der Studie involviert waren, zeigt **Tabelle 4**.

Tabelle 4 – Untersucher

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Untersucher 1	7 (26%)	4 (15%)	11 (20%)	0,311
Untersucher 2	19 (70%)	13 (48%)	32 (59%)	0,097
Untersucher 3	1 (4%)	10 (37%)	11 (20%)	0,009

Die Daten sind als Anzahl n oder anteilig in (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Alle Untersuchungen des Studienkollektivs wurden in der Bronchoskopieabteilung des Klinikums rechts der Isar von einem aus drei Ärzten bestehenden Team durchgeführt. Untersucher 1 und 2 verfügten zum Zeitpunkt der Studie über jeweils mehrere tausend Bronchoskopien Erfahrung. Untersucher 3 rotierte als Weiterbildungsassistent im Verlauf der Studie in die Abteilung und führte die Bronchoskopien unter Anleitung eines erfahrenen Kollegen durch. Er war vor allem an Bronchoskopien in der Bolus-Kohorte beteiligt. Dieser Umstand führte zu der statistisch signifikanten Ungleichverteilung von einer Untersuchungsbeteiligung in der TCI-Kohorte versus 10 Beteiligungen in der Bolus-Kohorte ($p=0,009$, vgl. **Tabelle 4**).

5.2 Medikamenteneinsatz und Sedierungsmodalitäten

Tabelle 5 – Medikamentenverbrauch je Kohorte: Propofol

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Propofol – mg	405±249	324±94	366±192	0,015
Propofol – mg	337 (256 – 465)	300 (240 – 390)	326 (252 – 403)	

Die Daten sind in der oberen Zeile als Mittelwert ± Standardabweichung, in der unteren Zeile als Median (Interquartilsabstand) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

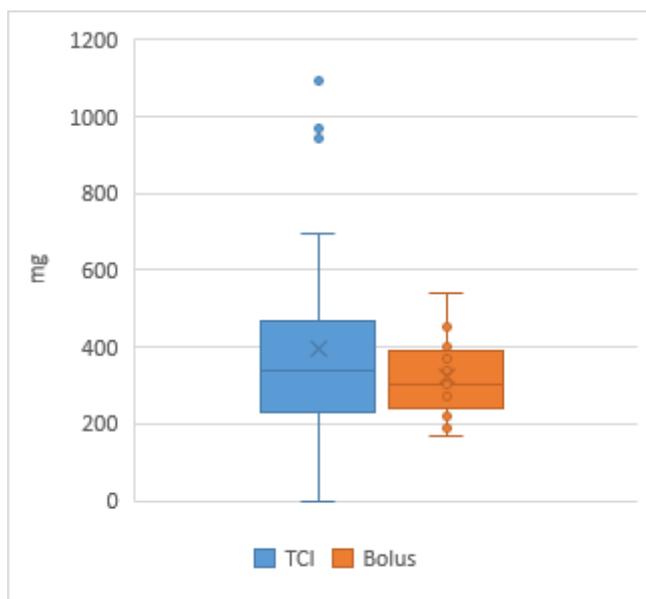


Abbildung 7 – Propofolverbrauch

Die Menge an verbrauchtem Propofol lag im gesamten Studienkollektiv bei durchschnittlich 366±192 mg pro Patienten. Verglichen mit der Bolus-Kohorte (324±94 mg) benötigten Patienten in der TCI-Kohorte (405±249 mg) durchschnittlich signifikant mehr Propofol für eine adäquate Sedierung (p=0,015, vgl. **Tabelle 5**).

Tabelle 5).

Zur Veranschaulichung der Spannweite beim Propofolverbrauch pro Patienten in Abhängigkeit vom Sedierungsverfahren erfolgt die Darstellung nebenstehend im Boxplot (**Abbildung 7**).

Tabelle 6 – Medikamentenverbrauch je Kohorte: Xylocain

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Xylocain – mg	354±75	365±68	360±71	0,462

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Die Verwendung von Xylocain zur Lokalanästhesie der Atemwege erfolgte zunächst bei jedem Patienten nach einem einheitlichen Schema und wurde im Bedarfsfall individuell angepasst. Dementsprechend wurde in **Tabelle 6** nur während der Untersuchung appliziertes Xylocain 1%, nicht aber das vor der Untersuchung standardmäßig per Nebulizer applizierte Xylocain 4% berücksichtigt. Die Gesamtmenge an Xylocain fiel in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich aus.

Tabelle 7 – TCI: Einstellung der Zieleffektkonzentration (Cet) von Propofol zum Zeitpunkt LOC und während der Prozedur

n=27	MW±SD	MIN	MAX
Cet Start – µg/ml	2,19±0,4	2	3
Cet LOC – µg/ml	3,78±1,05	2	6
Cet Prozedur – µg/ml	4,09±1,13	2	7

Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum oder Maximum angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Tabelle 8 – TCI: Einstellungsänderungen der Zieleffektkonzentration (Cet) von Propofol während Einleitung und Prozedur

n=27	MW±SD	MIN	MAX
Cet Änderung Einleitung – n	2,81±1,11	1	5
Cet Änderung Prozedur – n	1,52±1,31	0	5
Cet Änderung gesamt – n	4,33±1,94	2	10

Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum oder Maximum angegeben.

Tabelle 7, Tabelle 8: Zu Beginn der Sedierungsphase war zunächst eine durchschnittliche Effektkonzentration von 2,19 µg/ml als Ziel am TCI-Perfusor eingestellt (Start-Cet 2 µg/ml: n=22, Start-Cet 3 µg/ml: n=5). Bis zum Erreichen des LOC erfolgten durchschnittlich 2,81 Änderungen der Zieleffektkonzentration, zum Zeitpunkt LOC lag diese dann im Mittel bei 3,78 µg/ml. Die Spannweite gibt sowohl bei den Änderungen (R=1-5) als auch bei der eigentlichen Zieleffektkonzentration (R=2-6 µg/ml) Aufschluss über die Unterschiede im Propofol-Bedarf. Nach Beginn der eigentlichen Prozedur wurden durchschnittlich 1,52 Änderungen der Zieleffektkonzentration vorgenommen, um eine ausreichende Sedierungstiefe aufrechtzuerhalten, sodass die eingestellte Zieleffektkonzentration im Mittel bei 4,09 µg/ml während der Prozedur lag. Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurde die Zieleffektkonzentration somit durchschnittlich 4,33 Mal den klinischen Erfordernissen angepasst.

Tabelle 9 – TCI: Anzahl und Menge zusätzlicher Propofol-Boli in Einleitung und Prozedur

n=27	MW±SD	MIN	MAX
Anzahl:			
Einleitung – n	0,56±0,75	0	2
Prozedur – n	1,04±1,19	0	4
Gesamt – n	1,59±1,78	0	6
Menge:			
Einleitung – mg	22,6±39,1	0	180
Prozedur – mg	26,3±34,2	0	100
Gesamt – mg	48,9±66,1	0	280

Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum oder Maximum angegeben.

Neben der eingestellten Zieleffektkonzentration wurden über den TCI-Perfusor während der Einleitung zusätzlich 0,56±0,75 Boli mit einer Menge von 22,6±39,1 mg Propofol appliziert, im Verlauf der Prozedur waren es 1,04±1,19 Boli mit einer Menge von 26,3±34,2 mg Propofol. Die Spannweite rangiert über den gesamten Untersuchungszeitraum zwischen 0 und 6 Boli bzw. 0 und 280 mg Propofol (**Tabelle 9**).

Tabelle 10 – TCI: Effektkonzentrationen (Ce) von Propofol nach Schnider zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

n=27	MW±SD	MIN	MAX
Ce Einleitung – µg/ml	2,06±0,43	1,34	3,04
Ce LOC – µg/ml	4,09±1,10	2,21	6,25
Ce Prozedur – µg/ml	3,47±1,26	1,14	6,25

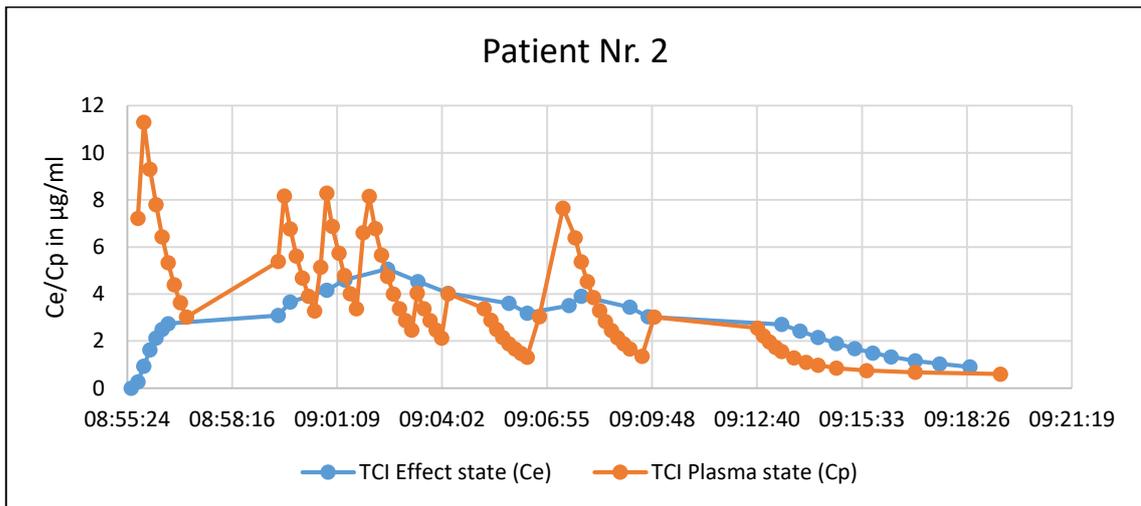
Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum oder Maximum angegeben.

Tabelle 11 – TCI: Plasmakonzentration (Cp) von Propofol nach Schnider zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten

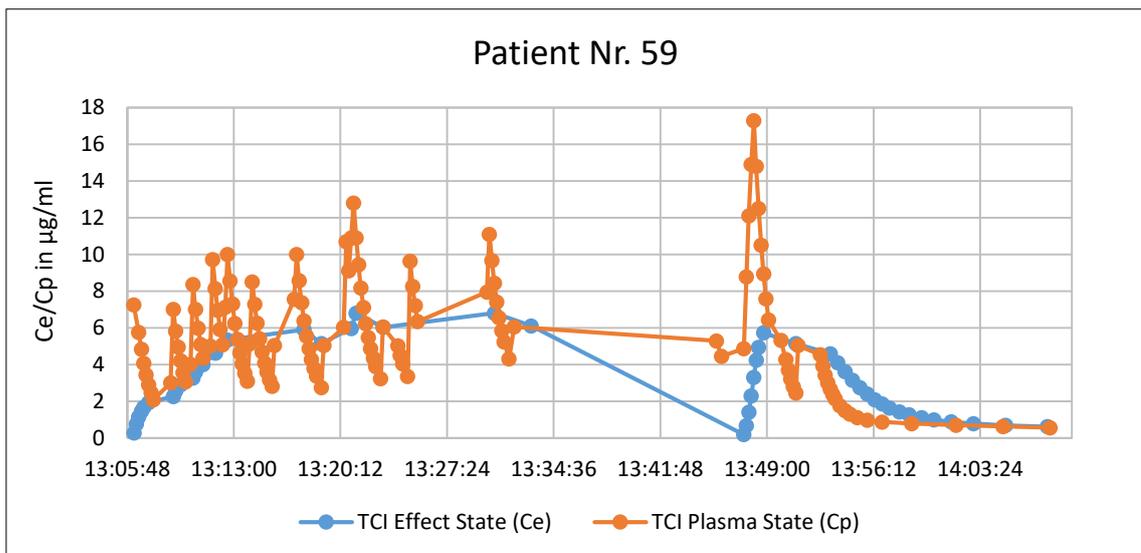
n=27	MW±SD	MIN	MAX
Cp Einleitung – µg/ml	4,89±0,84	3,39	6,74
Cp LOC – µg/ml	4,53±1,73	0,95	7,91
Cp Prozedur – µg/ml	4,33±1,54	1,34	7,05

Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung, Minimum oder Maximum angegeben.

Tabelle 10 zeigt die Effektkonzentrationen (Ce) am Wirkungsort, **Tabelle 11** die Plasmakonzentrationen (Cp) von Propofol während der Einleitung, zum Zeitpunkt LOC und während der Prozedur. Während die Plasmakonzentration (Cp) in der Einleitungsphase mit 4,89±0,84 µg/ml deutlich über der Effektkonzentration (Ce) am Wirkungsort mit 2,06±0,43 µg/ml liegt, nähert die Ce sich am LOC mit 4,09±1,10 µg/ml der Cp mit 4,53±1,73 µg/ml schon an. Während der Prozedur liegt die Effektkonzentration bei durchschnittlich 3,47±1,26 µg/ml und die Plasmakonzentration bei 4,33±1,54 µg/ml.



Sedierungsverlauf Pat. Nr. 2: 08:55:02 Uhr Sedierungsbeginn Cet 3 µg/ml, 08:59:00 Uhr 3 ml Bolus, 08:59:46 Uhr Einführung Bronchoskop, 09:00:11 Uhr 3 ml Bolus, 09:01:09 Uhr Intubation, 09:01:20 Uhr 3 ml Bolus, 09:02:40 Uhr Cet 4 µg/ml, 09:04:34 Uhr Cet 3 µg/ml wegen SpO₂-Abfall, 09:06:07 – 09:10:12 Uhr Biopsien 1-8, 09:06:48 Uhr 3 ml Bolus, 09:11:17 Uhr Bürstenzytologie, 09:12:35 Uhr Perfusorstop, 09:12:46 Uhr Untersuchungsende und Extubation.



Sedierungsverlauf Pat. Nr. 59: 13:03:23 Uhr Sedierungsbeginn Cet 2 µg/ml, 13:05:54 Uhr Cet 3 µg/ml, 13:07:05 Uhr Cet 4 µg/ml, 13:08:26 Uhr Cet 5 µg/ml, 13:09:37 Uhr 3 ml Bolus, 13:11:17 Uhr 3 ml Bolus, 13:13:13 Uhr Einführung Bronchoskop, 13:14:15 Uhr 3 ml Bolus, 13:15:43 Uhr Intubation, 13:17:23 Uhr Cet 6 µg/ml, 13:18:05 Uhr 3 ml Bolus, 13:27:17 Uhr 3ml Bolus, 13:30:15 - 13:42:13 Untersuchung pausiert, 13:42:46 - 13:44:34 Uhr Spritzenwechsel, 13:47:13 Uhr Cet 5 µg/ml, 13:49:47 Uhr Perfusorstop, 13:50:38 Uhr Untersuchungsende, 13:52:35 Uhr Extubation.

Abbildung 8 – TCI: Exemplarischer Verlauf von Effect State (Ce) und Plasma State (Cp) im Untersuchungsverlauf von Studienpatient Nr. 2 (obere Abb.) und Nr. 59 (untere Abb.).

Die Konzentrationen von Propofol und damit auch die dargestellten Kurvenverläufe sind nicht reell gemessen worden, sondern von der Perfusorsoftware mithilfe des Schnider-Models errechnet. Anhand der unter den Diagrammen in **Abbildung 8** angeführten Sedierungsprotokolle lassen sich die Peaks und Dips der orangenen „TCI Plasma state“-Kurven (Plasmakonzentration von Propofol) sowie die blauen „TCI Effect state“-Kurven (Effektkonzentration von Propofol) durch die Änderungen der Cet (Zieleffektkonzentration) im Perfusor nachvollziehen. Wann immer die Cet geändert oder ein Propofol-Bolus am TCI-Perfusor verabreicht wurde, kam es zu einem rapiden Anstieg bzw. Abfall der Plasmakonzentration (Cp). Der Verlauf der Effektkonzentration (Ce) hängt der Plasmakonzentration hinterher und fällt verhältnismäßig flacher aus, da er die Konzentration von Propofol am Effektorgan, dem Gehirn, unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol abbildet.

Tabelle 12 – Bolus-Kohorte: Anzahl und Menge der benötigten Propofol-Boli während Einleitung und Prozedur

n=27	MW±SD	MIN	MAX
Anzahl:			
Einleitung – n	3,63±1,80	2	9
Prozedur – n	7,26±2,58	4	14
Gesamt – n	10,89±2,94	6	16
Menge:			
Einleitung – mg	107,78±54,23	60	270
Prozedur – mg	215,56±82,29	90	470
Gesamt – mg	323,33±93,89	170	540

Die Daten sind als Mittelwert MW, Standardabweichung SD sowie Minimum MIN und Maximum MAX angegeben.

Wie in **Tabelle 12** dargestellt, wurden in der Bolus-Kohorte pro Patient durchschnittlich 3,63±1,80 Propofol-Boli mit einer Gesamtmenge von 107,78±54,23 mg Propofol benötigt, um einen MOAA/S <3 (LOC) zu erreichen und damit die Untersuchung beginnen zu können. Die Spannweite (Range) der Boli-Anzahl bzw. der höchsten (MAX:

270 mg) und niedrigsten (MIN: 60 mg) applizierten Propofolmenge bildet die interindividuellen Unterschiede ab.

Um eine der Untersuchung angemessene Sedierungstiefe aufrechtzuerhalten, wurden während der Prozedur im Schnitt $7,26 \pm 2,58$ Propofol-Boli mit einer Gesamtmenge von $215,56 \pm 82,29$ mg Propofol benötigt.

Für die gesamte Untersuchung belief sich die pro Patienten benötigte Anzahl an Propofol-Boli auf $10,89 \pm 2,94$ mit einer Menge von $323,33 \pm 93,89$ mg an applizierter Dosis.

Am Beispiel der Anzahl an Boli und der Menge an Propofol für die Gesamtuntersuchung lassen sich die enormen interindividuellen Unterschiede im Sedierungsbedarf verdeutlichen. Die Spannweite (Range) der Boli-Anzahl liegt zwischen $n=6$ und $n=16$, die höchste Menge an appliziertem Propofol bei $MAX=540$ mg und niedrigste Menge bei $MIN=170$ mg.

5.3 Untersuchungszeiten

Tabelle 13 – Untersuchungsdauer

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Einleitung E	07:05±03:10	04:55±02:35	06:00±03:04	0,005
Prozedur A	21:29±15:33	22:57±08:47	22:13±12:32	0,567
Gesamtdauer E+A	28:35±16:18	27:53±08:43	28:14±12:57	0,933
Prozedur B	24:05±18:16	23:18±08:43	23:41±14:05	0,953
Gesamtdauer E+B	31:15±19:01	28:14±08:42	29:43±14:38	0,608

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in mm:ss angegeben. LOC = Loss of Consciousness TCI = Target-Controlled Infusion. Einleitung: Zeitraum zwischen Sedierungsbeginn und Erreichen des LOC, A: Zeitraum von Untersuchungsbeginn bis Untersuchungsende (=Herausziehen des Bronchoskops), B: Zeitraum von Untersuchungsbeginn bis zur Extubation.

Die Untersuchungen wurden für eine bessere Vergleichbarkeit in charakteristische Zeitabschnitte gegliedert. Die „Einleitung“ bezeichnet den Zeitraum vom Start der Applikation von Propofol (=Sedierungsbeginn) bis zum Erreichen des LOC bei einem MOAA/S <3. **Tabelle 13** verdeutlicht, dass die Einleitungsphase in der TCI-Kohorte mit durchschnittlich 07:05±03:10 Min. signifikant mehr Zeit in Anspruch nimmt als in der Bolus-Kohorte mit 04:55±02:35 Min. ($p=0,005$).

Das Ende der Einleitung markiert zugleich den Beginn der Untersuchung. Die „Prozedur A“ ist als Zeitraum zwischen Untersuchungsbeginn und Herausziehen des Bronchoskops, dem Untersuchungsende, definiert. Aus der Tabelle lässt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,567$) zwischen den Kohorten ableiten, jedoch fällt die Dauer der „Prozedur A“ in der Bolus-Kohorte mit 22:57±08:47 Min tendenziell etwas länger aus als die in der TCI-Kohorte mit 21:29±15:33 Min.

„Prozedur B“ hingegen umfasst den Zeitraum zwischen Untersuchungsbeginn und Extubation. Die Extubation erfolgte in Abhängigkeit der klinischen Einschätzung entweder direkt mit Herausziehen des Bronchoskops oder zeitversetzt bei Wiedererlangen einer adäquaten Atemtätigkeit. In diesem Fall dauert die „Prozedur B“ mit 24:05±18:16 Min. in der TCI-Kohorte etwas länger als in der Bolus-Kohorte mit 23:18±08:43 Min., aber nicht statistisch signifikant ($p=0,953$).

Die „Gesamtdauer“ setzt sich summarisch aus Einleitung und Prozedur zusammen. Sie ist also je nach Definition der „Prozedur“ (A oder B) entweder als Zeitraum vom Sedierungsbeginn bis zum Untersuchungsende (=Gesamtdauer E + A) oder vom Sedierungsbeginn bis zur Extubation (=Gesamtdauer E + B) gekennzeichnet. Während die „Gesamtdauer E + A“ in der TCI-Kohorte durchschnittlich 28:35±16:18 Min. und in der Bolus-Kohorte 27:53±08:43 Min. beträgt ($p=0,933$), fällt die „Gesamtdauer E + B“ mit 31:15±19:01 Min. in der TCI-Kohorte und mit 28:14±08:42 Min. in der Bolus-Kohorte aus ($p=0,608$). In beiden Fällen unterscheiden sich die Kohorten nicht signifikant voneinander, tendenziell nimmt die TCI-Prozedur aber etwas mehr Zeit in Anspruch.

Der in der Tabelle nicht dargestellte Abschnitt „Ausleitung“ betrifft den Zeitraum vom Untersuchungsende bis zum Erheben des Aldrete-Score nach 10 Min. und war in beiden Kohorten vordefiniert.

5.4 Hämodynamik: Herzfrequenz, Blutdruck

Tabelle 14 – Entwicklung der Herzfrequenz im Untersuchungsverlauf

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
HF Baseline	80,1±14,4	84±15,5	82,1±14,9	0,341
HF Einleitung	82,7±13,9	85,1±14	83,4±13,9	0,369
HF Prozedur	87,9±13,5	93,6±12,8	90,7±13,3	0,117
HF Ausleitung	87,5±12,8	94,7±13,7	91,1±13,7	0,053
HF Gesamt	86,3±12,8	92,4±12,5	89,4±12,9	0,083

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in bpm angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, HF = Herzfrequenz in Schlägen pro Minute.

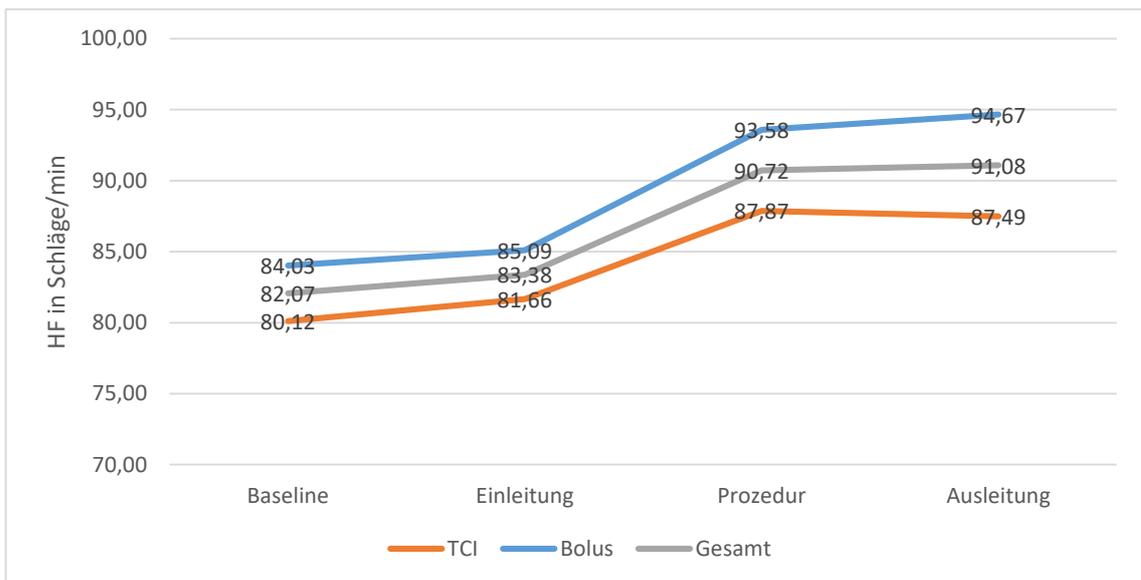


Abbildung 9 – Graphische Entwicklung der Herzfrequenz im Untersuchungsverlauf

Bei der Auswertung der Herzfrequenz wurde die Untersuchung analog zu anderen Auswertungen in die Abschnitte Einleitung, Prozedur, Ausleitung und Gesamtdauer unterteilt, deren genaue Definition im Kapitel Methodik festgehalten ist. Hinzu kommt ein Baseline-Wert, der sich als Mittelwert einer Reihe von vor Untersuchungsbeginn

erhobenen Einzelwerten darstellt und sich zwischen den Kohorten nicht signifikant unterscheidet ($p=0,341$).

Wie in **Tabelle 14** und in **Abbildung 9** dargestellt, ist vom Baseline-Wert ausgehend sowohl in der gesamten Studienpopulation, wie auch in den Kohorten ein Anstieg der Herzfrequenz in der Einleitung, über die Prozedur bis hin zur Ausleitung zu verzeichnen. Diese Entwicklung schlägt sich auch in der mittleren Herzfrequenz des gesamten Untersuchungszeitraums nieder. Es finden sich zwischen den Kohorten zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Untersuchungsabschnitten (auch nach Adjustierung an unterschiedliche Baseline-HF), die Herzfrequenz nimmt in der Bolus-Kohorte allerdings tendenziell etwas stärker zu als in der TCI-Kohorte. Die divergierenden Kurvenverläufe von TCI- und Bolus-Kohorte in der obigen Abbildung bestätigen diese Tendenz.

Tabelle 15 – Maximale Herzfrequenz

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Max HF – bpm	111,2±18,8	131,2±35	121,2±29,6	0,021
HF _{Max} -HF _{BL} – bpm	31±19	47,2±36,3	39,1±29,9	0,021
(HF _{Max} -HF _{BL}) / BL – %	41,8±30,1	60±47,5	50,9±40,4	0,019

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, HF = Herzfrequenz, BL = Baseline, Max = Maximal, bpm = Beats per minute (Herzschläge pro Minute).

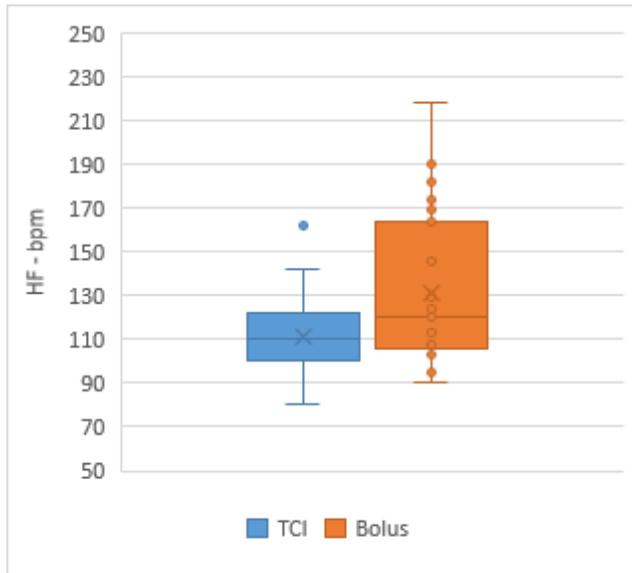


Abbildung 10 – Maximale Herzfrequenz

Neben dem Mittelwert der Herzfrequenzen in den verschiedenen Untersuchungsabschnitten wurde die maximale während Einleitung und Prozedur erreichte Herzfrequenz erfasst. Sie liegt mit $131,2 \pm 35$ bpm in der Bolus-Kohorte signifikant über der

maximalen Herzfrequenz in der TCI-Kohorte mit $111,2 \pm 18,8$ bpm ($p=0,021$, vgl. **Tabelle 15**). Der Boxplot in nebenstehender Abbildung verdeutlicht zudem graphisch die deutlich größere Schwankungsbreite der maximalen Herzfrequenz in der Bolus-Kohorte. Betrachtet man die absolute Differenz zwischen maximaler Herzfrequenz und der Baseline-Herzfrequenz, ergibt sich ein genauso signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten. Sie beläuft sich in der Bolus-Kohorte auf $47,2 \pm 36,3$ bpm und in der TCI-Kohorte auf 31 ± 19 bpm ($p=0,021$). Dieses Delta bleibt auch dann signifikant zwischen den Kohorten verschieden, wenn es in Relation zur Baseline-Herzfrequenz gesetzt wird (Bolus: $60 \pm 47,5$ % vs. TCI: $41,8 \pm 30,1$ %, $p=0,019$).

Tabelle 16 – Herzfrequenzmessung: Tachykardien und Bradykardien

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
HF > 125 bpm	2 (7%)	10 (37%)	12 (22%)	0,009
HF < 50 bpm	0 (0%)	1 (4%)	1(2%)	0,313

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, HF = Herzfrequenz, bpm = Beats per minute (Schläge pro Minute).

Die Erfassung von Tachykardien >125 bpm und Bradykardien <50 bpm war ein weiterer Bestandteil dieser Studie. Wie in **Tabelle 16** dargestellt, kam es in der Bolus-Kohorte mit

10 Patienten (37%) signifikant häufiger zu Tachykardien als in der TCI-Kohorte mit 2 Patienten (7%, $p=0,009$). Bradykardien <50 bpm hingegen sind in der Bolus-Kohorte bei nur einer Patientin (4%) und in der TCI-Kohorte gar nicht aufgetreten ($p=0,313$). Bei der Patientin trat in der Sedierungsphase ein AV-Block Grad II Typ Mobitz auf, welcher zu Herzfrequenzen zwischen 30-40 bpm führte. Durch zügiges Gegensteuern mit der intravenösen Gabe von Atropin normalisierte sich die Herzfrequenz innerhalb von zwei Minuten und die Sedierung konnte fortgesetzt werden.

Tabelle 17 – Entwicklung des systolischen Blutdrucks im Untersuchungsverlauf

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
RR _{sys} Baseline	147,5±22,6	146,2±22,4	146,8±22,3	0,211
RR _{sys} Einleitung	138,6±21,7	141,5±19,7	140,1±20,6	0,644
RR _{sys} Prozedur	130,3±25,3	141±18,9	135,6±22,8	0,556
RR _{sys} Ausleitung	121,2±22,7	136±21,9	128,6±23,3	0,130
RR _{sys} Gesamt	128,8±21,8	139,4±18,2	134,1±20,6	0,484
RR _{sys} MIN	99,48±24,8	109,48±16,9	104,48±21,6	0,171

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in mmHg angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, RR_{sys} = Systolischer Blutdruck in mmHg.

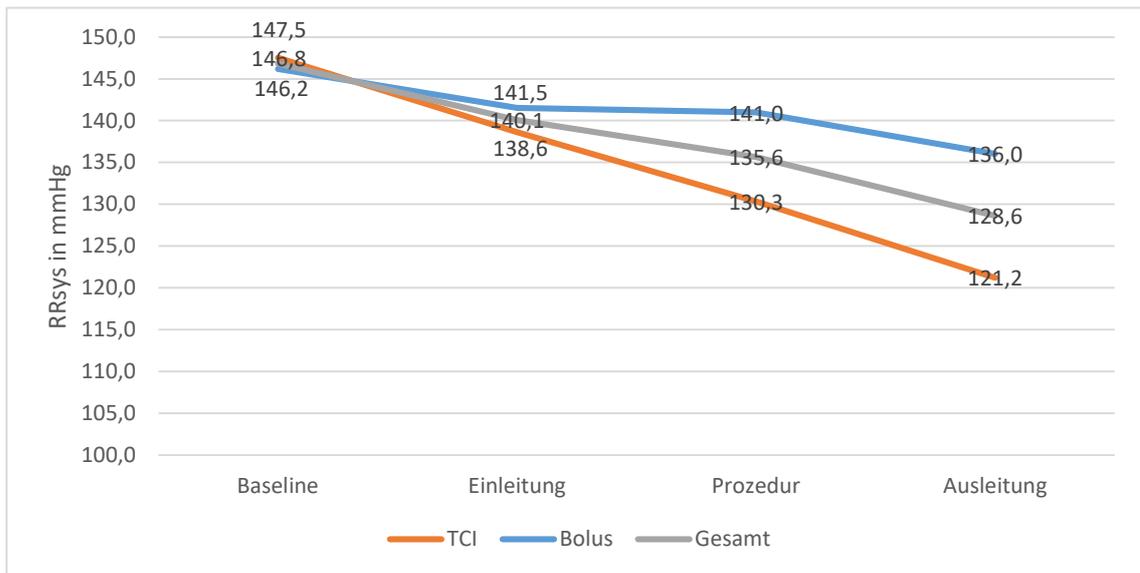


Abbildung 11 – Entwicklung des mittleren syst. Blutdrucks im Untersuchungsverlauf

Wie in **Tabelle 17** wiedergegeben, wurden die systolischen Blutdruckwerte analog zur Herzfrequenz in den jeweiligen Untersuchungsabschnitten in ihrer Gesamtheit und kohortenspezifisch gemittelt. Ausgehend von ähnlichen Baselinewerten (TCI: $147,5 \pm 22,6$ mmHg, Bolus: $146,2 \pm 22,4$ mmHg), die sich jeweils gemittelt aus mehreren Einzelmessungen vor Sedierungsbeginn ergaben, fällt der systolische Blutdruck in beiden Kohorten im Verlauf der Untersuchung und erreicht sein Ursprungsniveau bis zum Aufzeichnungsende nicht mehr. Der mittlere Blutdruck des gesamten Untersuchungszeitraums liegt mit $134,1 \pm 20,6$ mmHg deutlich unterhalb des Baseline-RR von $146,8 \pm 22,3$ mmHg. Insbesondere bei Betrachtung der Blutdruckentwicklung der Kohorten in **Abbildung 11** fällt das unterschiedliche Ausmaß des Blutdruckabfalls auf. Während der mittlere systolische Blutdruck in der Boluskohorte zwischen Einleitung und Prozedur stabil bleibt, fällt er in der TCI-Kohorte im selben Zeitraum von durchschnittlich $138,6 \pm 21,7$ mmHg auf $130,3 \pm 25,3$ mmHg. Auch auf den gesamten Untersuchungszeitraum bezogen fällt in der Bolus-Kohorte die Differenz zwischen durchschnittlichem Blutdruck ($139,4 \pm 18,2$ mmHg) und Baseline-RR ($146,2 \pm 22,4$ mmHg) nicht so groß aus wie in der TCI-Kohorte (Baseline-RR: $147,5 \pm 22,6$ mmHg und Gesamt-RR: $128,8 \pm 21,8$ mmHg). Und doch unterscheiden sich die mittleren Blutdrücke zwischen

beiden Kohorten in keinem der einzelnen Untersuchungsabschnitte statistisch signifikant. Auch der durchschnittlich niedrigste pro Patient gemessene systolische Blutdruck fällt trotz der augenscheinlichen Differenz zwischen den Kohorten nicht signifikant verschieden aus.

Tabelle 18 – Blutdruck: Inzidenzen von Blutdruckanstiegen oder Blutdruckabfällen

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
RR _{sys} <90 mmHg	10 (37%)	2 (7%)	12 (22%)	0,080
RR _{sys} >120 % vom BL	8 (30%)	15 (56%)	23 (43%)	0,070
RR _{sys} <80 % vom BL	17 (63%)	14 (52%)	31 (57%)	0,802
MAP <60 mmHg	8 (30%)	3 (11%)	11 (20%)	0,364

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) in mmHg angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, RR_{sys} = Systolischer Blutdruck in mmHg, BL = Baseline, entspricht 100%.

Um die Auswirkungen von Propofol unter dem jeweiligen Sedierungsverfahren auf die Hämodynamik besser darstellen und vergleichen zu können, wurden diejenigen Patienten erfasst, deren Blutdruck bestimmte Schwellenwerte über- bzw. unterschritten. Dabei deutet sich wie in **Tabelle 18** aufgeführt an, dass die TCI-gesteuerte Propofolsedierung Hypotonien mehr begünstigt als die intermittierende Bolusgabe von Propofol. 10 Patienten (37%), deren Blutdruck mind. einmal während der Untersuchung einen systolischen Wert <90 mmHg in der TCI-Kohorte angenommen hatte, stehen nur 2 Patienten (7%) in der Bolus-Kohorte gegenüber (p=0,080). Die Zahl der Patienten, deren MAP (Mean Arterial Pressure) einen Wert <60 mmHg unterschritten hatte, verteilte sich ähnlich ungleich. In der TCI-Kohorte waren es 8 Patienten (30%), in der Bolus-Kohorte nur 3 (11%, p=0,364). Demgegenüber stehen 15 Patienten (56%) in der Bolus-Kohorte, deren Blutdruck im Vergleich zum Baseline-RR über 20% zugenommen hatte aber nur 8 Patienten (30%) in der TCI-Kohorte. Möglicherweise führte die TCI-gesteuerte Sedierung zu einer größeren Toleranz der Patienten gegenüber den mechanischen Manipulationen im Zuge der Untersuchung und damit zu weniger Blutdruckanstiegen.

5.5 Ventilation und Oxygenierung: SpO₂, TcpCO₂, Atemfrequenz

Tabelle 19 – Entwicklung der Sauerstoffsättigung im Untersuchungsverlauf

	TCI (n=26)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=53)	p-Wert
SpO ₂ :				
Baseline	97,2±2,2	97,3±1,9	97,3±2	n.a.
Einleitung	96,8±1,7	96,6±2,6	96,7±2,2	n.a.
LOC	95,5±4,6	95±5,2	95,2±4,8	n.a.
Prozedur	96,6±1,3	96,8±2,1	96,7±1,7	n.a.
Ausleitung	96,5±1,5	96,3±1,6	96,4±1,6	n.a.
Gesamt	96,6±1,2	96,7±1,7	96,6±1,5	n.a.
Tiefstwert	85,4±8	84,6±13,1	85±10,8	0,823

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, LOC = Loss of Consciousness, SpO₂ = Sauerstoffsättigung des Blutes.

Bei der Auswertung der Sauerstoffsättigung wurde die Untersuchung wieder analog zu vorangegangenen Messparametern in verschiedene Abschnitte sowie den Zeitpunkt LOC unterteilt. **Tabelle 19** ist zu entnehmen, dass die Sauerstoffsättigung im Verlauf der Untersuchung weder in der gesamten Studienpopulation noch in einer der Kohorten bedeutend abfällt. Der über alle Patienten gemittelte Tiefstwert im Untersuchungsverlauf ist in beiden Kohorten nicht signifikant verschieden.

Tabelle 20 – Sauerstoffsättigungsabfälle während der Untersuchung

	TCI (n=26)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=53)	p-Wert
SpO ₂ <90 % für >10 Sek.	18 (69%)	18 (67%)	36 (68%)	n.a.
SpO ₂ <80 % für >10 Sek.	4 (15%)	5 (19%)	9 (17%)	n.a.

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, SpO₂ = Sauerstoffsättigung des Blutes.

Weiterhin wurden diejenigen Patienten gezählt, bei denen Sauerstoffsättigungsabfälle <80% bzw. <90% für mindestens 10 Sekunden auftraten. Wie in **Tabelle 20** zu sehen ist, treten diese Fälle in beiden Kohorten in der gleichen Größenordnung auf.

Tabelle 21 – Entwicklung des transkutanen CO₂-Partialdruckes (TcpCO₂)

	TCI (n=23)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=50)	p-Wert
TcpCO ₂ :				
Baseline	35,8±6	35,1±5,2	35,4±5,6	0,744
Einleitung	37,9±5,8	36,2±6	37±5,9	0,872
Prozedur	46±7,1	46,3±7,7	46,2±7,4	0,974
Ausleitung	47,2±6,8	47,1±9,4	47,1±8,2	0,991
US-Ende	49,7±8	52,4±10,3	51,2±9,3	0,498
Gesamt	45±6,4	45,2±7,5	45,1±6,9	0,923
Höchstwert	53,2±8,8	54±11,3	53,7±10,1	0,941

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in mmHg angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, TcpCO₂ = Transkutaner Kohlenstoffdioxid-Partialdruck.

Die Auswertung der TcpCO₂-Messungen erfolgte analog zur Sauerstoffsättigung. Neben den Mittelwerten für die einzelnen Untersuchungsabschnitte bzw. die Gesamtuntersuchung wurde auch der Höchstwert für das TcpCO₂ erfasst und in **Tabelle 21** wiedergegeben.

Tabelle 22 – TcpCO₂-Anstiege in Relation zu Baseline- TcpCO₂

	TCI (n=23)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=50)	p-Wert
TcpCO ₂ :				
Höchstwert/BL	49,1±20,7	55,3±33,2	52,5±28	0,836
US-Ende/BL	40,8±21	51,4±29,8	46,5±26,4	0,723

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung in Prozent (%) angegeben. BL = Baseline- TcpCO₂, TCI = Target-Controlled Infusion, TcpCO₂ = Transkutaner Kohlenstoffdioxid-Partialdruck.

Um die effektiven TcpCO₂-Anstiege im Verlauf der Untersuchung darstellen zu können, wurde die Differenz aus TcpCO₂-Höchstwert und TcpCO₂-Baseline gebildet und in Prozent zur TcpCO₂-Baseline gesetzt. Genauso wurde mit dem gemittelten TcpCO₂-Wert am Untersuchungsende verfahren.

Tabelle 23 – TcpCO₂-Anstiege und Dauer der TcpCO₂-Anstiege im Untersuchungsverlauf

	TCI (n=23)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=50)	p-Wert
TcpCO ₂ >20% vom BL	22 (96%)	27 (100%)	49 (98%)	0,998
Dauer – Min	23,9±16,5	22,6±11,8	23,2±14	0,716
TcpCO ₂ >40% vom BL	15 (65%)	19 (70%)	34 (68%)	0,801
Dauer – Min	10,4±14,2	11,8±12,7	11,1±13,3	0,668
TcpCO ₂ >55mmHg	10 (43%)	9 (33%)	19 (38%)	0,358
Dauer – Min	6,4±11,6	6,5±11,2	6,5±11,3	0,911
TcpCO ₂ -Anstieg um 15mmHg	11 (49%)	16 (59%)	27 (54%)	0,494

Die Daten sind entweder als Anzahl n und Prozent (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, TcpCO₂ = Transkutaner Kohlenstoffdioxid-Partialdruck.

Wie in **Tabelle 23** aufgeführt, wurden jene Patienten erfasst, bei denen das TcpCO₂ um mehr als 20%, 40% oder absolut um 15 mmHg ausgehend vom Baseline-TcpCO₂ zugenommen hatte und bei denen die Schwelle von 55 mmHg überschritten wurde. Außerdem wurde die Dauer der Anstiege ab dem Moment der jeweiligen Schwellenüberschreitung gemessen und als Mittelwert angegeben.

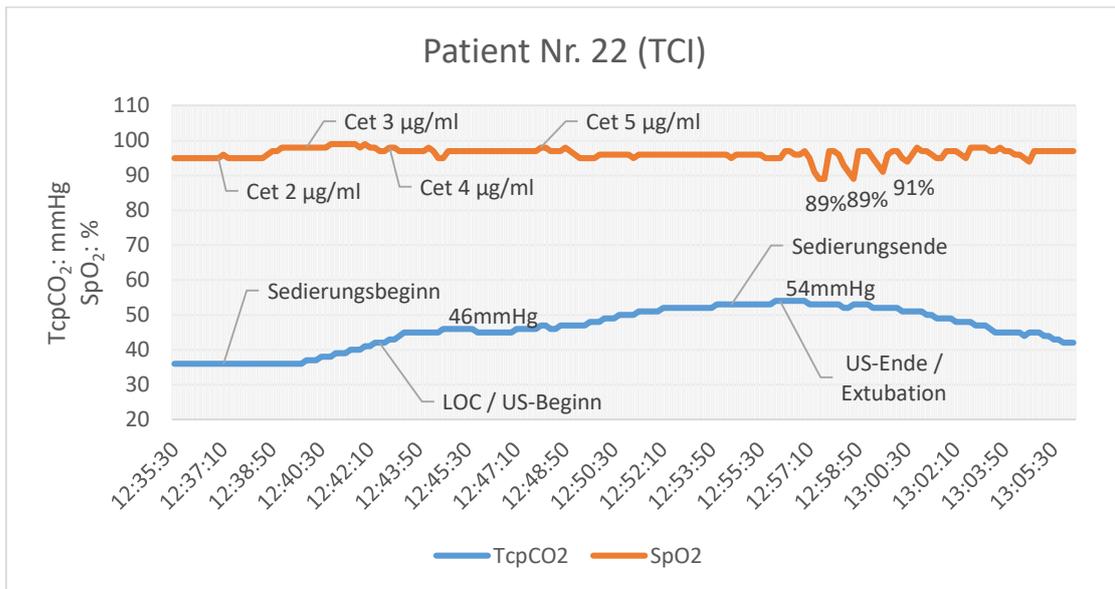


Abb. 12a TCI: Patient, männlich, 70 J., 30 pack years mit einer Raumforderung im rechten Lungenunterlappen sowie vergrößerten hilären Lymphknoten bei Z.n. Karzinom der Nase zur transbronchialen Biopsie, Raumluft SpO₂ 93%, im Untersuchungsverlauf 4L O₂/min über Nasensonde bzw. O₂-Zuleitung am Tubus. Sedierungsverlauf: Sedierungsbeginn Cet 2 µg/ml Propofol, 12:40:00 Uhr Cet 3 µg/ml, 12:43:10 Uhr Cet 4 µg/ml, 12:48:20 Uhr Cet 5 µg/ml, Sedierungsende 12:54:40 Uhr.

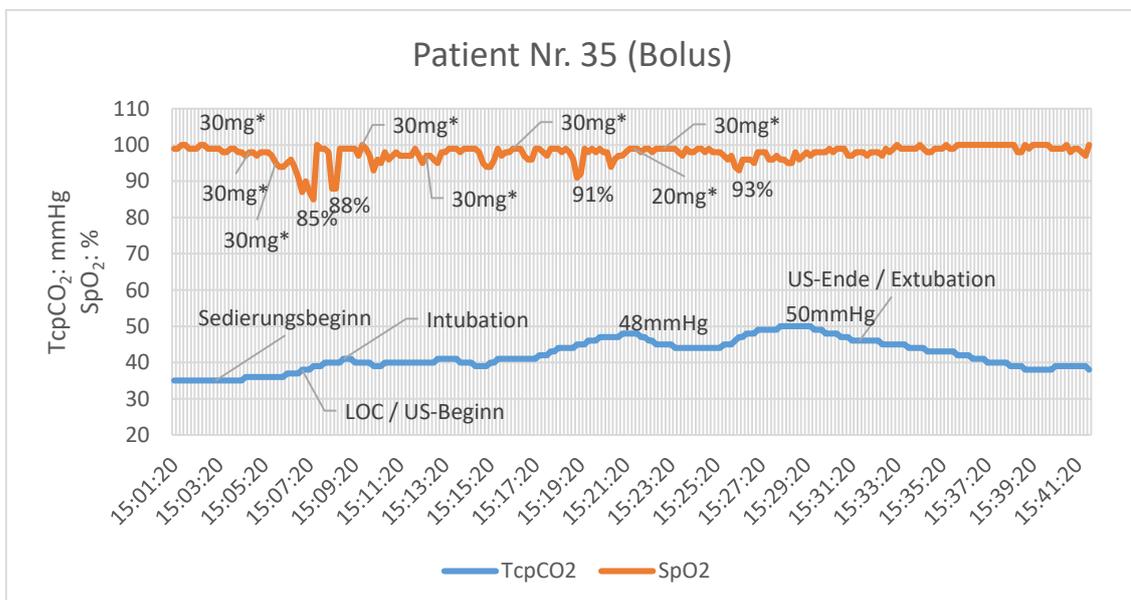


Abb. 12b Bolus: Patient, männlich, 84 J., seit 50 Jahren Exraucher mit pulmonalen Infiltraten bei V.a. Morbus Wegener zur bronchoalveolären Lavage und transbronchialen Biopsie, Raumluft- SpO₂ 99%, im Untersuchungsverlauf 4 – 12 L O₂/min über Nasensonde bzw. O₂-Zuleitung am Tubus. *Propofol Sedierungsverlauf: Sedierungsbeginn 30 mg Propofol, 15:04:50 Uhr 30 mg Propofol, 15:06:10 Uhr 30 mg Propofol, 15:09:50 Uhr 30 mg Propofol, 15:12:40 Uhr 30 mg Propofol, 15:16:20 Uhr 30 mg Propofol, 15:21:30 Uhr 20 mg Propofol, 15:23:10 Uhr 30 mg Propofol.

Abbildung 12 – Exemplarischer SpO₂- bzw. TcpCO₂-Verlauf bei Pat. Nr. 22 (TCI, 12a) und Pat. Nr. 35 (Bolus, 12b) während einer Bronchoskopie unter Sedierung

Dass im Rahmen der Sedierung mit TCI-gesteuerter als auch intermittierender Bolusgabe von Propofol bei der Bronchoskopie Sauerstoffsättigungsabfälle auftreten, hat **Tabelle 20** gezeigt. Weiterhin haben die Auswertungen T_{cp}CO₂-Anstiege von mitunter über 50 % vom Ausgangswert ergeben, mit Spitzenwerten von zum Teil über 55 mmHg. Den tatsächlichen Messwertverlauf von SpO₂- bzw. T_{cp}CO₂-Messung während zweier stattgefundener Untersuchungen zeigen die Diagramme in **Abbildung 12**. Sie veranschaulichen zwei typische Situationen, in denen es unabhängig von der Sedierungsform zu einem Sauerstoffsättigungsabfall im Untersuchungsverlauf kommen kann.

Die Sauerstoffsättigung von Patient Nr. 22 (**Abb. 12a**) hielt sich während der gesamten Untersuchungsdauer trotz Erhöhung der Cet von anfangs 2 µg/ml bis auf 5 µg/ml unter kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr stabil bei über 95 %. Unmittelbar nach Untersuchungsende und Extubation kam es in der Aufwachphase durch Kollabieren des Hypopharynx zu Apnoephasen, die zu kurzfristigen Sauerstoffsättigungsabfällen bis 89 % führten. Gleichzeitig deutete der T_{cp}CO₂-Anstieg auf Werte bis 54 mmHg im Untersuchungsverlauf mit anschließendem Rückgang nach Untersuchungsende auf eine Hypoventilation hin, die aber wegen der kontinuierlichen Sauerstoffzufuhr und der Atemwegsschienung durch den Tubus nicht zu einem weiteren Sauerstoffsättigungsabfall führte.

Patient Nr. 35 (**Abb. 12b**) aus der Bolus-Kohorte verzeichnete einen ähnlichen T_{cp}CO₂-Anstieg auf Werte bis 50 mmHg und deutete damit eine Hypoventilationssituation im Untersuchungsverlauf an, welche sich aber auch hier wegen der kontinuierlichen bedarfsorientierten Sauerstoffzufuhr nur partiell in entsprechenden Sauerstoffsättigungsabfällen widerspiegelte. Im Gegensatz zu Patient Nr. 22 kam es aber hier in der Phase zwischen Sedierungsbeginn und erfolgter Intubation am ehesten durch das Kollabieren der Atemwege und sedierungsbedingt nachlassendem Atemantrieb zu Sättigungsabfällen bis 85 %, denen mit zwischenzeitlich erhöhter Sauerstoffzufuhr bis 12 L/min und zügiger Intubation begegnet wurde.

Tabelle 24 – Atemfrequenz: Bradypnoen während Einleitung und Prozedur

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
AF <8:				
Einleitung	14 (52%)	14 (52%)	28 (52%)	n.a.
Prozedur	8 (30%)	7 (26%)	15 (28%)	n.a.

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion, AF = Atemfrequenz.

Die Erfassung der Atemfrequenz während der Untersuchung erfolgte per Thoraximpedanzmessung. **Tabelle 24** zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen in der jeweiligen Studienkohorte während Einleitung oder Prozedur eine Atemfrequenz von <8/Min gemessen wurde.

5.6 Variabilität der Sedierungstiefe: Entropie, MOAA/S-Score, Aldrete-Score

Tabelle 25 – Entwicklung von Response- und State-Entropie im Untersuchungsverlauf

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
RE:				
Baseline	97,41±2	98,15±0,6	97,78±1,9	n.a.
Einleitung	80,4±6,6	82,6±7,6	81,5±7,2	n.a.
LOC	69,3±16	69,1±21,9	69,2±19	n.a.
Prozedur	69±12,6	79±8,7	74±11,8	0,005
SE:				
Baseline	88,31±2,4	88,76±1,1	88,53±1,9	n.a.
Einleitung	88,8±6,7	90,9±7,7	89,8±7,2	n.a.
LOC	75,7±17,3	77±22,1	76,3±19,7	n.a.
Prozedur	77,7±13,2	88,8±8,6	83,3±12,4	0,002

Die Daten sind dimensionslos als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, Range 0 - 100. LOC = Loss of Consciousness, TCI = Target-Controlled Infusion, RE = Response-Entropie, SE = State-Entropie.

Die Mittelwerte für Response- und State-Entropie (RE und SE) in den relevanten Untersuchungsabschnitten sind in **Tabelle 25** dargestellt. Die Baseline-Werte der RE und der SE spiegeln die Wachheit der Patienten in beiden Kohorten vor Sedierungsbeginn wider. In der Einleitungsphase zeigt sich dann folgendes Bild: Während die RE in beiden Kohorten vom Baseline-Wert ausgehend deutlich fällt, bleibt die SE in beiden Kohorten im Durchschnitt unverändert hoch. Die Einleitungsphase schließt mit dem LOC (Loss of Consciousness) ab, wenn eine ausreichende Sedierungstiefe für den Untersuchungsbeginn erreicht ist. Die RE ist in beiden Kohorten zum Zeitpunkt LOC auf ein fast identisches Niveau gefallen (TCI: $69,3 \pm 16$, Bolus: $69,1 \pm 21,9$), die SE hat nachgezogen und ist nun auch erniedrigt (TCI: $75,7 \pm 17,3$ vs. Bolus: $77 \pm 22,1$). Zu signifikanten Unterschieden zwischen beiden Sedierungsmethoden kommt es erst in der Prozedurphase. Während die RE im Zuge der kontinuierlichen TCI-gesteuerten Propofolinfusion ihren Durchschnittswert vom LOC hält ($69 \pm 12,6$), steigt die RE bei intermittierenden Bolusgaben von Propofol im Vergleich zum LOC wieder an ($79 \pm 8,7$, $p=0,005$). Die SE verhält sich ähnlich: In der TCI-Kohorte erreicht sie nur minimal höhere Werte als beim LOC ($77,7 \pm 13,2$), aber in der Bolus-Kohorte kehrt sie praktisch zum Ausgangsniveau zurück ($88,8 \pm 8,6$, $p=0,002$).

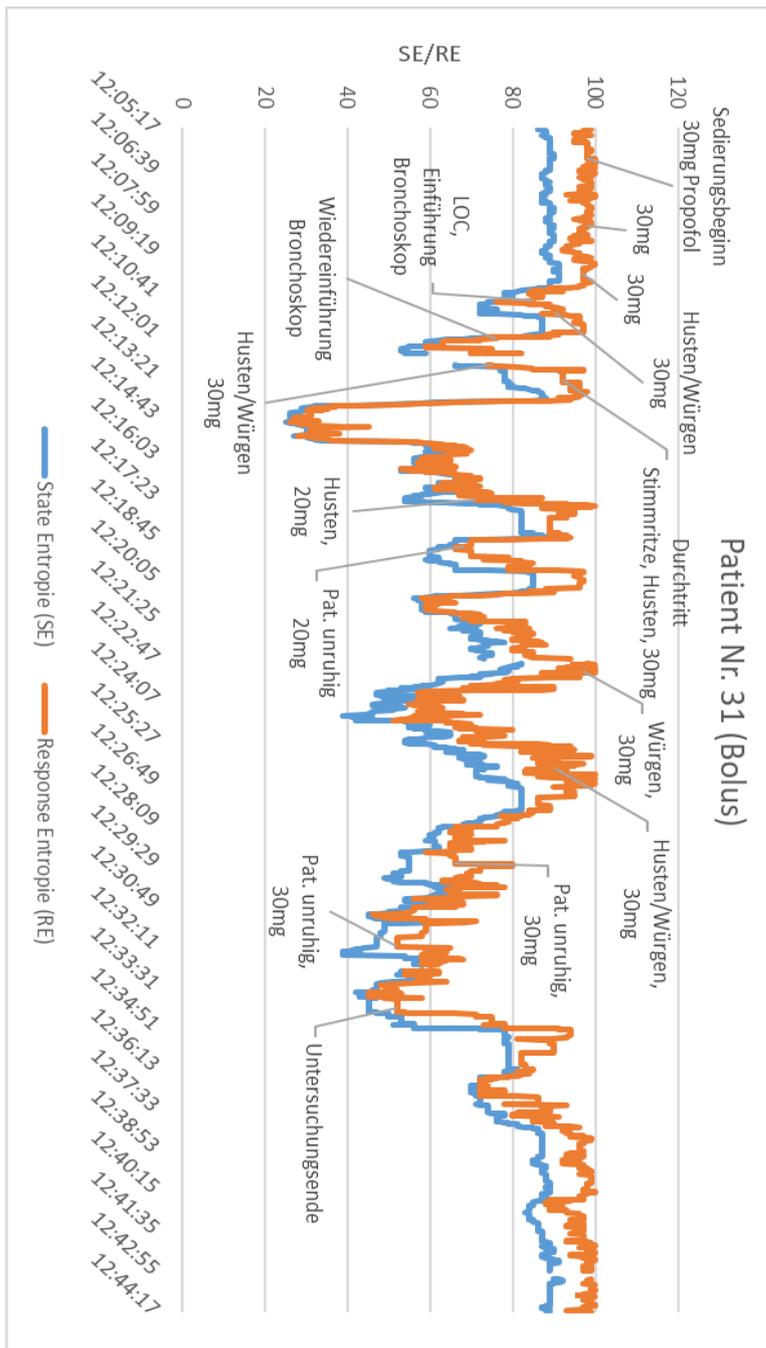


Abbildung 13 – Exemplarischer Entropieverlauf bei Pat. Nr. 31 (Bolus)

Patientin, weiblich, 48 Jahre, 158 cm, 76 kg, Nichtraucherin, ASA 1, zur Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie bei unklarer Raumforderung mit v.a. Lungenkarzinom.

Sedierungs- und Verlaufsprotokoll: 12:06:17 Uhr Sedierungsbeginn 30 mg Propofol, 12:08:27 Uhr MOASS 4: 30 mg Propofol, 12:10:09 Uhr MOASS 4: 30 mg Propofol, 12:10:56 Uhr MOASS 2: Bronchoskop Einführung, 12:11:36 Uhr Husten und Würgen, 30 mg Propofol, 12:12:14 Uhr Wiedereinführung Bronchoskop, 12:12:53 Uhr Husten und Würgen, 30 mg Propofol, 12:13:40 Uhr Durchtritt Stimmritzen, Husten, 30 mg Propofol, 12:14:44 Uhr Intubation, 12:17:41 Uhr Husten, 20 mg Propofol, 12:18:39 Uhr BAL Mibi, 12:19:10 Uhr Patientin unruhig, 20 mg Propofol, 12:20:28 Uhr Biopsie 1, 12:21:01 Uhr Biopsie 2, 12:21:36 Uhr Biopsie 3, 12:23:21 Uhr Würgen, 30 mg Propofol, 12:24:40 Uhr Biopsie 4, 12:25:11 Uhr Zytologie-Lavage, 12:25:48 Uhr Biopsie 5, 12:26:24 Uhr Biopsie 6, Husten und Würgen, 30 mg Propofol, 12:27:53 Uhr Biopsie 7, 12:28:59 Uhr Biopsie 8, Pat. unruhig, 12:29:40 Uhr 30 mg Propofol, 12:31:13 Uhr Biopsie 9, Pat. unruhig, 12:31:59 Uhr Biopsie 10, 12:32:12 Uhr Husten und Würgen, 30 mg Propofol, 12:33:53 Uhr Biopsie 11, 12:34:20 Uhr Untersuchungsende.

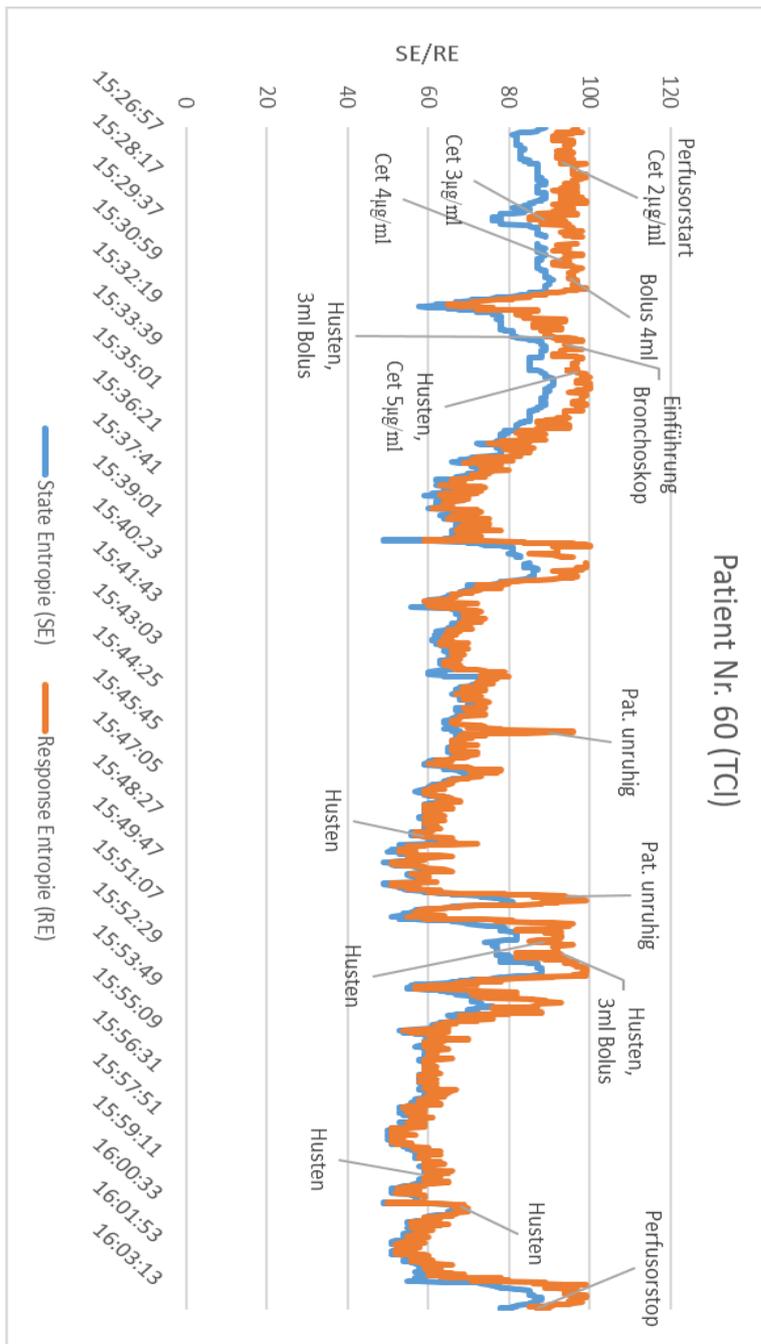


Abbildung 14 - Exemplarischer Entropieverlauf bei Pat. Nr. 60 (TCI)

Patient, männlich, 71 J, 178 cm, 75 kg, ASA 2, Nichtraucher, zur Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie bei unklarer Raumforderung mit V.a. Lungenkarzinom.

Sedierungs- und Verlaufsprotokoll: 15:27:57 Uhr Perfusor Start Cet 2 µg/ml, 15:30:00 MOASS 5, Cet 3 µg/ml, 15:31:14 Uhr Cet 4 µg/ml, 15:31:33 Uhr MOASS 4, Bolus 4 ml, 15:32:42 Uhr MOASS 1, 15:33:26 Uhr Husten, 3 ml Bolus, 15:33:47 Uhr Einführung Bronchoskop, Husten, 15:34:34 Uhr Husten, Cet 5 µg/ml, 15:42:48 Uhr Biopsie 1, 15:43:47 Uhr Biopsie 2, 15:44:57 Uhr Biopsie 3, 15:45:46 Uhr Biopsie 4, 15:46:46 Uhr Biopsie 5, Pat. unruhig, 15:47:42 Uhr Biopsie 6, 15:48:24 Uhr Biopsie 7, 15:49:08 Uhr Biopsie 8, Husten, 15:50:06 Uhr Biopsie 9, Pat. Unruhig, 15:50:56 Biopsie 10, 15:51:52 Uhr Husten, 15:52:22 Uhr Biopsie 11, Husten, 15:52:59 Uhr Husten, Bolus 3 ml, 15:54:18 Uhr Biopsie 12, 15:55:06 Uhr Biopsie 13, 15:55:44 Uhr Biopsie 14, 15:56:36 Uhr Biopsie 15, 15:57:11 Uhr Biopsie 16, 15:57:50 Uhr Biopsie 17, 15:59:30 Uhr Biopsie 18, 16:00:23 Uhr Biopsie 19, Husten, 16:01:09 Uhr Husten, 16:03:12 Uhr Zytologie-Lavage, 16:04:08 Uhr Perfusorstop, Untersuchungsende.

Die **Abbildung 13** und **Abbildung 14** zeigen beispielhaft den Entropieverlauf bei der Bronchoskopie unter Sedierung entweder per Bolusgabe (Pat. Nr.31) oder Target-Controlled Infusion (Pat. Nr.60). Ein besonderes Augenmerk gilt dem Einfluss von Ereignissen wie Husten und Würgen auf die Entwicklung der Entropiewerte. Die Wahl fiel auf diese beiden Patienten, weil die nicht regelhaft erfolgte Erfassung von Hustenereignissen bei diesen beiden Patienten gewissenhaft dokumentiert wurde. Die Entropiekurven sind repräsentativ und spiegeln die Verläufe der anderen Studienpatienten wider.

In beiden Untersuchungen sind zahlreiche Ereignisse von Husten/Würgen und Unruhe aufgetreten. Die Bewertungen durch Untersucher und Assistenzpersonal fallen unterschiedlich aus. Pat. Nr. 31 wird vom untersuchenden Arzt mit der Note 3 bewertet, vom Assistenzpersonal mit der Note 5. Zudem war die Fixierung von Armen und Körper notwendig. Pat. 60 wiederum erhält von Arzt und Assistenzpersonal die Note 2, in diesem Fall war keine Fixierung notwendig (siehe **Abbildung 19**).

Bei Pat. Nr. 31 sind über den gesamten Untersuchungsverlauf zahlreiche Ereignisse von Husten/Würgen oder Unruhe aufgetreten, sodass immer wieder Propofolboli appliziert wurden. Die Entropiekurven weisen entsprechend große Schwankungen auf und die RE- und SE-Kurven divergieren über weite Strecken. Bei Pat. Nr. 60 treten insbesondere nach Intubation und Untersuchungsbeginn bzw. in der zweiten Untersuchungshälfte vermehrt Hustenereignisse auf, während der Mittelteil ruhig verläuft. Entsprechend zeigen sich hohe Entropiewerte und divergierende RE- und SE-Kurven bis kurz nach Untersuchungsbeginn sowie zwischen 15:50 Uhr und 15:55 Uhr. Im Mittel- und Endteil hingegen bleibt die Entropie aber stabil erniedrigt und die RE- sowie SE-Kurven verlaufen weitestgehend kongruent.

Tabelle 26 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC:

	TCI (n=21)	Bolus (n=26)	Gesamt (n=47)	p-Wert
MOAA/S:				
1	12 (57%)	4 (15%)	16 (34%)	0,003
2	6 (29%)	7 (27%)	13 (28%)	0,900
3	3 (14%)	13 (50%)	16 (34%)	0,010
4	0 (0%)	2 (8%)	2 (4%)	0,495

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, TCI = Target-Controlled Infusion.

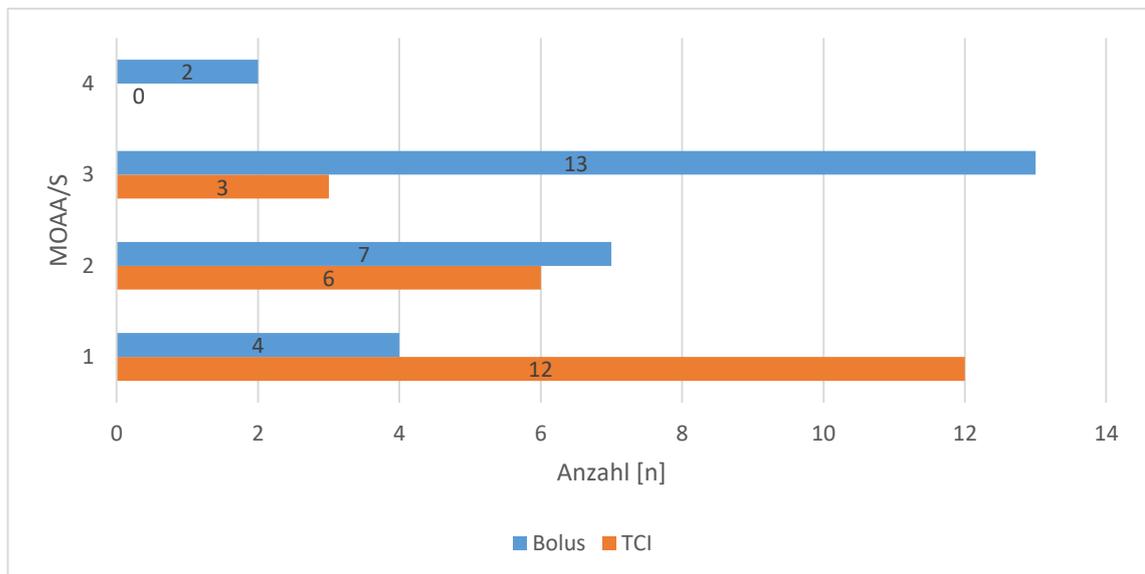


Abbildung 15 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC

Tabelle 27 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC nach Neugruppierung und Adjustierung:

	TCI (n=21)	Bolus (n=26)	Gesamt (n=47)	p-Wert
MOAA/S:				0,025
1-2	18 (86%)	11 (42%)	29 (62%)	
≥3	3 (14%)	15 (58%)	18 (38%)	

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, TCI = Target-Controlled Infusion.

Die zum Zeitpunkt des LOC (Loss of Consciousness) erhobene klinische Einschätzung der Sedierungstiefe aller Studienpatienten nach dem MOAA/S ist in **Tabelle 26**, **Tabelle 27** sowie **Abbildung 16** abgebildet. Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten. In die MOAA/S-Kategorie 1 („Does not respond to mild prodding or shaking“, entspricht einer tiefen Sedierung) fallen zum Zeitpunkt LOC 12 Patienten (57%) der TCI-Kohorte, aber nur 4 Patienten (15%) der Bolus-Kohorte ($p=0,003$). In die MOAA/S-Kategorie 3 („Responds only after name is called loudly and/or repeatedly“, entspricht einer moderaten Sedierung) wurden zum Zeitpunkt LOC nur 3 Patienten (14%) der TCI-Kohorte, jedoch 16 Patienten (34%) der Bolus-Kohorte eingeordnet ($p=0,01$). Die Unterschiede blieben auch nach Zusammenführen der MOAA/S-Kategorien zu den Bereichen MOAA/S 1-2 sowie MOAA/S ≥ 3 mit anschließender Adjustierung an die ASA-Klassifikation und die Untersuchervertelung signifikant (**Tabelle 27**).

Tabelle 28 – MOAA/S zum Untersuchungsende (Perfusorstop bzw. Bronchoskop ex):

	TCI (n=24)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=51)	p-Wert
MOAA/S:				
1	15 (63%)	3 (11%)	18 (35%)	0,001
2	7 (29%)	7 (26%)	14 (27%)	0,796
3	1 (4%)	8 (30%)	9 (18%)	0,026
4	1 (4%)	8 (30%)	9 (18%)	0,026
5	0 (0%)	1 (4%)	1 (2%)	1,000

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, TCI = Target-Controlled Infusion.

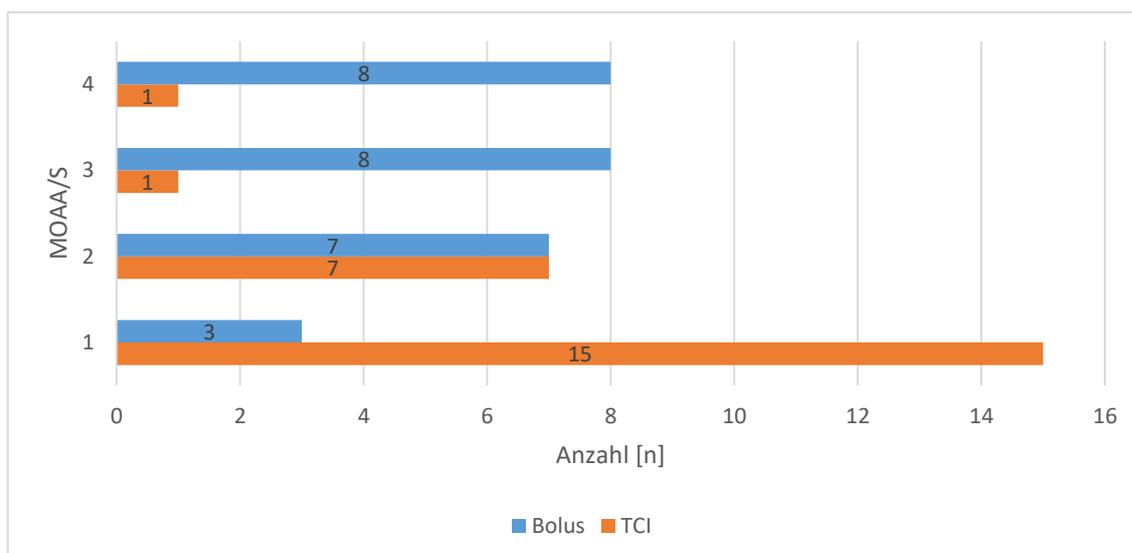


Abbildung 16 – MOAA/S zum Untersuchungsende

Tabelle 29 – MOAA/S zum Untersuchungsende nach Neugruppierung und Adjustierung:

	TCI (n=24)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=51)	p-Wert
MOAA/S:				0,002
1-2	22 (92%)	10 (37%)	32 (63%)	
≥3	2 (8%)	17 (63%)	19 (37%)	

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale, TCI = Target-Controlled Infusion.

Am Ende der Untersuchung wurde erneut die Sedierungstiefe mithilfe der MOAA/S-Klassifikation klinisch eingeschätzt. Auch hier finden sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Sedierungsmodellen. Wie in **Tabelle 28** aufgeführt, wurden in der TCI-Kohorte 15 Patienten (63%) mit MOAA/S 1 (tief sediert) eingeordnet, in der Bolus-Kohorte hingegen nur 3 Patienten (11%, $p=0,001$). In den MOAA/S-Kategorien 3 und 4 fallen die Unterschiede umgekehrt aus. Jeweils nur 1 Patient (4%) der TCI-Kohorte wurde entweder als MOAA/S 3 oder 4 (moderat sediert) eingeordnet, in der Bolus-Kohorte waren es jeweils 8 Patienten (30%, $p=0,026$). Nach Neugruppierung der MOAA/S-Kategorien in 1-2 sowie MOAA/S ≥ 3 und anschließender Adjustierung an die

ungleich verteilte ASA-Klassifikation sowie Untersucherverteilung fällt erneut auf, dass signifikant mehr Patienten auch zum Untersuchungsende in der TCI-Kohorte tiefer sediert sind als in der Bolus-Kohorte ($p=0,002$, **Tabelle 29**).

Aldrete-Score 10 Min nach US-Ende:

10 Min. nach Untersuchungsende wurde bei jedem Studienpatienten der Postanaesthetic Recovery Score (Aldrete-Score) erhoben, um nach Beendigung der Sedierung die Erholungsphase objektivierbar klinisch einschätzen zu können (Siehe **Abbildung 2**). Im Gesamtkollektiv fiel der Aldrete-Score mit einem Punktwert von $9,04 \pm 0,85$ aus, der niedrigste erhobene Wert war in beiden Kohorten 7, der höchste in beiden Kohorten 10. Patienten der Bolus-Kohorte erreichten im Durchschnitt $9,22 \pm 0,75$ Punkte, in der TCI Gruppe kamen sie auf durchschnittlich $8,85 \pm 0,91$ Punkte. Der Unterschied fällt damit im Trend zugunsten einer schnelleren Erholung in der Bolus-Kohorte aus, jedoch nicht signifikant ($p=0,271$).

5.7 Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität, Fixierung

Auswertung der Fragebögen

Grundsätzlich gilt: Sowohl die Einschätzung der Sedierungsqualität des jeweiligen Sedierungsverfahrens als auch die Einschätzung der Notwendigkeit der Fixierung von Patienten ist subjektiver Natur und interindividuell verschieden. Eine mögliche Erwartungshaltung an die Wirkung des jeweiligen Sedierungsverfahrens und die damit einhergehenden Untersuchungsbedingungen (Bias) könnten ebenfalls eine Rolle bei der Beurteilung gespielt haben.

Tabelle 30 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Untersucher

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Einschätzung Sedierungsqualität:				0,012
1	11 (41%)	3 (11%)	14 (26%)	0,013
2	10 (37%)	6 (22%)	16 (30%)	0,223
3	2 (7%)	7 (26%)	9 (17%)	0,142
4	3 (11%)	3 (11%)	6 (11%)	1,000
5	1 (4%)	5 (19%)	6 (11%)	0,192
6	0 (0%)	3 (11%)	3 (6%)	0,236

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

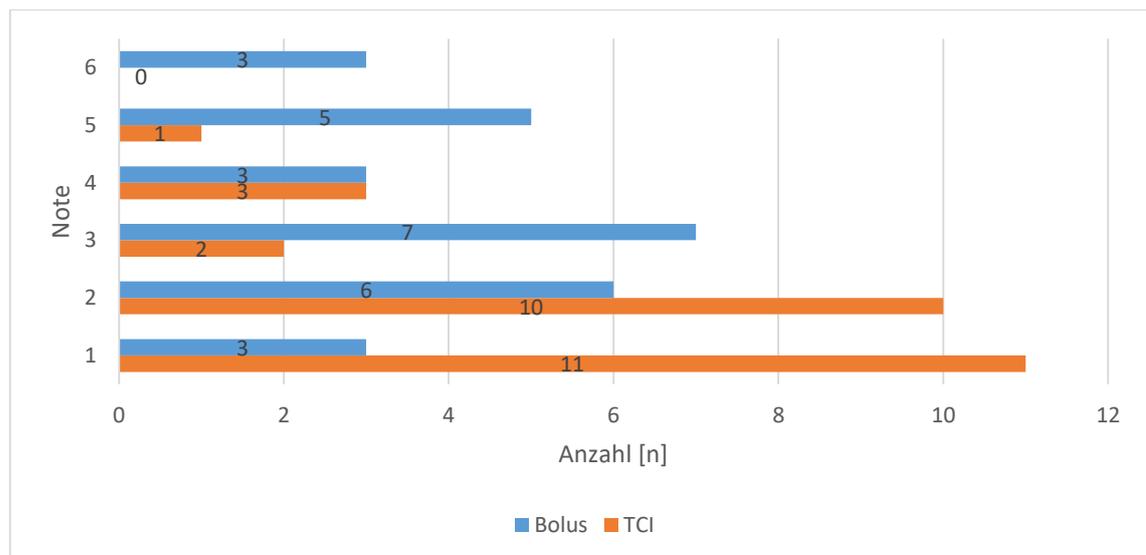


Abbildung 17 – Einschätzung der Sedierungsqualität durch Untersucher

Tabelle 31 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität von durchführenden Ärzten nach Neugruppierung und Adjustierung

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Einschätzung Sedierungsqualität:				0,257
1-3	23 (85%)	16 (59%)	39 (72%)	
4-6	4 (15%)	11 (41%)	15 (28%)	

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Nach jeder Untersuchung wurde vom durchführenden Untersucher ein Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der Sedierungsqualität ausgefüllt (siehe Fragebogen). Wie in **Tabelle 30** und **Abbildung 17** zu sehen ist, unterscheiden sich die Kohorten vor allem in Bezug auf die Vergabe der Note 1 („Der Patient war sehr ruhig, die Arbeitsbedingungen waren sehr gut“). Während In der TCI-Kohorte 11 Patienten (41%) die Note 1 erhalten, sind es in der Bolus-Kohorte lediglich 3 (11%, $p=0,013$). Die Noten 2-6 hingegen sind nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Nach Zusammenfassen der Noten 1-3 und 4-6 zu jeweils einer Gruppe und der Adjustierung an die ungleich verteilten ASA-Klassifikationen sowie Untersucherverteilung per binär logistischem Regressionsmodell war keine Signifikanz mehr gegeben ($p=0,257$, **Tabelle 31**).

Tabelle 32 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Einschätzung Sedierungsqualität:				0,001
1	10 (37%)	0 (0%)	10 (19%)	0,001
2	7 (26%)	4 (15%)	11 (20%)	0,311
3	1 (4%)	8 (30%)	9 (17%)	0,024
4	5 (19%)	4 (15%)	9 (17%)	1,000
5	3 (11%)	7 (26%)	10 (19%)	0,161
6	1 (4%)	4 (15%)	5 (9%)	0,351

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent % angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

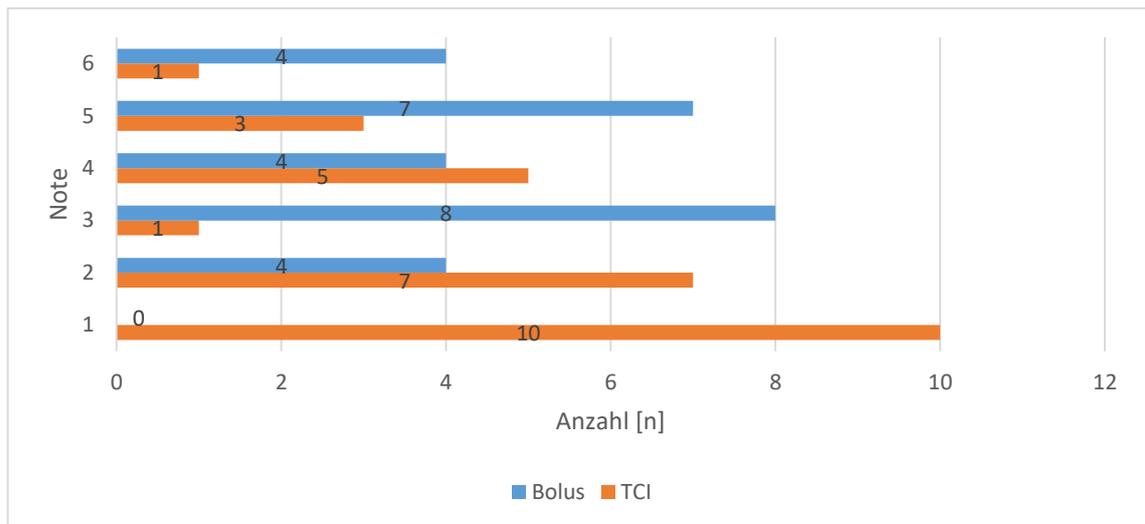


Abbildung 18 – Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal

Tabelle 33 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal nach Neugruppierung und Adjustierung

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Einschätzung Sedierungsqualität:				0,658
1-3	18 (67%)	12 (44%)	30 (56%)	
4-6	9 (33%)	15 (56%)	24 (44%)	

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent (%) angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Auch vom Assistenzpersonal wurde nach jeder Untersuchung ein Fragebogen zur subjektiven Beurteilung der Sedierungsqualität ausgefüllt (siehe Fragebogen). In diesem Fall fiel die Bewertung der Sedierung in den Kohorten bei der Vergabe der Note 1 und Note 3 signifikant unterschiedlich aus (**Tabelle 32**). Während in der TCI-Kohorte 10 Patienten (37%) die Note 1 („Der Patient war sehr ruhig, die Arbeitsbedingungen waren sehr gut“) erhielten, war es in der Bolus-Kohorte keiner (0%, $p=0,001$). Bei Note 3 verhielt es sich umgekehrt. Hatte in der TCI-Kohorte 1 Patient (4%) die Note 3 („Der Patient war einigermaßen ruhig, die Arbeitsbedingungen waren zufriedenstellend“), waren es in der Bolus-Kohorte 8 Patienten (30%, $p=0,024$). Die Noten 2 und 4-6 hingegen

waren nicht signifikant unterschiedlich verteilt. Im Balkendiagramm (**Abbildung 18**) wird die Gewichtung nochmal verdeutlicht. Nach Zusammenfassen der Noten 1-3 und 4-6 zu jeweils einer Gruppe und der Adjustierung an die ungleich verteilten ASA-Klassifikationen sowie Untersuchervertelung per binär logistischem Regressionsmodell war keine statistische Signifikanz mehr gegeben ($p=0,658$, **Tabelle 33**).

Fixierung der Patienten

Im Bedarfsfall wurden Patienten im Untersuchungsverlauf an Armen und/oder Körper fixiert. Die nach der Untersuchung mithilfe eines Fragebogens festgehaltene Durchführung der Fixierung von Patienten wurde von Ärzten und Assistenzpersonal nicht einheitlich durchgeführt. Da das Assistenzpersonal mit der Fixierung beauftragt war und der Fokus daher eher auf der Fixierung lag als bei den untersuchenden Ärzten, wurde nur die Beurteilung durch das Assistenzpersonals berücksichtigt.

Tabelle 34 – Fixierung von Patienten während der Untersuchung

	TCI (n=27)	Bolus (n=27)	Gesamt (n=54)	p-Wert
Arm-Fixierung:				
Ja	20 (74%)	25 (93%)	45 (83%)	0,142
Nein	7 (26%)	2 (7%)	9 (17%)	Adj: 0,046
Körper-Fixierung:				
Ja	18 (67%)	26 (96%)	44 (81%)	0,005
Nein	9 (33%)	1 (4%)	10 (19%)	Adj: 0,679

Die Daten sind als Anzahl n und Prozent % angegeben. TCI = Target-Controlled Infusion.

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 34** aufgelistet. Es zeigt sich eine Tendenz zu mehr Fixierungen in der Bolus-Kohorte. Die Unterschiede in der Armfixierung werden erst nach Adjustierung an die weiter oben beschriebenen ungleich verteilten ASA-

Klassifikationen und die Untersucherverteilung per binär logistischem Regressionsmodell signifikant ($p=0,046$). Die Körperfixierung hingegen scheint zunächst tatsächlich signifikant häufiger in der Bolus-Kohorte vonnöten gewesen zu sein ($p=0,005$). Nach Adjustierung war jedoch keine statistische Signifikanz mehr gegeben ($p=0,679$).

6 Diskussion

6.1 Patientenkollektiv

Insgesamt lässt sich das Patientenkollektiv dieser Studie trotz fehlender Randomisierung als mit geringen Einschränkungen repräsentativ für das durchschnittliche elektive Patientenspektrum in der flexiblen Bronchoskopie der Universitätsmedizin zuordnen. Die Einschränkungen dieser Beurteilung ergeben sich aus der Nichtberücksichtigung von diagnostischen Standardprozeduren, die weniger als 10 Min. in Anspruch nehmen sowie besonders kranker Patienten (beatmet, akute schwere respiratorische Insuffizienz, Herzrhythmusstörungen, u.a.).

Der Blick auf die in **Tabelle 2** abgebildeten Basischarakteristika unseres Patientenkollektivs zeigt eine annäherungsweise Normalverteilung für Alter, Geschlecht, BMI (Body-Mass-Index), Raucherstatus, SpO₂-Ausgangswerte in Raumluft und Ausgangs-Blutdrücke in beiden Kohorten. Die Angaben der Patienten zu den gerauchten „pack years“ gehen deutlich, aber nicht signifikant auseinander und lassen wegen ihrer Ungenauigkeit kaum sichere Rückschlüsse zu. Die primär an den klinischen Erfordernissen orientierte Zuteilung zum jeweiligen Sedierungsverfahren könnte zu der signifikanten Ungleichverteilung von Patienten mit ASA-Klassifikationsgrad III zulasten der TCI-Kohorte geführt haben. Dieser Umstand wurde mithilfe von Regressionsanalysen bei der statistischen Bewertung berücksichtigt. Außerdem wurden die Ergebnisse auf die in **Tabelle 4** aufgeführte ungleiche Verteilung der für die Sedierung und Untersuchung verantwortlichen Ärzte adjustiert.

Die SpO₂-Ausgangswerte weisen als alleinstehender Vorhersagewert in Anbetracht des durchschnittlichen Patientenalters unseres Studienkollektivs nicht auf ein erhöhtes Risiko für eine respiratorische Insuffizienz hin. Zur Beurteilung der aufgetretenen Komplikationen der Sedierungsverfahren (v.a. Hypoxämien, Hypotonien) wurde sowohl der Multimorbidität der Patienten (mithilfe der ASA-Klassifikation) als auch der als Indikation für die Untersuchung zugrundeliegenden Erkrankung Rechnung getragen.

Trotz der geschilderten Ungleichverteilung zweier möglicher Einflussfaktoren auf die Validität der Studienergebnisse konnte gezeigt werden, dass sich die TCI-gesteuerte Propofolsedierung

als gleichwertig sicher gegenüber der etablierteren intermittierenden Bolusgabe von Propofol erweist.

6.2 Medikamenteneinsatz und Sedierungsmodalitäten

Die in der TCI-Kohorte verbrauchte Propofolmenge von durchschnittlich 405 ± 249 mg pro Patient ist vergleichbar mit dem Propofolverbrauch in anderen Studien, die ähnlichen Dosierungsprotokollen (Start-Cet, Titrierungsschritte) folgten (Passot et al. 2002). Da es sich um eine computergestützte, kontinuierliche Infusionsform handelt, die primär dem Zweck der Gewährleistung einer bedarfsgerechten, gleichmäßigen und sicheren Sedierungstiefe dienen sollte, lag der Propofolverbrauch erwartungsgemäß über dem Propofolverbrauch in der Bolus-Kohorte mit 324 ± 94 mg ($p=0,015$, **Tabelle 5**). Dass der Verbrauch bei kontinuierlicher Applikation im Vergleich zur Bolusgabe erhöht ist, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien und könnte als ökonomisch nachteilig gewertet werden (Grendelmeier et al. 2013; Riphaut et al. 2012). Mehrere Studien, darunter eine Übersichtsarbeit von 2008 geben Aufschluss darüber, dass auch die TCI-gesteuerte Propofolinfusion einen Mehrverbrauch mit entsprechend höheren Kosten aufweisen könnte als die manuell gesteuerte Propofolinfusion (Leslie, Clavisi, and Hargrove 2008a; Breslin et al. 2004). In der Tat bedarf die Verwendung der TCI-Methode im direkten Vergleich zusätzlicher Geräteausstattung (TCI-fähiger Perfusor) und Materialien (Perfusorspritzen, Infusionssysteme) sowie speziell geschulten Personals und Rahmenbedingungen, die in wirtschaftliche und prozessorientierte Überlegungen einfließen. Bei der Betrachtung des Propofolverbrauchs in **Tabelle 5** fallen zwischen den Kohorten unterschiedlich große Spannweiten (Range) zwischen minimal und maximal verabreichter Dosis auf: $R_{TCI} = 143 - 1091$ mg versus $R_{Bolus} = 170 - 540$ mg. In der TCI-Kohorte liegt der Median mit 337 mg deutlich unterhalb des Mittelwertes mit 405 mg, während der Median in der Bolus-Kohorte mit 300 mg dem Mittelwert mit 324 mg wesentlich näherkommt. Tatsächlich fallen die vier höchsten verabreichten Propofoldosen alle in die TCI-Kohorte: Patient 5: 1091 mg (Coiling), Patient 11: 941 mg (aufwendige Diagnostik bei V.a. Sarkoidose) Patient 14: 692 mg (Ventilimplantation), Patient 58: 548 mg (TBB, BAL). Diese Beobachtung deckt sich mit der

weiter oben beschriebenen ungleichen Verteilung von längeren Prozeduren auf die TCI-Kohorte. Der Mehrverbrauch an Propofol ist also auch anteilig den umfangreicheren und damit länger dauernden Prozeduren in der TCI-Kohorte geschuldet.

In unserer Studie erfolgte im Rahmen der TCI-gesteuerten Propofolsedierung nach der Einstellung der Start-Cet (Zieleffektkonzentration) von 2 µg/ml eine bedarfsgerechte, schrittweise Erhöhung der Cet um 0,5-1,0 µg/ml ca. alle 60 Sekunden. In einer anderen randomisierten Studie wurde nach einem initialen Opiatbolus mit Alfentanil (5 µg/kgKG) und einer Start-Cet von 2 µg/ml die Dosistitrierung in 0,5 µg/ml-Schritten wegen signifikant höherer Hypoxämie-Inzidenzen (67%) für nicht sicher durchführbar erklärt, verglichen mit Titrierungsintervallen von 0,1 µg/ml bzw. 0,2 µg/ml (41% bzw. 47%). Es konnte zudem nicht gezeigt werden, dass sich der Propofolverbrauch durch kleinere Titrierungsintervalle optimieren ließ (Lin et al. 2013). Die Zahl der Hypoxämien deckt sich mit den von uns aufgezeichneten Hypoxämieereignissen in beiden Kohorten (TCI: 69% vs. Bolus: 67%). Anstatt die Studie abzubrechen, haben wir auf Hypoxämieereignisse protokollkonform mit einer erhöhten Sauerstoffzufuhr und/oder einer Reduzierung der Sedierung reagiert.

Fanti et al. stellten in ähnlicher Studienkonstellation bei der TCI-gesteuerten Propofolapplikation mit Infusionsraten zwischen 2-5 µg/ml und Titrierungsintervallen von 0,5 µg/ml keine kardiorespiratorischen Komplikationen fest (Fanti et al. 2007). Auch in dieser Studie erwies sich das nach den Erfahrungswerten der verantwortlichen Untersucher gewählte Dosierungsregime als im Vergleich zur intermittierenden Bolusapplikation nicht weniger sicher, was Sauerstoffsättigungsabfälle oder Hypotensionen anbelangt.

Die TCI-gesteuerte Propofolinfusion nach Schnider et al. trägt den interindividuellen Unterschieden im Hinblick auf Bedarf und Risikoprofil für UAW (Unerwünschte Arzneimittelwirkung) bereits durch Miteinbezug von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht in die Berechnung der Infusionsgeschwindigkeit Rechnung. Weitere Evidenz für den sicheren und vorteilhaften Umgang mit Dosierungen ist im Rahmen hochwertiger, anwendungsbasierter Studien wünschenswert.

Neben dem Einsparungspotential beim Propofolverbrauch und dem damit verknüpften Kostenfaktor ist auch die Handhabbarkeit der Sedierungsmethode durch den Untersucher von Interesse. Aus **Tabelle 7** wird ersichtlich, dass die durchschnittliche Zieleffektkonzentration

(Cet) während der Einleitungsphase noch bei $2,19 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ lag, zum Zeitpunkt LOC (Loss of Consciousness) schon bei durchschnittlich $3,78 \pm 1,05 \mu\text{g/ml}$ und während der Prozedur im Mittel auf $4,09 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$ eingestellt war. Um den LOC zu erreichen, waren wie in **Tabelle 8** zu sehen, in der Einleitungsphase durchschnittlich $2,81 \pm 1,11$ manuelle Änderungen der Cet von Nöten und darüber hinaus weitere $0,56 \pm 0,75$ zusätzlich über den TCI-Perfusor eingestellte Propofol-Boli (**Tabelle 9**). Zur Aufrechterhaltung der Sedierung wurde die Cet während der Prozedur durchschnittlich $1,52 \pm 1,31$ Mal manuell geändert, weitere $1,04 \pm 1,19$ Propofol-Boli wurden manuell appliziert. Im gesamten Untersuchungsverlauf kam es in der TCI-Kohorte also zu $4,33 \pm 1,94$ manuellen Änderungen der Zieleffektkonzentration am Perfusor sowie $1,59 \pm 1,78$ zusätzlichen Boli.

Demgegenüber stehen zum Erreichen des LOC durchschnittlich $3,63 \pm 1,80$ Propofol-Boli in der Bolus-Kohorte sowie im Mittel $7,26 \pm 2,58$ Propofol-Boli zwischen 20-50 mg zur Aufrechterhaltung der Sedierung während der Prozedur (vgl. **Tabelle 12**). Zählt man die manuellen Cet-Änderungen und Boli der TCI-Kohorte zusammen und stellt sie der Anzahl der applizierten Propofol-Boli in der Bolus-Kohorte gegenüber, so wird deutlich, dass zum Erreichen und zur Aufrechterhalten der Sedierung in der TCI-Kohorte weniger Interventionen durch den Untersucher bzw. das Assistenzpersonal notwendig waren als in der Bolus-Kohorte. Das erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der sich zunehmend etablierenden Methode der Untersucher-geführten Sedierung interessant. Auch wenn die Autoren keine Empfehlungen aussprechen, halten sie in ihrer Übersichtsarbeit fest, dass die TCI-gesteuerte Propofolinfusion während der Sedierung auch weniger Interventionen durch den Anästhesisten erfordert als die manuell gesteuerte Propofolinfusion (Leslie, Clavisi, and Hargrove 2008b).

Die vom TCI-Perfusor errechnete Effektkonzentration (C_e) am Wirkort belief sich zwischen Sedierungsbeginn und Erreichen des LOC auf durchschnittlich $2,06 \pm 0,43 \mu\text{g/ml}$ (vgl. **Tabelle 10**). Dieser Durchschnittswert folgt der oben beschriebenen Cet-Einstellung und findet sich in ähnlicher Größenordnung (Janzen et al.: $C_e 2,1 \mu\text{g/ml}$, Lin et al.: $C_e 2,1 \mu\text{g/ml}$) auch in anderen Studien wieder (Janzen, Hall, and Hopkins 2000; Lin et al. 2013). Derweil erreichte die errechnete Plasmakonzentration (C_p) von Propofol im gleichen Zeitraum durchschnittlich $4,89 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$.

Die Effektkonzentration um den Zeitpunkt LOC herum (direkt oder als Mittelwert zweier benachbarter C_e -Werte) betrug $4,09 \pm 1,10 \mu\text{g/ml}$, sie nähert sich der Plasmakonzentration mit

4,53±1,73 µg/ml an und bildet damit die Cet-Einstellungen mitsamt der applizierten Boli zu diesem Zeitpunkt ab (vgl. **Tabelle 7** und **Tabelle 9**). Zur Aufrechterhaltung der Sedierung war eine durchschnittliche Ce von 3,47±1,26 µg/ml während der Prozedur nötig, die Cp in diesem Zeitraum belief sich auf 4,33±1,54 µg/ml. In der Studie von Lin et al. waren zur Aufrechterhaltung der Sedierung während der Prozedur im Vergleich zu unserer Studie niedrigere Effektkonzentrationen zwischen 2,1 und 2,4 µg/ml notwendig, trotz des gleichen anvisierten OAA/S-Zielbereich von 2-3 und ähnlicher durchgeführter Prozeduren. Allerdings fiel die Untersuchungsdauer insgesamt auch kürzer aus als in unserer Studie.

Insbesondere dem Aspekt der Patientensicherheit auf der einen und der zeitlichen Effizienz auf der anderen Seite gilt es im Hinblick auf die Bestimmung sinnvoller Titrierungs- und Zeitintervalle für die Propofolapplikation mithilfe weiterer Studien Beachtung zu schenken.

6.3 Untersuchungszeiten

Die praxisorientierte Anwendbarkeit der TCI-gesteuerten Propofolsedierung richtet sich auch nach dem erforderlichen Zeitaufwand der Methode. Bei der Auswertung der Untersuchungszeiten sind mehrere Teilaspekte aufgefallen (vgl. **Tabelle 13**). Die Einleitung dauerte bis zum Erreichen des LOC unter der TCI-gesteuerten Sedierung im Durchschnitt signifikant länger als in der Bolus-Kohorte. Das kann zum einen auf die im Vergleich zur punktuellen Bolusapplikation dynamische Infusionsmethode der Target-Controlled Infusion selbst und die schrittweise Dosistitrierung zurückzuführen sein. Auf der anderen Seite besteht durch die unterschiedlichen Vorlieben und Erfahrungswerte der Untersucher sowie ihre Erwartungshaltung an die jeweilige Sedierungsform eine mögliche Voreingenommenheit bei der Einschätzung der Sedierungstiefe.

Obwohl die drei längsten Prozeduren unter TCI-gesteuerter Sedierung stattfanden, nimmt die Prozedur bis zum Herausziehen des Bronchoskops in der TCI-Kohorte wiederum durchschnittlich weniger Zeit in Anspruch als in der Bolus-Kohorte, allerdings nicht signifikant. Der Aussagewert ist angesichts der ungleichen Verteilung der Einzelprozeduren auf die Kohorten allerdings begrenzt (vgl. **Tabelle 3**).

Wenn das Prozedurende nicht durch das Herausziehen des Bronchoskops, sondern durch die Extubation definiert wird, erhöht sich die Prozedurdauer in der TCI-Kohorte von 21:29±15:33 Min. auf 24:05±18:16 Min., während sie sich in der Bolus-Kohorte nur von 22:57±08:47 Min. auf 23:18±08:43 Min. unwesentlich verlängert. Die Extubation erfolgte nicht zwingend mit der Herausnahme des Bronchoskops, sondern richtete sich nach der klinischen Einschätzung des Untersuchers. Je nach Tiefe der Sedierung am Untersuchungsende wurde der Tubus zum Offenhalten der Atemwege belassen, bis die Atemtätigkeit der Patienten ohne Unterstützung wieder suffizient war. Die unterschiedlichen Prozedurzeiten deuten darauf hin, dass Patienten in der TCI-Kohorte zum Untersuchungsende hin tendenziell tiefer sediert waren und die Erholung von der Sedierung mehr Zeit in Anspruch nahm als in der Bolus-Kohorte.

Dementsprechend fällt die Differenz bei der Gesamtuntersuchungsdauer zwischen den Kohorten bis zum Herausziehen des Bronchoskops unwesentlich aus. Bis zur Extubation hingegen dauert die Untersuchung in der TCI-Kohorte durchschnittlich fast drei Minuten länger, allerdings nicht signifikant.

Bei ihrem Vergleich zwischen den zwei Sedierungsverfahren stellten Franzen et al. keine signifikanten Unterschiede in der Prozedurdauer fest. Sie verwendeten in ihrer Studie allerdings auch ein anderes Dosierungsprotokoll für die Bolus- bzw. TCI-Kohorte (TCI: Start-Cet: 2,5 µg/ml, Erhöhung in 0,2 µg/ml-Schritten, Bolus: Initial 30-40 mg, dann in 10-20 mg-Schritten) (Franzen et al. 2016).

Grendelmeier et al. hingegen stellten bei der flexiblen Bronchoskopie unter kontinuierlicher Propofolinfusion eine durchschnittlich 3 Min. längere Untersuchungsdauer im Vergleich zu der intermittierenden Bolusgabe von Propofol fest, die auf eine längere Einleitungsphase zurückzuführen war. Dieser zeitliche Mehraufwand würde laut Autoren aber erst bei höherer Untersuchungsfrequenz ins Gewicht fallen (Grendelmeier et al. 2013).

In der bereits erwähnten Studie von Passot et al. führte die TCI-gesteuerte Sedierung (Start-Cet 2,5 µg/ml, Titrierungsintervall 0,5 µg/ml alle 120 Sekunden) früher zur gewünschten Sedierungstiefe als die manuell gesteuerte kontinuierliche Propofolinfusion, welche auf 600 ml/h bis zum LOC eingestellt war und zur Aufrechterhaltung auf 6 mg/kgKG/h justiert wurde (141±75 Sek. vs. 116±21 Sek. (Passot et al. 2002)).

6.4 Hämodynamik: Herzfrequenz und Blutdruck

Obwohl die flexible Bronchoskopie grundsätzlich mit einem geringen Risiko für schwerwiegende Komplikationen einhergeht, kann sie insbesondere für ältere und vorerkrankte Patienten eine kardiorespiratorische Belastung darstellen (Du Rand et al. 2013). Auch in dieser Studie ist es zu Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen gekommen, in einem Fall (AV-Block Grad II) wurde medikamentös interveniert.

Die Entwicklung der Herzfrequenz ab Sedierungsbeginn bis zum Ende der zehnminütigen Ausleitungsphase ist in **Tabelle 14** abgebildet. Zu sehen ist, dass die Herzfrequenz in beiden Kohorten im Untersuchungsverlauf gleichermaßen ansteigt.

Die kardiale Belastung in der Bolus-Kohorte scheint jedoch höher zu sein. Patienten in der Bolus-Kohorte erreichten eine durchschnittlich signifikant höhere maximale Herzfrequenz während der Prozedur als die Patienten in der TCI-Kohorte ($111,2 \pm 18,8$ bpm vs. $131,2 \pm 35$ bpm, $p=0,021$). Die Unterschiede werden noch deutlicher, wenn die absolute Differenz zwischen maximaler Herzfrequenz und Ausgangsherzfrequenz dargestellt bzw. in Relation zur Ausgangsherzfrequenz gesetzt wird (vgl. **Tabelle 15**). Auch die häufigere Inzidenz von Tachykardien >125 bpm deutet auf eine höhere Belastung in der Bolus-Kohorte als in der TCI-Kohorte hin. Die erfasste Bradykardie <50 bpm trat im Rahmen eines temporären AV-Blocks Grad II auch in der Bolus-Kohorte auf. (vgl. **Tabelle 16**).

Die systolische Blutdruckentwicklung offenbart einen ähnlich charakteristischen Verlauf. Vom Ausgangswert über Einleitung und Prozedur bis hin zur Ausleitungsphase nimmt er durchschnittlich im Gesamtkollektiv wie auch in den Kohorten ab (vgl. **Tabelle 17**). Während die Ausgangswerte in beiden Kohorten jedoch noch fast gleich sind (TCI: $147,5 \pm 22,6$ mmHg, Bolus: $146,2 \pm 22,4$ mmHg), fällt der systolische Blutdruck bis zur Ausleitungsphase in der TCI-Kohorte deutlicher als in der Bolus-Kohorte (TCI: $121,2 \pm 22,7$, Bolus: $136 \pm 21,9$ mmHg). Auch der Tiefstwert ist in der TCI-Kohorte deutlich unterhalb des Tiefstwertes der Bolus-Kohorte (TCI: $99,48 \pm 24,8$ mmHg, Bolus: $109,48 \pm 16,9$ mmHg).

Diese unterschiedliche Entwicklung lässt sich vor allem auf die kardiodepressive und vasodilatative Wirkung von Propofol zurückführen, welche in Abhängigkeit des Sedierungsverfahrens in unterschiedlichem Maße aufgetreten ist. Die kontinuierliche Infusionsform von Propofol geht in dieser Studie mit einem höheren Propofolverbrauch und

nicht signifikant tieferen durchschnittlichen Blutdruckwerten einher als die intermittierende Bolusapplikation.

Während Hypotonien ($RR_{\text{SYS}} < 90$ mmHg) und das Absinken des MAP < 60 mmHg (Mean Arterial Pressure) häufiger unter der TCI-gesteuerten Infusion vorkamen, traten in der Bolus-Kohorte häufiger Blutdrücke über 120% des Ausgangswertes auf. Eine mögliche Erklärung für diese Tendenz zur Hypertonie in der Bolus-Kohorte liegt darin, dass diese Sedierungsform wegen ihrer diskontinuierlicheren und damit phasenweise flacheren Sedierung die Toleranzschwelle der Patienten gegenüber Manipulationen im Rahmen der Untersuchung senkt und somit zu mehr Stress, höheren Blutdrücken und höheren Herzfrequenzen führt.

Zum Vergleich: Lin et al. ließen in ihrer TCI-Studie nach einem Alfentanil-Bolus von $5 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ und einer Start-Cet von $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ Propofol in drei Kohorten kleinere Titrierungsintervalle von je $0,5$ (Gruppe 1), $0,2$ (Gruppe 2) oder $0,1$ (Gruppe 3) $\mu\text{g}/\text{ml}$ alle 90 Sekunden applizieren bis zu einem OAA/S 2-3, die Aufrechterhaltung erfolgte nach klinischer Einschätzung. Zu Blutdruckabfällen kam es seltener als in unserem Sedierungsprotokoll. In Gruppe 1 fiel der MAP während der Prozedur bei 16,3 % der Fälle, in Gruppe 2 bei 22,4 % und in Gruppe 3 bei 8,7 % unter 65 mmHg. Systolische Blutdrücke < 90 mmHg wurden bei 14,3 % der Patienten in Gruppe 1 und Gruppe 2 sowie bei 10,9 % in Gruppe 3 gemessen (Lin et al. 2013). Gründe für die im Vergleich geringeren Blutdruckabfälle können die größeren Zeitabstände zwischen den Titrierungsintervallen in allen Gruppen sein (90 Sek. vs. 60 Sek.) sowie die geringeren Titrierungsschritte von $0,1$ bzw. $0,2 \mu\text{g}/\text{ml}$ in den Gruppen 2 und 3 sein. Erstaunlicherweise erreichten die Patienten in Gruppe 1 (nach 235 Sek.) nicht, wie zu erwarten gewesen wäre, mit größeren Titrierungsschritten schneller die gewünschte Sedierungstiefe, sondern tatsächlich die Patienten der Gruppe 2 (nach 212 Sek.) und zuletzt die Patienten aus Gruppe 3 (nach 262 Sek.) (Lin et al. 2013).

Rai et al. verzeichneten in einer kleinen Kohorte von nur 10 Patienten unter Propofolgabe im TCI-Modus (Start-Cet $1 \mu\text{g}/\text{ml}$, Titrierungsintervall $0,5 \mu\text{g}/\text{ml}$) weder systolische Blutdruckabfälle < 90 mmHg noch Bradykardien < 40 bpm noch Sauerstoffsättigungsabfälle < 94 %. Aus der Veröffentlichung geht nicht hervor, in welchen Zeitabständen die Titrierungsintervalle erhöht wurden (Rai et al. 2008).

In einer Studie aus der Gastroenterologie verzeichneten Fanti et al. bei nur einem von 70 Patienten (1,4%) einen Abfall des Blutdruckes unter einen MAP < 60 mmHg. Die Patienten

unterzogen sich einer Koloskopie oder Gastroskopie, welche unter Propofolgabe mittels TCI (Start-Cet 1,2-1,6 µg/ml, Titrierungsintervalle 0,1 µg/ml) durchgeführt wurde. Auch in dieser Veröffentlichung bleiben die Zeitabstände der Titrierungen unklar, allerdings ist die maximale Cet mit 2 µg/ml angegeben, was deutlich unter den in unserer Studie verwendeten max. Cet-Einstellungen liegt und damit die geringere Inzidenz von Blutdruckabfällen erklären kann (Fanti et al. 2015).

Bereits im Jahre 2002 stellten Passot et al. beim Vergleich der TCI-gesteuerten mit der manuell gesteuerten kontinuierlichen Propofolapplikation bei der Laryngoskopie und Bronchoskopie fest, dass Blutdruckschwankungen in der TCI-Kohorte (Start-Cet 2,5 µg/ml, Titrierungsintervall 0,5 µg/ml alle 120 Sekunden) signifikant geringer ausfielen und auch die Herzfrequenz geringeren Schwankungen unterworfen war als in der MAN-Kohorte (6 mg/kg/h) (Passot et al. 2002).

Im Hinblick auf mögliche Blutdruckabfälle unter der Propofolinfusion scheinen insbesondere kleinere Titrierungsintervalle von 0,1-0,5 µg/ml in Zeitabständen von 60-120 Sekunden Vorteile zu bringen wie zum Beispiel auch Lin et al in ihrer Arbeit zeigen konnten (Lin et al. 2013).

6.5 Respiration: SpO₂, TcpCO₂, Atemfrequenz

Wie eingangs beschrieben, kommt der Überwachung von Ventilation und Oxygenierung beim sedierten, spontan atmenden Patienten während der flexiblen Bronchoskopie eine große Bedeutung zu. Damit Sauerstoffsättigungsabfälle vermieden bzw. frühzeitig erkannt werden, gehört die periphere SpO₂-Messung zum Standardmonitoring.

In dieser Studie fällt die durchschnittliche Sauerstoffsättigung von Sedierungsbeginn bis zum Untersuchungsende in keiner der Kohorten signifikant ab. Dass die kontinuierliche Sauerstoffzufuhr, die bei jedem Patienten von Sedierungsbeginn an gewährleistet und im Bedarfsfall angepasst wurde, in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, ist unstrittig. In welchem Ausmaß allerdings, kann nicht abschließend geklärt werden. Dies hätte Vergleichskohorten erforderlich gemacht, bei denen die Untersuchung ohne kontinuierliche Sauerstoffzufuhr stattfindet.

Im gesamten Studienkollektiv kam es in 68 % aller Fälle zu relevanten Sauerstoffsättigungsabfällen mit einer $SpO_2 < 90\%$ für > 10 Sekunden und in 17 % aller Fälle mit einer $SpO_2 < 80\%$ für > 10 Sekunden, die sich in der Häufigkeit zwischen den Kohorten nicht signifikant voneinander unterschieden. Der über das gesamte Kollektiv gemittelte niedrigste SpO_2 -Wert lag bei $85 \pm 10,8 \%$, auch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten (vgl. **Tabelle 19** und **Tabelle 20**).

Entsprechende Werte variieren in vergleichbaren Studien. In der vorbeschriebenen Studie von Clark et al. beispielsweise fallen in der Propofol-Kohorte (Sedierungsprotokoll: Initialer Propofolbolus 40mg, in der Folge 20mg-Boli alle 2 Min. zur Aufrechterhaltung eines BIS von 70-85) 34,9 % aller Patienten für mind. 30 Sekunden unter einen SpO_2 -Wert $< 90\%$. In dieser Studie wurde den Patienten aber erst ab einem SpO_2 -Wert $< 92\%$ Sauerstoff zugeführt (Clark et al. 2009). Grendelmeier et al. verzeichneten bei 37,5 % ihrer Patienten unter Bolusapplikation von Propofol (10-20 mg/Bolus mit Intervallen > 20 Sek.) bzw. 38,3 % ihrer Patienten unter manuell gesteuerter, kontinuierlicher Propofolinfusion (0,05-0,3 mg/kg/min, b.B. 10-20 mg Bolus) Sättigungsabfälle $SaO_2 < 90\%$, alle Patienten erhielten 4L O_2 /min über eine Nasensonde (Grendelmeier et al. 2013). Eine weitere Studie berichtet von mind. einem SpO_2 -Abfall $\leq 90 \%$ bei 32 % der Patienten in der Propofolbolus-Kohorte (Initialbolus 20 mg, 10-20 mg Titrierungsschritte in Abständen ≥ 20 Sek.) unter kontinuierlicher O_2 -Zufuhr mit 4-6L/min (Stolz et al. 2009). Schlatter et al. dokumentieren mit einem sehr ähnlichen Studienaufbau bei 36 % der Patienten Sauerstoffsättigungsabfälle $\leq 90 \%$ mind. einmal in der Propofolbolus-Kohorte (Initialbolus 10-20 mg, 10-20 mg Titrierungsschritte in Abständen ≥ 20 Sek.), der niedrigste SpO_2 -Wert lag hier bei durchschnittlich $90,2 \pm 5,3 \%$ unter kontinuierlicher O_2 -Zufuhr mit 4-6L/min (Schlatter et al. 2011). Deutlich niedrigere Inzidenzen von Sättigungsabfällen verzeichnen hingegen Bosslet et al. in ihrer Studie über NAPS (Nurse Administered Propofol Sedation) bei der flexiblen Bronchoskopie. Bei nur 3,8 % von 498 Prozeduren wurde unter intermittierender Propofolbolusgabe (Initial 20-40 mg, dann 10-20 mg jede Minute) und kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr 4L/min ein SpO_2 -Wert $< 90\%$ gemessen. Hier allerdings wurde vorweg zusätzlich ein Midazolambolus von 1-2 mg sowie ein Fentanylbolus von 25-50 μg appliziert, die Gesamtmenge an Propofol belief sich auf durchschnittliche 242 mg pro Patient, deutlich weniger als in unserer Studie durchschnittlich pro Patient verwendet wurde (Bosslet et al. 2010).

Ein vergleichbares Sedierungsprotokoll unter Einbezug der TCI-gesteuerten Propofolinfusion wendeten Fanti et al. in einer Studie von 2004 an: Innerhalb ihrer Studienpopulation von 205 Patienten, die sich unter Propofolsedierung im TCI-Modus (Start-Cpt 4 µg/ml, Titrierungsintervalle von 0,5 µg/ml) einer ERCP unterzogen, beobachteten sie bei nur 1,4 % ihrer Patienten einen Sauerstoffsättigungsabfall <85% bei nicht näher definierter kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr via Nasensonde. In dieser Studie wurde ein anderes TCI-System verwendet (Diprifusor, Pilote Anesthésie IS; Fresenius Vial SA, Brezins, France). Als Zielgröße der TCI-gesteuerten Infusion von Propofol wählten Fanti et al. die Plasmakonzentration (Cpt), wir hingegen gaben die gewünschte Effektkonzentration (Cet) vor (Fanti et al. 2004).

In der bereits weiter oben beschriebenen Studie von Lin et al. kam es unter TCI-gesteuerter Propofolinfusion in Gruppe 1 (0,5 µg/ml-Intervall) bei 67,3 %, in Gruppe 2 (0,2 µg/ml-Intervall) bei 46,9 % und in Gruppe 3 (0,1 µg/ml-Intervall) bei 41,3 % der Pat. zu SpO₂-Abfällen <90 %. 10,2 % der Patienten in Gruppe 1 fielen sogar im Verlauf unter einen SpO₂-Wert <70 %, in beiden anderen Gruppen kein Patient. Alle Patienten erhielten via Nasensonde kontinuierlich Sauerstoff zwischen 2-6 L/min (Lin et al. 2013).

Die Studie von Lin et al. legt den Schluss nahe, dass kleinere Titrierungsintervalle die Ventilation beim spontan atmenden Patienten weniger beeinflussen als größere Intervalle. Darüber hinaus ziehen sie tendenziell weniger Apnoephasen bzw. geringere hypoxämische Episoden nach sich.

Da eine Hypoventilation der Patienten im Rahmen der flexiblen Bronchoskopie bei alleiniger SpO₂-Messung durch kontinuierliche Sauerstoffzufuhr maskiert werden kann, sollte in dieser Studie auch die Variabilität des transkutan gemessenen CO₂-Partialdruckes als Gradmesser einer Ventilationsstörung in Bezug auf das jeweilige Sedierungsverfahren untersucht werden. Dass Hypoventilationsphasen zuverlässig durch eine transkutane CO₂-Messung angezeigt werden können, haben Studien gezeigt. (Chhajed et al. 2006; Dreher et al. 2010).

Evans et al. haben in ihrer Studie an 22 Patienten bei der flexiblen Bronchoskopie unter Sedierung mit einem Benzodiazepin ähnliche PCO₂-Höchstwerte gemessen (7,0±1,0 kPa) und festgestellt, dass die Erholungszeit bis zur Rückkehr zum Ausgangswert deutlich länger dauert (951 Sek.) als das Erreichen eines Spitzenwertes (372 Sek.). Bedeutsam erscheint vor allem ihre Beschreibung, dass die transkutane Messung von PCO₂ deutlich schneller eine

Hypoventilation anzeigt als die SpO₂-Messung (67 Sek. vs. 174 Sek.). Sie stellen dennoch den Nutzen der ergänzenden transkutanen Messung von PO₂/PCO₂ in Frage, weil sie trotz der frühzeitigeren Erkennung einer Hypoventilation keine Sättigungsabfälle verhindern konnte (eEvans, Ganeshalingam, and Ebdn 1998).

In mehreren Studien aus den vergangenen Jahren wurden etablierte Medikamente wie Benzodiazepine, Opiate oder Propofol untersucht (Chhajed et al. 2006; Dreher et al. 2010). Carmi et al. zeigten beispielsweise in ihrer Studie, dass das transkutan gemessene pCO₂ unter Propofolsedierung (initiale Boli 20-50 mg, zur Aufrechterhaltung 10-20 mg-Boli) weniger stark anstieg und sich schneller normalisierte als unter kombinierter Sedierung mit Midazolam und Alfentanil (Carmi et al. 2011).

Einen unserer Studie ähnlichen Versuchsaufbau benutzten Passot et al. in ihrer Studie beim Vergleich von manuell gesteuerter Propofolinfusion (600 ml/h bis LOC, zur Aufrechterhaltung 6 mg/kgKG/h) mit TCI-gesteuerter Propofolsedierung (Start-Cet 2,5 µg/ml, Dosistitrierung in 0,5 µg/ml-Schritten) bei der Bronchoskopie bzw. Laryngoskopie. Allerdings wurde ein zusätzlicher, gewichtsadaptierter Alfentanil-Bolus vorweg appliziert und die PaCO₂-Messung erfolgte punktuell per Blutgasanalyse. Im Ergebnis wurde von signifikant weniger und kürzeren Apnoeereignissen sowie durchschnittlich geringeren PaCO₂-Werten in der TCI-Gruppe berichtet (Passot et al. 2002).

Der in unserer Studie stattfindende Vergleich der alleinigen Propofolsedierung mittels intermittierender Bolusapplikation oder TCI-gesteuerter Infusion bei der flexiblen Bronchoskopie in Bezug auf die Überwachung der Ventilation mittels transkutaner CO₂-Partialdruckmessung ist neuartig.

Wir beobachteten, dass das TcpCO₂, wie in **Tabelle 21** dargestellt, unabhängig vom Sedierungsverfahren bereits in der Einleitungsphase zunächst leicht, während der Prozedur dann deutlich anstieg, ohne in der zehnminütigen Ausleitungs- bzw. Nachbeobachtungsphase wieder zu seinem Ursprungswert zurückzukehren. Ein Blick in **Tabelle 22** zeigt, dass die gemessenen TcpCO₂-Höchstwerte in beiden Kohorten ca. 50 % über dem Ausgangswert lagen, ohne sich signifikant zu unterscheiden. Die punktuell am Untersuchungsende gemessenen TcpCO₂-Werte fallen durchschnittlich etwas geringer aus, liegen aber immer noch bei über 40 % vom Ausgangswert.

Der Vergleich bestimmter Schwellenwertüberschreitungen und deren Dauer (**Tabelle 23**) belegt ergänzend, in welchem Maße das T_{cp}CO₂ im Verlauf der Untersuchung ansteigt und damit eine Hypoventilation anzeigt. Bei 96 % aller Studienpatienten steigt das T_{cp}CO₂ um mind. 20 %, ausgehend vom Baseline-Wert für durchschnittlich 23,2±14 Min. an, bei 68 % aller Studienpatienten übersteigt es für im Mittel 11,1±13,3 Min. 40 % vom Ausgangswert, bei 38 % erreicht es für im Mittel 6,5±11,3 Min. einen Wert von > 55 mmHg, ohne dass es bei einem der Vergleichsparameter zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten gekommen ist.

Die weiterhin per Thoraximpedanz gemessene und in **Tabelle 24** festgehaltene Atemfrequenz belegt zwar die atemdepressive Wirkung der Sedierung im Untersuchungsverlauf. Aber auch hier lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Sedierungsverfahren ausmachen. Zudem erscheint die Impedanzmessung artefaktanfällig gegenüber Bewegungen des Patienten, Hustenereignissen und Manipulationen durch Untersucher im Rahmen der Bronchoskopie.

Ungeklärt bleibt, ob die obligatorische Intubation aller unserer Studienpatienten und der dadurch vermiedene Kollaps der oberen Atemwege die Oxygenierung bzw. die Ventilation signifikant verbessert hat. Dazu bräuchte es weitere Studien, in denen die Bronchoskopie bzw. Sedierungsverfahren mit bzw. ohne Intubation verglichen werden.

Die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde macht sich mithilfe der Schlafvideoendoskopie bei Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms diesen durch eine leichte Sedierung induzierten Kollaps der oberen Atemwege zunutze, um anhand des Grades der Obstruktion und des Obstruktionsmusters auf die geeignete Therapieform schließen zu können (Stuck et al. 2015).

6.6 Entropie, MOAA/S, Aldrete

Wie bereits vorbeschrieben, erwies sich das Entropie-Monitoring als objektiver Messparameter in Ergänzung zur klinischen Einschätzung hilfreich in der Beurteilung der Sedierungstiefe. Die deskriptive statistische Auswertung der State- und Response-Entropie im Verlauf der Bronchoskopie unter Propofolsedierung ergab Durchschnittswerte in den jeweiligen Kohorten, die sich mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien decken. So erreichten Patienten in der Studie von Mueller et al. unter einem identischen Sedierungsprotokoll mit TCI-gesteuerter Propofolsedierung im Verlauf der Bronchoskopie ganz ähnliche durchschnittliche State-Entropiewerte. Zu Beginn beliefen sich die Werte beim wachen Patienten auf im Median 95 (BIS), 89 (SE) und 99 (qCON), zum Zeitpunkt LOC auf 87 (BIS), 79 (SE) und 70 (qCON) und während der Prozedur auf 73 (BIS), 77 (SE) und 69 (qCON). Zum Vergleich unsere Messergebnisse in der TCI- bzw. Boluskohorte: SE_{Baseline} 88 bzw. 89, SE_{LOC} 76 bzw. 77 sowie SE_{Prozedur} 78 bzw. 89 (vgl. Tabelle 25). Hier fällt vor allem die signifikant tiefere State-Entropie unter TCI-gesteuerter Sedierung während der Prozedur auf ($p=0,002$).

Die von uns weiterhin gemessenen Response-Entropiewerte fallen indes für die TCI- bzw. Boluskohorte während der Einleitungsphase ($RE_{\text{Einleitung}}$ 80 bzw. 82) und LOC (RE_{LOC} 69 bzw. 69) deutlich tiefer als die SE. Während der Prozedur werden die Unterschiede zwischen TCI-gesteuerter Sedierung und Bolusapplikation von Propofol dann wieder signifikant. Während die RE unter TCI ihr Niveau vom LOC hält, steigt sie in der Boluskohorte wieder deutlich an (RE_{Prozedur} 69 bzw. 79, $p=0,005$).

Während die Patienten der Bolus-Kohorte bei der laufenden Bronchoskopie zu Entropiewerten zurückkehren, die Wachheit suggerieren, bleiben die Patienten unter TCI-gesteuerter Propofolsedierung relativ stabil in Entropiebereichen, die einer leichter Sedierung entsprechen.

Die klinische Einschätzung zur Tiefe der Sedierung erfolgte im Verlauf der Einleitung und Prozedur regelhaft nach einem nicht festgelegten zeitlichen Schema durch den Untersucher. Zu den Zeitpunkten LOC (Loss of Consciousness) und Untersuchungsende wurde die Sedierungstiefe darüber hinaus mithilfe der MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation-Scale) klassifiziert und dokumentiert.

Die **Tabelle 26** bzw. **Tabelle 27** dokumentieren zunächst eindrücklich die Unterschiede in der Beurteilung der Sedierungstiefe zwischen den beiden Kohorten zum Zeitpunkt LOC. Während signifikant mehr Patienten der TCI-Kohorte einem MOAA/S-Wert von 1 bzw. ≤ 2 zugeordnet wurden, waren es umgekehrt signifikant mehr Patienten der Bolus-Kohorte, die mit einem MOAA/S-Wert ≥ 3 klassifiziert wurden.

Auch zum Zeitpunkt Untersuchungsende zeigt sich ein ähnliches Bild. Signifikant mehr Patienten der TCI-Kohorte wurden tieferen Sedierungsgraden zugeordnet als Patienten aus der Bolus-Kohorte, diese waren andersherum signifikant häufiger in den flacheren Sedierungsgraden vertreten als die Patienten der TCI-Kohorte.

Die Neugruppierung der MOAA/S-Zuteilung in dichotome Merkmale (MOAA/S 1-2 bzw. ≥ 3) (vgl. Tabelle 28 und Tabelle 30) erfolgte zur Adjustierung der Ergebnisse insbesondere an die Ungleichverteilung der Untersucher auf die Kohorten.

Die MOAA/S-Einteilung folgt zwar objektiven Beurteilungskriterien (z.B. Ansprache, Händedruck), bei der Bewertung der Ergebnisse müssen jedoch mehrere Dinge berücksichtigt werden. Einerseits war die Qualität der Stimuli zur Erhebung der Sedierungstiefe nicht bei jedem Patienten reproduzierbar gleich, das heißt z.B. die Ansprache nicht konstant gleich laut. Zudem führte der Erfahrungszuwachs im Umgang mit dem MOAA/S im Verlauf der Studie möglicherweise zu unterschiedlichen Beurteilungen der gleichen Situation.

Andererseits sind die Übergänge zwischen den einzelnen MOAA/S-Stadien fließend und damit nicht immer sicher differenzierbar. Darüber hinaus war nicht auszuschließen, dass die Zuordnung zum jeweiligen Stadium auch unter einer möglichen Erwartungshaltung der beurteilenden Personen gegenüber dem Sedierungsverfahren stand (Observer Bias).

Ein weiterer Kritikpunkt in diesem Zusammenhang ist, dass nicht alle MOAA/S-Werte dokumentiert wurden, in der TCI-Kohorte wurde zum Zeitpunkt LOC nur bei 21 von 27 Patienten der MOAA/S festgehalten, in der Bolus-Kohorte bei 26 von 27 Patienten. Obgleich die fehlende Dokumentation als Limitation zu werten ist, kann argumentiert werden, dass die fehlenden Werte die Größenordnung der Differenz zwischen den Kohorten und damit die Aussagekraft hätten verändern können.

Der gemäß Studienprotokoll 10 Min. nach Untersuchungsende bei allen Patienten erhobene Postanaesthetic Recovery Score (Aldrete-Score, siehe **Abbildung 2**) zeigte eine über das gesamte Studienkollektiv zügige Erholung, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Sedierungskonzepten zu offenbaren. Trotzdem weist der im Schnitt etwas höhere Aldrete-Score in der Bolus-Kohorte auf eine schnellere Erholung hin, was im Hinblick auf den durchschnittlich geringeren Propofolverbrauch unter Bolusapplikation und die schon im Untersuchungsverlauf per Entropie gemessene flachere Sedierung plausibel erscheint.

Natürlich kommt der Erholung von Sedierung und Bronchoskopie insbesondere im Hinblick auf ambulant durchgeführte Untersuchungen eine gewisse Bedeutung zu. Im Gegensatz zu anderen Studien stand die postprozedurale Überwachung der Patienten aber nicht primär im Fokus unserer Untersuchung.

Clark et al. etwa verglichen 2009 unter anderem die Erholung von der flexiblen Bronchoskopie unter Propofol- bzw. Midazolamsedierung mithilfe von standardisierten Aufmerksamkeits- und Reaktionstests und stellten dabei fest, dass Propofol eine zügigere Erholung und eine bessere Toleranz der Bronchoskopie ermöglichte (Clark et al. 2009).

In ihrer hier schon vorbeschriebenen Studie von 2013 haben Liu et al. als Maß für die Erholung von der TCI-gesteuerten Propofolsedierung die Zeit gemessen, bis zu der ihre Studienpatienten wieder in der Lage waren, spontan die Augen zu öffnen, ihr Geburtsdatum wiederzugeben und einen erfolgreichen Finger-Nase-Versuch durchzuführen. Die Erholungszeit fiel in der Gruppe mit den kleinsten Titrierungsschritten (0,1 µg/ml) erwartungsgemäß am geringsten aus, obwohl sich die Gesamtmenge an appliziertem Propofol nicht signifikant von den anderen Gruppen unterschied.

6.7 Sedierungsqualität: Fragebögen

Wie aus den **Tabelle 30 und ff.** ersichtlich wird, haben sowohl Untersucher wie auch Assistenzpersonal die Sedierungsqualität bzw. Untersuchungsbedingungen unter der TCI-gesteuerten kontinuierlichen Propofolapplikation besser bewertet als unter der Bolusapplikation von Propofol. Vor allem in der besten Benotungskategorie („Der Patient war sehr ruhig, die Arbeitsbedingungen waren sehr gut“) wurden signifikant mehr Patienten aus

der TCI-Kohorte eingeordnet als aus der Bolus-Kohorte. In der Benotungskategorie 3 („Der Patient war einigermaßen ruhig, die Arbeitsbedingungen waren zufriedenstellend“) waren hingegen deutlich mehr Patienten der Bolus-Kohorte vertreten, nach Beurteilung durch das Assistenzpersonal sogar signifikant mehr.

Das Zusammenfassen der sechs Benotungskategorien zu zwei übergeordneten Kategorien (1-3 bzw. 4-6) im Sinne guter Untersuchungsbedingungen (1-3) und weniger guter Untersuchungsbedingungen (4-6) erbrachte indes keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Sedierungsverfahren. Die Tendenz ist jedoch deutlich zu erkennen und spiegelt sich in ähnlicher Ausprägung in anderen Studien wider.

Passot et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2002 anhand der Beurteilung durch die Untersucher bei der Laryngoskopie bzw. Bronchoskopie keinen qualitativen Unterschied zwischen der kontinuierlichen Infusion von Propofol mittels Perfusor und der TCI-gesteuerten Propofolinfusion feststellen (Passot et al. 2002).

Die weiter oben beschriebene Studie von Clark et al. konnte keinen Unterschied aus der Beurteilung der Sedierungsqualität zwischen intermittierender Propofol- oder Midazolamgabe bei der flexiblen Bronchoskopie herausstellen (Clark et al. 2009).

Eine Studie aus der Gastroenterologie von 2015 zum Vergleich: Beim Vergleich einer intermittierenden Midazolamsedierung (Initialbolus: 0,03 bzw. 0,04 mg/kgKG, danach 1mg-Boli bis max. 5mg) mit einer TCI-gesteuerten Propofolsedierung (Initiale Cet 1,2-1,6 µg/ml, Titrierung in 0,1 µg/ml-Schritten bis max. Cet 2 µg/ml) für die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie fielen die anschließenden Bewertungen der Untersucher anhand einer VAS-Skala (Visuelle Analog-Skala von 0-100) signifikant zugunsten der TCI-Sedierung aus (Fanti et al. 2015).

Die Tatsache, dass wie in **Tabelle 34** beschrieben, signifikant mehr Patienten aus der Bolus-Kohorte im Verlauf der Untersuchung wegen Unruhe an Händen und am Körper fixiert werden mussten, ist ein weiterer Hinweis dafür, dass die TCI-gesteuerte Sedierung bessere Untersuchungsbedingungen schafft bzw. die Untersuchung für den Patienten angenehmer macht.

Wie schon im Falle der MOAA/S-Skalierung steht die Einschätzung der Sedierungsqualität wie auch die Einschätzung der Notwendigkeit einer Fixierung der Patienten unter dem möglichen Einfluss der Erwartungshaltung der Untersucher.

6.8 Methodik, Studiendesign, Unzulänglichkeiten

Es handelte sich bei unserer Studie um eine prospektive Anwendungsbeobachtung. Das gewählte Studiendesign konnte den Anforderungen der Fragestellungen gerecht werden.

Die strengen Ein- bzw. Ausschlusskriterien dieser Studie haben womöglich dazu geführt, dass das Patientenkollektiv in einer Weise homogenisiert wird, dass es insgesamt durch den Ausschluss kränkerer Patienten nicht mehr repräsentativ sein könnte.

Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den Kohorten erfolgte außerdem nicht randomisiert, sodass eine Ungleichverteilung von Merkmalen der Studienteilnehmer zwischen den Kohorten und damit ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein Beispiel dafür ist die Ungleichverteilung von Patienten der jeweiligen ASA-Klassifikation auf beide Kohorten. Dieser Ungleichverteilung wurde mit Regressionsmodellen bei der statistischen Auswertung Rechnung getragen.

Darüber hinaus waren die Untersucher nicht in gleichem Maß in beiden Kohorten vertreten. Wegen der unterschiedlichen Erfahrungswerte im Umgang mit Sedierung, Erwartungshaltungen gegenüber dem Sedierungsverfahren und Untersuchungsbedingungen oder unterschiedlicher Ausbildungs- und Erfahrungsgrade bei der Bronchoskopie kann es zu möglichen Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein.

7 Schlussfolgerung

Wir haben mit dieser anwendungsbezogenen Beobachtungsstudie zwei etablierte Sedierungsverfahren für die flexible Bronchoskopie hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf Untersuchungsbedingungen und Anwendungssicherheit untersucht.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die TCI gesteuerte Propofolsedierung im Untersuchungsverlauf ein gleichmäßigeres Sedierungsniveau gewährleistet und darüber hinaus bessere Untersuchungsbedingungen ermöglicht als die intermittierende Bolusapplikation von Propofol.

Trotz eines durchschnittlich höheren Propofolverbrauchs erwies sich die kontinuierliche Applikationsform im Hinblick auf Sauerstoffsättigungsabfälle sowie hämodynamische Schwankungen als genauso sicher durchführbar wie die Bolusapplikationsform.

Zudem zeigte sich, dass die Target Controlled Infusion zwar das geringfügig zeitaufwendigere Verfahren war, während der Untersuchung aber weniger Betreuungsaufwand zur Aufrechterhaltung einer gleichmäßigen Sedierung erforderte.

Während der Einsatz eines Entropiemonitorings keinen unmittelbaren Zusatznutzen zur klinischen Einschätzung bei der Steuerung der Sedierung erwies, ließen sich mit Hilfe der transkutan gemessenen Kapnometrie zuverlässig Hypoventilationen im Untersuchungsverlauf anzeigen, die durch die kontinuierliche Sauerstoffapplikation unentdeckt geblieben wären.

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse dieser Anwendungsbeobachtung scheint die Anwendung einer TCI-gesteuerten Propofolsedierung bei der flexiblen Bronchoskopie insbesondere für aufwendigere diagnostische und interventionelle Verfahren von Vorteil zu sein.

8 Zusammenfassung (Abstract)

Hintergrund: Gegenwärtig stellt die Sedierung mit Propofol ein von den aktuellen Leitlinien empfohlenes Standardverfahren für die flexible Bronchoskopie dar. Die Zunahme komplexer, interventioneller Eingriffe erweitert das Anforderungsprofil für eine adäquate Sedierung stetig. Verschiedene Sedierungskonzepte sind derzeit in der klinischen Anwendung etabliert. Mit dieser Studie sollten auf der Grundlage einer vergleichenden Anwendung der intermittierenden Bolusgabe von Propofol mit der TCI-gesteuerten Propofolsedierung Hinweise über Vor- und Nachteile sowie konkrete Anwendungsempfehlungen gewonnen werden.

Zielsetzung: Ziel dieser klinischen Beobachtungsstudie war es, das routinemäßig angewendete Verfahren der TCI-gesteuerten Propofolsedierung in Bezug auf die Sedierungsqualität und die Variabilität der Vitalparameter als Maß für die Wirkung auf Kreislauf, Ventilation und Oxygenierung während der flexiblen Bronchoskopie zu untersuchen.

Methodik: 66 Patienten, die sich einer elektiven Bronchoskopie unterzogen, erhielten zur Sedierung entweder Propofol als intermittierende Bolusapplikation (20-50 mg Schritte) oder als kontinuierliche Infusion im TCI-Modus (initiale Cet: 2 µg/ml, danach Titrierung in 0,5 – 1,0 µg/ml-Schritten). Wir zeichneten über den gesamten Zeitraum die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, SaO₂), TcpcO₂ sowie State- bzw. Responseentropie auf. Als Lokalanästhetikum wurde jeweils Xylocain verwendet und vor jeder Untersuchung erfolgte die endotracheale Intubation mit einem ungeblockten Spiraltubus. Die Sedierungstiefe wurde klinisch mithilfe des MOAA/S klassifiziert und nach der Untersuchung per Fragebogen qualitativ von Untersuchern und Assistenzpersonal bewertet. 10 Min nach Untersuchungsende wurde der Postanaesthetic Recovery Score nach Aldrete erhoben.

Ergebnisse: Die TCI-gesteuerte Propofolsedierung verbrauchte mehr Propofol (405±249 vs. 324±94 mg, p=0,015) als die Bolusapplikation. Die Einleitung dauerte in der TCI-Kohorte länger (07:05±03:10 vs. 04:55±02:35 min, p=0,005) und es verging tendenziell mehr Zeit bis zur Extubation. Andererseits wurde die Sedierungstiefe zum Zeitpunkt LOC tiefer eingeschätzt (MOAA/S 1-2: TCI n=18 (86%) vs. Bolus n=11 (42%), p=0,002). Sowohl Response-Entropie (TCI 69±12,6 vs. Bolus 79±8,7, p=0,005) als auch State-Entropie (TCI 77,7±13,2 vs. Bolus 88,8±8,6, p=0,002) waren während der Prozedur in der TCI-Kohorte tiefer. Außerdem erforderte sie weniger Interventionsbedarf bis zum Erreichen und zum Erhalt der gewünschten Sedierungstiefe (Änderungen der Cet: n=4,33±1,94, zusätzliche Boli: n=1,59±1,78) als die Bolusapplikation (n=10,89±2,94). Unter TCI-Sedierung kam es häufiger zu Hypotonien (RR_{sys} <90 mmHg: TCI n=10 (37%) vs. Bolus n=2 (7%), p=0,08), unter der Bolusapplikation hingegen häufiger zu Tachykardien (HF > 125 bpm: TCI n=2 (7%) vs. Bolus n=10 (37%), p=0,021). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Auswirkung der Sedierungsverfahren auf die Variabilität der SpO₂-, TcpcO₂- oder Atemfrequenz-Messungen. Die Sedierungsqualität der TCI-gesteuerten Propofolinfusion wurde von Untersuchern und Assistenzpersonal besser bewertet als die der Bolusapplikation (Ärzte: Note 1: TCI n=11 (41%) vs. Bolus n=3 (11%), p=0,013 bzw. Assistenz: Note 1: TCI n=10 (37%) vs. Bolus n=0 (0%), p=0,001). Darüber hinaus waren weniger Fixierungen der Patienten notwendig.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass die TCI-gesteuerte, kontinuierliche Propofolinfusion im Hinblick auf untersuchungs- bzw. sedierungsbedingte Komplikationen genauso sicher durchführbar ist wie die intermittierende Bolusapplikation von Propofol. Das TCI-Verfahren bietet mit einer geringeren Schwankungsbreite der Vitalparameter, einer gleichmässigeren Sedierung und besseren Untersuchungsbedingungen Vorteile im Untersuchungsverlauf. Sie geht mit einem erhöhten Zeitaufwand einher und erfordert einen größeren Materialeinsatz. Deswegen ist die kontinuierliche, TCI-gesteuerte Propofolsedierung vor allem für komplexere, interventionelle Prozeduren ein geeignetes Verfahren.

I. Quellenverzeichnis

- Aho, A. J., A. Yli-Hankala, L. P. Lyytikäinen, and V. Jantti. 2009. 'Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block', *Br J Anaesth*, 102: 227-33.
- Aldrete, J. A., and D. Kroulik. 1970. 'A postanesthetic recovery score', *Anesthesia and analgesia*, 49: 924-34.
- Antoniades, N., and C. Worsnop. 2009. 'Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy', *Respirology*, 14: 873-6.
- Bonhomme, V., E. Deflandre, and P. Hans. 2006. 'Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia', *Br J Anaesth*, 97: 340-6.
- Bosslet, G. T., M. L. Devito, T. Lahm, F. D. Sheski, and P. N. Mathur. 2010. 'Nurse-administered propofol sedation: feasibility and safety in bronchoscopy', *Respiration*, 79: 315-21.
- Breslin, D. S., R. K. Mirakhur, J. E. Reid, and A. Kyle. 2004. 'Manual versus target-controlled infusions of propofol', *Anaesthesia*, 59: 1059-63.
- Carmi, U., M. R. Kramer, D. Zemtsov, D. Rosengarten, and O. Fruchter. 2011. 'Propofol safety in bronchoscopy: prospective randomized trial using transcutaneous carbon dioxide tension monitoring', *Respiration; international review of thoracic diseases*, 82: 515-21.
- Chalumeau-Lemoine, L., A. Stoclin, V. Billard, A. Laplanche, B. Raynard, and F. Blot. 2013. 'Flexible fiberoptic bronchoscopy and remifentanyl target-controlled infusion in ICU: a preliminary study', *Intensive Care Med*, 39: 53-8.
- Charalampidou, S., E. Harris, K. Chummun, R. Hawksworth, J. P. Cullen, and S. J. Lane. 2006. 'Evaluation of the efficacy of nebulised lignocaine as adjunctive local anaesthesia for fiberoptic bronchoscopy: a randomised, placebo-controlled study', *Ir.Med.J.*, 99: 8-10.
- Chernik, D. A., D. Gillings, H. Laine, J. Hendler, J. M. Silver, A. B. Davidson, E. M. Schwam, and J. L. Siegel. 1990. 'Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam', *J Clin Psychopharmacol*, 10: 244-51.
- Chhajed, P. N., B. Kaegi, R. Rajasekaran, and M. Tamm. 2005. 'Detection of hypoventilation during thoracoscopy: combined cutaneous carbon dioxide tension and oximetry monitoring with a new digital sensor', *Chest*, 127: 585-8.
- Chhajed, P. N., R. Rajasekaran, B. Kaegi, T. P. Chhajed, E. Pflimlin, J. Leuppi, and M. Tamm. 2006. 'Measurement of combined oximetry and cutaneous capnography during flexible bronchoscopy', *Eur Respir J*, 28: 386-90.
- Clark, G., M. Licker, A. B. Younossian, P. M. Socal, J. G. Frey, T. Rochat, J. Diaper, P. O. Bridevaux, and J. M. Tschopp. 2009. 'Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy: a randomised trial', *Eur Respir J*, 34: 1277-83.
- Clarkson, K., C. K. Power, F. O'Connell, S. Pathmakanthan, and C. M. Burke. 1993. 'A comparative evaluation of propofol and midazolam as sedative agents in fiberoptic bronchoscopy', *Chest*, 104: 1029-31.
- Clouzeau, B., H. N. Bui, E. Guilhon, M. Grenouillet-Delacre, M. S. Leger, T. Saghi, J. Pillot, B. Filloux, S. Coz, A. Boyer, F. Vargas, D. Gruson, and G. Hilbert. 2011. 'Fiberoptic bronchoscopy under noninvasive ventilation and propofol target-controlled infusion in hypoxemic patients', *Intensive care medicine*, 37: 1969-75.

- Colt, H. G., and J. F. Morris. 1990. 'Fiberoptic bronchoscopy without premedication. A retrospective study', *Chest*, 98: 1327-30.
- Crawford, M., J. Pollock, K. Anderson, R. J. Glavin, D. MacIntyre, and D. Vernon. 1993. 'Comparison of midazolam with propofol for sedation in outpatient bronchoscopy', *Br J Anaesth*, 70: 419-22.
- Dang, D., P. Robinson, S. Winnicki, and H. Jersmann. 2010. 'The safety of flexible fiberoptic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation : a tertiary referral centre experience', *Intern Med J*.
- Dreher, M., E. Ekkernkamp, J. H. Storre, H. J. Kabitz, and W. Windisch. 2010. 'Sedation during flexible bronchoscopy in patients with pre-existing respiratory failure: Midazolam versus Midazolam plus Alfentanil', *Respiration*, 79: 307-14.
- Du Rand, I. A., P. V. Barber, J. Goldring, R. A. Lewis, S. Mandal, M. Munavvar, R. C. Rintoul, P. L. Shah, S. Singh, M. G. Slade, A. Woolley, and Group British Thoracic Society Interventional Bronchoscopy Guideline. 2011. 'British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults', *Thorax*, 66 Suppl 3: iii1-21.
- Du Rand, I. A., J. Blaikley, R. Booton, N. Chaudhuri, V. Gupta, S. Khalid, S. Mandal, J. Martin, J. Mills, N. Navani, N. M. Rahman, J. M. Wrightson, M. Munavvar, and Group British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline. 2013. 'British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE', *Thorax*, 68 Suppl 1: i1-i44.
- eEvans, E. N., K. Ganeshalingam, and P. Ebden. 1998. 'Changes in oxygen saturation and transcutaneous carbon dioxide and oxygen levels in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy', *Respir Med*, 92: 739-42.
- Evans, E. N., K. Ganeshalingam, and P. Ebden. 1998. 'Changes in oxygen saturation and transcutaneous carbon dioxide and oxygen levels in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy', *Respir. Med.*, 92: 739-42.
- Fanti, L., M. Agostoni, P. G. Arcidiacono, A. Albertin, G. Strini, S. Carrara, M. Guslandi, G. Torri, and P. A. Testoni. 2007. 'Target-controlled infusion during monitored anesthesia care in patients undergoing EUS: propofol alone versus midazolam plus propofol. A prospective double-blind randomised controlled trial', *Dig Liver Dis*, 39: 81-6.
- Fanti, L., M. Agostoni, A. Casati, M. Guslandi, P. Giollo, G. Torri, and P. A. Testoni. 2004. 'Target-controlled propofol infusion during monitored anesthesia in patients undergoing ERCP', *Gastrointest Endosc*, 60: 361-6.
- Fanti, L., M. Gemma, M. Agostoni, G. Rossi, L. Ruggeri, M. L. Azzolini, E. Dabizzi, L. Beretta, and P. A. Testoni. 2015. 'Target Controlled Infusion for non-anaesthesiologist propofol sedation during gastrointestinal endoscopy: The first double blind randomized controlled trial', *Dig Liver Dis*, 47: 566-71.
- Forth W, Henschler-D, Rummel-W. 2009. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH).
- Franzen, D., D. J. Bratton, C. F. Clarenbach, L. Freitag, and M. Kohler. 2016. 'Target-controlled versus fractionated propofol sedation in flexible bronchoscopy: A randomized noninferiority trial', *Respirology*, 21: 1445-51.
- Fruchter, O., U. Carmi, E. P. Ingenito, Y. Refaeli, and M. R. Kramer. 2010. 'Transcutaneous carbon dioxide in severe COPD patients during bronchoscopic lung volume reduction', *Respir Med*.

- Fruchter, O., M. Tirosh, U. Carmi, D. Rosengarten, and M. R. Kramer. 2014. 'Prospective Randomized Trial of Bispectral Index Monitoring of Sedation Depth during Flexible Bronchoscopy', *Respiration*, 87: 388-93.
- Fry, W. A. 1978. 'Techniques of topical anesthesia for bronchoscopy', *Chest*, 73: 694-6.
- Fu, E. S., J. B. Downs, J. W. Schweiger, R. V. Miguel, and R. A. Smith. 2004. 'Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry', *Chest*, 126: 1552-8.
- Fukuda, H., S. Kurita, M. Kawamoto, and O. Yuge. 2006. '[Evaluation of the sedation level with propofol with electroencephalographic Entropy in comparison with bispectral index monitor]', *Masui*, 55: 1278-81.
- Gonzalez, R., I. De-La-Rosa-Ramirez, A. Maldonado-Hernandez, and G. Dominguez-Cherit. 2003. 'Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated?', *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 47: 411-15.
- Grendelmeier, P., G. Kurer, E. Pflimlin, M. Tamm, and D. Stolz. 2011. 'Feasibility and safety of propofol sedation in flexible bronchoscopy', *Swiss medical weekly*, 141: w13248.
- Grendelmeier, P., M. Tamm, E. Pflimlin, and D. Stolz. 2013. 'Propofol sedation for flexible bronchoscopy: randomized, non-inferiority trial', *Eur Respir J*.
- . 2014. 'Propofol sedation for flexible bronchoscopy: a randomised, noninferiority trial', *Eur Respir J*, 43: 591-601.
- Hatton, M. Q., M. B. Allen, A. S. Vathenen, E. Mellor, and N. J. Cooke. 1994. 'Does sedation help in fiberoptic bronchoscopy?', *BMJ*, 309: 1206-7.
- Hausinger, K., A. Ballin, H. D. Becker, P. Bolcskei, R. Dierkesmann, I. Dittrich, W. Frank, L. Freitag, R. Gottschall, W. R. Guschall, W. Hartmann, R. Hauck, F. Herth, D. Kirsten, M. Kohlhäufel, A. Kreuzer, R. Loddenkemper, N. Macha, A. Markus, F. Stanzel, H. Steffen, and M. Wagner. 2004. '[Recommendations for quality standards in bronchoscopy]', *Pneumologie*, 58: 344-56.
- Hautmann, H., R. Eberhardt, R. Heine, F. Herth, J. Hetzel, M. Hetzel, G. Reichle, B. Schmidt, F. Stanzel, and M. Wagner. 2011. '[Recommendations for sedation during flexible bronchoscopy]', *Pneumologie*, 65: 647-52.
- Heiser, C., P. Fthenakis, A. Hapfelmeier, S. Berger, B. Hofauer, W. Hohenhorst, E. F. Kochs, K. J. Wagner, and G. M. Edenharter. 2017. 'Drug-induced sleep endoscopy with target-controlled infusion using propofol and monitored depth of sedation to determine treatment strategies in obstructive sleep apnea', *Sleep Breath*, 21: 737-44.
- Heuss, L. T., P. N. Chhajed, P. Schnieper, T. Hirt, and C. Beglinger. 2004. 'Combined pulse oximetry/cutaneous carbon dioxide tension monitoring during colonoscopies: pilot study with a smart ear clip', *Digestion*, 70: 152-8.
- Heuss, L. T., P. Schnieper, J. Drewe, E. Pflimlin, and C. Beglinger. 2003a. 'Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation', *Aliment Pharmacol Ther*, 17: 1493-501.
- . 2003b. 'Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases', *Gastrointest Endosc*, 57: 664-71.
- Iannuzzi, M., E. Iannuzzi, F. Rossi, L. Berrino, and M. Chiefari. 2005. 'Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints', *Br J Anaesth*, 94: 492-5.
- Ingrid Dobbertin, Lutz Freitag, Kaid Darwiche, Germann Ott, Martin Kohlhäufel, Hermann Ingerl. 2012. **Bronchoskopie: Techniken, Krankheitsbilder, Therapieoptionen** (Verlag Hans Huber, Bern).

- Ishiwata, T., K. Tsushima, J. Terada, M. Fujie, M. Abe, J. Ikari, N. Kawata, Y. Tada, and K. Tatsumi. 2018. 'Efficacy of End-Tidal Capnography Monitoring during Flexible Bronchoscopy in Nonintubated Patients under Sedation: A Randomized Controlled Study', *Respiration*, 96: 355-62.
- Janzen, P. R., W. J. Hall, and P. M. Hopkins. 2000. 'Setting targets for sedation with a target-controlled propofol infusion', *Anaesthesia*, 55: 666-9.
- Jose, R. J., S. Shaefi, and N. Navani. 2013. 'Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence', *Eur Respir Rev*, 22: 106-16.
- Keane, D., and W. T. McNicholas. 1992. 'Comparison of nebulized and sprayed topical anaesthesia for fiberoptic bronchoscopy', *Eur.Respir.J.*, 5: 1123-25.
- Kestin, I. G., J. M. Chapman, and M. B. Coates. 1989. 'Alfentanil used to supplement propofol infusions for oesophagoscopy and bronchoscopy', *Anaesthesia*, 44: 994-6.
- Kocher, S., R. Rohling, and A. Tschupp. 2004. 'Performance of a digital PCO2/SPO2 ear sensor', *J Clin Monit Comput*, 18: 75-9.
- Kwon, M. Y., S. Y. Lee, T. Y. Kim, D. K. Kim, K. M. Lee, N. S. Woo, Y. J. Chang, and M. A. Lee. 2012. 'Spectral entropy for assessing the depth of propofol sedation', *Korean J Anesthesiol*, 62: 234-9.
- Langmack, E. L., R. J. Martin, J. Pak, and M. Kraft. 2000. 'Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research bronchoscopy', *Chest*, 117: 1055-60.
- Leslie, K., O. Clavisi, and J. Hargrove. 2008a. 'Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults', *Anesth Analg*, 107: 2089.
- . 2008b. 'Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults', *Cochrane Database Syst Rev*: CD006059.
- Lin, T. Y., Y. L. Lo, C. H. Hsieh, Y. L. Ni, T. Y. Wang, H. C. Lin, C. H. Wang, C. T. Yu, and H. P. Kuo. 2013. 'The potential regimen of target-controlled infusion of propofol in flexible bronchoscopy sedation: a randomized controlled trial', *PloS one*, 8: e62744.
- Lo, Y. L., T. Y. Lin, Y. F. Fang, T. Y. Wang, H. C. Chen, C. L. Chou, F. T. Chung, C. H. Kuo, P. H. Feng, C. Y. Liu, and H. P. Kuo. 2011. 'Feasibility of bispectral index-guided propofol infusion for flexible bronchoscopy sedation: a randomized controlled trial', *PloS one*, 6: e27769.
- Loukides, S., K. Katsoulis, K. Tsarpalis, P. Panagou, and N. Kalogeropoulos. 2000. 'Serum concentrations of lignocaine before, during and after fiberoptic bronchoscopy', *Respiration*, 67: 13-7.
- Maguire, G. P., A. R. Rubinfeld, P. W. Trembath, and M. C. Pain. 1998. 'Patients prefer sedation for fiberoptic bronchoscopy', *Respirology*, 3: 81-5.
- Malik, J. A., D. Gupta, A. N. Agarwal, and S. K. Jindal. 2009. 'Anticholinergic premedication for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of atropine and glycopyrrolate', *Chest*, 136: 347-54.
- Markus, A., K. Haussinger, M. Kohlhauf, and R. W. Hauck. 2000. '[Bronchoscopy in Germany. Cross-sectional inquiry with 681 institutions]', *Pneumologie*, 54: 499-507.
- Masui, K., R. N. Upton, A. G. Doufas, J. F. Coetzee, T. Kazama, E. P. Mortier, and M. M. Struys. 2010. 'The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data', *Anesth Analg*, 111: 368-79.
- Milman, N., M. S. Laub, E. P. Munch, and H. R. Angelo. 1991. '[Serum concentration of lidocaine and its active metabolite monoethylglycinexylidine during fiberoptic bronchoscopy under local anesthesia]', *Ugeskr Laeger*, 153: 932-5.

- Molina-Infante, J., C. Duenas-Sadornil, J. M. Mateos-Rodriguez, B. Perez-Gallardo, G. Vinagre-Rodriguez, M. Hernandez-Alonso, M. Fernandez-Bermejo, and F. Gonzalez-Huix. 2012. 'Nonanesthesiologist-administered propofol versus midazolam and propofol, titrated to moderate sedation, for colonoscopy: a randomized controlled trial', *Dig Dis Sci*, 57: 2385-93.
- Morris, L. G., D. M. Zeitler, and M. R. Amin. 2007. 'Unsedated flexible fiberoptic bronchoscopy in the resident clinic: technique and patient satisfaction', *Laryngoscope*, 117: 1159-62.
- Muller, J. N., M. Kreuzer, P. S. Garcia, G. Schneider, and H. Hautmann. 2017. 'Monitoring depth of sedation: evaluating the agreement between the Bispectral Index, qCON and the Entropy Module's State Entropy during flexible bronchoscopy', *Minerva Anesthesiol*, 83: 563-73.
- Muller, T., C. Cornelissen, and M. Dreher. 2018. 'Nebulization versus standard application for topical anaesthesia during flexible bronchoscopy under moderate sedation - a randomized controlled trial', *Respir Res*, 19: 227.
- Nakhosteen, Khanavkar, Darwiche, Scherff, Hecker, Ewig. 2009. *Atlas und Lehrbuch der Thorakalen Endoskopie* (Springer).
- Owens, W. D., J. A. Felts, and E. L. Spitznagel, Jr. 1978. 'ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings', *Anesthesiology*, 49: 239-43.
- Ozturk, T., A. Cakan, G. Gulerce, G. Olgac, S. Deren, and A. Ozsoz. 2004. 'Sedation for fiberoptic bronchoscopy: fewer adverse cardiovascular effects with propofol than with midazolam', *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39: 597-602.
- Passot, S., F. Servin, R. Allary, J. Pascal, J. M. Prades, C. Auboyer, and S. Molliex. 2002. 'Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy', *Anesth Analg*, 94: 1212-6, table of contents.
- Peacock, J. E., R. P. Lewis, C. S. Reilly, and W. S. Nimmo. 1990. 'Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients', *Br J Anaesth*, 65: 346-52.
- Perel, A. 2011. 'Non-anaesthesiologists should not be allowed to administer propofol for procedural sedation: a Consensus Statement of 21 European National Societies of Anaesthesia', *Eur J Anaesthesiol*, 28: 580-4.
- Perry, L. B. 1978. 'Topical anesthesia for bronchoscopy', *Chest*, 73: 691-3.
- Prakash, U. B., K. P. Offord, and S. E. Stubbs. 1991. 'Bronchoscopy in North America: the ACCP survey', *Chest*, 100: 1668-75.
- Putinati, S., L. Ballerin, L. Corbetta, L. Trevisani, and A. Potena. 1999. 'Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy', *Chest*, 115: 1437-40.
- Rai, M. R., T. M. Parry, A. Dombrovskis, and O. J. Warner. 2008. 'Remifentanyl target-controlled infusion vs propofol target-controlled infusion for conscious sedation for awake fiberoptic intubation: a double-blinded randomized controlled trial', *Br J Anaesth*, 100: 125-30.
- Reves, J. G., R. J. Fragen, H. R. Vinik, and D. J. Greenblatt. 1985. 'Midazolam: pharmacology and uses', *Anesthesiology*, 62: 310-24.
- Rex, D. K., V. P. Deenadayalu, E. Eid, T. F. Imperiale, J. A. Walker, K. Sandhu, A. C. Clarke, L. C. Hillman, A. Horiuchi, L. B. Cohen, L. T. Heuss, S. Peter, C. Beglinger, J. A. Sinnott, T. Welton, M. Rofail, I. Subei, R. Steven, P. Jordan, J. Goff, P. D. Gerstenberger, H. Munnings, M. Tagle, B. W. Sipe, T. Wehrmann, J. A. Di Palma, K. E. Occhipinti, E. Barbi, A. Riphaut, S. T. Amann, G. Tohda, T. McClellan, C. Thueson, J. Morse, and N. Meah. 2009. 'Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience', *Gastroenterology*, 137: 1229-37.

- Riphaus, A., C. Geist, K. Schrader, K. Martchenko, and T. Wehrmann. 2012. 'Intermittent manually controlled versus continuous infusion of propofol for deep sedation during interventional endoscopy: a prospective randomized trial', *Scand J Gastroenterol*, 8-9: 1078-85.
- Riphaus, A., T. Wehrmann, B. Weber, J. Arnold, U. Beilenhoff, H. Bitter, S. von Delius, D. Domagk, A. F. Ehlers, S. Faiss, D. Hartmann, W. Heinrichs, M. L. Hermans, C. Hofmann, S. In der Smitten, M. Jung, G. Kahler, M. Kraus, J. Martin, A. Meining, J. Radke, T. Rosch, H. Seifert, A. Sieg, B. Wigglinghaus, and I. Kopp. 2008. '[S3-guidelines--sedation in gastrointestinal endoscopy]', *Z Gastroenterol*, 46: 1298-330.
- Roffe, C., M. J. Smith, and G. S. Basran. 1994. 'Anticholinergic premedication for fiberoptic bronchoscopy', *Monaldi Arch.Chest Dis.*, 49: 101-06.
- Schlatter, L., E. Pflimlin, B. Fehrke, A. Meyer, M. Tamm, and D. Stolz. 2011. 'Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomised study', *Eur Respir J*, 38: 529-37.
- Schnider, T. W., C. F. Minto, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, S. L. Shafer, and E. J. Youngs. 1998. 'The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers', *Anesthesiology*, 88: 1170-82.
- Schnider, T. W., C. F. Minto, S. L. Shafer, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, and E. J. Youngs. 1999. 'The influence of age on propofol pharmacodynamics', *Anesthesiology*, 90: 1502-16.
- Seifert, H., T. H. Schmitt, T. Gultekin, W. F. Caspary, and T. Wehrmann. 2000. 'Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study', *Aliment Pharmacol Ther*, 14: 1207-14.
- Shah, N. K., M. Harris, K. Govindugari, H. B. Rangaswamy, and H. Jeon. 2011. 'Effect of propofol titration v/s bolus during induction of anesthesia on hemodynamics and bispectral index', *Middle East J Anesthesiol*, 21: 275-81.
- Silvestri, G. A., D. Feller-Kopman, A. Chen, M. Wahidi, K. Yasufuku, and A. Ernst. 2012. 'Latest advances in advanced diagnostic and therapeutic pulmonary procedures', *Chest*, 142: 1636-44.
- Stokes, D. N., and P. Hutton. 1991. 'Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics', *Anesth Analg*, 72: 578-83.
- Stolz, D., P. N. Chhajed, J. D. Leuppi, M. Brutsche, E. Pflimlin, and M. Tamm. 2004. 'Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial', *Thorax*, 59: 773-6.
- Stolz, D., P. N. Chhajed, J. Leuppi, E. Pflimlin, and M. Tamm. 2005. 'Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Chest*, 128: 1756-60.
- Stolz, D., G. Kurer, A. Meyer, P. N. Chhajed, E. Pflimlin, W. Strobel, and M. Tamm. 2009. 'Propofol versus combined sedation in flexible bronchoscopy: a randomised non-inferiority trial', *Eur Respir J*, 34: 1024-30.
- Stuck, B. A., A. Dreher, C. Heiser, M. Herzog, T. Kuhnel, J. T. Maurer, H. Pistner, H. Sitter, A. Steffen, and T. Verse. 2015. 'Diagnosis and treatment of snoring in adults-S2k Guideline of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery', *Sleep Breath*, 19: 135-48.

- Szczeklik, W., A. Andrychiewicz, K. Gorka, K. Konarska, J. Soja, and K. Sladek. 2015. 'Flexible bronchoscopy under conscious sedation with midazolam and fentanyl can be safely performed by nonanesthesiologists', *Pol Arch Med Wewn*, 125: 869-71.
- Vesco, D., J. P. Kleisbauer, and J. Orehek. 1988. 'Attenuation of bronchofiberscopy-induced cough by an inhaled beta 2-adrenergic agonist, fenoterol', *The American review of respiratory disease*, 138: 805-6.
- Viertio-Oja, H., V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, and P. Merilainen. 2004. 'Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module', *Acta Anaesthesiol Scand*, 48: 154-61.
- von Delius, S., H. Salletmaier, A. Meining, S. Wagenpfeil, D. Saur, M. Bajbouj, G. Schneider, R. M. Schmid, and W. Huber. 2012. 'Bispectral index monitoring of midazolam and propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized clinical trial (the EndoBIS study)', *Endoscopy*, 44: 258-64.
- Wagner, Manfred et al. 2011. "Empfehlungen zu Trainingskursen in der Bronchoskopie." In, edited by Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.
- Wahidi, M. M., P. Jain, M. Jantz, P. Lee, G. B. Mackensen, S. Y. Barbour, C. Lamb, and G. A. Silvestri. 2011. 'American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients', *Chest*, 140: 1342-50.
- Williams, T., T. Brooks, and C. Ward. 1998. 'The role of atropine premedication in fiberoptic bronchoscopy using intravenous midazolam sedation', *Chest*, 113: 1394-98.
- Yoon, H. I., J. H. Kim, J. H. Lee, S. Park, C. T. Lee, J. Y. Hwang, S. F. Nahm, and S. Han. 2011. 'Comparison of propofol and the combination of propofol and alfentanil during bronchoscopy: a randomized study', *Acta Anaesthesiol Scand*, 55: 104-9.
- Yu, Y. H., D. S. Han, H. S. Kim, E. K. Kim, C. S. Eun, K. S. Yoo, W. J. Shin, and S. Ryu. 2013. 'Efficacy of Bispectral Index Monitoring During Balanced Propofol Sedation for Colonoscopy: A Prospective, Randomized Controlled Trial', *Dig Dis Sci*.

II. Anhang

a. Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

i. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Ergebnis der Patientenrekrutierung im Überblick.....	36
Tabelle 2 – Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	37
Tabelle 3 – Anzahl der durchgeführten Untersuchungen je Kohorte.....	39
Tabelle 4 – Untersucher.....	40
Tabelle 5 – Medikamentenverbrauch je Kohorte: Propofol.....	41
Tabelle 6 – Medikamentenverbrauch je Kohorte: Xylocain.....	42
Tabelle 7 – TCI: Einstellung der Zieleffektkonzentration (Cet) von Propofol zum Zeitpunkt LOC und während der Prozedur.....	42
Tabelle 8 – TCI: Einstellungsänderungen der Zieleffektkonzentration (Cet) von Propofol während Einleitung und Prozedur.....	42
Tabelle 9 – TCI: Anzahl und Menge zusätzlicher Propofol-Boli in Einleitung und Prozedur....	43
Tabelle 10 – TCI: Effektkonzentrationen (Ce) von Propofol nach Schnider zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.....	44
Tabelle 11 – TCI: Plasmakonzentration (Cp) von Propofol nach Schnider zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten.....	44
Tabelle 12 – Bolus-Kohorte: Anzahl und Menge der benötigten Propofol-Boli während Einleitung und Prozedur.....	46
Tabelle 13 – Untersuchungsdauer.....	47
Tabelle 14 – Entwicklung der Herzfrequenz im Untersuchungsverlauf.....	49
Tabelle 15 – Maximale Herzfrequenz.....	50
Tabelle 16 – Herzfrequenzmessung: Tachykardien und Bradykardien.....	51
Tabelle 17 – Entwicklung des systolischen Blutdrucks im Untersuchungsverlauf.....	52

Tabelle 18 – Blutdruck: Inzidenzen von Blutdruckanstiegen oder Blutdruckabfällen	54
Tabelle 19 – Entwicklung der Sauerstoffsättigung im Untersuchungsverlauf	55
Tabelle 20 – Sauerstoffsättigungsabfälle während der Untersuchung	55
Tabelle 21 – Entwicklung des transkutanen CO ₂ -Partialdruckes (T _{cp} CO ₂)	56
Tabelle 22 – T _{cp} CO ₂ -Anstiege in Relation zu Baseline- T _{cp} CO ₂	56
Tabelle 23 – T _{cp} CO ₂ -Anstiege und Dauer der T _{cp} CO ₂ -Anstiege im Untersuchungsverlauf	57
Tabelle 24 – Atemfrequenz: Bradypnoen während Einleitung und Prozedur	60
Tabelle 25 – Entwicklung von Response- und State-Entropie im Untersuchungsverlauf.....	60
Tabelle 26 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC:.....	65
Tabelle 27 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC nach Neugruppierung und Adjustierung:	65
Tabelle 28 – MOAA/S zum Untersuchungsende (Perfusorstop bzw. Bronchoskop ex):	66
Tabelle 29 – MOAA/S zum Untersuchungsende nach Neugruppierung und Adjustierung:....	67
Tabelle 30 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Untersucher	69
Tabelle 31 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität von durchführenden Ärzten nach Neugruppierung und Adjustierung	70
Tabelle 32 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal	70
Tabelle 33 – Fragebögen: Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal nach Neugruppierung und Adjustierung	71
Tabelle 34 – Fixierung von Patienten während der Untersuchung	72

ii. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiology (Owens, Felts et al. 1978)).....	27
Abbildung 2 – Postanaesthetic Recovery Score (Aldrete Score(Aldrete and Kroulik 1970)) ...	30
Abbildung 3 – Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S).....	32
Abbildung 4 – Rekrutierung des Patientenkollektivs	35
Abbildung 5 – Ursachen für Ausschluss	36
Abbildung 6 – Anzahl der durchgeführten Untersuchungen im gesamten Studienkollektiv (n=127).....	38
Abbildung 7 – Propofolverbrauch	41
Abbildung 8 – TCI: Exemplarischer Verlauf von Effect State (Ce) und Plasma State (Cp) im Untersuchungsverlauf von Studienpatient Nr. 2 (obere Abb.) und Nr. 59 (untere Abb.).	45
Abbildung 9 – Graphische Entwicklung der Herzfrequenz im Untersuchungsverlauf.....	49
Abbildung 10 – Maximale Herzfrequenz.....	51
Abbildung 11 – Entwicklung des mittleren syst. Blutdrucks im Untersuchungsverlauf	53
Abbildung 12 – Exemplarischer SpO ₂ - bzw. TcpCO ₂ -Verlauf bei Pat. Nr. 22 (TCI, 12a) und Pat. Nr. 35 (Bolus, 12b) während einer Bronchoskopie unter Sedierung	58
Abbildung 13 – Exemplarischer Entropie-Verlauf bei Pat. Nr. 31 (Bolus).....	62
Abbildung 14 - Exemplarischer Entropie-Verlauf bei Pat. Nr. 60 (TCI)	63
Abbildung 15 – MOAA/S zum Zeitpunkt LOC.....	65
Abbildung 16 – MOAA/S zum Untersuchungsende	67
Abbildung 17 – Einschätzung der Sedierungsqualität durch Untersucher	69
Abbildung 18 – Einschätzung der Sedierungsqualität durch Assistenzpersonal	71
Abbildung 19 – Fragebogen	105

b. Anlage: Fragebogen

Patient:

Datum:

Wie schätzen Sie die Qualität der Sedierung ein?

- Der Patient war sehr ruhig, die Arbeitsbedingungen waren sehr gut
 - Der Patient war ruhig, die Arbeitsbedingungen waren gut
 - Der Patient einigermaßen ruhig, die Arbeitsbedingungen waren zufriedenstellend
 - Der Patient war etwas unruhig, die Arbeitsbedingungen waren noch in Ordnung
 - Der Patient war unruhig, die Arbeitsbedingungen waren nicht optimal
 - Der Patient war sehr unruhig, die Arbeitsbedingungen waren nicht sehr gut
-

Musste der Patient an den Armen fixiert werden ja / nein

Musste der Patient am Körper fixiert werden ja / nein

Abbildung 19 – Fragebogen

9 Danksagung

Allen Menschen, die mir auf meinem langen Weg zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit in jedweder Form zur Seite gestanden haben, danke ich herzlich.

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Laugwitz, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Dissertation durchführen zu dürfen.

Mein größter Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Hubert Hautmann, der als ehemaliger Leiter der Pneumologie und der Bronchoskopieabteilung am Klinikum rechts der Isar, vor allem aber als Doktorvater am Gelingen meiner Dissertation entscheidenden Anteil hat. Über die Bereitstellung des Themas hinaus stand er mir in jeder Phase inhaltlich wie motivatorisch mit Rat und Tat zur Seite.

Des Weiteren möchte ich mich für die Übernahme des Mentorats bei Herrn PD Dr. med. Daniel Sinnecker, ehemals Oberarzt in der I. medizinischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar, bedanken.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Müller, auf dessen Vorarbeit sich meine Dissertation in Teilen stützt. Vor allem möchte ich mich für seine technische, thematische und methodische Unterstützung in der Anfangszeit bedanken. Seine Hilfsbereitschaft war von großem Wert für mich.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. Friedhelm Peltz, der mit zahlreichen Bronchoskopien wesentlich zu meiner Datenerhebung beigetragen hat und an dessen enormer medizinischer Erfahrung ich mit Freuden teilhaben durfte.

Mein Dank geht auch an das gesamte Assistenz- und Pflegepersonal der Bronchoskopieabteilung am Klinikum rechts der Isar, welches mich herzlich aufgenommen und organisatorisch fortwährend unterstützt hat.

Ich danke meinen Freunden, die mir zu immer neuem Ansporn verholfen haben und von denen ich fortwährend im Großen und Kleinen lerne, für die unvergessliche gemeinsame Zeit.

Der tiefste Dank gebührt meiner Familie – allen voran meinen Eltern – für ihren bedingungslosen Beistand und das beständige, bisweilen hartnäckige Motivieren vor allem während der eher zähflüssigen Abschnitte meiner Promotion. Meiner Schwester Laura für ihr offenes Ohr und ihr drittes Auge. Eure Liebe und Fürsorge sind die Grundlage all dessen, was ich heute bin und erreicht habe.

Danke!