

**1. Medizinische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Einfluss der Prämedikation mit Hydrocodon und Atropin
auf die Hustenaktivität während der flexiblen Bronchoskopie**

Andreas Bartenstein

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation 1. Priv.-Doz. Dr. H. Hautmann
2. Univ.-Prof. Dr. K.-F. Hamann

Die Dissertation wurde am 04.02.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2008 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Rationale der Studie | 5 |
| 1.2 | Probleme während der Bronchoskopie | 6 |
| 1.2.1 | Husten | 6 |
| 1.2.2 | Dyskrinie | 7 |
| 1.2.3 | Erleben der Untersuchung durch den Patienten | 8 |
| 1.3 | Leitlinien für die Prämedikation | 9 |
| 1.3.1 | Antitussiva | 9 |
| 1.3.2 | Parasympathomimetika | 10 |
| 1.3.3 | Lokalanästhetika | 11 |
| 1.3.4 | Sedativa | 12 |
| 1.4 | Leitlinien für die Durchführung der Bronchoskopie | 13 |
| 1.4.1 | Technische Durchführung | 13 |
| 1.4.2 | Medikamentengabe | 13 |
| 1.4.2.1 | Gabe von Lokalanästhetika | 13 |
| 1.4.2.2 | Gabe von Sedativa | 14 |
| 2 | Fragestellungen der Studie | 15 |
| 2.1 | Primärer Endpunkt | 15 |
| 2.2 | Sekundäre Endpunkte | 15 |
| 3 | Methodik | 17 |
| 3.1 | Studienablauf | 17 |
| 3.1.1 | Untersuchungszeitraum, Studienort und Mitarbeiter | 17 |
| 3.1.2 | Patientenkollektiv | 17 |
| 3.1.2.1 | Einschlusskriterien | 18 |
| 3.1.2.2 | Ausschlusskriterien | 18 |
| 3.1.3 | Aufklärung | 19 |
| 3.1.4 | Fallzahlberechnung | 19 |
| 3.1.5 | Randomisierung und Verblindung | 19 |
| 3.1.6 | Prämedikation | 20 |
| 3.1.6.1 | Inhalation | 20 |
| 3.1.6.2 | Injektion von Dicodid, Atropin oder Placebo | 20 |
| 3.1.7 | Sonstiges | 21 |
| 3.1.8 | Durchführung der Messungen | 21 |
| 3.1.9 | Befragung nach der Untersuchung | 23 |
| 3.2 | Prüfmedikamente | 25 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.2.1 | Hydrocodon | 25 |
| 3.2.2 | Atropin..... | 26 |
| 3.3 | Messgerät SOMNOscreen | 28 |
| 3.3.1 | Allgemeines | 28 |
| 3.3.2 | EKG-Ableitung | 29 |
| 3.3.3 | Sauerstoffsättigungs – Messung..... | 30 |
| 3.3.4 | Interkostal-EMG | 30 |
| 3.3.5 | Thoraxplethysmograph | 31 |
| 3.3.6 | Halsmikrophon..... | 31 |
| 3.3.7 | Erfassung der Hustenaktivität | 32 |
| 3.3.7.1 | Definition eines Hustenstoßes | 32 |
| 3.3.7.2 | Messung der Hustenfrequenz | 34 |
| 3.3.8 | Erfassung der kardialen Reaktion | 37 |
| 3.3.8.1 | Herzfrequenz | 37 |
| 3.3.8.2 | Blutdruck..... | 37 |
| 3.3.8.3 | Definition von Arrhythmien | 38 |
| 3.3.9 | Erfassung der respiratorischen Reaktion | 38 |
| 3.4 | Datenerfassung und Verarbeitung..... | 40 |
| 4 | Ergebnisse | 41 |
| 4.1 | Studienkollektiv – deskriptive Statistik | 41 |
| 4.2 | Gruppenbeschreibung..... | 41 |
| 4.3 | Primärer Endpunkt..... | 43 |
| 4.3.1 | Nullhypothese - Beschreibung | 43 |
| 4.3.2 | Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter | 43 |
| | Test auf Gruppenunterschiede | 45 |
| 4.4 | Sekundäre Endpunkte | 48 |
| 4.4.1 | 1. Null-Hypothese | 48 |
| 4.4.1.1 | Beschreibung..... | 48 |
| 4.4.1.2 | Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter..... | 48 |
| 4.4.1.3 | Test auf Gruppenunterschiede..... | 49 |
| 4.4.2 | 2. Null-Hypothese | 51 |
| 4.4.2.1 | Beschreibung..... | 51 |
| 4.4.2.2 | Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter..... | 51 |
| 4.4.2.3 | Test auf Gruppenunterschiede..... | 52 |
| 4.4.3 | 3. Null-Hypothese | 53 |
| 4.4.3.1 | Beschreibung..... | 53 |
| 4.4.3.2 | Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter..... | 53 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.4.3.3 | Test auf Gruppenunterschiede..... | 54 |
| 5 | Diskussion | 55 |
| 5.1 | Diskussion der Methodik..... | 55 |
| 5.1.1 | Patientenkollektiv | 55 |
| 5.1.2 | Randomisierung und Verblindung | 55 |
| 5.1.3 | Prämedikation..... | 56 |
| 5.1.4 | Apparative Messungen..... | 56 |
| 5.1.4.1 | EKG Aufzeichnung, Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie..... | 57 |
| 5.1.4.2 | SOMNO-Screen Gerät..... | 57 |
| 5.1.5 | Fragebögen | 59 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse | 60 |
| 5.2.1 | Primärer Endpunkt | 60 |
| 5.2.2 | Sekundäre Endpunkte..... | 62 |
| 5.2.2.1 | 1. Null-Hypothese | 62 |
| 5.2.2.2 | 2. Null-Hypothese | 64 |
| 5.2.2.3 | 3. Null-Hypothese | 65 |
| 6 | Zusammenfassung..... | 66 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 67 |
| 8 | Anhang..... | 72 |
| 9 | Lebenslauf | 80 |
| 10 | Danksagung..... | 81 |

1 Einleitung

1.1 Rationale der Studie

Gustav Killian gelang es 1897 in der Freiburger HNO-Klinik erstmals durch die Anwendung der direkten Bronchoskopie mittels starrem Ösophagoskop, ein Knochenstück aus dem rechten Hauptbronchus eines Schwarzwaldbauern per via naturalis zu entfernen (Kollofrath, 1897). Die Einführung der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie im Jahre 1968 verhalf dieser Methode in der klinischen Praxis dann zum Durchbruch (Ikeda et al., 1968). Das Einbringen des flexiblen Bronchoskops über die Nase oder den Mund ist dadurch auch für den sedierten Patienten tolerabel geworden, so dass die Untersuchung ohne Vollnarkose durchgeführt werden kann. Ein weiterer Vorteil ist der vergrößerte und steuerbare Blickwinkel in das Bronchialsystem (Simpson et al., 1986). Die flexible Technik ermöglicht eine gezielte visuelle und instrumentelle Diagnostik der oberen und unteren Atemwege (Reed, 1992). Pulmonale Erkrankungen können durch die Gewinnung von Proben in Spülflüssigkeit und durch Zangen- bzw. Nadel-Biopsien heutzutage wesentlich genauer beurteilt werden. Erweitert haben sich außerdem die Möglichkeiten therapeutischer Verfahren. Seit Mitte der 80er Jahre sind tracheale und bronchiale Stentimplantation, endobronchiale Laserbehandlung, Brachytherapie, Kryotherapie, Argonbeamer-Behandlung, Fluoreszenzbronchoskopie und Endosonographie zu gängigen Techniken geworden (Bolliger et al., 2002) (Markus et al., 2000) (Gonzalez et al., 2003).

Für die Medikamentengabe vor und während der Untersuchung haben sich bislang sowohl in Deutschland als auch im Ausland noch keine einheitlichen Konzepte für die Praxis etablieren können (Markus et al., 2000) (Pickles et al., 2003). Die Auswahl der Medikamente und ihre Dosierung ist vielfach mit historischen und empirischen Ansätzen begründet, die aber nur eine fragliche Effizienz aufweisen und meist nicht kontrolliert untersucht worden sind. Ebenso fehlen klare Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Prämedikation (DGP, 2007). Die British Thoracic Society empfiehlt, alle Patienten, bei denen keine Kontraindikationen gegen Sedativa bestehen, präinterventionell zu sedieren (BTS, 2001).

Ziel vorliegender randomisierter und placebokontrollierter Studie war es, den Effekt der Prämedikation mit Hydrocodon und Atropin auf den Husten bei flexiblen Bronchoskopien genauer zu untersuchen, um für den Patienten und den Untersucher eine möglichst optimale Kombination und Menge der verwendeten Medikamente zu fin-

den. Außerdem wurde der Einfluss der Medikamente auf die Sekretproduktion und auf andere unerwünschte Nebenwirkungen untersucht.

1.2 Probleme während der Bronchoskopie

Während einer Bronchoskopie können eine Reihe unerwünschter Effekte auftreten, die sowohl den Patienten belasten, als auch für die Untersuchung hinderlich sind. Husten und eine vermehrte Sekretproduktion sind diejenigen Parameter, die in dieser Studie vorrangig untersucht wurden. Für den Patienten sind ebenso Atemnot, Schmerzen und der Würgereflex unangenehm und können bei bewusstem Erleben der Untersuchung die Durchführbarkeit limitieren (Putinati et al., 1999). Wünschenswert wäre zur Minderung der Nebenwirkungen eine Optimierung sowohl der Prämedikation als auch des technischen Untersuchungsablaufs bei der Bronchoskopie.

1.2.1 Husten

Beim sedierten und wachen Patienten ist der Husten, ausgelöst durch mechanische Reize an den oberen und unteren Atemwegen, ein regelhaft auftretender Reflex. Durch Stimulation der Trachealschleimhaut können verschiedene Reflexe ausgelöst werden: der Apnoereflex, der Expirationsreflex, der Hustenreflex, der Laryngospasmus, Bronchokonstriktion, Verlangsamung der Atmung oder eine schnelle oberflächliche Atmung, Sekretproduktion und Erbrechen. Es existieren Rezeptoren die auf chemische und mechanische Stimuli ansprechen und ein afferentes Signal über den Nervus laryngeus superior an höhere Zentren, wie zum Beispiel das im Hirnstamm gelegene Atemzentrum, übermitteln. Besonders viele derartige Rezeptoren finden sich im Bereich des Larynx und der Trachea. In den tieferen Atemwegen nehmen diese Rezeptoren an Dichte ab. Das Ansprechen auf Antitussiva aus der Opioidklasse ist bei den höher gelegenen Rezeptoren ausgeprägter als in den kleinen Atemwegen. Wenn ein überschwelliger Reiz die Rezeptoren anspricht, läuft ein Reflexbogen ab, der einmal begonnen nicht unterbrochen werden kann bis die Reflexantwort erfolgt ist. Die Reizschwelle kann jedoch durch bewusste und autonom vegetative Einflüsse moduliert werden. Die Aktivierung des Hustenzentrums triggert die Atemmuskulatur zu einer forcierten Expiration. Die glatte Bronchialmuskulatur verkürzt sich und bewirkt eine Bronchoobstruktion, außerdem werden die Drüsen der

Atemwegssubmukosa zur Sekretproduktion angeregt. (Nishino et al., 1996) (Shannon et al., 1996) (Stolz et al., 2004)

Starker Husten schränkt die Beurteilbarkeit des Tracheobronchialsystems erheblich ein, erschwert die Untersuchung sowie Interventionen und kann sie in Einzelfällen unmöglich machen. Der Husten und die damit häufig verbundene Atemnot empfinden Patienten als unangenehm. Dies mindert die Akzeptanz der Untersuchung (Haidl et al., 2001). Eine effektive Suppression des Hustenreizes wäre also im Sinne des Patienten und des Untersuchers.

Unseres Wissens gibt es bisher noch keine veröffentlichte Studie, die die Hustenaktivität während der Bronchoskopie objektiv erfasst, um die Wirksamkeit der Prämedikation zu untersuchen. In allen bisherigen Studien wurde der Husten anhand von Fragebögen meist mittels einer visuellen Analogskala eingestuft und dann analysiert.

Für die objektive Auswertung von Husten wurden in den letzten Jahren digitale Systeme entwickelt, die Hustenstöße (cough bouts), Hustenenergie (cough effort), Hustenstärke (cough intensity) und Hustenlatenz (cough latency) messen und berechnen können. Klare Standards für die objektive Beschreibung von Husten und dazugehörige Maßeinheiten existieren noch nicht. (Subburaj et al., 1996) (Pavesi et al., 2001)

Eine Verwendung von automatisierten Messsystemen während der Bronchoskopie ist uns nicht bekannt. Die bisherigen Systeme wurden hauptsächlich zur akustischen Quantifizierung von chronischem Husten und der Wirkung von Antitussiva beim wachen Patienten entwickelt. Während der Bronchoskopie ändern sich die akustischen Phänomene grundlegend, so dass ein konventionelles System nicht direkt für unsere Anforderungen übertragbar ist. Wir haben deshalb das System SOMNOScreen (Firma SOMNOMedics, Modell PSG-RC, Kist, Deutschland) ausgewählt, das sich nicht lediglich auf die akustische Analyse beschränkt, sondern auch die mechanische und elektrische Muskelaktivität während des Hustens erfassen kann.

1.2.2 Dyskrinie

Vermehrte Sekretproduktion in den Atemwegen mindert die visuelle Beurteilbarkeit des tracheobronchialen Systems, kann die Anwendung therapeutischer Verfahren erschweren und verlängert dadurch häufig die Untersuchungsdauer. Insbesondere bei akut oder chronisch entzündeter Schleimhaut ist häufig eine ausgeprägte Sekretproduktion (Hyperkrinie) vorhanden. Verstärkt wird sie durch die mechanische Rei-

zung der Schleimhäute mit dem Bronchoskop, Kochsalzinstillationen während der Untersuchung und vermutlich auch durch die turbulente Luftströmung entlang des Bronchoskops in den Atemwegen.

1.2.3 Erleben der Untersuchung durch den Patienten

Für den Patienten spielt das bewusste Erleben der Untersuchung eine wesentliche Rolle. Als belastend empfunden wird im Vorhinein häufig die Sorge um die Dignität des Bronchoskopiebefundes. Die unklaren Vorstellungen vom Untersuchungsablauf beziehungsweise unangenehm erlebte Bronchoskopien in der Vergangenheit können zusätzliche Ängste auslösen. Wenn während der Bronchoskopie keine oder niedrig dosierte Sedativa verwendet werden, dann bleiben am häufigsten der Hustenreiz, der Durchtritt des Bronchoskops durch Nase und Stimmbänder mit dem Gefühl von Atemnot, und die Instillation des Lokalanästhetikums in Erinnerung (Mendes de et al., 1986). Auch für die Vermeidung dieser „Nebenwirkungen“ der Bronchoskopie wäre es gut, eine den Wünschen und Bedürfnissen des Patienten angepasste und auch für den Untersuchungsgang optimale Sedierung zu etablieren. Eine Sedation verbessert dabei nachgewiesenermaßen den Komfort für den Patienten, indem sie eine retrograde Amnesie bewirkt und Ängste mindert. (Gonzalez et al., 2003) (Putinati et al., 1999) (Matot et al., 2000)

1.3 Leitlinien für die Prämedikation

Leitlinien für die klinische Praxis sollen evidenzbasiertes Wissen einer möglichst breiten Anwenderschaft zugänglich machen und so den medizinischen Standard in den verschiedenen Einrichtungen auf ein möglichst hohes Niveau bringen. Für die Bronchoskopie gibt es solche Leitlinien aus dem deutschsprachigen und angelsächsischen Raum. Die bisher umfangreichsten Guidelines wurden von der British Thoracic Society publiziert (aktuelle Version: BTS, 2001). Wir werden uns daher in der Diskussion unserer Ergebnisse hauptsächlich mit diesen Leitlinien auseinandersetzen.

Die publizierte Literatur wurde gemäß ihrer Aussagekraft in Evidenzgruppen eingeteilt. Die Definition der verschiedenen Evidenzstufen und Evidenzgrade sind in der Tabelle 1 beschrieben (AHCPR Publication, 1992).

| Stufe | Grad | Evidenz-Typ |
|-------|------|---|
| Ia | A | wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger, kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs) |
| Ib | | wenigstens eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT |
| IIa | B | wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung |
| IIb | | wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien |
| III | | mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie |
| IV | C | Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien |

Tabelle 1 Evidenzgruppeneinteilung (AHCPR Publication 1992, modifiziert)

1.3.1 Antitussiva

Hydrocodon ist ein halbsynthetisches Morphinderivat, das stark antitussiv, sedativ und analgetisch wirkt. Es wirkt durch zentralen Angriff am Hustenzentrum an zwei Subtypen der Opioidrezeptoren. Hauptsächlich wird die Wirkung über die μ -Rezeptoren μ_1 und μ_2 vermittelt. Eine untergeordnete Rolle spielt wahrscheinlich auch der κ -Rezeptor (Homsí et al., 2001) (Stolz et al., 2004). Im Rahmen der Bronchoskopie kann es zur Dämpfung des durch die Manipulation am Bronchialsystem induzierten Hustens eingesetzt werden. Es kann dabei intravenös und subkutan appliziert werden. In Deutschland wird es in vielen Abteilungen routinemäßig zur Prämedikation bei der Fiberbronchoskopie eingesetzt (Markus et al., 2000). Eine Dosis

von 7,5mg Hydrocodon s.c. ist üblich. Ob allerdings die Gabe von Hydrocodon tatsächlich eine relevante Einwirkung auf den Husten während der Bronchoskopie hat, ist umstritten und aufgrund fehlender klinischer Studien guter Qualität nicht belegt. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz wird in derzeit vorliegenden Richtlinien für die flexible Bronchoskopie nicht gegeben (BTS, 2001) (Haussinger et al., 2004) (Simpson et al., 1986). Mendes zeigte, dass Hydrocodon in einer Dosierung von 15mg i.m. im Vergleich zu Midazolam eine geringere Hustenhäufigkeit zur Folge hatte (Reed, 1992). Tsunezuka fand, dass Codeinphosphat nur dann hilfreich war, wenn die Lokalanästhesie des Respirationssystems unzureichend war (Tsunezuka et al., 1999).

1.3.2 Parasympathomimetika

Atropin wurde früher regelmäßig bei der starren Bronchoskopie in Vollnarkose zur Minderung der Sekretproduktion der durch inhalative Anästhetika gereizten Atemwegsschleimhäute eingesetzt. Argumentiert wurde auch mit den protektiven Effekten gegen Bronchospasmen und vasovagale Reaktionen (Zavala et al., 1981). Cavanaugh und Cooper bemerkten zusätzlich die Effektivität von inhalativ verabreichtem Atropin als Bronchodilatator (Cavanaugh et al., 1976). Ein weiteres Argument für den Einsatz ist, dass durch die gehemmte Sekretproduktion die Lokalanästhetika mehr Kontaktfläche an den Schleimhäuten haben. Es wird heute nach wie vor in einigen Abteilungen zur Prämedikation bei einer flexiblen Bronchoskopie verwendet, obwohl die Wirkung in randomisierten klinischen Studien bisher nicht nachgewiesen wurde (Markus et al., 2000). Zusammenfassend kamen neuere Studien zum Ergebnis, dass die Atropingabe, außer einem marginal geringeren Lokalanästhetikabedarf keinen signifikanten Vorteil hat (Haidl et al., 2001) (Mendes de et al., 1986) (Williams et al., 1998) (Cowl et al., 2000). Grahmann fand zudem heraus, dass Herzrhythmusstörungen und die Untersuchungsdauer ebenfalls nicht signifikant reduziert werden (Grahmann et al., 2002). Eine spätere Studie von Williams wies auch darauf hin, dass der bronchodilatierende Effekt keine praktische Relevanz zur Vermeidung von Entsättigungen während der Untersuchung hat (Williams et al., 1998). Die Nebenwirkungen von Parasympathomimetika (wie Tachykardie, Arrhythmien, Sehstörungen, Glaukom-Anfall und Mundtrockenheit) sind ein entscheidender Nachteil dieser Substanzgruppe. In den Guidelines der British Thoracic Society wird daher empfohlen,

Atropin nicht routinemäßig als Prämedikation zu verwenden. (BTS, 2001). Diese Empfehlung stützt sich auf Studien mit Evidenzgrad B.

Als alternatives Medikament zu Atropin wurde Glycopyrrolat untersucht. Dies ist ein kompetitiver Antagonist der muskarinartigen Wirkungen von Acetylcholin und hemmt damit den gleichen Rezeptor wie Atropin. Vorteil dieser Substanzklasse ist die geringere Aktivität an kardialen Rezeptoren. Deshalb kommt es hier zu weniger Frequenz- und Rhythmusstörungen. Von Cowl wurde es 2000 untersucht und als Anticholinergikum insbesondere bei kardial vorbelasteten älteren Patienten empfohlen (Cowl et al., 2000). Das Medikament hat sich dennoch nicht in der Praxis durchgesetzt und wird in aktuellen Studien der letzten fünf Jahre und in den Leitlinien für die Bronchoskopie nicht mehr erwähnt. (Gronnebech et al., 1993) (Roffe et al., 1994) (Lyew et al., 1990) (Toft et al., 1987) (Thorburn et al., 1986)

Für die Interaktion von Atropin mit Hydrocodon im Vergleich zum einzelnen Einsatz der beiden Medikamente liegen bisher keine veröffentlichten Untersuchungen vor.

1.3.3 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika finden mittlerweile in praktisch allen Bronchoskopieabteilungen für die Vorbereitung der Patienten Verwendung. Die British Thoracic Society empfiehlt die Gabe von 4ml 4% Lidocain. Sie können inhalativ mittels eines Verneblers oder als Spray gegeben werden. Der Vorteil des Verneblers ist, dass kleinste Flüssigkeitstropfen erzeugt werden, die mit dem inspiratorischen Flow tiefer in die Atemwege vordringen, bis sie sich an den Schleimhäuten anlagern, als dies mit einem konventionellen Spray möglich wäre. Dadurch können nicht nur der Oropharynx sondern auch der Hypopharynx, der Larynx sowie partiell die Trachea und proximale Anteile der Bronchien erreicht werden. Zum Einführen des Bronchoskops über die Nase stehen Lidocaingels zur Verfügung, die die Schleimhaut anästhesieren und das Bronchoskop besser gleiten lassen. Während der Untersuchung kann Lidocain in flüssiger Form lokal auf die Stimmlippen und die Bronchien appliziert werden. (Gove et al., 1985) (Keane et al., 1992) (Tham et al., 1994) (Stolz et al., 2005)

Von der British Thoracic Society wird in den Bronchoskopierichtlinien die Gabe von Lidocain bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 8,2mg/kgKG mit Evidenzgrad B empfohlen, unter besonderer Beachtung von alten Patienten und solchen mit Leber-

funktionsstörungen und kardialen Erkrankungen, bei denen die Maximaldosis von 5mg/kgKG nicht übersteigen sollte (Langmack et al., 2000) (BTS, 2001).

1.3.4 Sedativa

Grundsätzlich ist die flexible Bronchoskopie ohne Sedierung möglich. Die meisten Patienten wünschen jedoch eine Sedierung zur Anxiolyse und für eine anterograde Amnesie des Untersuchungsablaufs. Für die routinemäßige Prämedikation, im Gegensatz zur Sedation während der Untersuchung, gibt es jedoch keine konkrete Empfehlung, da hierzu randomisierte und kontrollierte Studien fehlen. In der Praxis hat es sich durchgesetzt, die Sedation dem Bedarf und Wunsch des Patienten angepasst unmittelbar vor Beginn der Untersuchung zu applizieren. Am häufigsten wird dafür das kurzwirksame Benzodiazepin Midazolam oder das Anästhetikum Disopri-
van intravenös gegeben. (DGP, 1994) (BTS, 2001) (Markus et al., 2000) (Prakash et al., 1991)

1.4 Leitlinien für die Durchführung der Bronchoskopie

Es existieren Richtlinien der deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP, 1998) (DGP, 1994) (Haussinger et al., 2004) und der angloamerikanischen Gesellschaften (Bolliger et al., 2002) (Ernst et al., 2003) (BTS, 2001). Die Empfehlungen basieren auf vorausgehenden Datenerhebungen in Klinikabteilungen und Fachpraxen.

1.4.1 Technische Durchführung

Ein intravenöser Zugang wird grundsätzlich empfohlen, zum einen zur Gabe der regelmäßig verwendeten i.v.-Medikamente, hier vor allem Sedativa, und zum anderen als Sicherheit für eine Notfalltherapie bei Komplikationen (Evidenzgrad C). Die Sauerstoffinsufflation von minimal 2l/min. ist mittlerweile obligatorisch geworden. Ziel sollte es sein, die transkutane Sauerstoffsättigung auf Werten von über 90% zu halten, was in Einzelfällen einer erhöhten Sauerstoffzufuhr bedarf. Hierfür besteht in der Literatur eine Evidenzstufe II-III. (Milman et al., 1994), (Shrader et al., 1978), (Katz et al., 1981). Zum Monitoring wird eine kontinuierliche Pulsoxymetrie empfohlen, insbesondere zur Erfassung von Sättigungsabfällen (Evidenz Stufe II-III) (Evans et al., 1998) und der Herzrhythmus sollte mittels eines 3-Kanal-EKGs kontrolliert werden. So können Arrhythmien erkannt und frühzeitig therapiert werden. Bei Patienten ohne spezielles kardiales Risikoprofil besteht hierfür zwar keine klare Evidenz, es wird jedoch von den meisten Pneumologen eine EKG-Überwachung als wichtig erachtet (Evidenz Stufe IV) (Shrader et al., 1978) (Luck et al., 1978) (Breuer et al., 1989) (Matot et al., 2000).

1.4.2 Medikamentengabe

1.4.2.1 Gabe von Lokalanästhetika

Bei nasalem Zugang mit dem Bronchoskop bietet sich die Gabe von Lidocain-Gel anstelle von Sprays an, da es trotz guter Schleimhutanästhesie einen geringeren Serumspiegel induziert und eine bessere Gleitfähigkeit verschafft. Nach dem Einführen des Bronchoskops über die Nase oder den Mund kann unter direkter visueller Kontrolle 2-4% Lidocain Lösung auf die Stimmbänder und nach Durchtritt durch die Stimmritze auf die Trachea- und Bronchialschleimhaut gegeben werden („spray as you go“). Während der Untersuchung sollte nur die minimal notwendige Dosis über

das Bronchoskop instilliert werden. Insgesamt kann eine Maximaldosis von 8,2mg/kgKG gegeben werden (BTS, 2001) (siehe auch Kapitel 1.3.3).

1.4.2.2 Gabe von Sedativa

Die British Thoracic Society empfiehlt, alle Patienten, bei denen keine Kontraindikationen gegen Sedativa bestehen, unmittelbar vor der Intervention zu sedieren. Die Wirkung sollte durch repetitive Gaben aufrecht gehalten werden, mit dem Ziel einer adäquaten Sedation und Amnesie bei erhaltener Spontanatmung. Konkrete Dosierungsvorschläge und die Verwendung von bestimmten Medikamenten werden hier nicht angegeben (BTS, 2001) (Evidenz Grad B). Midazolam hat sich als kurzwirksames und schnell wirkendes intravenös appliziertes Benzodiazepin in der Praxis durchgesetzt und wird in bis zu 85% der Bronchoskopien eingesetzt (Stolz et al., 2004).

Orale Benzodiazepine haben zwar ebenfalls einen amnestischen Effekt im Placebovergleich, dennoch basieren die meisten Regime auf der parenteralen Gabe.

Propofol (6,2 Diisopropylphenol) ist ein Hypnotikum das sich durch seinen raschen Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer als gut zu steuerndes Medikament auszeichnet und bezüglich der Pharmakokinetik dem Midazolam überlegen ist. Allerdings ist es wesentlich teurer und es bedarf größerer Erfahrung in der Verwendung, damit eine konstante, wirksame Blutkonzentration erreicht wird.

Eine Alternative zu den i.v. verabreichten Medikamenten sind inhalative Sedativa. Atassi hatte hierzu unter Verwendung von Lachgas (Distickstoffmonoxyd, N₂O) eine randomisiert kontrollierte Studie mit 206 Probanden durchgeführt und es als alternatives Medikament zu den herkömmlich verwendeten Sedativa zur Diskussion gestellt (Atassi et al., 2005). In der Praxis konnte es sich bisher aber nicht durchsetzen, da die sedierende Wirkung oftmals zu gering ist und es während der Bronchoskopie schwierig ist, die Inhalationsmaske gut abzudichten.

2 Fragestellungen der Studie

2.1 Primärer Endpunkt

Die vorliegende Studie will als primären Endpunkt die Frage klären, ob und wenn ja, welchen Einfluß eine Prämedikation mit Hydrocodon und Atropin auf die Hustenaktivität während der Bronchoskopie hat. Dazu wurde folgende Null-Hypothese formuliert:

„Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der apparativ gemessenen Hustenaktivität innerhalb der ersten 10 Untersuchungsminuten in den vier verschiedenen Studiengruppen.“

Die Patienten wurden dafür mit den folgenden Medikamenten bzw. mit Placebo prämediziert und in 4 Gruppen randomisiert:

- Gruppe 1: Dicodid 7,5mg
- Gruppe 2: Dicodid 15mg
- Gruppe 3: Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg
- Gruppe 4: NaCl 0,9% (Placebo)

Wir verwandten Dicodid[®] mit dem Wirkstoff Hydrocodonhydrochlorid-Dihydrat, das ein Derivat von Morphin beziehungsweise Codein ist. Die Begriffe werden im Folgenden synonym behandelt

2.2 Sekundäre Endpunkte

Im Weiteren werden drei sekundäre Endpunkte untersucht.

Die erste Null-Hypothese hinterfragt die Effekte der Studienmedikamente auf die kardiopulmonale Funktion:

„Es lässt sich keine signifikante Reduktion von apparativ gemessenen, unerwünschten Effekten durch die Bronchoskopie, wie Herzfrequenzveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Sauerstoffmangel, Blutdruckveränderungen, innerhalb der ersten 10 Untersuchungsminuten in den einzelnen Testgruppen nachweisen.“

Zur Beurteilung ob auch Ärzte, Pflegepersonal und Patienten mittels subjektiv erhobener Fragebogendaten einen Effekt der Medikation nachweisen können, wurde folgende Null-Hypothese getestet:

„Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der vom Untersucher, dem Assistenzpersonal und der vom Patienten subjektiv geschätzten Hustenaktivität als auch der Sekretproduktion in den Atemwegen und der Schleimhautbeschaffenheit in den einzelnen Testgruppen.“

Zur Beurteilung, ob die Prämedikation einen Einfluss auf die Menge an Sedativa hat, die während der Untersuchung benötigt werden, wurde folgende Null-Hypothese getestet:

„Es besteht kein signifikanter Unterschied an Sedativa-Bedarf während der Untersuchung in den einzelnen Testgruppen.“

3 Methodik

3.1 Studienablauf

3.1.1 Untersuchungszeitraum, Studienort und Mitarbeiter

Die Studie wurde im Herbst 2003 geplant, und in Form eines Studienprotokolls ausgearbeitet. Dieses wurde bei der Ethikkommission eingereicht und am 12.02.2004 genehmigt. Die Studiendurchführung erfolgte im Klinikum Rechts der Isar im Bronchoskopiellabor der 1. Medizinischen Klinik unter Leitung von Herrn PD Dr. H. Hautmann. Diese Bronchoskopieeinheit verfügt über alle technischen Möglichkeiten zur Durchführung diagnostischer und therapeutischer endobronchialer Untersuchungen. Angeschlossen ist ein Aufwachraum zur postinterventionellen Überwachung der Patienten mit entsprechender personeller Besetzung und apparativer Monitoringmöglichkeit. Das Labor ist eingebunden in ein Haus der Maximalversorgung.

Insgesamt sechs Ärzte waren an der Durchführung und Datenerhebung beteiligt. Die Patientenvorbereitung, die Assistenz bei der Bronchoskopie sowie die Datenerfassung von pflegerischer Seite wurden von vier diplomierten Krankenschwestern durchgeführt.

3.1.2 Patientenkollektiv

Im Patientenkollektiv sind Patienten, die aufgrund einer klinischen Indikation für eine Bronchoskopie angemeldet wurden. Dabei handelte es sich sowohl um ambulante als auch stationäre Patienten. Im Rahmen der vorausgegangenen Untersuchungen (klinische Untersuchung, Lungenfunktion, Labor, Röntgen-Thorax, CT-Thorax) sind die Patienten ausreichend charakterisiert worden. Die Studie hatte keinen Einfluss auf die Indikationsstellung und die Durchführung der Untersuchung. Die Studienpatienten repräsentierten ein durchschnittliches Patientenkollektiv der Bronchoskopieabteilung.

3.1.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine klinische Indikation zur elektiven Fiberbronchoskopie. Nach der Aufklärung über den Studienablauf und die Freiwilligkeit der Teilnahme musste eine unterzeichnete Einverständniserklärung der Patienten vorliegen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können.

3.1.2.2 Ausschlusskriterien

Beim Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Kriterien wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.

Kontraindikation für die Atropingabe:

- bekannte Unverträglichkeit auf Atropin
- Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- bekannte und symptomatische Passagestörungen des Magen-Darm-Trakts
- Tachykardie bei Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- akutes Koronarsyndrom

Kontraindikation für die Hydrocodongabe:

- bekannte Opiatunverträglichkeit bzw. paradoxe Reaktion auf Opiate
- akute schwere respiratorische Insuffizienz

Sonstige Kontraindikationen:

- schwere Schleimhautschäden (z.B. postoperativ, Säure/Laugenverätzung)
- beatmeter Patient
- Notfalluntersuchung
- Therapeutische Bronchoskopie mit Intervention innerhalb der ersten 10 Minuten nach Untersuchungsbeginn (wenn vorher absehbar)
- Mucoviszidose
- Schwangerschaft und Stillzeit

3.1.3 Aufklärung

Für die Aufklärung über die Studie erhielt jeder Patient eine schriftliche Studieninformation. Zusätzlich erfolgte immer ein kurzes Aufklärungsgespräch über Sinn und Zweck der Studie, über den für den Patienten relevanten Studienablauf, über die Rechte des Patienten sowie über die Studienärzte und das Pflegepersonal. Hier wurden insbesondere die freiwillige Teilnahme und der Datenschutz besprochen. Bei Einwilligung musste von jedem Patienten und dem aufklärenden Arzt eine Einverständniserklärung unterschrieben werden.

3.1.4 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung ergab sich aufgrund folgender Annahmen aus eigenen Voruntersuchungen an 10 Patienten vor Studienbeginn:

- Im Mittel 30 Hustenereignisse innerhalb des Auswertungszeitintervalls (10 Minuten)
- Erwartete Reduktion der Ereignisse um mindestens 20%
- Standardabweichung $\sigma = 15$
- 2-seitige Untersuchung der Hypothese
- Signifikanz-Niveau von $\alpha = 0.05$
- Power von 80 %

Es ist daher eine Gesamtfallzahl von 400 Patienten, unterteilt in vier Gruppen à 100 Patienten, notwendig.

3.1.5 Randomisierung und Verblindung

Die zufällige Verteilung der Patienten in die vier Studiengruppen wurde anhand einer sequentiellen Randomisierungsliste vorgenommen, d.h. dass Kleingruppen von 20 Patienten randomisiert wurden. So konnte die Verblindung blockweise nach Abschluss einer Kleingruppe geöffnet werden, um eine bereits vor Ende der Untersuchung entstandene Signifikanz zu erkennen. Hierfür wurde das Programm RandList, Version 1.0 der in Tübingen ansässigen Firma DatInf verwendet. In fortlaufender Nummerierung war jedem Patienten ein verschlossener Umschlag zugeordnet, in dem die Studiengruppe und damit die Zuteilung der Prämedikationsmedikamente bzw. des Placebos aufgeführt waren. Dieser Umschlag wurde von der Pflegefach-

kraft geöffnet, die den Patienten für die Untersuchung vorbereitete, jedoch nicht an der Untersuchung teilnahm. Die Untersuchung war somit doppelblind. Weder Patient noch Untersucher oder Auswerter waren über die Verteilung der Medikamente bis zum Studienabschluss informiert. Im Fall einer unerwarteten Medikamentenreaktion wäre die Randomisierungsliste in einem verschlossenen Umschlag zugänglich gewesen. Bei Einsicht der an der Studie beteiligten Personen wäre dann eine neue Randomisierung der folgenden Patienten notwendig gewesen. Dies wurde jedoch nicht benötigt.

3.1.6 Prämedikation

Alle Patienten wurden vor der Untersuchung mit einer Lokalanästhesie der Atemwege sowie der subkutanen Injektion der Studienmedikamente vorbereitet.

3.1.6.1 Inhalation

30 Minuten vor Untersuchungsbeginn inhalierten die Patienten über einen Pari-Vernebler (Pari Boy, Pari GmbH, Deutschland) 10mg Salbutamol (β_2 - Sympathomimetikum) und 80mg Xylocain 4% (Lokalanästhetikum), gelöst in insgesamt 5ml NaCl 0,9%.

3.1.6.2 Injektion von Dicodid, Atropin oder Placebo

Die spezielle Prämedikation für die Studie erfolgte gemäß der Vorgabe aus der Randomisierung 30 Minuten vor Untersuchungsbeginn mit einer der folgenden Medikamente / Medikamentenkombination:

- Gruppe 1: Dicodid 7,5mg
- Gruppe 2: Dicodid 15mg
- Gruppe 3: Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg
- Gruppe 4: NaCl 0,9%

Die Prüfmedikamente wurden jeweils in einer 2ml Spritze aufgezogen, mit NaCl 0,9% auf 1,5ml verdünnt und subkutan in den Oberarm verabreicht. Das Placebo bestand aus 1,5ml NaCl 0,9%. Die Prüfmedikamente wurden von einer dritten Person aufgezogen, so dass die Verblindung nicht aufgehoben wurde. Eine ausreichende Anzahl

von Mustern jeder Charge wurde aufbewahrt. Die Durchführung oblag der Krankenschwester in der Vorbereitung.

3.1.7 Sonstiges

Die Patienten wurden im Untersuchungsraum in Rückenlage, evtl. mit leichter Oberkörperhochlagerung, positioniert. Ein intravenöser Zugang war obligatorisch. Ebenfalls wurde jedem Patienten Sauerstoff via Nasensonde gegeben.

3.1.8 Durchführung der Messungen

Zur Erfassung der apparativ erhobenen Daten wurden folgende Geräte verwendet:

- EKG-Monitor (GE Healthcare, Deutschland)
- Pulsoxymeter (GE Healthcare, Deutschland)
- SOMNOScreen (Firma SOMNOMedics, Modell PSG-RC, Kist, Deutschland)

Bei allen Patienten wurde 5 Minuten vor Untersuchungsbeginn die Herzfrequenz, der systolische Blutdruck und die Sauerstoffsättigung gemessen und notiert.

Die Installation des SomnoScreen am Patienten ist in der Abbildung 1 ersichtlich:

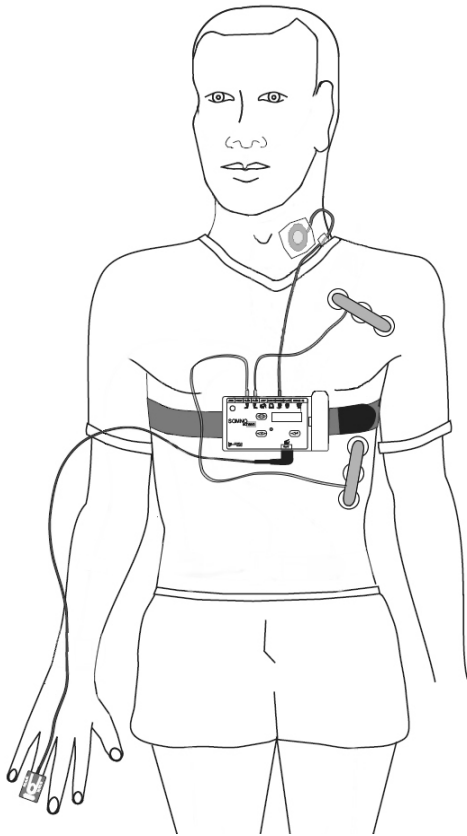


Abbildung 1: schematische Darstellung der Installation des SOMNOscreen-Gerätes am Patienten (modifizierte Grafik von SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

Das EKG wurde mit 3 einzelnen Klebeelektroden in typischer Position nach Goldberger am Thorax angebracht. Der Pulsoxymeterclip wurde an einem Finger der linken Hand angelegt.

Das SOMNOscreen Gerät wurde bei den Patienten mittig am Oberkörper befestigt, so dass es der distalen Hälfte des Brustbeins auflag. Ein Befestigungsgurt umfasste den ganzen Thorax. Angeschlossen an das Gerät wurden folgende Sensoren:

- Pulsoxymeter, an einem Finger der rechten Hand
- Mikrophon, seitlich am Hals auf Höhe des Kehlkopfes
- EKG, links unterhalb des Schlüsselbeins in schräger Position
- Intercostal-EMG, seitlich am Thorax in horizontaler Position

Kurz vor Untersuchungsbeginn wurden alle Geräte eingeschaltet und auf Ihre Funktion getestet. Mittels einer digitalen Speicherkarte erfasste der SOMNO-Screen fort-

laufend alle Daten, die im Anschluss ausgelesen und am Computer weiterverarbeitet wurden.

Jeder Patient wurde noch vor der Sedierung aufgefordert dreimal einen kräftigen Hustenstoß abzugeben. Diese wurden durch Betätigung der Markierungstaste auf dem SOMNOScreen Gerät erfasst. Die Daten dienten als Referenzwerte für die eigentlichen Hustenaktionen während der Untersuchung.

Nun wurde Midazolam intravenös verabreicht. Bei den meisten Patienten wurde mit einer Dosis von 5mg begonnen und je nach Bedarf 2,5mg Fraktionen nachgegeben. Nach ausreichender Sedierung wurde das Bronchoskop eingeführt. Der Zugang erfolgte meist via Nase, alternativ auch über Mund, Tubus oder Tracheostoma. Beim nasalen Zugang wurde Xylocaingel zur Schleimhutanästhesie verwendet. Auf die Stimmlippen gab man zur Lokalanästhesie Xylocain 200mg (10mg/ml). Danach wurde das Bronchoskop nach einer Wartezeit von mindestens 2 Minuten durch die Stimmlippen in die Trachea bis zur Hauptkarina vorgeschoben. Dieser Schritt markierte den Beginn der Bronchoskopiezeit und wurde auf dem SOMNOScreen ebenfalls mit einem Tastendruck erfasst. Es wurde dann nochmals Xylocain in beide Hauptbronchien instilliert (jeweils 50mg). Nach einer weiteren Wartezeit von 1 Minute wurde das Bronchialsystem systematisch inspiziert, beginnend mit der rechten Seite. Der weitere Ablauf erfolgte je nach Fragestellung. Die Bronchoskopie war beendet, wenn das Bronchoskop über die Stimmbänder hinaus zurückgezogen wurde. Dies wurde wieder auf dem SOMNOScreen per Tastendruck markiert.

3.1.9 Befragung nach der Untersuchung

Im Anschluss an jede Bronchoskopie wurde vom Patienten, der assistierenden Krankenschwester und dem durchführenden Arzt ein standardisierter Fragebogen beantwortet. Mit dem an den untersuchenden Arzt gerichteten Fragebogen wurden auf einer ordinalen Skala die Schleimhautverhältnisse, die Hustenaktivität und die Sekretproduktion während der Untersuchung eingeschätzt. Die Pflegenden erhoben von den Patienten eine Anamnese bezüglich Medikamenteneinnahme und Rauchgewohnheiten und gaben ebenfalls eine eigene ordinale Einschätzung der Hustenaktivität und Sekretproduktion während der Bronchoskopie ab. Die Patienten wurden im Anschluss an die Untersuchung vor Entlassung, also meist ca. 2 Stunden nach der Bronchoskopie, über Ihre Eindrücke befragt. Hier ging es um die Bewertung der ge-

fühlten Hustenaktivität während der Untersuchung, das Erinnerungsvermögen daran, unangenehme Erfahrungen, Qualität der Aufklärung und gewünschte Änderungen. Die Fragebögen sind im Anhang abgebildet.

3.2 Prüfmedikamente

Gegenstand der Untersuchung waren die beiden Medikamente Dicodid und Atropin. Für diese beiden Medikamente sind keine speziellen Interaktionen, weder synergistisch noch antagonistisch bekannt. Wir benutzten routinemäßig bei allen Patienten Xylocain zur Schleimhautanästhesie und Salbutamol für die Bronchodilatation. Xylocain hat neben der anästhesierenden auch eine antiarrhythmische Wirkung. Es kann zu einer Bradykardie führen aber auch paradoxe Arrhythmien auslösen. Es besteht bezüglich des kardialen Angriffpunktes also eine Wechselwirkung mit Atropin, gemäß der Literatur synergistischer Art, da Atropin in niedriger Dosierung (0,5mg s.c.) ebenfalls Bradykardien auslösen kann. [Fachinformation Atropinsulfat 0,5mg/ml, Firma Braun, 2003]. Salbutamol macht als selektives Beta-2-Sympathomimetikum eine Bronchodilatation, kann durch eine geringe Wirkung am Beta-1-Rezeptor auch eine Tachykardie erzeugen und hat somit ebenfalls eine Wechselwirkung mit Atropin. Gemäß der Literatur besteht möglicherweise ein Antagonismus. Nachdem jedem Patienten die gleiche Menge an Xylocain und Salbutamol gegeben wurde, entsteht allenfalls ein systematischer Fehler.

Die Sedation erfolgte mit Midazolam und oder Propofol. Midazolam gehört in die Klasse der Benzodiazepine und interagiert synergistisch mit Propofol, aber auch mit Dihydrocodon. Hier wird hauptsächlich die sedative Wirkung verstärkt. Bei Propofol bewirken „Benzodiazepine, Parasympatholytika sowie Inhalationsnarkotika [...] eine etwas verlängerte Narkosedauer und langsamere Atemfrequenz. Bei einer zusätzlichen Opioid-Prämedikation kann Apnoe vermehrt und zeitlich verlängert auftreten.“ (Fachinformation Propofol Lipuro 1%, Firma Braun, 2003)

3.2.1 Hydrocodon

Wir verwendeten als Antitussivum den Wirkstoff Hydrocodonhydrochlorid-Dihydrat, welcher im Handel als Dicodid[®] 1ml Ampullen à 15mg/ml erhältlich ist. Es wird eine parenterale Dosierung bei s.c.-Gabe von 7,5-15mg max. 3mal pro Tag empfohlen. Der antitussive Effekt tritt nach 15 Minuten ein und hält über 4-8 Stunden an (siehe Abbildung 2). Das Prüfmedikament ist zur Anwendung als Antitussivum arzneimittelrechtlich zugelassen. Als Opiatderivat unterliegt es der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) (Fachinformation Dicodid, Firma Abbott, 2001)

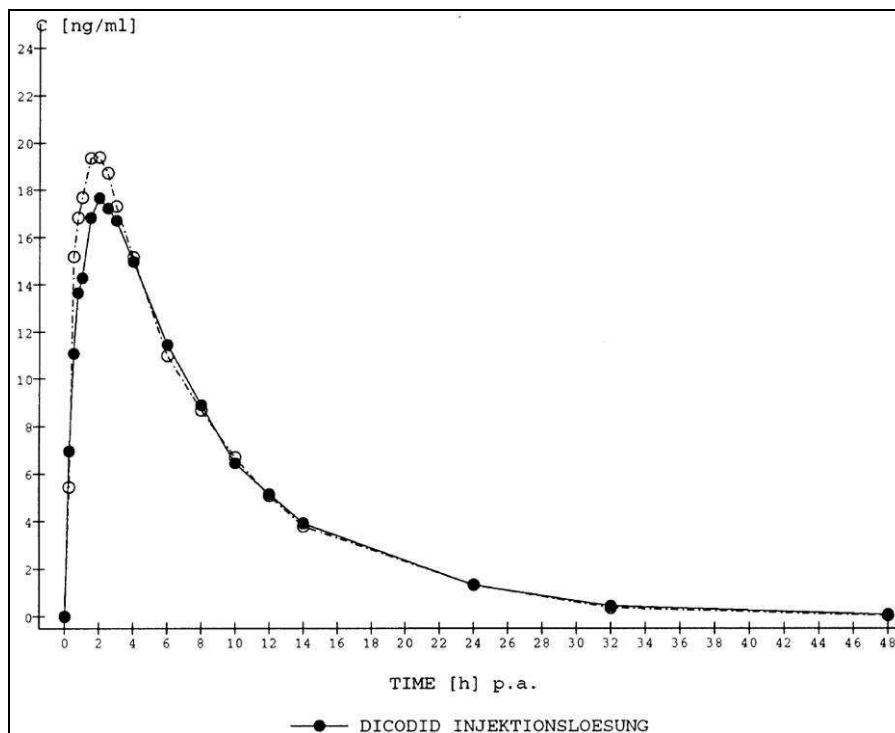


Abbildung 2: Bioverfügbarkeit von Dicodid in Abhängigkeit von der Zeit [Fachinformation Dicodid, Firma Abbott, 2001]

3.2.2 Atropin

Atropinsulfat (Atropinsulfat B Braun 0,5mg) ist zur Narkoseprämedikation arzneimittelrechtlich zugelassen. „Atropin ist das Razemat aus D- und L-Hyoscyamin. L-Hyoscyamin kommt in verschiedenen Nachtschattengewächsen wie z. B. der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) vor und razemisiert bei der Aufbereitung zu Atropin. Für die periphere parasympholytische Wirkung ist hauptsächlich L-Hyoscyamin verantwortlich, da D-Hyoscyamin 10 – 20-mal weniger wirksam ist. Atropin wirkt als kompetitiver Antagonist an muscarinischen m-Cholinozeptoren. Erst in sehr hoher Dosierung wird auch die Erregungsübertragung an Ganglien und an der neuromuskulären Endplatte, vermittelt über nikotinische n-Cholinozeptoren, gehemmt. Die wichtigsten pharmakologischen Effekte sind Tachykardie und eine verkürzte AV-Überleitung durch Hemmung der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung des Acetylcholins am Herzen, eine Hemmung der Speichelsekretion, der Motorik und des Tonus des Magen-Darm-Traktes, eine Hemmung der Schleimsekretion und des Tonus der Bronchien, eine Hemmung des Harnblasentonus sowie am Auge eine Mydriasis und Akkomodationslähmung. [...] Atropinsulfat wird nach subkutaner und intramuskulärer Applikation rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bei intramuskulärer Gabe nach ca. 30 Minuten erreicht. [...] Die Verteilung nach parente-

raler Gabe erfolgt sehr schnell, das Verteilungsvolumen beträgt 1,7 bis 4 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung variiert interindividuell und mit dem Lebensalter sehr stark von 2 bis 40 %. [...] Die Elimination ist biphasisch mit Plasmahalbwertszeiten von 2 – 3 Stunden bzw. 12 – 38 Stunden und erfolgt hauptsächlich renal. Etwa 50 % werden unverändert ausgeschieden, ein Teil wird in der Leber metabolisiert (Spaltung des Esters, Demethylierung und Glukuronidierung).“ (Fachinformation Atropinsulfat 0,5mg/ml, Firma Braun, 2003)

3.3 Messgerät SOMNOscreen

Es existieren bisher keine veröffentlichten Studien, die während der Bronchoskopie eine objektive Messung der Hustenaktivität durchführten. Es gibt zwar mittlerweile einige technische Methoden für eine Hustenerfassung, ähnlich wie die 24h Blutdruckmessung in mobiler Form, diese können jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht verwendet werden, da die hier verwendete rein akustische Erfassung während der Bronchoskopie nicht ausreichend gewesen wäre. Das Bronchoskop liegt in den Atemwegen und damit auch im Kehlkopf zwischen den Stimmbändern, die für die Geräusche während des Hustens mitverantwortlich sind. Ein Husten kann also während der Untersuchung vorhanden sein, ohne dass man ihn hören kann und somit akustisch aufzeichnen könnte. Es war daher naheliegend, ein Gerät zu verwenden, das neben der Akustik auch noch andere Husteneffekte erfassen kann. Das perfekte Messverfahren würde eine genaue quantitative und qualitative Analyse der Hustenaktivität erlauben, würde vom Patienten als nicht störend wahrgenommen werden und wäre für den Untersucher leicht anzulegen, zu bedienen und auszuwerten. Optimal wären sicherlich die Erfassung der Akustik, des Interkostal-EMG's, der Thoraxexkursion, des Atemflows und eine synchrone Videoaufzeichnung. Das All-in-one Gerät hierfür gibt es noch nicht, jedoch kam das SOMNOscreen-Gerät den geforderten Ansprüchen am nächsten.

3.3.1 Allgemeines

Sämtliche apparativen Messwerte wurden mit dem Monitoringgerät „SOMNOscreen“ der Firma SOMNOmedics (Modell PSG-RC, Kist, Deutschland, siehe Abbildung 3) ermittelt. Dies ist ein mobiles Speichergerät, das ursprünglich für die Erfassung aller notwendigen Daten bei der Polysomnographie konzipiert wurde. Es ermöglicht die Ableitung von EEG, EKG, EMG, Pulsoxymetrie, Extremitätenbewegungen, Atemflow, Geräuschen und Bauch- sowie Thoraxbewegungen. Durch seine kompakte und leichte Bauweise kann es ohne den Patienten einzuschränken installiert werden. Eine digitale Speicherkarte ermöglicht eine Aufzeichnung aller Daten über eine ausreichend lange Zeitspanne. Die Daten werden anschließend auf einen Computer übertragen und können im Programm „Domino“ analysiert und bearbeitet werden. Es steht für einige Ereignisse (z.B. Sauerstoffentsättigung, Arrhythmien) eine automatisierte Analyse zu Verfügung. Durch Einschränkung des Zeitfensters konnten gezielt einzelne Abschnitte der gesamten Aufzeichnungsdauer ausgewertet werden, z.B. die

Analyse der Daten vor Untersuchungsbeginn und anschließend der Daten in den ersten 10 Minuten während der Bronchoskopie.



Abbildung 3: Somnoscreen-Gerät (SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

3.3.2 EKG-Ableitung

Die EKG-Ableitung erfolgt über 3 Klebeelektroden die unterhalb des linken Schlüsselbeins in diagonaler Richtung angebracht werden (siehe Abbildung 1 und 4). Das erfasste EKG entspricht der 2. Ableitung der Methode nach Einthoven. Es wird als digitales Signal erfasst.



Abbildung 4: EKG-Elektrode (SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

3.3.3 Sauerstoffsättigung – Messung

Zur perkutanen Sauerstoffmessung und Pulsmessung (SpO₂) wird ein Pulsoxymeter mit Fingerclip der Wellenlänge 660/910nm verwendet (siehe Abbildung 1 und 5). Es erlaubt die Darstellung einer digitalen Sauerstoffsättigungskurve, aus der auch die Pulsrate zu ermitteln ist.



Abbildung 5: Pulsoxymeter-Sensor (SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

3.3.4 Interkostal-EMG

Drei Elektroden, die am seitlichen Thorax befestigt sind, erfassen hier die Spannungsänderungen ausgehend von der Muskulatur (siehe Abbildung 1 und 6). In Ruhelage wird hier ein digitales Signal der an der Spontanatmung beteiligten Muskeln aufgezeichnet, ein so genanntes interkostales Elektromyogramm. Bei forcierter Atmung wird es zusätzlich überlagert durch die Spannungsänderungen von benachbarten Muskelgruppen wie dem Zwerchfell und der Atemhilfsmuskulatur der oberen Thoraxapertur (Musculus scalenus, Musculus sternocleidomastoideus, Musculus serratus anterior, Musculus pectoralis major, Musculus pectoralis minor, Musculus erector spinae und Musculus latissimus dorsi).



Abbildung 6: EMG-Elektrode (SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

3.3.5 Thoraxplethysmograph

Die Messung von Thoraxexkursionen erfolgt mittels eines plethysmographischen Dehnungssensors. Hier erfasst der Befestigungsgurt des Gerätes eine Erweiterung des Thoraxumfangs und wandelt die Spannung in ein digitales Signal um (siehe Abbildung 1). Dieses wird vom Hersteller als „Effort“ bezeichnet.

3.3.6 Halsmikrofon

Für die Aufzeichnung der Geräusche die auf Kehlkopfhöhe wahrnehmbar sind, wird ein kleines Mikrofon seitlich am Hals aufgeklebt (siehe Abbildung 1 und 7). Es erlaubt die Erfassung einer Frequenzkurve, die am Computer erkennen lässt, ob und wie lange ein Geräusch besteht. Eine realistische akustische Wiedergabe der Geräusche ist nicht möglich, da hierfür mit einer zu niedrigen Datenrate aufgezeichnet wird. Das Gerät wurde ursprünglich für die Erfassung von Schnarchgeräuschen beim Schlaf-Apnoe-Syndrom konzipiert, daher wird dieses Signal im Programm als „Snore“ bezeichnet.



Abbildung 7: Mikrofon (SOMNOmedics GmbH, Kist, Deutschland)

3.3.7 Erfassung der Hustenaktivität

3.3.7.1 Definition eines Hustenstoßes

3.3.7.1.1 Typischen Hustenkonfiguration

Bei Hustenstößen, die durch Fremdkörper in den Atemwegen ausgelöst werden, kann man einen Reiz im oberen Atemwegssystem von dem im unteren Tracheobronchialsystem abgrenzen. Reflexartig erfolgen bei einer Schleimhautreizung im oberen Atemwegstrakt eine sofortige Ausatmung und der hörbare Hustenstoß. Das geschieht ohne vorausgehende Inspiration, damit eine tiefere Ananmung des Gegenstandes vermieden wird. Hingegen wird bei Reizen am unteren Atemwegssystem zunächst inspiriert um die Atemwege zu weiten und dann mit einer forcierten Expiration den Fremdkörper oder das Sekret nach oben abhusten zu können.

Ein typischer Hustenstoß während der Bronchoskopie, also Manipulation am unteren Atemwegssystem, ist in den drei Ableitungen „Effort“, „Snore“ und „EMG“ des SOM-NOscreen (siehe Abbildung 8) wie folgt charakterisiert: Die dem Husten vorausgehende Inspiration ist an einer steil ansteigenden Effortkurve ersichtlich. Diese entspricht der Thoraxausweitung während der Einatmung. Das Signal hebt sich durch seine Form deutlich von dem der Ruheatmung ab.

Am positiven Scheitelpunkt der Effortkurve folgt dann typischerweise ein spindelförmiges Sound- und IC-EMG-Signal, das sich zeitgleich über die absteigende Phase der Effort-Kurve erstreckt.

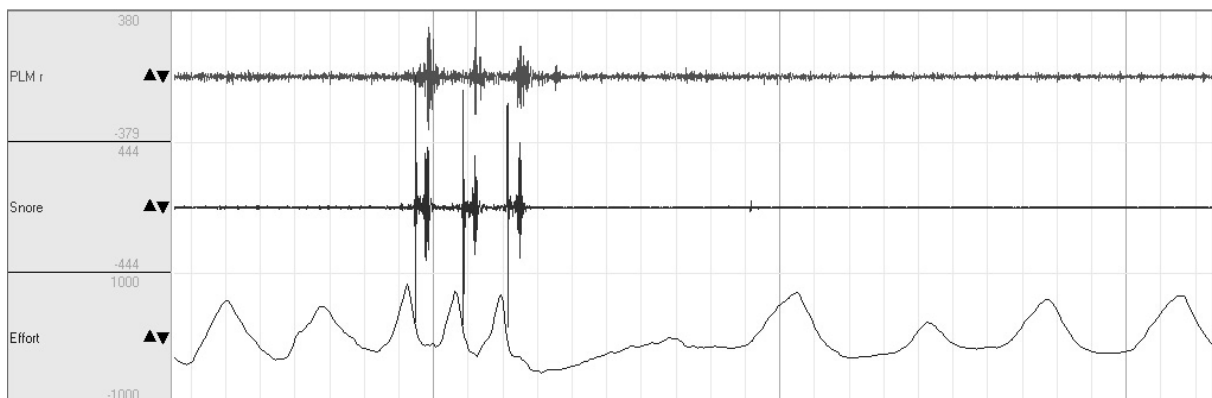


Abbildung 8: Effortkurve mit Ruheatmung und drei Hustenereignissen, die PLM-Kurve entspricht dem Intrakostal-EMG, Snore dem Hustengeräusch und Effort der Thoraxplethymographie

3.3.7.1.2 Definition von „Überschwellig“

Um bei grenzwertigen Signalen bestimmen zu können, ob es sich um ein Hustenergebnis handelt oder nicht, wurden in vorausgehenden Versuchen, da es in der Literatur hierfür noch keine Richtlinien gibt, folgende Grenzwerte festgelegt.

EMG: Das spindelförmige Signal bei Muskelkontraktion erreicht am Scheitelpunkt mindestens 200% der durchschnittlichen Amplitude einer repräsentativen Phase im Ruhezustand. Die minimale Dauer ist mit 200ms und die maximale Dauer mit 5000ms festgelegt (siehe Abbildung 9).

| | | |
|----------------------|----------------------------|--|
| Analysefenster [s] | Schwelle [%] | |
| 30 | 200 | |
| Min. Dauer [ms] | Max. Dauer [ms] | Synchronisation [ms] |
| 200 | 5000 | 5000 |
| Min. Abstand [s] | Max. Abstand [s] | Min. Anzahl |
| 1 | 90 | 1 |
| Flow Korrelation [s] | Körperlage Korrelation [s] | |
| +/- 3 | +/- 3 | |
| I-Marker | PLM 1 Source | IC EMG |
| P-Marker | Körperlage Source | <input checked="" type="checkbox"/> Körperlage Analyse |
| LM-Resp | | |

Abbildung 9: Einstellungen der EMG-Analys: eine Ereignismarkierung erfolgt durch das Programm wenn innerhalb eines Analysefensters von 30 Sekunden eine Signaländerung von mindestens 200% und einer minimalen Dauer von 200 Millisekunden aber maximal 5 Sekunden auftritt. Die einzelnen Ereignisse haben dabei einen Mindestabstand von 1 Sekunde und maximal 90 Sekunden. Die anderen gezeigten Einstellungen haben keine Relevanz.

Sound: Das spindelförmige Signal des Hustengeräuschs muss am Scheitelpunkt mindestens 400% der durchschnittlichen Amplitude einer repräsentativen Phase im Ruhezustand erreichen, um als überschwellig registriert zu werden. Die minimale Dauer ist hier auf 300ms und maximal 3000ms festgelegt (siehe Abbildung 10).

| | | | |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Analysefenster [s] | Schwelle [%] | Min. Dauer [ms] | Max. Dauer [ms] |
| 3 | 400 | 300 | 3000 |
| Schnarchen | Snore Source | Snore | |

Abbildung 10: Einstellungen der Sound-Analyse: ein Ereignis im akustischen Kanal entsteht wenn innerhalb von 3 Sekunden die Kurve um mindestens 400% ansteigt und mindestens 300 Millisekunden und maximal 3 Sekunden andauert.

Effort: Die Änderung des Thoraxumfangs bei einem Hustenstoß muss die maximale Amplitude um mehr als 100% der durchschnittlichen Amplitude einer repräsentativen Phase im Ruhezustand auslenken um als überschwellig detektiert zu werden. Eine automatisierte Erfassung bietet das Programm hier nicht, da es nur das Gegenteil, nämlich keine Bewegung im Sinne einer Apnoephase, erfassen kann.

3.3.7.2 Messung der Hustenfrequenz

3.3.7.2.1 Singuläre Hustenereignisse

Als singuläre Hustenereignisse wurden diejenigen Signale gewertet, die auf der Zeitachse allein stehend sind, bzw. einen Mindestabstand von 2 Sekunden zum nächsten Hustenstoß aufweisen (siehe Abbildung 11).

Da die Signale der drei beurteilten Ableitungen nicht immer optimal erfasst waren, wurde festgelegt, dass auch eine Kombination von mindestens 2 überschwelligen Signalen von EMG, Sound und Effort in einer typischen Hustenkonfiguration als ein Hustenereignis gezählt werden.

Als ein Hustenstoß zusammengefasst werden auch Hustenaktionen mit kurzen Unterbrechungen im Kurvenverlauf von IC-EMG, Sound und Effort, jedoch nur von maximal 500ms Dauer. Dokumentiert wurden die singulären Hustenereignisse in der Einheit [Anzahl/min.].

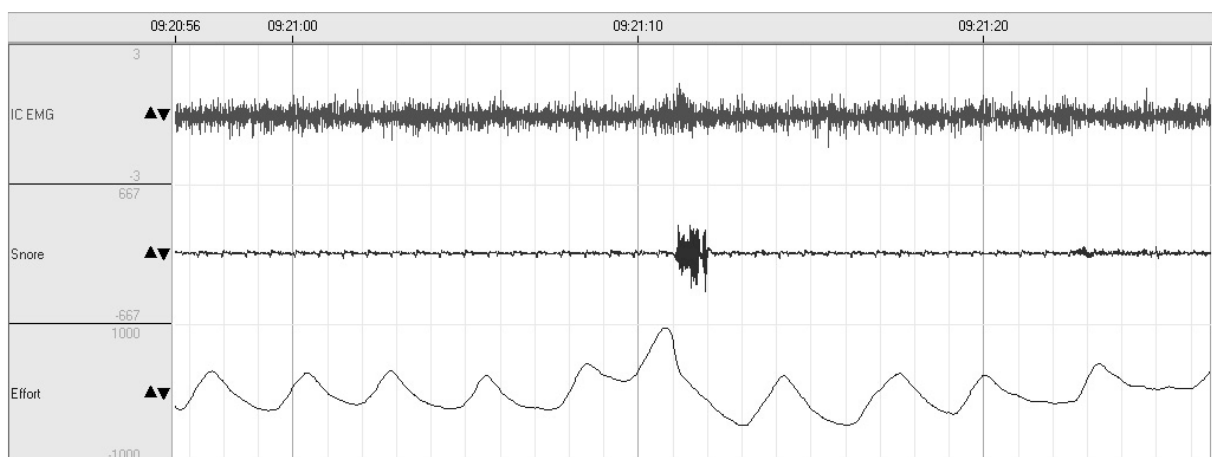


Abbildung 11: Singuläres Hustenereignis; man sieht dabei das angehobene Signal in allen drei Ableitungen, beginnend mit dem EMG und Effort, gefolgt mit einer kurzen Verzögerung vom Snore-Signal.

3.3.7.2 Verbundene Hustenereignisse

In Gruppen zusammengefasst wurden aufeinander folgende typische Hustenstöße, wobei der Abstand zwischen dem unteren Effort-Scheitelpunkt am Ende des ersten Hustenstoßes und dem oberen Scheitelpunkt des nächsten Hustenstoßes max. 2 Sekunden betragen durfte (siehe Abbildung 12).

Dokumentiert wurden die verbundenen Hustenereignisse in der Einheit [Anzahl/min.]

Eine Graduierung der Gruppen erfolgte in 3 Klassen:

- Gruppen mit 2 Hustenstößen, Umrechnung in [Anzahl/min.]
- Gruppen mit 3-4 Hustenstößen, Umrechnung in [Anzahl/min.]
- Gruppen mit 5 und mehr Hustenstößen, Umrechnung in [Anzahl/min.]

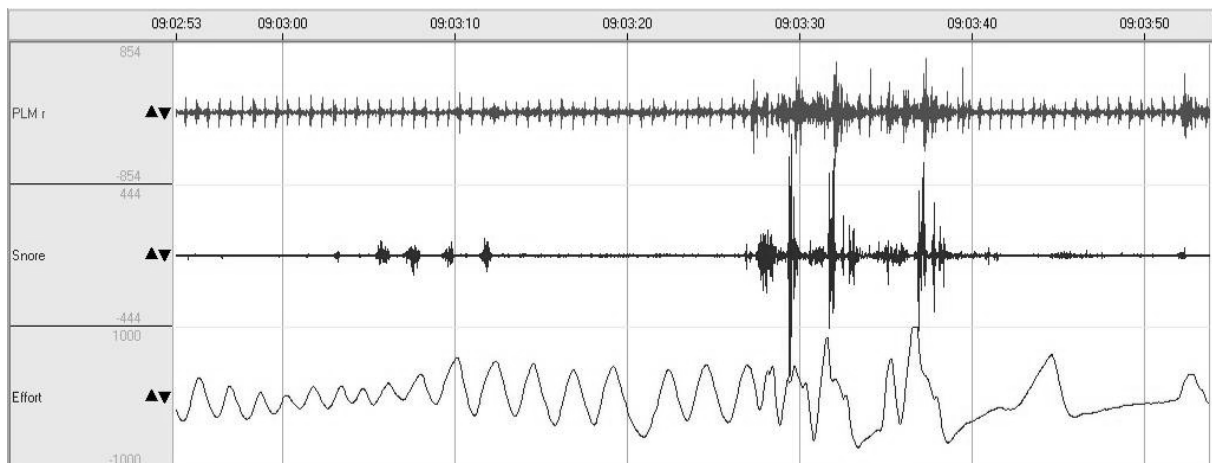


Abbildung 12: Typisches Hustensignal mit verbundenen Ereignissen; hier folgen drei Hustenereignisse kurz aufeinander mit einem jeweiligen Abstand von unter 2 Sekunden, so dass es per Definition als Gruppe gewertet wird.

3.3.7.2.3 Hustendauer

Die durchschnittliche Dauer der einzelnen Hustenstöße wird in einer repräsentativen Auswahl aus der durchschnittlichen Spindelbreite des Soundsignals in der absteigenden Phase der zugehörigen Effort-Kurve berechnet (siehe Abbildung 13). Dokumentiert wurde die absolute Hustendauer in der Einheit [ms].

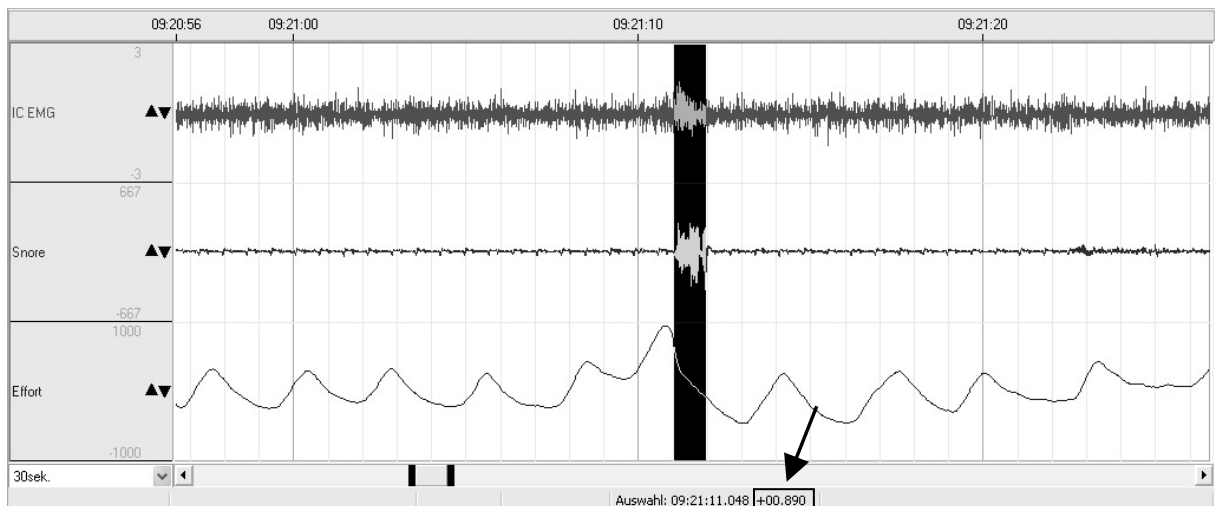


Abbildung 13: Messung der Hustendauer an der Länge des Soundsignals; die Spindelbreite wurde markiert und die Dauer in [ms] abgelesen.

Da die hier erhobenen Daten von Patient zu Patient sehr variabel sind, wurde zusätzlich jeweils der relative Unterschied zu den Hustenstößen vor Beginn der Untersuchung errechnet. Dokumentiert wurde die relative Hustendauer in der Einheit [%].

3.3.7.2.4 Hustenanstrengung

Zur Erfassung der Hustenanstrengung wurde die durchschnittliche Höhe der Effort-Kurven einer repräsentativen Auswahl an Hustenstößen ermittelt.

Dokumentiert wurde die Hustenanstrengung als dimensionslose Zahl die im SOMNOscreen Programm abgelesen wurde (siehe Abbildung 14).

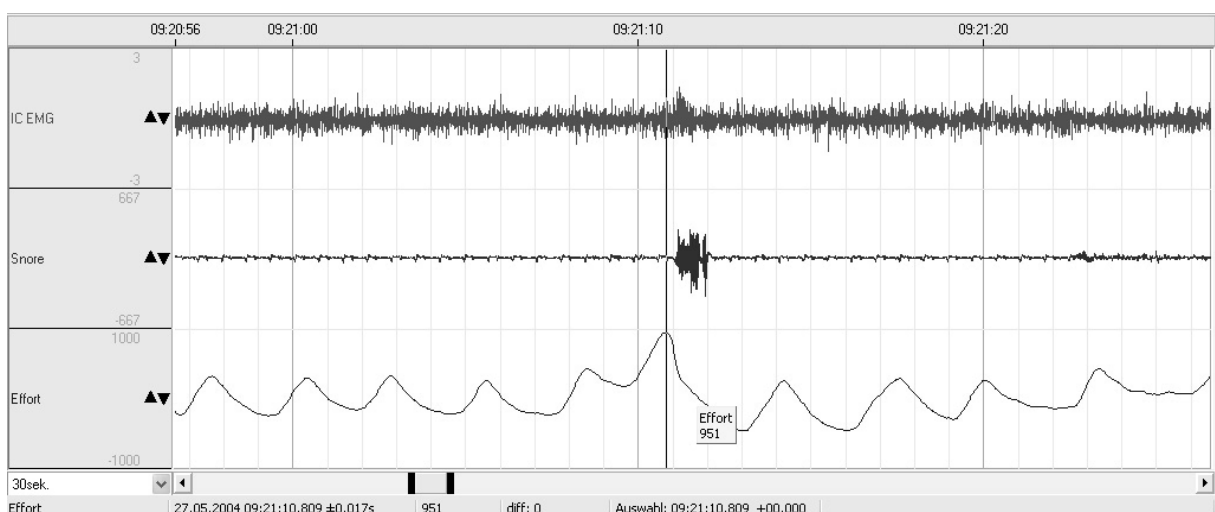


Abbildung 14: Messung des Effort-Wertes am Scheitelpunkt der Kurve mittels des Markierungsinstruments des SOMNOscreen-Programms

3.3.8 Erfassung der kardialen Reaktion

3.3.8.1 Herzfrequenz

| | Anzahl (Index) | Zeitpunkt |
|---------------------|----------------|-----------|
| Akz. (Index) | 5 (54,5) | |
| Dez. (Index) | 5 (54,5) | |
| Arrhythmien (Index) | 40 (436,1) | |
| Maximale Hf (bpm) | 133 | 10:14:21 |
| Minimale Hf (bpm) | 107 | 10:10:26 |
| Mittlere Hf (bpm) | 115 | ← |

Abbildung 15: Herzfrequenzanalyse; das Programm wertet hier einen markierten Zeitraum aus und bestimmt unter anderen Werten die mittlere Herzfrequenz.

Die Herzfrequenz kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt aus der aufgezeichneten Kurve abgelesen werden. Dokumentiert wurden für die Studie ein Mittelwert der Herzfrequenz vor der Untersuchung und ein Mittelwert der Herzfrequenz während der Untersuchung (maximal die ersten 10 Minuten nach Beginn der Bronchoskopie, siehe Abbildung 15).

3.3.8.2 Blutdruck

| | | | |
|--|------------------|----------------|------------------------|
| Min. Dauer [s] | Min. Anstieg [s] | Max. Dauer [s] | Min. zulässige PTT [s] |
| 3 | 0,02 | 300 | 0,25 |
| Kalibrierung: <input type="checkbox"/> | | | |
| PTT [ms] | Syst [mm Hg] | | |
| 300 | 120 | | |

Abbildung 16: Blutdruckeinstellungen; in den unteren beiden Fenstern wurde die Umrechnung der PTT in den systolischen Blutdruck anhand der maschinell gemessenen Werte kalibriert.

Vor Untersuchungsbeginn wurde bei jedem Patienten eine maschinelle nichtinvasive Blutdruckmessung durchgeführt. Die Messergebnisse dienten in der Studie zur Kalibrierung des SOMNOscreen-Gerätes, welches mittels der Pulse Transit Time (PTT) und des eingegebenen systolischen Referenz-Blutdruckwertes eine kontinuierliche Erfassung des systolischen Blutdruckes erlaubt (siehe Abbildung 16). Dies ist möglich da sich die PTT proportional zum systolischen Blutdruck verändert. Ausgewertet wurden die Messdaten vor Beginn der Bronchoskopie, bei Minute 0, 5 und 10 nach Durchtritt durch die Stimmritze.

3.3.8.3 Definition von Arrhythmien

Ein Arrhythmieereignis ist dadurch definiert, dass eine Störung der normalen Herzschlagfolge, verursacht durch nicht regelrechte Vorgänge bei der Erregungsbildung und -leitung im Herzmuskel, auftritt. Im Auswertungsprogramm kann die Anzahl der Arrhythmieereignisse im analysierten Zeitraum abgelesen werden (siehe Abbildung 18).

| | Anzahl (Index) | Zeitpunkt |
|---------------------|----------------|-----------|
| Akz. (Index) | 5 (54,5) | |
| Dez. (Index) | 5 (54,5) | |
| Arrhythmien (Index) | 40 (436,1) | ← |
| Maximale Hf (bpm) | 133 | 10:14:21 |
| Minimale Hf (bpm) | 107 | 10:10:26 |
| Mittlere Hf (bpm) | 115 | |

Abbildung 18: Nach Markierung des Untersuchungszeitraums zählt das Programm alle enthaltenen Arrhythmien aus. Der Index wurde in unserer Studie nicht erfasst.

Die vom Hersteller voreingestellten Grenzen für die automatische Erfassung können der Abbildung 17 entnommen werden.

Abbildung 17: Arrhythmie-Ereignisse; eine neue Arrhythmie besteht per Definition dann, wenn sie über mindestens 3 aber maximal 300 Sekunden auftritt und sich dabei die Herzfrequenz um mindestens 20 Schläge pro Minute ändert. Die Frequenz innerhalb des Arrhythmieereignisses darf sich dabei maximal um 30% ändern oder um 25 Schläge pro Minute. Frequenzänderungen die darüber hinausgehen werden als Artefakt klassifiziert.

3.3.9 Erfassung der respiratorischen Reaktion

Mittels der Pulsoxymetrie erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung. Im Analyseprogramm ist die automatische Erfassung von Entsättigungen und deren Durchschnittswerten möglich. Eine Entsättigung wurde definiert als ein Ereignis von mindestens 8 und maximal 180 Sekunden Dauer, wobei nur ein Abfall von $\geq 4\%$ beachtet wurde. Um Artefakte, z.B. durch einen losen Messsensor nicht

fälschlicherweise zu erfassen, wurden nur Ereignisse gewertet, die max um 1,5% pro Sekunde abfallen (siehe Abbildung 19).

Abbildung 19: Entsättigungsereignisse; eine Entsättigung ist per Definition ein Abfall des SpO2-Wertes um mindestens 4% innerhalb von mindestens 8 und maximal 180 Sekunden. Ein Artefakt hingegen wird bei einem SpO2-Abfall von mehr als 1,5% pro Sekunde detektiert. Ein Schwankungsspielraum wird bis 0,5% toleriert.

Dokumentiert wurden folgende Werte (siehe Abbildung 20):

- Mittlere Sauerstoffsättigung vor der Untersuchung (vor Gabe der Sedativa)
- Mittlere Sauerstoffsättigung während der Untersuchung
- Anzahl der Entsättigungen
 - davon Anzahl der Entsättigungen < 90%
 - davon Anzahl der Entsättigungen < 80%
- Durchschnittliche Dauer der Entsättigungen

| | Anzahl (Index) | Zeitpunkt |
|-------------------------------|-----------------|-----------|
| Entsättigungen (Index) | 1 (10,8) | ← |
| Minimale SpO2 (%) | 78 | 10:14:28 |
| Basale SpO2 | 80 | |
| Mittlere SpO2 | 80 | ← |
| Zeit < 90 % | 00:05:55 | |
| Anzahl < 90 % | 1 | ← |
| Anzahl < 80 % | 1 | ← |
| Größte Entsättigung (%) | 4 | 10:14:07 |
| Durch. Dauer Entsättigung (s) | 28,0 | ← |
| Längste Entsättigung (s) | 27 | 10:14:07 |
| Mittlere min. Entsättigung | 78 | |

Abbildung 20: Auswertung der Entsättigungsereignisse: nach Markierung des Untersuchungszeitraums zählt das Programm alle Entsättigungen aus (insgesamt, <90% und <80%), bestimmt die mittleren SpO2 Wert und die durchschnittlich Dauer der Entsättigung. Die übrigen Werte wurden in dieser Studie nicht registriert.

3.4 Datenerfassung und Verarbeitung

Von jedem Patienten wurden zum einen die drei oben genannten Fragebögen (siehe Kap. 3.1.9. und Anhang 8) erfasst, zum anderen die Messergebnisse des SOM-NOscreen-Gerätes und deren Analyse im DOMINIO-Programm, außerdem wurden die routinemäßige Dokumentation aus einer Datenbank mitverwendet. Hier wurden zusätzlich unter anderem die Diagnose, Medikamentengabe, Untersucher, Zugangsweg etc. notiert. Anonymisiert wurden die Daten zur Auswertung jeweils einer Studiennummer zugeordnet und ins Statistikprogramm SPSS (Version 10.0 für Windows) übertragen. Das Signifikanzniveau α wurde dafür auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

Welche statistischen Signifikanztests verwandt wurden entschied sich nach der Werteverteilung, dem Messniveau, deren Anzahl und Abhängigkeit zueinander (siehe Tabelle 2):

| Stichproben Anzahl | Abhängigkeit | Messniveau der Zielvariable | | |
|-----------------------|--------------|-----------------------------|---|----------------------------|
| | | binär | ordinal oder stetig (nicht normalverteilt) | stetig (normalverteilt) |
| 2 | unabhängig | χ^2 -Test | Mann-Whitney U Test | t-Test |
| >2 | unabhängig | χ^2 -Test | Kruskal-Wallis-Test | ANOVA |

Tabelle 2: Zuordnung der verschiedenen in der Studie verwandten statistischen Signifikanztests

4 Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv – deskriptive Statistik

Es konnten insgesamt 410 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die randomisierte Zuordnung zu den vier Studiengruppen ergab eine gleichmäßige Verteilung mit 104 Probanden in der *Dicodid 7,5mg* - Gruppe, 103 in der *Dicodid 15mg* - Gruppe, 103 Probanden in der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe und 100 Probanden in der *Placebo* - Gruppe.

4.2 Gruppenbeschreibung

| Variable/Gruppe Anzahl (N) und % von N _{ges.} , Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) | Gruppe 1 Dicodid 7,5 N _{ges.} = 104 (25,3%) | Gruppe 2 Dicodid 15 N _{ges.} = 103 (25,1%) | Gruppe 3 Dicodid 7,5 + Atropin 0,5, N _{ges.} = 103 (25,1%) | Gruppe 4 Placebo N _{ges.} = 101 (24,6%) | Statistik |
|--|---|--|--|---|--|
| Alter [Jahre] | N 100 (96,2%) MW 62,09 SD 15,47 | N 102 (99%) MW 61,73 SD 12,54 | N 103 (100%) MW 59,59 SD 11,21 | N 100 (99%) MW 64,24 SD 9,82 | nicht normalverteilt Kruskal Wallis-Test P = 0,919 |
| BMI [kg/m ²] | N 100 (96,2%) MW 24,16 SD 4,47 | N 101 (98,1%) MW 24,44 SD 4,61 | N 100 (97,1%) MW 25,63 SD 6,03 | N 99 (98,0%) MW 24,03 SD 4,27 | nicht normalverteilt Kruskal Wallis-Test P = 0,198 |
| Geschlecht [m/w] | N 104 (100%) M 64 (22,8%) W 40 (31%) | N 103 (100%) M 67 (23,8%) W 36 (27,9%) | N 103 (100%) M 76 (27%) W 27 (20,9%) | N 100 (99%) M 74 (26,3%) W 26 (20,2%) | binär X ² -Test P = 0,13 |
| Packyears [Jahre] | N 99 (95,2%) MW 28,87 SD 25,75 | N 100 (97,1%) MW 23,46 SD 24,98 | N 101 (98,1%) MW 27,66 SD 32,63 | N 99 (98,0%) MW 25,28 SD 27,07 | nicht normalverteilt Kruskal Wallis-Test P = 0,566 |
| Herzfrequenz 5 Min. vor Untersuchungsbeginn [min ⁻¹] | N 69 (66,3%) MW 83,12 SD 15,55 | N 70 (68,0%) MW 81,26 SD 16,36 | N 69 (67%) MW 82,74 SD 16,59 | N 67 (66,3%) MW 81,6 SD 14,60 | Normalverteilt ANOVA P = 0,883 |
| Systolischer Blut- druck 5 Min. vor Unter- suchungsbeginn [mmHg] | N 68 (65,4%) MW 137,07 SD 21,10 | N 71 (68,9%) MW 136,28 SD 22,08 | N 70 (68,0%) MW 137,16 SD 21,59 | N 67 (66,3%) MW 137,19 SD 19,89 | Normalverteilt ANOVA P = 0,993 |
| Sauerstoffsättigung 5 Min. vor Untersu- chungsbeginn [%] | N 69 (66,3%) MW 94,58 SD 3,38 | N 70 (68,0%) MW 93,54 SD 5,34 | N 70 (68,0%) MW 94,64 SD 3,01 | N 66 (65,3%) MW 95,26 SD 3,30 | nicht normalverteilt Kruskal Wallis-Test P = 0,199 |

Tabelle 3: Baseline Charakterisierung der vier Studiengruppen

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test, X²-Test und ANOVA zeigt, dass keine signifikanten Differenzen bei der Verteilung der Baselineparameter auf die 4 verschiedenen Gruppen bestehen (siehe Tabelle 3).

Bei genauer Betrachtung fällt jedoch schon ein Unterschied der Sauerstoffsättigungen in den Gruppen 5 Minuten vor Untersuchungsbeginn auf. Die *Placebo* - Gruppe hat die erwartungsgemäß höchste Sättigung, die *Dicodid 15mg* - Gruppe liegt im Gegensatz dazu um 1,8 Prozentpunkte niedriger.

Untersucht wurden insgesamt 68,5% Männer und 31,5% Frauen (siehe Abbildung 21). Das durchschnittliche Alter lag bei den Männern bei 61,2 Jahren und bei den Frauen mit 61,6 Jahren damit unwesentlich höher (siehe Tabelle 4).

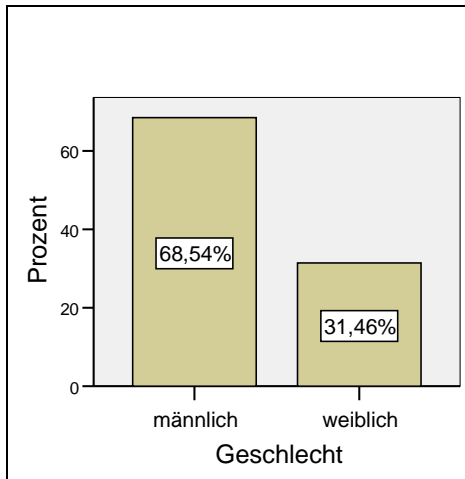


Abbildung 21: Balkendiagramm der Geschlechterverteilung

| | Geschlecht | | |
|--------------|-------------------|--------------------|--------|
| Alter | männlich | Mittelwert | 61,18 |
| | | Standardabweichung | 12,748 |
| | weiblich | Mittelwert | 61,58 |
| | | Standardabweichung | 13,676 |

Tabelle 4: Altersverteilung bei Männern und Frauen

4.3 Primärer Endpunkt

4.3.1 Nullhypothese - Beschreibung

Zur Untersuchung des primären Endpunktes wurde folgende Null-Hypothese getestet:

„Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der apparativ gemessenen Hustenaktivität innerhalb der ersten 10 Untersuchungsminuten in den einzelnen Testgruppen.“

4.3.2 Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter

Zunächst werden die verschiedenen Parameter, die die Null-Hypothese beschreiben, charakterisiert und im Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte, unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (siehe Tabelle 5).

| Variable/Gruppe Anzahl N (% von N _{ges}) MW / Median (IQR) Range | Gruppe 1 Dicodid 7,5 N _{ges.} = 104 | Gruppe 2 Dicodid 15 N _{ges.} = 103 | Gruppe 3 Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 N _{ges.} = 103 | Gruppe 4 Placebo N _{ges.} = 101 | Statistik Kruskal-Wallis-Test |
|---|--|---|---|--|--|
| Hustenereignisse 1. Minute [Anzahl] | N 94 (90,4%) 5,45 / 4,5 (5) 0-16 | N 97 (94,2%) 5,33 / 5 (5) 0-26 | N 90 (87,4%) 5,61 / 5 (5) 0-18 | N 96 (95%) 5,1 / 5 (4) 0-13 | nicht normalverteilt p = 0,79 |
| Hustenereignisse 2. Minute [Anzahl] | N 94 (90,4%) 2,65 / 1 (5) 0-12 | N 97 (94,2%) 2,35 / 2 (4) 0-11 | N 90 (87,4%) 2,92 / 2 (4) 0-15 | N 96 (95%) 3,39 / 3 (4) 0-15 | nicht normalverteilt p = 0,036 |
| Hustenereignisse 3. Minute [Anzahl] | N 92 (88,5%) 2,3 / 1 (4) 0-10 | N 95 (92,2%) 2,38 / 1 (4) 0-13 | N 88 (85,4%) 2,47 / 1 (4) 0-12 | N 95 (94,1%) 3 / 2 (5) 0-14 | nicht normalverteilt p = 0,276 |
| Hustenereignisse 4. Minute [Anzahl] | N 87 (83,7%) 2,54 / 2 (4) 0-11 | N 95 (92,2%) 2,22 / 2 (4) 0-13 | N 84 (81,6%) 2,12 / 1 (3) 0-12 | N 91 (90,1%) 3,14 / 2 (5) 0-13 | nicht normalverteilt p = 0,059 |
| Hustenereignisse 5. Minute [Anzahl] | N 86 (82,7%) 2,58 / 1 (4) 0-13 | N 90 (87,4%) 1,93 / 1 (3) 0-12 | N 81 (78,6%) 2,31 / 1 (4) 0-15 | N 87 (86,1%) 3,08 / 3 (5) 0-14 | nicht normalverteilt p = 0,071 |
| Hustenereignisse 6. Minute [Anzahl] | N 82 (96,2%) 2,37 / 0,5 (4) 0-15 | N 88 (85,4%) 2,22 / 1 (4) 0-11 | N 80 (77,7%) 2,56 / 1 (5) 0-16 | N 80 (79,2%) 2,66 / 2 (5) 0-11 | nicht normalverteilt p = 0,705 |
| Hustenereignisse 7. Minute [Anzahl] | N 79 (76%) 2,46 / 1 (5) 0-12 | N 84 (81,6%) 2,14 / 1 (4) 0-14 | N 77 (74,8%) 2,32 / 0 (4) 0-14 | N 75 (74,3%) 2,65 / 2 (4) 0-10 | nicht normalverteilt p = 0,521 |
| Hustenereignisse 8. Minute [Anzahl] | N 74 (71,2%) 2,07 / 1 (4) 0-11 | N 81 (78,6%) 2,17 / 1 (4) 0-8 | N 71 (68,9%) 2,9 / 1 (6) 0-13 | N 72 (71,3%) 3,28 / 3 (5) 0-18 | nicht normalverteilt p = 0,052 |
| Hustenereignisse 9. Minute [Anzahl] | N 69 (66,3%) 2,62 / 2 (5) 0-14 | N 75 (72,8%) 2,12 / 1 (3) 0-10 | N 64 (62,1%) 3 / 1 (5) 0-15 | N 69 (68,3%) 3,71 / 3 (6) 0-11 | nicht normalverteilt p = 0,028 |
| Hustenereignisse 10. Minute [Anzahl] | N 61 (58,7%) 2,51 / 2 (4) 0-13 | N 68 (66%) 2,46 / 1,5 (4) 0-10 | N 61 (59,2%) 2,26 / 1 (4) 0-14 | N 61 (60,4%) 4,39 / 4 (6) 0-16 | nicht normalverteilt p = 0,001 |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| Kumulative Hustenereignisse 1.-5. Min [Anzahl] | N 94 (90,4%) 15,06 / 13,5 (17) 0-51 | N 97 (94,2%) 13,98 / 10 (13) 1-48 | N 90 (87,4%) 15 / 11 (14) 1-69 | N 96 (95%) 17,23 / 14 (15) 1-50 | nicht normalverteilt p = 0,032 |
| Kumulative Hustenereignisse 1.-10. Min [Anzahl] | N 94 (90,4%) 24,37 / 20,5 (24) 0-80 | N 97 (94,2%) 23,02 / 18 (24) 1-70 | N 90 (87,4%) 25,22 / 19 (24) 1-137 | N 96 (95%) 29,44 / 25,5 (26) 2-88 | nicht normalverteilt p = 0,054 |
| Serien mit 2 Hustenereignissen [Anzahl] | N 94 (90,4%) 2,4 / 2 (3) 0-13 | N 97 (94,2%) 2,4 / 2 (3) 0-11 | N 90 (87,4%) 2,9 / 2 (3) 0-16) | N 96 (95%) 2,98 / 2 (3) 0-11 | nicht normalverteilt p = 0,092 |
| Serien mit 3-4 Hustenereignissen [Anzahl] | N 94 (90,4%) 1,61 / 1 (2) 0-6 | N 97 (94,2%) 1,47 / 1 (3) 0-7 | N 90 (87,4%) 1,87 / 1 (3) 0-13 | N 96 (95%) 2,21 / 1,5 (3) 0-11 | nicht normalverteilt p = 0,397 |
| Serien mit ≥ 5 Hustenereignissen [Anzahl] | N 94 (90,4%) 0,67 / 0 (1) 0-7 | N 97 (94,2%) 0,43 / 0 (1) 0-3 | N 90 (87,4%) 0,86 / 0 (1) 0-8 | N 95 (94,1%) 0,49 / 0 (1) 0-6 | nicht normalverteilt p = 0,204 |
| Mittelwert der Hustenereignisse [Anzahl/Min.] | N 94 (90,4%) 2,97 / 2,6 (2,98) 0-11 | N 97 (94,2%) 2,63 / 2,3 (2,4) 0,1-9 | N 90 (87,4%) 3,02 / 2,5 (3,2) 0,1-13,7 | N 96 (95%) 3,54 / 3,1 (3,2) 0,2-11,3 | nicht normalverteilt p = 0,018 |
| Hustenstossdauer Testhusten [sec] | N 61 (58,7%) 0,63 / 0,6 (0,3) 0,25-1,2 | N 68 (66%) 0,64 / 0,6 (0,4) 0,1-1,5 | N 55 (53,4%) 0,62 / 0,6 (0,35) 0,2-1,5 | N 62 (61,4%) 0,63 / 0,6 (0,35) 0,2-1,6 | nicht normalverteilt p = 0,99 |
| Hustenstossdauer bei Untersuchung [sec] | N 92 (88,5%) 0,95 / 1 (0,48) 0-2 | N 93 (90,3%) 0,91 / 0,9 (0,35) 0,3-2 | N 89 (86,4%) 0,87 / 0,8 (0,4) 0,3-2,6 | N 92 (91,1%) 0,96 / 1 (0,44) 0,4-1,7 | nicht normalverteilt p = 0,069 |
| Relative Hustendauer [%] | N 60 (57,7%) 165 / 167 (100) 0-571 | N 66 (64,1%) 180 / 130 (144) 53-900 | N 54 (52,4%) 158 / 133 (77) 40-650 | N 61 (60,4%) 178 / 160 (112) 25-500 | nicht normalverteilt p = 0,44 |
| Hustensekunden pro Minute [sec] | N 92 (88,5%) 2,95 / 2,25 (3,2) 0-11 | N 93 (90,3%) 2,4 / 1,8 (1,95) 0,1-7,95 | N 89 (86,4%) 2,55 / 1,98 (2,8) 0,1-15,3 | N 92 (91,1%) 3,33 / 2,8 (3) 0,1-9,1 | nicht normalverteilt p = 0,005 |

Tabelle 5: In dieser Übersicht sind alle Parameter der Null-Hypothese charakterisiert, auf ihre Verteilung untersucht und signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen berechnet.

Die Null-Hypothese muss auf Grund signifikanter Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test für die folgenden Parameter verworfen werden:

- Hustenereignisse der 2. Minute
- Hustenereignisse der 9. Minute
- Hustenereignisse der 10. Minute
- Kumulative Hustenereignisse der 1.- 5. Minute
- Hustensekunden / Minute
- Mittelwerte der singulären Hustenereignisse

Das heißt, die oben aufgeführten Parameter haben unterschiedliche Messwerte in den 4 verschiedenen Untersuchungsgruppen, was darauf schließen lässt, dass die Studienmedikamente eine spezifische Wirkung auf die Hustenaktivität haben.

Test auf Gruppenunterschiede

Im Folgenden werden die signifikanten Parameter paarweise auf Gruppenunterschiede untersucht (siehe Tabelle 6).

| | Variable | Dicodid 15 | Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Placebo |
|----------------------------------|---|---|---|--|
| Dicodid 7,5 | Kum. Hustener. 1.-5. Min Hustensek/Minute MW sing Hustenereig. Hustenereig. 2.Minute Hustenereig. 8.Minute Hustenereig. 9.Minute Hustenereig. 10.Minute | p=0,367 p=0,135 p=0,337 p=0,752 p=0,705 p=0,571 p=0,749 | p=0,678 p=0,188 p=0,761 p=0,659 p=0,133 p=0,949 p=0,394 | p=0,082, -13% p=0,136, -11% p=0,048, -16% p=0,025, -12% p=0,013, -18% p=0,028, -29% p=0,003, -43% |
| Dicodid 15 | Kum. Hustener. 1.-5. Min Hustensek/Minute MW sing Hustenereig. Hustenereig. 2.Minute Hustenereig. 8.Minute Hustenereig. 9.Minute Hustenereig. 10.Minute | | p=0,601 p=0,948 p=0,566 p=0,373 p=0,242 p=0,686 p=0,543 | p=0,004, -19% p=0,001, -28% p=0,002, -26% p=0,005, -31% p=0,029, -34% p=0,003, -43% p=0,002, -44% |
| Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Kum. Hustener. 1.-5. Min Hustensek/Minute MW sing Hustenereig. Hustenereig. 2.Minute Hustenereig. 8.Minute Hustenereig. 9.Minute Hustenereig. 10.Minute | | | p=0,025, -13% p=0,003, -23% p=0,023, -15% p=0,102, -14% p=0,389, -12% p=0,054, -19% p=0,000, -48% |

Tabelle 6: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Parameter die im Kruskal-Wallis-Test der Null-Hypothese des primären Endpunktes einen signifikanten Unterschied zeigen

Da die Hustenereignisse in der 8. Minute nur knapp keine signifikanten Unterschiede in den vier verschiedenen Gruppen zeigen, werden sie dennoch mitanalysiert.

Bei den fettgedruckten p-Werten in Tabelle 6 besteht im Mann-Whitney-U-Test für zwei nicht normalverteilte unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Prozentangaben beschreiben den Unterschied der vertikalen Parameter im Verhältnis zu den horizontal aufgetragenen.

Signifikante Unterschiede können nur bei Gegenüberstellungen mit der *Placebo* - Gruppe beobachtet werden (siehe auch Boxplot-Grafiken in Abbildung 23). Am deutlichsten wird das mit der *Dicodid 15mg* - Gruppe; hier sind alle Parameter hochsignifikant. Quantitativ am größten sind die Unterschiede in der 10. Minute nach Messbeginn. Das veranschaulicht auch die Abbildung 22. In der ersten Minute nach Untersuchungsbeginn tritt in allen Studiengruppen eine hohe Hustenaktivität auf, ohne dass ein Einfluss der Prämedikation sichtbar wird. In den folgenden Minuten sinkt die Aktivität wieder rasch ab, wobei das Niveau der *Placebo* - Gruppe kontinuierlich über dem der Veragruppen bleibt. Ab der siebten Minute steigt in der *Placebo* - Gruppe die Hustenaktivität wieder deutlich und stetig an, während das Niveau der anderen

Gruppen in etwa konstant bleibt. Am niedrigsten ist das Niveau in der *Dicodid 15mg* - Gruppe.

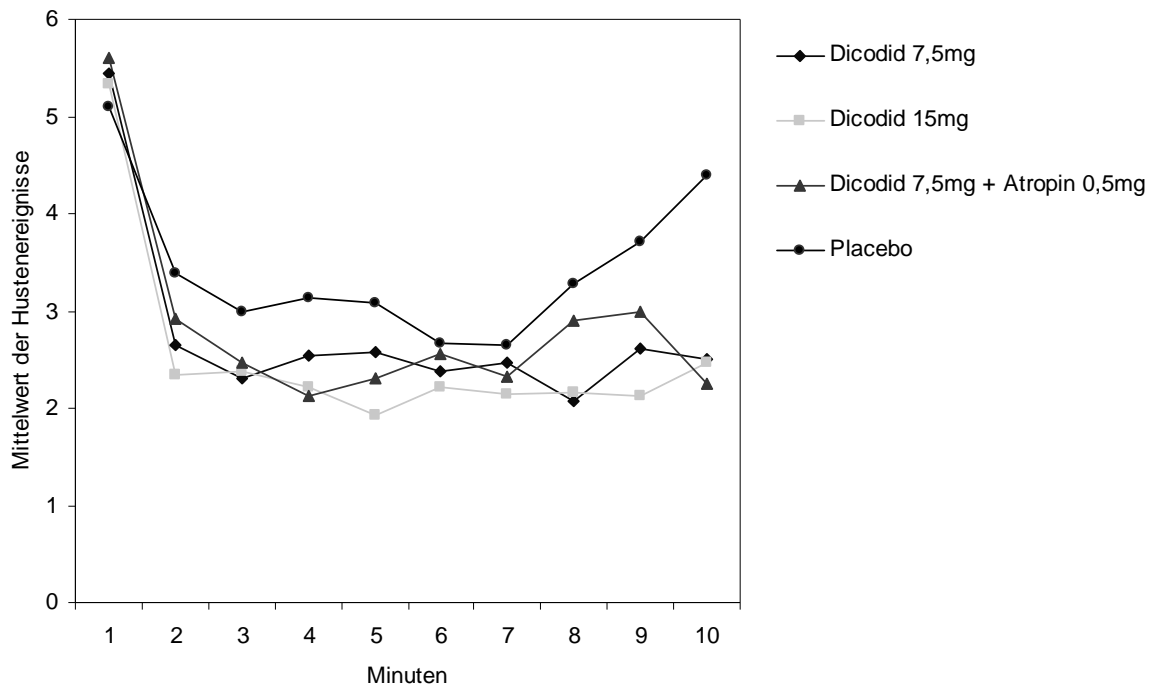


Abbildung 22: Mittelwerte der Hustenereignisse in den vier verschiedenen Studiengruppen in Abhängigkeit von der Zeit.

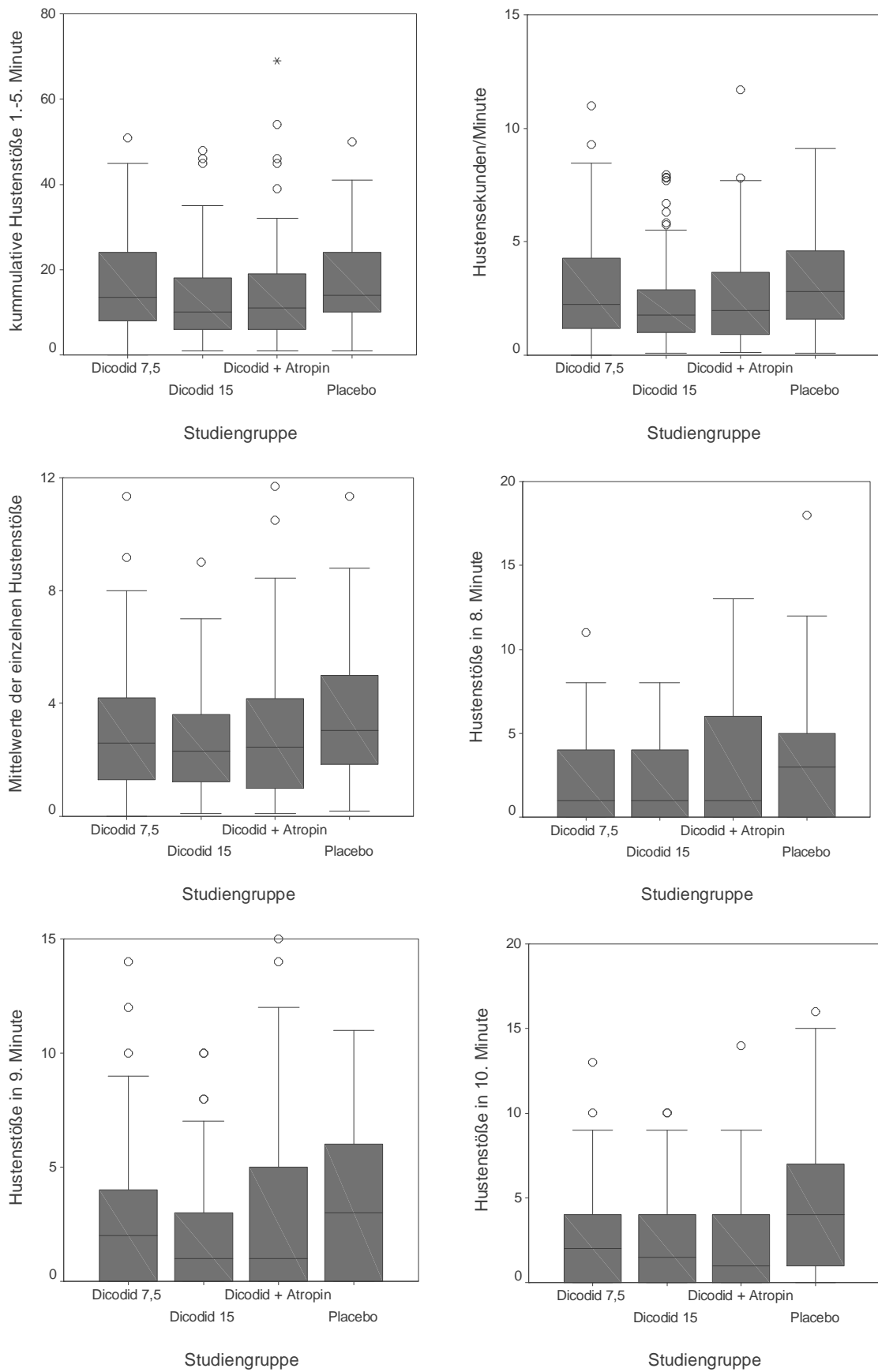


Abbildung 23: Boxplots der Parameter, die im Kruskal-Wallis-Test der Null-Hypothese des primären Endpunktes einen signifikanten Unterschied zeigen.

4.4 Sekundäre Endpunkte

4.4.1 1. Null-Hypothese

4.4.1.1 Beschreibung

Zur Untersuchung der sekundären Endpunkte wurde zunächst folgende Null-Hypothese getestet:

„Es lässt sich keine signifikante Reduktion von apparativ gemessenen unerwünschten Effekten durch die Bronchoskopie wie Herzfrequenzveränderungen, Herzrhythmusstörungen, Sauerstoffmangel oder Blutdruckveränderungen innerhalb der ersten 10 Untersuchungsminuten in den einzelnen Testgruppen nachweisen.“

4.4.1.2 Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter

Es werden wiederum die verschiedenen Parameter, die die Null-Hypothese beschreiben, charakterisiert und im Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte unabhängige Stichproben und in der ANOVA für normalverteilte, unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (siehe Tab. 7).

| Variable/Gruppe Anzahl N (% von N _{ges}) MW / Median (IQR) Range | Gruppe 1 Dicodid 7,5 N _{ges.} = 104 | Gruppe 2 Dicodid 15 N _{ges.} = 103 | Gruppe 3 Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 N _{ges.} = 103 | Gruppe 4 Placebo N _{ges.} = 101 | Statistik Kruskal-Wallis-T. ° ANOVA-Test * |
|--|---|--|--|---|---|
| SpO₂ bei Untersuchung [%] | N 90 (86,5%) 91,5 / 93 (6) 75-98 | N 94 (91,3%) 91,5 / 92 (6) 70-98 | N 87 (84,5%) 92,45 / 93 (4) 82-99 | N 93 (92,1%) 93,3 / 95 (5) 76-99 | nicht normalverteilt p = 0,015 ° |
| SpO₂ Änderung bei Untersuchung [%] | N 86 (82,7%) -3,1 / -3 (6,25) -18 - 10 | N 89 (86,4%) -2,4 / -2 (7) -15 - 22 | N 81 (78,6%) -1,9 / -1 (6) -11 - 7 | N 87 (86,1%) -2,1 / -2 (5) -22 - 9 | nicht normalverteilt p = 0,304 ° |
| Entsättigungen gesamt [Anzahl] | N 90 (86,5%) 2,93 / 2 (3) 0-10 | N 94 (91,3%) 3,5 / 3 (5) 0-11 | N 86 (83,5%) 3,37 / 3 (4) 0-14 | N 94 (93,1%) 2,5 / 2 (3) 0-10 | nicht normalverteilt p = 0,102 ° |
| Entsättigungen bis 90% [Anzahl] | N 90 (86,5%) 1,73 / 1 (3) 0-8 | N 92 (89,3%) 2,21 / 1 (4) 0-9 | N 85 (82,5%) 1,66 / 1 (2) 0-14 | N 93 (92,1%) 1,25 / 0 (2) 0-10 | nicht normalverteilt p = 0,079 ° |
| Entsättigungen bis 80% [Anzahl] | N 90 (86,5%) 0,34 / 0 (0) 0-5 | N 94 (91,3%) 0,68 / 0 (1) 0-8 | N 85 (82,5%) 0,29 / 0 (0) 0-8 | N 94 (93,1%) 0,23 / 0 (0) 0-7 | nicht normalverteilt p = 0,052 ° |
| Entsättigungsdauer [sec] | N 90 (86,5%) 25,89 / 22,2 (19,6) 0-95,5 | N 94 (91,3%) 20,9 / 19,35 (16,4) 0-85,5 | N 86 (83,5%) 22,92 / 23,35 (13,5) 0-64,8 | N 94 (93,1%) 20,66 / 18 (16,8) 0-76,5 | nicht normalverteilt p = 0,105 ° |
| Herzfrequenz bei Untersuchung [min ⁻¹] | N 90 (86,5%) 98,78 / 99 (18) 66-161 | N 94 (91,3%) 95,76 / 94 (21) 54-131 | N 87 (84,5%) 103,9 / 104 (17) 61-172 | N 93 (92,1%) 99,76 / 99 (17) 60-131 | normalverteilt p = 0,004 * |
| Blutdruck bei Untersuchungsbeginn [mmHg] | N 58 (55,8%) 135,07 / 134 (37) 79-193 | N 51 (49,5%) 128,96 / 126 (35) 94-197 | N 51 (49,5%) 134,98 / 136 (41) 84-189 | N 49 (48,5%) 133,24 / 133 (29) 78-184 | normalverteilt p = 0,301* |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|-------------------------------------|
| Blutdruck nach 5 min. [mmHg] | N 51 (49%) 137,47 / 136 (31) 79-193 | N 48 (46,6%) 132,4 / 130 (35) 80-183 | N 52 (50,5%) 135,17 / 137 (47) 71-190 | N 48 (47,5%) 136,44 / 135 (30) 81-198 | normalverteilt p = 0,697 * |
| Blutdruck nach 10 min. [mmHg] | N 39 (37,5%) 140,36 / 143 (32) 84-196 | N 39 (37,9%) 132,23 / 132 (32) 75-181 | N 39 (37,9%) 132,21 / 134 (46) 73-185 | N 34 (33,7%) 139,24 / 137 (30) 90-184 | normalverteilt p = 0,440 * |
| Arrhythmien [Anzahl] | N 44 (42,3%) 43,93 / 21 (66) 0-227 | N 45 (43,7%) 41,4 / 18 (61) 0-248 | N 42 (40,8%) 35,98 / 13,5 (33) 0-277 | N 47 (46,5%) 43,53 / 26 (47) 0-165 | nicht normalverteilt p = 0,312 ° |

Tabelle 7: In dieser Übersicht sind alle Parameter der ersten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes charakterisiert, auf ihre Verteilung untersucht und signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen berechnet.

Die Null-Hypothese muss auf Grund signifikanter Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test für die folgenden Parameter verworfen werden:

- SpO2 während der Untersuchung
- Entsättigungen bis 80%
- Herzfrequenz während der Untersuchung

Die Studienmedikamente beeinflussen offensichtlich die Atmung, indem der Atemantrieb gehemmt wird und dadurch die Sauerstoffsättigung im Blut sinkt und das Herz mit einem Anstieg der Herzfrequenz und einer Reduktion der Arrhythmien reagiert.

4.4.1.3 Test auf Gruppenunterschiede

Die Arrhythmien bleiben im Kruskal-Wallis-Test zwar nicht signifikant unterschiedlich, bei Durchsicht der Daten fällt jedoch erwartungsgemäß ein erheblicher Unterschied zwischen der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe und der *Placebo* - Gruppe auf. Deshalb wird dieser Parameter zusammen mit den drei oben stehenden Parametern detaillierter untersucht.

| Studiengruppe | Variable | Dicodid 15 | Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Placebo |
|----------------------------------|---|--|--|---|
| Dicodid 7,5 | SpO2 bei Untersuchung Entsättigungen bis 80% Herzfr. bei Untersuchung Arrhythmie | p=0,901 p=0,2 p=0,179 p=0,746 | p=0,658 p=0,316 p=0,041, -5% p=,274 | p=0,008, -2% p=0,254 p=0,637 p=0,57 |
| Dicodid 15 | SpO2 bei Untersuchung Entsättigungen bis 80% Herzfr. bei Untersuchung Arrhythmie | | p=0,432 p=0,029, +135% p=0,001, -8% p=0,335 | p=0,008, -2% p=0,018, +196% p=0,049, 4% p=0,412 |
| Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | SpO2 bei Untersuchung Entsättigungen bis 80% Herzfr. bei Untersuchung Arrhythmie | | | p=0,008, -1% p=0,932 p=0,072 p=0,047, -17% |

Tabelle 8: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Parameter, die im Kruskal-Wallis-Test der ersten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes einen signifikanten Unterschied zeigen.

Bei den fettgedruckten p-Werten in Tabelle 8 besteht im Mann-Whitney-U-Test für zwei nicht normalverteilte unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Prozentangaben beschreiben den Unterschied der vertikalen Parameter im Verhältnis zu den horizontalen.

Besonders deutlich ist die Zunahme von Entsättigungen bis 80% in der *Dicodid 15mg* - Gruppe im Vergleich zur *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe und *Placebo* - Gruppe. Gegenüber der *Placebo* - Gruppe erhöht sich die Anzahl der Entsättigungen in der *Dicodid 15mg* - Gruppe auf das Dreifache. Die mittlere Sauerstoffsättigung während der Untersuchung ist bei den Patienten, die Dicodid bekommen haben, im Vergleich zur *Placebo* - Gruppe um bis zu 2 Prozentpunkte niedriger, bleibt im Mittel aber immer über 90%. Wie im Kapitel 4.2 beschrieben ist dieser Effekt schon vor Untersuchungsbeginn sichtbar, allerdings auf entsprechend höherem Prozentniveau.

Erwartungsgemäß können wir auch den frequenzsteigernden Effekt von Atropin im Vergleich mit der *Dicodid 7,5mg* und der *Dicodid 15mg* - Gruppe nachweisen. Gegenüber der *Placebo* - Gruppe bleibt er allerdings knapp nicht signifikant.

Die antiarrhythmogene Wirkung von Atropin sehen wir nur bei der Gegenüberstellung mit der *Placebo* - Gruppe. Hier wird sie allerdings mit 17% weniger Arrhythmien signifikant.

4.4.2 2. Null-Hypothese

4.4.2.1 Beschreibung

Zur Beurteilung ob auch subjektiv erhobene Daten der Ärzte, Pflegenden und Patienten einen Effekt der Medikation nachweisen können wurde folgende Null-Hypothese getestet:

„Es bestehen keine signifikanten Unterschiede sowohl in der vom Untersucher, dem Assistenzpersonal und der vom Patienten subjektiv geschätzten Hustenaktivität als auch der Sekretproduktion in den Atemwegen und der Schleimhautbeschaffenheit in den einzelnen Testgruppen.“

4.4.2.2 Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter

Es werden wiederum die verschiedenen Parameter, die die Null-Hypothese beschreiben, charakterisiert und im Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (siehe Tabelle 9).

| Variable/Gruppe Anzahl N (% von N _{ges}) MW / Median | Gruppe 1 Dicodid 7,5 N _{ges.} = 104 | Gruppe 2 Dicodid 15 N _{ges.} = 103 | Gruppe 3 Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 N _{ges.} = 103 | Gruppe 4 Placebo N _{ges.} = 101 | Statistik Kruskal-Wallis-T. |
|---|---|--|--|---|--|
| Beurteilung Pflege Husten | 97 (93,3%) 2,77 / 3 | 95 (92,2%) 2,54 / 2 | 98 (95,1%) 2,39 / 2 | 94 (93,1%) 2,89 / 3 | nicht normalverteilt p=0,000 |
| Beurteilung Arzt Hus- ten | 100 (96,2%) 2,37 / 2 | 101 (98,1%) 2,13 / 2 | 103 (100%) 2,17 / 2 | 97 (96%) 2,45 / 2 | nicht normalverteilt p=0,002 |
| Beurteilung Patient Husten | 98 (94,2%) 1,37 / 1 | 98 (95,1%) 1,24 / 1 | 99 (96,1%) 1,2 / 1 | 97 (96%) 1,51 / 1 | nicht normalverteilt p=0,003 |
| Beurteilung Pflege Sekretproduktion | 97 (93,3%) 2,73 / 3 | 95 (92,2%) 2,43 / 2 | 98 (95,1%) 2,29 / 2 | 94 (93,1%) 3,18 / 3 | nicht normalverteilt p=0,000 |
| Beurteilung Arzt Sek- retproduktion | 100 (96,2%) 2,14 / 2 | 101 (98,1%) 2,11 / 2 | 103 (100%) 1,94 / 2 | 96 (95%) 2,32 / 2 | nicht normalverteilt p=0,011 |
| Burteilung Arzt Schleimhaut | 100 (96,2%) 1,95 / 2 | 101 (98,1%) 2,01 / 2 | 103 (100%) 1,89 / 2 | 97 (96%) 1,91 / 2 | nicht normalverteilt p=0,524 |

Tabelle 9: In dieser Übersicht sind alle Parameter der zweiten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes charakterisiert, auf ihre Verteilung untersucht und signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen berechnet.

Die Beurteilung der Hustenaktivität wurde vom Pflegepersonal, den Ärzten sowie den Patienten, bezogen auf die relativen Gruppenunterschiede, gleich eingeschätzt. Die

absoluten Unterschiede wurden am höchsten vom Pflegepersonal eingestuft, gefolgt von den behandelnden Ärzten und deutlich geringer von den Patienten.

Die Beurteilung der Sekretproduktion wurde ebenfalls bezogen auf die relativen Gruppenunterschiede gleich bewertet. Auch hier sind die absoluten Werte vom Pflegepersonal höher als die der Ärzte.

Die Null-Hypothese muss auf Grund signifikanter Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test für die folgenden Parameter verworfen werden:

- Beurteilung des Hustens durch die Pflege
- Beurteilung des Hustens durch den Arzt
- Beurteilung des Hustens durch den Patient
- Beurteilung der Sekretproduktion durch die Pflege
- Beurteilung der Sekretproduktion durch den Arzt

4.4.2.3 Test auf Gruppenunterschiede

Im Folgenden werden die oben genannten Parameter, die im Kruskal-Wallis-Test signifikante Unterschiede zeigten, wieder paarweise auf Gruppenunterschiede untersucht (siehe Tabelle 10):

| Studiengruppe | Variable | Dicodid 15 | Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Placebo |
|---------------------------|--|--|---|--|
| Dicodid 7,5 | Beurteilung Husten Pflege Beurteilung Husten Arzt Beurteilung Husten Patient Beurteilung Sekret Pflege Beurteilung Sekret Arzt | p=0,347 p=0,010 p=0,586 p=0,118 p=0,651 | p=0,044 p=0,025 p=0,296 p=0,016 p=0,023 | p=0,026 p=0,656 p=0,027 p=0,009 p=0,342 |
| Dicodid 15 | Beurteilung Husten Pflege Beurteilung Husten Arzt Beurteilung Husten Patient Beurteilung Sekret Pflege Beurteilung Sekret Arzt | | p=0,246 p=0,841 p=0,600 p=0,381 p=0,049 | p=0,001 p=0,002 p=0,005 p=0,000 p=0,158 |
| Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Beurteilung Husten Pflege Beurteilung Husten Arzt Beurteilung Husten Patient Beurteilung Sekret Pflege Beurteilung Sekret Arzt | | | p=0,000 p=0,007 p=0,001 p=0,000 p=0,001 |

Tabelle 10: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Parameter die im Kruskal-Wallis-Test der zweiten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes einen signifikanten Unterschied zeigen

Bei den fettgedruckten p-Werten besteht im Mann-Whitney-U-Test für zwei nicht normalverteilte unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen. Aufgrund der ordinal verteilten Daten werden hier keine Prozentangaben der Unterschiede gemacht.

Das Ergebnis zeigt, dass sowohl das Pflegepersonal, Ärzte als auch die Patienten bezüglich der Husten- und Sekretproduktion signifikante Unterschiede zwischen den Vera Gruppen und der *Placebo* - Gruppe erkannt haben. Die Gruppen mit codeinhaltiger Prämedikation wurden mit weniger Hustenaktivität und Sekretproduktion eingestuft als die *Placebo* - Gruppe. In der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe sind die empfundene Reduktion des Hustens und der Sekretproduktion am ausgeprägtesten.

4.4.3 3. Null-Hypothese

4.4.3.1 Beschreibung

Zur Beurteilung, ob die Prämedikation einen Einfluss auf die Menge an Sedativa hat, die während der Untersuchung benötigt werden, wurde folgende Null-Hypothese getestet:

„Es besteht kein signifikanter Unterschied an Sedativa-Bedarf während der Untersuchung in den einzelnen Testgruppen.“

4.4.3.2 Deskriptive Statistik der zugehörigen Parameter

Es werden die beiden Parameter, die die Null-Hypothese beschreiben, charakterisiert und im Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht (siehe Tabelle 11).

| Variable/Gruppe Anzahl N (% von N _{ges}) MW / Median (IQR) range | Gruppe 1 Dicodid 7,5 N _{ges.} = 104 | Gruppe 2 Dicodid 15 N _{ges.} = 103 | Gruppe 3 Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 N _{ges.} = 103 | Gruppe 4 Placebo N _{ges.} = 101 | Statistik Kruskal-Wallis-T. |
|--|---|--|--|---|---------------------------------------|
| Midazolam [mg] | 97 (93,3%) 6,02 / 5 (2,5) 3-10 | 100 (97,1%) 5,93 / 5 (2,5) 2,5-10 | 96 (93,2%) 6,19 / 5 (2,5) 2,5-10 | 97 (96%) 6,36 / 5 (2,5) 5-10 | nicht normalverteilt p=0,2 |
| Propofol [ml] | 97 (93,3%) 28,87 / 0 (40) 0-270 | 100 (97,1%) 26,6 / 0 (40) 0-200 | 96 (93,2%) 35,21 / 0 (60) 0-250 | 97 (96%) 51,24 / 0 (85) 0-360 | nicht normalverteilt p=0,091 |

Tabelle 11: In dieser Übersicht sind alle Parameter der dritten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes charakterisiert, auf ihre Verteilung untersucht und signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen berechnet.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigt keine signifikanten Gruppenunterschiede, die Nullhypothese wird daher angenommen. Dennoch fallen beim bloßen Betrachten der Daten erhebliche Differenzen, insbesondere beim Vergleich mit der *Placebo* - Gruppe auf. Zur besseren Darstellung der Unterschiede haben wir dessen ungeachtet die einzelnen Gruppen gegeneinander auf Signifikanzen getestet (siehe Tabelle 12).

4.4.3.3 Test auf Gruppenunterschiede

| Studiengruppe | Variable | Dicodid 15 | Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Placebo |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------------------|---|
| Dicodid 7,5 | Midazolam Propofol | p=0,619 p=0,744 | p=0,484 p=0,521 | p=0,120 p=0,042, -44% |
| Dicodid 15 | Midazolam Propofol | | p=0,245 p=0,350 | p=0,042, -7% p=0,022, -48% |
| Dicodid 7,5 + Atropin 0,5 | Midazolam Propofol | | | p=0,438 p=0,168 |

Tabelle 12: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests der Parameter, die im Kruskal-Wallis-Test der dritten Null-Hypothese des sekundären Endpunktes einen signifikanten Unterschied zeigen

Bei den fettgedruckten p-Werten besteht im Mann-Whitney-U-Test für zwei nicht normalverteilte unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Test auf Gruppenunterschiede zeigt für Midazolam im Vergleich der *Dicodid 15mg* - Gruppe mit der *Placebo* - Gruppe einen signifikanten Unterschied. Im Mittel lassen sich 7% Midazolam durch die Prämedikation mit *Dicodid 15mg* gegenüber der *Placebo* - Gruppe einsparen. Bei Propofol wird dieser Unterschied auch schon in der Dosierung von *Dicodid 7,5mg* signifikant und es können fast 50% der Propofolmengen eingespart werden. In der Gruppe mit *Dicodid 7,5mg* und *Atropin 0,5mg* waren die Sedativamengen nicht signifikant kleiner.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Patientenkollektiv

Unser Patientenkollektiv repräsentiert gut die übliche Patientenverteilung einer großen Bronchoskopieeinheit mit allen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Im Vergleich zum Durchschnitt aller Bronchoskopien in Deutschland finden sich in unserer Klinik überproportional viele schwer erkrankte Patienten. Wir haben deshalb diejenigen von der Studie ausgeschlossen, die als akute Notfälle zugewiesen wurden, die vorgängig beatmet waren, die eine schwere respiratorische Insuffizienz hatten, bei denen die Studienmedikamente wegen einer Vorerkrankung kontraindiziert waren oder bei denen eine therapeutische Intervention in den ersten 10 Minuten der Untersuchung geplant wurde. Die Geschlechterverteilung ist zu Gunsten der Männer mit zwei Drittel verschoben (68,5% Männern, 31,5% Frauen). Dies entspricht ebenfalls anderen epidemiologischen Erhebungen und gründet sich darauf, dass die in der Bronchoskopie stark vertretenen Krankheits-Entitäten, wie chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD), Tumore der Atemwege und der benachbarten Speiseröhre sowie Schadstoffexposition (am Arbeitsplatz, Tabakkonsum) bei Männern deutlich häufiger zu finden sind. (Demetri et al., 1996) (Fabbri et al., 2006) (Markus et al., 2000) (Vestbo, 2006)

Unseres Wissens ist dies mit einem Patientenkollektiv von über 400 Probanden die größte veröffentlichte Studie, die prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebo-kontrolliert mit vier verschiedenen Untergruppen, die Prämedikation im Rahmen der Bronchoskopie untersucht. Neu ist zudem, dass wir neben den Fragebogendaten und dem üblichen Monitoring eine objektive Messung der Hustenaktivität durchgeführt haben. Das erlaubt uns neben der quantitativen Erfassung auch eine qualitative Analyse.

5.1.2 Randomisierung und Verblindung

Die randomisierte Zuordnung der Probanden zu den vier verschiedenen Gruppen gewährleistete eine homogene Verteilung. Die absolute Anzahl an Patienten pro Gruppe war dadurch ausgeglichen (minimal 100, maximal 104). Gleichmäßig verteilt

sind offensichtlich auch die Confounder, wie das Alter, der Body-Mass-Index, die Rauchgewohnheiten (gemessen als Packyears), Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und die Sauerstoffsättigung im Blut vor Untersuchungsbeginn. Bei letzterem Parameter zeichnet sich allerdings schon vor der Untersuchung der Effekt von Dico-did ab. Die Gruppe mit der 15mg Dosis liegt sichtbar unter den Sättigungswerten der anderen. Die *Placebo* - Gruppe ist erwartungsgemäß am höchsten. Diese Ungleichheit wird hier noch nicht signifikant und ist durch den Versuchsablauf bedingt, also kontrolliert verfälscht. Korrekterweise hätte die Sättigungsmessung vor der Applikation der Studienmedikamente erfolgen müssen, und nicht erst 5 Minuten vor Untersuchungsbeginn. In der Auswertung der Sättigungsergebnisse haben wir deshalb nur der relativen Änderung der Werte Beachtung geschenkt. Die Absolutwerte werden lediglich beschrieben.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung bestand einzig bezüglich des Geschlechts. Die Schwankungsbreite bei den Frauen zwischen 26 und 40 Probanden je Gruppe muss zufallsbedingt sein und wird im X^2 -Test nicht signifikant. Durch die konsequente doppelte Verblindung sind die Ergebnisse ohne Einfluss von Untersucher, Assistenzpersonal und Patient geblieben.

5.1.3 Prämedikation

Alle Patienten wurden wie unter Kap. 3.1.6 beschrieben prämediziert. Es ließen sich aus organisatorischen Gründen aber nicht immer exakt 30 Minuten zwischen Applikation der Spritze und Untersuchungsbeginn einhalten. Hierdurch ist es möglich, dass die Wirkspiegel der Medikamente entweder noch nicht im Zielbereich waren oder schon wieder rückläufig waren, so dass also allenfalls eine abgeschwächte Wirkung der Medikamente zu erwarten war. Wir vermuten jedoch, dass dieser Fehler in der Gesamtheit keine entscheidende Rolle spielt, da bei den meisten Patienten ein korrektes Zeitfenster eingehalten wurde und die Randomisierung den Fehler gleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen verteilt.

5.1.4 Apparative Messungen

Die Erhebung von objektiven Messdaten erforderte das Anbringen von insgesamt 13 Sensoren am Patienten. Es war trotz größter Sorgfalt nicht möglich zu verhindern, dass einzelne Sensoren sich lockerten und zeitweise kein ausreichendes Signal

übermittelten. Das erklärt die vereinzelt Messlücken bei den Parametern, die dann auch in der statistischen Auswertung entfielen. Genaue Angaben hierzu finden sich in der deskriptiven Statistik der jeweiligen Variable, siehe Kap. 4.

5.1.4.1 EKG Aufzeichnung, Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie

Die doppelte Erfassung von EKG und Pulsoxymetrie war notwendig, da sich die im SOMNO-Screen aufgezeichneten Daten nicht anzeigen lassen und daher nicht für ein Monitoring während der Untersuchung eigneten. Die drei externen Geräte (EKG, Blutdruck-Messgerät, Pulsoxymeter) arbeiteten problemlos und die Messdaten waren bis auf eine Messung von systolischem Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung vor Untersuchungsbeginn auch nicht Bestandteil dieser Studie.

5.1.4.2 SOMNO-Screen Gerät

5.1.4.2.1 Installation

Das SOMNO-Screen Gerät war von der Handhabung her insgesamt gut einsetzbar. Die Installation wurde von den Patienten ebenfalls meist problemlos toleriert. Die Mikrofonbefestigung am Hals gestaltete sich jedoch immer wieder schwierig, da sich die Klebestreifen häufig lösten. Die Erfassung der mechanischen Hustenarbeit mittels des Brustgurtes für die Erfassung der Effort-Parameter zeigte schon in Vorversuchen große interindividuelle Unterschiede. Zum einen war die Befestigung nicht immer auf gleicher Brustwandhöhe und dort, wo die größte Ausdehnung zu sehen war, möglich. Die Vorspannung des Gurtes hatte außerdem einen wesentlichen Einfluss auf die Absolutwerte des Effort-Signals und konnte nicht immer konstant gehalten werden. Ein weiteres Problem war, dass das Effort-Signal im eigentlichen Sinn des Gerätes der Apnoe-Detektion diente und daher dafür ausgelegt war ein abgeflachtes niederamplitudiges Signal aufzunehmen. Wir wollten jedoch die maximale Ausdehnung des Thorax beim Husten erfassen. Deshalb wurde mittels eines nachträglich eingebauten Widerstandes die Sensitivität des Signals herab gesetzt. Es blieben dennoch viele Hustenstöße mit Effort-Werten über 1000, die nicht mehr erfasst werden konnten. Wir haben den Effort-Kurvenverlauf deshalb nur für die Auswertung am Bildschirm zur genaueren Detektion von Hustenereignissen verwendet. Für die sta-

tistische Auswertung konnte der Parameter aufgrund der vielen fehlenden Messpunkte nicht sinnvoll eingesetzt werden.

5.1.4.2.2 Messung

Nach Einstellung der Konfiguration und Anlage des SOMNO-Screen Gerätes und der Sensoren verlief der weitere Messvorgang vollautomatisch. Hilfreich war die Markierfunktion, mit der wichtige Zeitpunkte genau erfasst werden konnten. Vereinzelt wurden Markierungen jedoch nicht ganz eindeutig gesetzt, so dass Start und Endpunkte der Messung nicht genau aufgezeichnet waren. In den meisten Fällen konnte jedoch aufgrund der Hustenereignisse der Durchtritt durch die Stimmritze erkannt werden und der Untersuchungsbeginn nachträglich definiert werden. Nur in wenigen Fällen waren die Daten nicht auswertbar. Der SomnoScreen arbeitete zuverlässig bis auf ganz vereinzelte Ausfälle des Gerätes, bei denen keine Aufzeichnung stattfand, der Akku leer war oder die Übertragung der Daten von der Speicherkarte auf den Computer nicht möglich war. Insgesamt handelte es sich um 10 Datensätze, die von der Studie nachträglich ausgeschlossen werden mussten.

5.1.4.2.3 Auswertung

Zur genauen Definition der Hustenereignisse in der Auswertung am Computer wäre eine akustisch-optische Kontrolle sinnvoll gewesen. Da die Auflösung des akustischen „Snore“ Signals nicht für eine Ausgabe über den Lautsprecher ausreicht und eine optische Kontrolle via Kamera nicht vorhanden war, konnten vereinzelt Hustenstöße nicht eindeutig identifiziert werden. Ob dieses Problem zu einer Über- oder Unterschätzung der Hustenereignisse führte, können wir nicht beurteilen, da keine alternative Messung parallel durchgeführt wurde. Wir schätzen den Fehler hierdurch jedoch als gering ein, da die meisten Daten gut auszuwerten waren, sich der Fehler gleich auf die verschiedenen Studiengruppen verteilen musste und damit im Gruppenvergleich keinen Einfluss hatte. Ein weiteres Problem war die lückenhafte Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung. Die Patienten bewegten sich häufig so, dass sie unbewusst den Fingersensor abstreiften oder verstellten und somit kein gutes SpO2 Signal erfasst werden konnte. In fast allen Fällen waren aber ausreichend Daten vorhanden um den SpO2 Verlauf zu erkennen und auszuwerten. Möglicherweise war hier das Problem, dass Patienten mit einer tieferen Sedation sich weniger bewegten,

daher eine kontinuierliche SpO₂-Messung hatten und somit mehr Entsättigungsergebnisse erfasst werden konnten als bei wachern, unruhigen Patienten. Andererseits ist der Atemantrieb bei wachern Patienten auch besser und somit die Wahrscheinlichkeit von Entsättigungen geringer.

5.1.5 Fragebögen

Wir erfassten viele Daten in Form von Fragebögen. Das ordinale Skalenniveau der Fragebogendaten erlaubte keine Berechnung von Absolutwerten. Wie bei allen subjektiven Datenerhebungen ist die Qualität dieser Messmethode denen von objektiven Daten deutlich unterlegen. Wir wiesen daher den Ergebnissen der Fragebögen eine untergeordnete Rolle in der Studie zu. Dennoch zeigen auch die subjektiven Einschätzungen die gleichen Ergebnisse wie die objektiven Daten. Dieser Vergleich erlaubte uns den neuen Versuchsaufbau mit der apparativen Hustenanalyse zu validieren.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Primärer Endpunkt

Die zentrale Frage der Studie war, ob die Prämedikation mit Codein und Atropin gegenüber Placebo einen objektiv messbaren Vorteil im Sinne einer Reduktion der Hustenaktivität bringt. Die dazu untersuchte Null-Hypothese (siehe Kapitel 2) erweist sich diesbezüglich als nicht korrekt und muss abgelehnt werden. Das heißt, die Medikamente beeinflussen den Husten messbar. Die *Hustenereignisse in der 2., 9. und 10. Minute*, die *kumulativen Hustenereignisse der 1.-5. Minute*, die *Mittelwerte der Hustenereignisse* und *Hustensekunden pro Minute* zeigen einen signifikanten Unterschied in den verschiedenen Studiengruppen. Offensichtlich sind die *Mittelwerte der singulären Hustenereignisse* und die *Hustenereignisse in der 10. Minute* in der *Placebo* - Gruppe im Vergleich mit den anderen 3 Gruppen immer höher. *Dicodid* und die Kombination mit *Atropin* vermindern also in der apparativen Messung die Hustenaktivität. Am niedrigsten ist sie erwartungsgemäß in der *Dicodid 15mg* - Gruppe, gefolgt von der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe. Atropin scheint allerdings keine oder nur eine geringe synergistische oder, für sich alleine betrachtet, keine antitussive Wirkung zu haben, da die Aktivität von *Dicodid gepaart mit Atropin* die Hustenaktivität unwesentlich mehr senkt als *Dicodid* in der gleichen Dosierung alleine. Denkbar ist aber, dass der lokale bronchodilatatorische und antisekretorische Effekt zu einer geringeren Irritabilität und damit zu weniger Hustenereignissen während der Bronchoskopie führt. Möglicherweise führt auch ein zentral wirkender, nicht bekannter Synergismus, zu dieser geringen antitussiven Wirkung.

Bezogen auf den Median sind alle Messwerte, und damit die Hustenaktivität, in der *Placebo* - Gruppe größer oder gleich den Werten der anderen Gruppen.

Als bester Parameter zur Erfassung der Hustenaktivität hat sich in dieser Studie „*Hustensekunden pro Minute*“ herausgestellt. Er erfasst nicht nur die Anzahl der Ereignisse sondern auch deren Dauer. Die Streuung der Daten ist hier am geringsten und die Unterschiede zwischen den vier Gruppen werden bei diesem Messwert am deutlichsten. Er wird auch in der Literatur für die Hustenanalyse verwendet und lässt sich mit geringem technischen Aufwand aus einer akustischen Hustenaufnahme ablesen. Außerdem ist der *Mittelwert der singulären Hustenereignisse pro Minute* ein guter Marker. Er nivelliert ebenfalls die unterschiedliche Aktivität zu Beginn und ge-

gen Ende der Untersuchung. Anfangs ist die Lokalanästhesie sicherlich noch nicht maximal wirksam, jedoch ist der mechanische Reiz bei Durchtritt durch die Stimmritzen und Verschieben des Instruments in die Bronchien dann am ausgeprägtesten. Gegen Ende der Bronchoskopie vermuten wir, dass auch ein gewisser Gewöhnungseffekt beim Patienten eingesetzt hat und der verbleibende Hustenreiz in Abhängigkeit vom medikamentösen Einfluss am besten untersucht werden kann. Die Messwerte spiegeln dies auch wieder. So klafft gegen Ende der 10. Minute nach Untersuchungsbeginn der Unterschied zwischen den Hustenstößen in der *Placebo*-Gruppe im Vergleich mit den anderen drei *Vera*-Gruppen am deutlichsten auseinander (vergleiche Abbildung 23).

Die Ergebnisse sprechen für den Einsatz von *Dihydrocodon* während der Bronchoskopie, da sie nachweisbar die Hustenaktivität senken.

Bereits 1986 veröffentlichte Mendes Ergebnisse einer randomisierten doppelblinden Studie mit 122 Patienten und kommt zu dem Schluss, dass als Routine-Prämedikation wegen der antitussiven Wirkung die Kombination von Atropin und 15mg Hydrocodonum gegeben werden sollte. (Mendes de et al., 1986)

Stolz bestätigte 2004 in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 120 Patienten, dass die Kombination von Midazolam mit 5mg Hydrocodon die Durchführbarkeit der Bronchoskopie wegen der antitussiven Wirkung verbessert, die Patientenzufriedenheit steigert und in Bezug auf Nebenwirkungen, insbesondere Sauerstoffentsättigungen, sicher ist. Er schlug vor, diese Kombination als Standard-sedation für die flexible Bronchoskopie aufzunehmen. (Stolz et al., 2004)

Die umfangreichsten Guidelines zur diagnostischen flexiblen Bronchoskopie hat die British Thoracic Society 2001 herausgebracht. Bezüglich der Verwendung von Antitussiva werden hier jedoch keine konkreten Empfehlungen abgegeben. Es wird lediglich erwähnt, dass die Verwendung von Benzodiazepinen in Kombination mit Morphinderivaten möglich ist, diese aber die Sauerstoffsättigung senken und zur CO₂ Retention führen können. (BTS, 2001)

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass die Gabe von Dihydrocodon eine nachweislich effektive antitussive Wirkung während der Bronchoskopie hat. Dieser Effekt ist jedoch mit 11 - 48% (siehe Tabelle 6) Reduktion der Hustenaktivität im Vergleich mit der Placebogruppe quantitativ begrenzt. Der Nutzen durch die antitussive Wirkung und das Risiko durch Nebenwirkungen (siehe Kap 5.2.2.) sind daher für jeden Patienten individuell gegeneinander abzuwägen.

5.2.2 Sekundäre Endpunkte

5.2.2.1 1. Null-Hypothese

Gruppenunterschiede bestehen beim Test der Nullhypothese der sekundären Endpunkte in Bezug auf die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz und die Arrhythmien während der Untersuchung. Die Prüfmedikamente beeinflussen also neben der Hustenaktivität auch andere Körperfunktionen. Prinzipiell sind das unerwünschte Nebenwirkungen. Die *Atropin* - Gruppe hat erwartungsgemäß höhere Herzfrequenzen und weniger Arrhythmien als die anderen Gruppen. Besonders deutlich werden die Veränderungen in der Gegenüberstellung der *Atropin* - Gruppe mit den beiden *Dicodid* - Gruppen. Im Vergleich mit der *Placebo* - Gruppe sehen wir keinen signifikanten Unterschied. Hier wird der Atropin bedingte frequenzsteigernde Effekt von 4% wahrscheinlich durch den erhöhten Sympathikotonus bei fehlendem antitussivem Medikament in der *Placebo* - Gruppe aufgehoben. Da kein Patient im gesamten Studienkollektiv in folge einer Tachykardie oder Arrhythmie klinisch symptomatisch wurde, können wir keine Aussage über die Relevanz dieser Veränderungen machen.

Von der British Thoracic Society wird die Atropingabe, nicht routinemäßig empfohlen. Begründet wird dies mit den geringen Vorteilen, die die Nachteile wie Tachykardie, Arrhythmien, Sehstörungen, Auslösung eines Glaukomanfalls und Mundtrockenheit nicht aufwiegen (BTS, 2001).

Wir konnten in unserer randomisierten Studie lediglich die Tachykardie als klinisch asymptomatische Nebenwirkung nachweisen. Die Arrhythmiefrequenz ist hingegen in der *Atropin* - Gruppe niedriger und würde daher für die Gabe sprechen. Sehstörungen oder einen Glaukomanfälle wurden in unserem Patientenkollektiv nicht berichtet, könnten aber eine ernstzunehmende Komplikation darstellen.

Bei Beachtung der Kontraindikationen ist aufgrund der objektiven Daten dieser Studie die Gabe der Kombination von *Dicodid* und *Atropin* legitim, bringt aber bis auf die antiarrhythmische Wirkung darüber hinaus keine besonderen Vorteile.

Unter Berücksichtigung der zu diesem Thema verfügbaren Literatur (siehe Kapitel 1.3.2) kommen deshalb auch wir zu dem Schluss, dass *Atropin 0,5mg* s.c. nicht routinemäßig erforderlich ist. Bei Patienten mit einer Dyskrinie oder vorbeschriebenen

ausgeprägten vagotonen Reaktionen kann die Gabe jedoch einen positiven Effekt haben und muss individuell diskutiert werden.

Entsättigungen bis 80% SaO₂ sind insgesamt sehr selten, jedoch eine unerwünschte Nebenwirkung mit potenziellen Gefahren für den Patienten im Falle einer längeren Hypoxiephase. Sie können ein Gradmesser der atemdepressiven Wirkung von *Dicodid* sein. Dementsprechend fanden wir die tiefen Entsättigungen vorwiegend in der *Dicodid 15mg* - Gruppe. Sie traten hier doppelt so oft auf wie in den beiden Gruppen mit *Dicodid 7,5mg*. Gegenüber der *Placebo* - Gruppe verdreifachte sich die Anzahl der Entsättigungen sogar. Auf der anderen Seite fanden wir zwar einen geringen Unterschied auch zwischen der *Dicodid 7,5mg* - Gruppe und der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe im Vergleich mit der *Placebo* - Gruppe, dieser ist jedoch gering und wird in der statistischen Auswertung nicht signifikant. Wir sehen die gleichen Tendenzen auch bei den Entsättigungen bis 90% SaO₂, jedoch werden die Unterschiede hier nicht auffällig groß und sind für den Patienten weit weniger relevant.

Tsunezuka empfahl in seiner randomisierten placebokontrollierten Studie mit 165 Patienten bei einer unzureichenden Lokalanästhesie Midazolam in Kombination mit Codeinphosphat als Prämedikation zu geben. Er konnte trotz einer hohen Codeindosis von ca. 30mg i.v. bessere Sättigungswerte als in der *Placebo* - Gruppe messen. Allerdings wurde in dieser Studie die Sättigung nur während Hustenepisoden gemessen, diese waren in der *Codein* - Gruppe seltener und damit auch die Entsättigungen. Wir maßen kontinuierlich die Sauerstoffsättigung und machten die Erfahrung, dass relevante Entsättigungen nicht nur während der Hustenepisoden auftreten, sondern auch in den Intervallen mit wenig Manipulation am Atemwegssystem, wenn also wenig Reize vorhanden waren und die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine und des Codeins sich entfalten konnte. (Tsunezuka et al., 1999)

Stolz konnte den von den Patienten als angenehm empfundenen antitussiven Effekt von nur 5mg Codein i.v. in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 120 Patienten zeigen, ohne dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Entsättigungen kam. (Stolz et al., 2004)

Zusammen mit unseren Daten betrachtet, ist die Verwendung von *Codein* als Antitussivum gerechtfertigt, wenn Risikopatienten ausgeschlossen werden und eine mittlere Dosierung von 7,5mg präinterventionell verwendet wird. Wichtig zur Beherrschung von relevanten Entsättigungen ist die frühzeitige Erkennung mittels kontinu-

ierlichem Monitoring sowie die Vorhaltung eines vollständigen Reanimationsinstrumentariums einschliesslich darin geschultem Personal.

5.2.2.2 2. Null-Hypothese

Die Auswertung der Patientenfragebögen bezüglich der Hustenaktivität ergibt die gleiche Tendenz, die wir auch in den objektiv erhobenen Daten fanden. So beschreiben die Patienten der Gruppe mit der *Placebo*-Gabe signifikant mehr Husten als die der übrigen drei Gruppen. Am deutlichsten wird der Unterschied im Vergleich mit der *Dicodid 7,5mg + Atropin 0,5mg* - Gruppe, gefolgt von der *Dicodid 15mg* - Gruppe. Den gleichen Effekt konnte Mendes de Leon schon 1986 nachweisen, indem er in einer randomisierten Doppelblindstudie 122 Patienten vor und nach der Untersuchung mittels Fragebogen evaluierte. Sowohl für den Patienten als auch für den untersuchenden Arzt war der Husten unter der Prämedikation mit Hydrocodonum deutlich geringer im Vergleich zur alleinigen Gabe von Midazolam (Mendes de et al., 1986).

Auch das Pflegepersonal erkannte in unserer Studie die geringere Hustenaktivität nach *Dicodid 7,5mg* und *15mg* Gabe korrekt, das heißt, die subjektive Einschätzung mittels Fragebogen deckt sich mit den Ergebnissen der objektiven apparativen Datenerhebung. Der Unterschied zwischen den 2 verschiedenen Dosierungen von *Dicodid* ist allerdings so gering, dass kein signifikanter Unterschied entsteht.

Die Ärzte waren zwar weniger sensitiv in ihrer Einschätzung, erkannten jedoch auch den Hustenaktivitätsunterschied zwischen *Dicodid 15mg* und *7,5mg* und in Kombination mit *Atropin* gegenüber der *Placebo* - Gruppe.

Die geringere Sekretproduktion nach der *Atropin* Gabe ist offensichtlich so ausgeprägt, dass sie von den Ärzten und Pflegenden subjektiv wahrgenommen werden kann. Ein entscheidendes Argument für den Einsatz von *Atropin* wäre allerdings erst die Tatsache, dass die Hemmung der Sekretion auch zu einer leichter durchführbaren Untersuchung beitragen würde. Wir denken, dass die Lokalanästhesie der Schleimhäute nach einer Prämedikation mit *Atropin* besser wirksam wird, da das Sekret auf der Oberfläche eine Barriere für die Resorption des inhalierten Lidocains bildet. Das können wir allerdings nur annehmen, mit unseren Daten aber nicht beweisen. Wenn für den Untersucher weniger Sekret sichtbar ist, heißt das auch, dass die Schleimhautbeschaffenheit und die Lumina besser einsehbar und damit besser beurteilbar sind. Anhand unseres Studiendesigns können wir aber keine Aussage

darüber treffen, ob die *Atropingabe* auch einen objektiven Nutzen im Sinne einer kürzeren Interventionsdauer und besseren Schleimhautbeurteilung hat.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Verwendung der Prämedikation mit *Dicodid* und *Atropin* nicht nur zu einer objektiven, sondern auch zu einer subjektiven Reduktion der unerwünschten Effekte wie Husten und Sekretion bei den Patienten führt. Das kann vermutlich auch die Akzeptanz der Untersuchung beim Patienten steigern und die Prozedur aus der Sicht des Untersuchers und des Assistenzpersonals vereinfachen. Zu gleichem Ergebnis mit einem artverwandten Morphinderivat namens Dextromethorphan kommt Schwarz et al. 2007 in einer doppelblinden, placebokontrollierten prospektiven Studie mit 60 Patienten (Schwarz et al., 2007).

Anhand der Fragebögen scheint die Kombination von *Dicodid 7,5mg* in Kombination mit *Atropin 0,5mg* eine offensichtlich, positive Wirkung gegen Husten und Dyskrie zu haben und ist der *Placebo* - Gruppe zum einen und der alleinigen Gabe von *Dicodid* in den zwei verschiedenen Dosierungen zum anderen überlegen.

5.2.2.3 3. Null-Hypothese

Die 3. Null-Hypothese wird angenommen, da wir im Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Mengenunterschiede in der Sedativgabe in den verschiedenen Gruppen erkennen konnten. Das heißt, die Prämedikation führt, nicht zu einer Einsparung an Midazolam oder Propofol. Allerdings zeigten sich in der Paaranalyse der Gruppen eine geringe Reduktion der Midazolam- und eine deutliche Senkung der Propofolmenge bei den Patienten, die Dicodid ohne Atropin erhielten. Hier können immerhin bis zu knapp 50 Prozent der Propofolmenge eingespart werden.

6 Zusammenfassung

Diese randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie (RCT) untersucht erstmals die Hustenaktivität mittels objektiver Hustenanalyse und Fragebögen bei der Bronchoskopie nach einer Prämedikation mit Codein und Atropin. Der apparative Versuchsaufbau sowie die Fragebögen für Patienten, Pflege und Ärzte konnten hierfür validiert werden.

Dicodid führt in unserer objektiven apparativen Messung zu einer signifikanten Reduktion der Hustenaktivität. Auch in der subjektiven Einschätzung durch Ärzte, Pflegepersonal und Patienten fanden wir die gleichartigen Veränderungen mit weniger Hustenaktivität nach der Prämedikation mit Dicodid. Die Mittelwerte der singulären Hustenereignisse sind im Vergleich mit der *Placebo* - Gruppe bei Dicodid 7,5mg um 16% niedriger, bei Dicodid 15mg um 26% niedriger und bei der Kombination von Dicodid 7,5mg und Atropin 0,5mg um 15% niedriger. Das Maximum an Hustensuppression wird in der 10. Minute erreicht. Hier reduzieren sich die Werte in allen drei Studiengruppen gegenüber der *Placebo* - Gruppe um durchschnittlich 45%. Die Dosis von 7,5mg hat sich als besonders günstig erwiesen, da hier bei guter Hustensuppression keine merkliche Atemdepression ausgelöst wird. Eine Verwendung von Codein reduziert auch die benötigten Sedativamengen (von Midazolam und Disoprivan). Das bringt den weiteren Vorteil mit sich, dass die Nebenwirkungen der Sedativa ebenfalls reduziert werden können. Die Kombination von Atropin mit Codein zeigt bezüglich der Hustenaktivität eine geringe synergistische Wirkung ohne das Risiko einer Atemdepression zu erhöhen. Durch die Verwendung von Atropin werden die Sekretproduktion und die Arrhythmien gemindert. Die klinische Relevanz kann mit dieser Studie jedoch nicht eingeschätzt werden.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die antitussive Wirkung von Hydrocodon, als Routine-Prämedikation auf einer ausreichenden Evidenz (Evidenz Grad A, Ib) basiert. Da der Vorteil aber quantitativ begrenzt ist, ist der Einsatz von Hydrocodon unseres Erachtens nur auf Basis der individuellen Indikation zu diskutieren, da auch die möglichen Nebenwirkungen in diesen Überlegungen mit einbezogen werden müssen. Die Gabe von Atropin empfehlen wir zunächst nur bei Patienten mit einer bekannten Neigung zu Dyskrie und vagotoner Herz-Kreislaufreaktion.

7 Literaturverzeichnis

Atassi, K., Mangiapan, G., Fuhrman, C., Lasry, S., Onody, P., Housset, B.
Prefixed equimolar nitrous oxide and oxygen mixture reduces discomfort during flexible bronchoscopy in adult patients: a randomized, controlled, double-blind trial
Chest 128 (2005) 863 - 868

Bolliger, C.T., Mathur, P.N., Beamis, J.F., Becker, H.D., Cavaliere, S., Colt, H., az-Jimenez, J.P., Dumon, J.F., Edell, E., Kovitz, K.L., Macha, H.N., Mehta, A.C., Marel, M., Noppen, M., Strausz, J., Sutedja, T.G.
ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society
Eur. Respir. J. 19 (2002) 356 - 373

Breuer, H.W., Charchut, S., Worth, H.
Effects of diagnostic procedures during fiberoptic bronchoscopy on heart rate, blood pressure, and blood gases
Klin. Wochenschr. 67 (1989) 524 - 529

British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy
Thorax 56 Suppl 1 (2001) i1 - 21

Cavanaugh, M.J., Cooper, D.M.
Inhaled atropine sulfate: dose response characteristics
Am. Rev. Respir. Dis. 114 (1976) 517 - 524

Cowl, C.T., Prakash, U.B., Kruger, B.R.
The role of anticholinergics in bronchoscopy. A randomized clinical trial
Chest 118 (2000) 188 - 192

Demetri, G., Elias, A., Gershenson, D., Fossella, F., Grecula, J., Mittal, B., Raschko, J., Robertson, J.
NCCN Small-Cell Lung Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network
Oncology (Williston. Park) 10 (1996) 179 - 194

Ernst, A., Silvestri, G.A., Johnstone, D.
Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians
Chest 123 (2003) 1693 - 1717

Evans, E.N., Ganeshalingam, K., Ebden, P.
Changes in oxygen saturation and transcutaneous carbon dioxide and oxygen levels in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy
Respir. Med. 92 (1998) 739 - 742

Fabbri, L.M., Luppi, F., Beghe, B., Rabe, K.F.
Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005
Am. J. Respir. Crit Care Med. 173 (2006) 1056 - 1065

- German Society of Pneumology
 Recommendations for diagnostic bronchoalveolar lavage.
Pneumologie 48 Suppl 1 (1994) 311 - 323
- German Society of Pneumology
 Recommendations for bronchoscopic treatment of tracheobronchial occlusions,
 stenoses and mural malignant tumors. "Quality Assurance in Bronchology" Working
 Group
Pneumologie 52 (1998) 243 - 248
- Gonzalez, R., De-La-Rosa-Ramirez, I., Maldonado-Hernandez, A., Dominguez-
 Cherit, G.
 Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated?
Acta Anaesthesiol. Scand. 47 (2003) 411 - 415
- Gove, R.I., Wiggins, J., Stableforth, D.E.
 A study of the use of ultrasonically nebulized lignocaine for local anaesthesia during
 fiberoptic bronchoscopy
Br. J. Dis. Chest 79 (1985) 49 - 59
- Grahmann, P.R., Schoder, A., Warzelhan, J., Zehender, M., Hasse, J.
 Bronchoscopy and rhythmic disorders. Premedication with atropine-sulfate, as a
 rule?
Pneumologie 56 (2002) 593 - 598
- Gronnebech, H., Johansson, G., Smedebol, M., Valentin, N.
 Glycopyrrolate vs. atropine during anaesthesia for laryngoscopy and bronchoscopy
Acta Anaesthesiol. Scand. 37 (1993) 454 - 457
- Haidl, P., Kemper, P., Butnarasu, S.J., Klauke, M., Wehde, H., Kohler, D.
 Does the inhalation of a 1% L-menthol solution in the premedication of fiberoptic
 bronchoscopy affect coughing and the sensation of dyspnea?
Pneumologie 55 (2001) 115 - 119
- Haussinger, K., Ballin, A., Becker, H.D., Bolcskei, P., Dierkesmann, R., Dittrich, I.,
 Frank, W., Freitag, L., Gottschall, R., Guschall, W.R., Hartmann, W., Hauck, R.,
 Herth, F., Kirsten, D., Kohlhauf, M., Kreuzer, A., Lodenkemper, R., Macha, N., Mar-
 kus, A., Stanzel, F., Steffen, H., Wagner, M.
 Recommendations for quality standards in bronchoscopy
Pneumologie 58 (2004) 344 - 356
- Homsy, J., Walsh, D., Nelson, K.A.
 Important drugs for cough in advanced cancer
Support. Care Cancer 9 (2001) 565 - 574
- Ikeda, S., Yanai, N., Ishikawa, S.
 Flexible bronchofiberscope
Keio J. Med. 17 (1968) 1 - 16
- Katz, A.S., Michelson, E.L., Stawicki, J., Holford, F.D.
 Cardiac arrhythmias. Frequency during fiberoptic bronchoscopy and correlation with
 hypoxemia
Arch. Intern. Med. 141 (1981) 603 - 606

- Keane, D., McNicholas, W.T.
Comparison of nebulized and sprayed topical anaesthesia for fiberoptic bronchoscopy
Eur. Respir. J. 5 (1992) 1123 - 1125
- Langmack, E.L., Martin, R.J., Pak, J., Kraft, M.
Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research bronchoscopy
Chest 117 (2000) 1055 - 1060
- Luck, J.C., Messeder, O.H., Rubenstein, M.J., Morrissey, W.L., Engel, T.R.
Arrhythmias from fiberoptic bronchoscopy
Chest 74 (1978) 139 - 143
- Lyew, M.A., Behl, S.P.
Anticholinergic pre-treatment in rigid bronchoscopy. Effect on heart rate, arterial blood pressure and cardiac arrhythmias
Acta Anaesthesiol. Belg. 41 (1990) 25 - 31
- Markus, A., Haussinger, K., Kohlhaufl, M., Hauck, R.W.
Bronchoscopy in Germany. Cross-sectional inquiry with 681 institutions
Pneumologie 54 (2000) 499 - 507
- Matot, I., Kramer, M.R.
Sedation in outpatient bronchoscopy
Respir. Med. 94 (2000) 1145 - 1153
- Mendes de, L.C., Bezel, R., Karrer, W., Brandli, O.
Premedication in fiber optic bronchoscopy from the patient's and the physician's viewpoint--a randomized study for the comparison of midazolam and hydrocodone
Schweiz. Med. Wochenschr. 116 (1986) 1267 - 1272
- Milman, N., Faurschou, P., Grode, G., Jorgensen, A.
Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia: frequency of hypoxaemia and effect of oxygen supplementation
Respiration 61 (1994) 342 - 347
- Nishino, T., Tagaito, Y., Isono, S.
Cough and other reflexes on irritation of airway mucosa in man
Pulm. Pharmacol. 9 (1996) 285 - 292
- Pavesi, L., Subburaj, S., Porter-Shaw, K.
Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis
Chest 120 (2001) 1121 - 1128
- Pickles, J., Jeffrey, M., Datta, A., Jeffrey, A.A.
Is preparation for bronchoscopy optimal?
Eur. Respir. J. 22 (2003) 203 - 206
- Prakash, U.B., Offord, K.P., Stubbs, S.E.
Bronchoscopy in North America: the ACCP survey
Chest 100 (1991) 1668 - 1675

- Putinati, S., Ballerin, L., Corbetta, L., Trevisani, L., Potena, A.
Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy
Chest 115 (1999) 1437 - 1440
- Reed, A.P.
Preparation of the patient for awake flexible fiberoptic bronchoscopy
Chest 101 (1992) 244 - 253
- Roffe, C., Smith, M.J., Basran, G.S.
Anticholinergic premedication for fibreoptic bronchoscopy
Monaldi Arch. Chest Dis. 49 (1994) 101 - 106
- Schwarz, Y., Greif, J., Lurie, O., Tarrasch, R., Weinbroum, A.A.
Dextromethorphan Premedication Reduces Midazolam Requirement: Objective and Subjective Parameters in Peribronchoscopy
Respiration (2007) 314-9.
- Shannon, R., Baekey, D.M., Morris, K.F., Lindsey, B.G.
Brainstem respiratory networks and cough
Pulm. Pharmacol. 9 (1996) 343 - 347
- Shrader, D.L., Lakshminarayan, S.
The effect of fiberoptic bronchoscopy on cardiac rhythm
Chest 73 (1978) 821 - 824
- Simpson, F.G., Arnold, A.G., Purvis, A., Belfield, P.W., Muers, M.F., Cooke, N.J.
Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom
Thorax 41 (1986) 311 - 317
- Stolz, D., Chhajed, P.N., Leuppi, J., Pflimlin, E., Tamm, M.
Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Chest 128 (2005) 1756 - 1760
- Stolz, D., Chhajed, P.N., Leuppi, J.D., Brutsche, M., Pflimlin, E., Tamm, M.
Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial
Thorax 59 (2004) 773 - 776
- Subburaj, S., Parvez, L., Rajagopalan, T.G.
Methods of recording and analysing cough sounds
Pulm. Pharmacol. 9 (1996) 269 - 279
- Tham, E.J., Morris, S., Wright, E.M., Campbell, I.A., Mapleson, W.W.
An assessment of prilocaine as a topical anaesthetic agent for fibreoptic bronchoscopy in comparison with lidocaine
Acta Anaesthesiol. Scand. 38 (1994) 442 - 447
- Thorburn, J.R., James, M.F., Feldman, C., Moyes, D.G., Du Toit, P.S.
Comparison of the effects of atropine and glycopyrrolate on pulmonary mechanics in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy
Anesth. Analg. 65 (1986) 1285 - 1289

Toft, P., Romer, U.D.

Glycopyrrolate compared with atropine in association with ketamine anaesthesia
Acta Anaesthesiol. Scand. 31 (1987) 438 - 440

Tsunezuka, Y., Sato, H., Tsukioka, T., Nakamura, Y., Watanabe, Y.

The role of codeine phosphate premedication in fibre-optic bronchoscopy under insufficient local anaesthesia and midazolam sedation
Respir. Med. 93 (1999) 413 - 415

Vestbo, J.

Clinical assessment, staging, and epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations
Proc. Am. Thorac. Soc. 3 (2006) 252 - 256

Williams, T., Brooks, T., Ward, C.

The role of atropine premedication in fiberoptic bronchoscopy using intravenous midazolam sedation
Chest 113 (1998) 1394 - 1398

Zavala, D.C., Godsey, K., Bedell, G.N.

The response to atropine sulfate given by aerosol and intramuscular routes to patients undergoing fiberoptic bronchoscopy
Chest 79 (1981) 512 - 515

8 Anhang

I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München - Klinikum Rechts der Isar

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. A. Schömig

Pneumologie

Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Hautmann



Ansprechpartner
PD Dr. Hautmann

Telefon
089/4140-2939

Telefax
089/4140-4362

E-Mail
pneumologie@med1.med.tum.de

Einverständniserklärung

Fragestellung der Bronchoskopie-Studie

Kann die präoperative Gabe von Hydrocodon (alleine oder in Kombination mit Atropin) die Hustenstärke und -frequenz während und unmittelbar nach der Bronchoskopie positiv beeinflussen und dadurch die Akzeptanz der Untersuchung sowohl beim Patienten als auch beim Untersucher verbessern.

Patient _____

Geb.-Datum _____

Ich bin durch den behandelnden Arzt über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Außerdem habe ich eine schriftliche Patienten-Information erhalten und gelesen.

Ich hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe und ausreichend Zeit, meine Entscheidung über die Teilnahme an der Studie frei zu treffen.

Ich bin mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden und weiß, dass ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir hieraus für meine weitere Behandlung Nachteile entstehen.

Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten aufgezeichnet, von einem zur Verschwiegenheit verpflichteten Mitarbeiter des Klinikums Rechts der Isar eingesehen bzw. abgefragt, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen ent-

sprechend archiviert werden. Mir ist außerdem bekannt, dass in seltenen Ausnahmefällen und nur zur Wahrung meiner Persönlichkeitsrechte eine Weitergabe nicht anonymisierter Daten erforderlich sein kann.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

(Ort, Datum)

(Ort, Datum)

(Unterschrift Patient)

(Unterschrift behandelnder Arzt)



Pneumologie

Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Hautmann

Ansprechpartner
PD Dr. Hautmann

Telefon
089/4140-2939

Telefax
089/4140-4362

E-Mail
pneumologie@med1.med.tum.de

PATIENTENINFORMATION

zur Bronchoskopie-Studie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist aufgrund Ihrer Erkrankung eine Bronchoskopie geplant. Wir bitten Sie im Rahmen dieser Untersuchung an unserer Studie teilzunehmen.

1 NUTZEN UND ZIEL DER STUDIE

Die Studie soll klären, ob die Gabe von Hydrocodon (alleine oder in Kombination mit Atropin) vor der Untersuchung die Hustenstärke und -frequenz während und unmittelbar nach der Bronchoskopie positiv beeinflussen und dadurch die Akzeptanz der Untersuchung sowohl beim Patienten als auch beim Untersucher verbessern kann. Insgesamt sollen etwa 400 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Jeweils 100 Patienten werden Dicodid 7,5 mg, Dicodid 15mg und Dicodid 7,5mg plus Atropin 0,5mg gegeben. Weitere 100 Patienten erhalten ein Placebo (Substanz ohne Wirkstoff) zur Kontrolle der drei Behandlungsarten.

2 NUTZEN DER SUBSTANZEN

Dicodid ist seit vielen Jahren im Handel. Es wird eingesetzt, bei starkem und schmerzhaftem Husten. Im Rahmen der Bronchoskopie soll es zur Husten-Dämpfung eingesetzt werden, der durch die Reizung am Bronchialsystem ausgelöst wird. Dicodid wird in Deutschland in vielen Abteilungen routinemäßig bei einer Bronchoskopie eingesetzt. Dabei wird meist eine Dosis von 7,5mg Dicodid unter die Haut gespritzt. Ob allerdings die Gabe von Dicodid tatsächlich eine relevante Einwirkung auf den Husten während der Bronchoskopie hat, ist umstritten und aufgrund fehlender klinischer Studien guter Qualität nicht belegt. Eine generelle Empfehlung zum Einsatz wird in derzeit vorliegenden Richtlinien nicht gegeben.

Atropin ist ebenso wie Dicodid seit langem im Einsatz und wird häufig zur Vorbereitung auf eine Bronchoskopie verabreicht. Dabei wird eine Dosis von 0,5mg unter die Haut gespritzt. Es soll die Sekretproduktion der Atemwege vermindern, so dass eine optimale Inspektion des Bronchialsystems möglich wird.

3 RISIKEN DER STUDIE

Schwerwiegende Risiken sind nicht zu erwarten. Dicodid kann in der o.g. Dosierung in seltenen Fällen zu einer Schläfrigkeit führen und den Atemantrieb mindern. Übelkeit, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit sind ebenfalls möglich. Atropin kann zu einer Veränderung der Herzfrequenz und einer schwachen Mundtrockenheit führen. Beide Medikamente sind für die Bronchoskopie zugelassen. Diese Nebenwirkungen treten am häufigsten in der ersten Stunde nach der Injektion auf, in der Sie unter ärztlicher Kontrolle sind und entsprechende Gegenmaßnahmen ergriffen werden können. Wir weisen außerdem darauf hin, dass einige der beschriebenen Nebenwirkungen bei einer Bronchoskopie durchaus erwünscht sind und möglicherweise zu einer besseren Toleranz der Untersuchung führen.

4 TEILNAHMEBEDINGUNGEN

Sie werden von Ihrem Prüfarzt mündlich und schriftlich über die Einzelheiten dieser Studie informiert und geben Ihr schriftliches Einverständnis.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie können die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile im Verhältnis zu Ihrem behandelnden Arzt entstehen.

5 UMGANG MIT PERSONENBEZOGENEN DATEN

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse werden in der Krankenakte festgehalten. Sie sollen in anonymisierter Form, d.h. ohne Nennung Ihres Namens aufgezeichnet, in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet, und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert werden. Soweit es zur Kontrolle der Korrektheit erforderlich ist, dürfen Aufsichtsbehörden auch Einsicht in die studienrelevanten Teile der Krankenakte nehmen. Aufsichtsbehörden dürfen zu Überwachungszwecken kraft Gesetzes Kopien von den Unterlagen der klinischen Prüfung fertigen.

Sie werden deshalb um Ihre Zustimmung gebeten, dass zur Verschwiegenheit verpflichtete Bevollmächtigte der Ethik-Kommissionen sowie Vertreter von Gesundheitsbehörden in Ihre persönlichen Krankheitsdaten beim Prüfarzt Einblick nehmen dürfen. Dabei wird strenge Vertraulichkeit gewahrt und die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Bei einer Veröffentlichung der Studienergebnisse wird Ihr Name nicht genannt.

6 ETHISCH - RECHTLICHE GRUNDLAGEN

Diese Studie wird unter Berücksichtigung der Vorschriften des Deutschen Arzneimittelgesetzes, der Richtlinien des Weltärztebundes (festgelegt in der Deklaration von Helsinki, aktuelle Fassung von Somerset West, 1996), der Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln sowie den Richtlinien für Gute Klinische Praxis der Europäischen Union durchgeführt.

Der Prüfplan, nach dem diese Studie durchgeführt wird, wurde der zuständigen Ethikkommission zur Begutachtung vorgelegt.

7 WIDERRUFSRECHT

Wir weisen Sie hiermit ausdrücklich darauf hin, dass Sie an diesem Forschungsobjekt freiwillig teilnehmen. Sie haben das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Prüfung zu widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere Behandlung.

8 BESTÄTIGUNG DES PRÜFARZTES

Hiermit bestätige ich, dass ich diesem Patienten/dieser Patientin Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehenden Verpflichtungen zu erfüllen.

Ort, Datum

Stempel / Unterschrift des Prüfarztes

Patientendaten

Name

Vorname

Geburtsdatum

Untersuchungsdaten

Untersuchungsdatum:

Untersucher:

Dr. Hautmann Dr. Peltz Dr. _____

Schwester:

Sr.Dijana Sr.Christine Sr.Nele Sr.Vesna

Anamnese

- Raucher aktuell Ex-Raucher bis _____ Packyears _____
- Nie geraucht
- chronische Bronchitis oder COPD
- Asthma bronchiale

Angaben zur Bronchoskopie

Schleimhautverhältnisse:

- normal
- atrophisch
- entzündlich verändert
- vulnerabel

subjektive Beurteilung des Hustenreizes während der Untersuchung

- keiner
- gering (normal)
- mäßig (etwas mehr als normal)
- stark (deutlich mehr als normal)
- sehr stark (fast intolerabel)

subjektive Beurteilung der Sekretproduktion während der Untersuchung

- keine
- gering (normal)
- mäßig (etwas mehr als normal)
- stark (deutlich mehr als normal)
- sehr stark (schwerste Dyskrinie wie bei schwerer chronischer Bronchitis)

Assistenz Sr. Dijana Sr. Christine Sr. Nele Sr. Vesna

Befunde

PTT _____ sec.
Quick _____ %
Thrombozyten _____ G/l

Körpermaße Größe _____ cm Gewicht _____ kg

Medikamente

Inhalative Medikamente (Spray, Discus, Turbohaler). Namen notieren

Tabletten Kortison β -Blocker

Rauchen

- nie geraucht
 - Ex-Raucher für _____ Jahre
 - Raucher seit _____ Jahren
- } _____ Schachteln/Tag

subjektive Beurteilung des Hustenreizes während der Untersuchung

- keiner
- gering (normal)
- mäßig (etwas mehr als normal)
- stark (deutlich mehr als normal)
- sehr stark (fast intolerabel)

subjektive Beurteilung der Sekretproduktion während der Untersuchung

- keine
- gering (normal)
- mäßig (etwas mehr als normal)
- stark (deutlich mehr als normal)
- sehr stark (schwerste Dyskrinie wie bei schwerer chronischer Bronchitis)

Komplikationen, Abweichungen vom vorgesehenen Studienablauf:

Patientenfragebogen Bronchoskopie

Sehr verehrter Patient. Bitte nehmen Sie sich eine Minute Zeit und beantworten Sie die untenstehenden Fragen. Damit helfen Sie uns unseren Service in Zukunft weiter zu verbessern.

Vielen Dank!

Verspürten Sie Husten während der Untersuchung?

- keinen gering mäßig stark sehr stark

Wie empfanden Sie die Untersuchung insgesamt?

- angenehm
 etwas unangenehm
 sehr unangenehm

Was empfanden Sie an der Untersuchung am unangenehmsten?

- Hustenreiz
 Atemnot
 Bronchoskop
 Spritze vor der Untersuchung
 Es gab nichts Unangenehmes
 Anderes

Wie waren Sie mit den Informationen vor der Bronchoskopie zufrieden?

- einige Informationen fehlten mir
 ich fühlte mich ausreichend informiert
 die Information war mehr als ausreichend

Was würden Sie sich im Falle einer wiederholten Bronchoskopie wünschen?

- keine Änderung
 mehr Betäubung in Nase und Hals (Lokalanästhesie)
 mehr Schlafmittel
 weniger Schlafmittel

An was können Sie sich noch erinnern?

- nichts
 Einbringen des Anästhesie-Gels in die Nase
 Einführen des Bronchoskops
 Untersuchung selbst
 Herausziehen des Bronchoskops

9 Lebenslauf

geboren am 26. Dezember 1976 in München

1983-1996 Grundschule und Gymnasium in München

1994 Rettungssanitäter-Ausbildung

1996-1997 Zivildienst als Rettungssanitäter bei der Johanniter-Unfall-Hilfe München

1997 - 2003 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München

2002 / 2003 Praktisches Jahr

1. Terial Kinderchirurgie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

2. Terial Innere Medizin, Zentralklinikum, Augsburg

3. Terial Pädiatrie, städtisches Krankenhaus Harlaching, München

2004 / 2005 Assistenzarzt, Kinderchirurgie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

2005 / 2006 Assistenzarzt, Pädiatrie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

2006 bis 2008 Assistenzarzt, Allgemeinchirurgie, Spitalnetz Bern Tiefenau, Schweiz

2008 Fachassistent für Kinderchirurgie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

10 Danksagung

Für die Unterstützung, die ich zur Ausführung der vorliegenden Arbeit erhalten habe, möchte ich besonders danken:

- Priv.-Doz. Dr. H. Hautmann, für die Vergabe des Themas und für die intensive Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Ausarbeitung der Dissertationsschrift.
- Univ. Prof. Dr. Schömig, für die Erlaubnis in seiner Abteilung die Promotion durchführen zu dürfen
- Dr. F. Peltz, für die gute Einarbeitung, wertvolle Hilfestellung bei der Studiendurchführung und die vielen nützlichen Tipps.
- Dr. Vorpahl, Priv.-Doz. Dr. May, Dr. Schmieder für die Mithilfe bei der Datenerhebung anhand der Messungen und Fragebögen.
- Dem Pflegepersonal Christine Trunk, Nele Martini-Siller, Vesna Popov und Dijana Karlas für die unermüdliche Hilfe bei der Betreuung der Patienten, Unterstützung bei den Messungen sowie bei der Erfassung der Fragebogendaten.
- Meiner Familie