

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

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

Kapnographie zur Überwachung einer Midazolam- und Propofolседierung während ERCP: eine randomisierte, kontrollierte, trizentrische Studie (EndoBreath Study)

Johanna Reiter

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. S. J. von Delius
2. Univ.-Prof. Dr. R. R. Rad

Die Dissertation wurde am 29.08.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.08.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung	7
1.1. ERCP.....	7
1.2. Sedierung während der ERCP.....	10
1.3. Medikamente zur Sedierung während der Endoskopie	13
1.3.1. Propofol	14
1.3.2. Midazolam	15
1.3.3. Kombination von Propofol und Midazolam.....	16
1.4. Standardmonitoring während der Sedierung	17
1.5. Spektrum des erweiterten Monitorings während der Sedierung	21
1.5.1. EEG	21
1.5.2. Kapnographie	22
1.5.2.1. Geschichte und Grundlagen.....	22
1.5.2.2. Das normale Kapnogramm	26
1.5.2.3. Apnoeererkennung des Kapnographen.....	27
1.5.2.4. Klinische Anwendungen der Kapnographie.....	28
1.5.2.5. Transkutane CO ₂ -Messung.....	29
1.5.2.6. Integrated Pulmonary Index (IPI)	29
1.6. Fragestellung der Studie.....	30
2. Patienten, Material und Methoden.....	31
2.1. Patientenrekrutierung und ethische Aspekte	31
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.3. Durchführung der Studie.....	33
2.3.1. Durchführung der ERCP	33
2.3.2. Durchführung der Sedierung, der allgemeinen Überwachung und der Kapnographie während der Untersuchung	33

2.3.3. Endpunkte der Studie	34
2.3.3.1. Primärer Endpunkt	34
2.3.3.2. Sekundäre Endpunkte.....	35
2.3.4. Datenerhebung.....	35
2.3.4.1. Datenerhebung vor der Untersuchung	35
2.3.4.2. Datenerhebung während der Untersuchung	37
2.3.4.3. Datenerhebung nach der Untersuchung	37
2.3.5. Statistik	37
3. Ergebnisse	39
3.1. Patientencharakteristika	41
3.1.1. Demographische und prozedurale Faktoren.....	41
3.1.2. Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	42
3.2. Untersuchungsindikationen, anatomische Besonderheiten und Untersuchungsmodifikationen.....	46
3.3. Ausgangswerte	48
3.4. Verabreichte Propofolmenge	49
3.5. Mittlere Untersuchungsdauer.....	49
3.6. Primärer Endpunkt: Rate an Hypoxämien.....	50
3.7. Sekundäre Endpunkte	51
3.7.1. Rate an erkannten Apnoen	51
3.7.2. Rate an schweren und sehr schweren Hypoxämien und Notwendigkeit der Erhöhung der Sauerstoffzufuhr.....	51
3.7.3. Notwendigkeit der assistierten Beatmung.....	52
3.7.4. Rate an Bradykardien	53
3.7.5. Rate an Hypotonien	53
3.7.6. Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher	54
3.7.7. Zufriedenheit der Patienten mit der Untersuchung bzw. der Sedierung.....	54
3.7.8. Zeitintervalle nach Beendigung der Untersuchung	55

3.7.9. Tod als sekundärer Endpunkt der Untersuchung.....	56
4. Diskussion.....	57
4.1. Diskussion des Studiendesigns	57
4.2. Diskussion von Patienten, Material und Methoden	59
4.2.1. Patienten und Patientencharakteristika	59
4.2.2. Überwachung der Sedierung	60
4.3. Diskussion der Endpunkte und Vergleich mit der Literatur	60
4.3.1. Primärer Endpunkt der Studie.....	60
4.3.2. Sekundäre Endpunkte der Studie	68
4.4. Möglichkeiten und Grenzen der Kapnographie in der EndoBreath-Studie.....	70
4.5. Klinische Wertung und Ausblick.....	73
5. Zusammenfassung	75
6. Summary	77
7. Literaturverzeichnis	79
8. Anhang	86
8.1. Tabellenverzeichnis	86
8.2. Abbildungsverzeichnis	88
8.3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung	89
8.4. Case Report Form	95
8.5. Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	akutes Ereignis
ARM	automated responsiveness monitor
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BIS	bispectral index scale
BMI	Body-Mass-Index
BPS	balanced propofol sedation
bzw.	beziehungsweise
C ₂	Alkohol
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
\$	Dollar
Dr.	Doktor
Dr. med.	Doktor der Medizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG/ECG	Elektrokardiogramm/electrocardiogram
EPT	endoskopische Papillotomie
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie/ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (englisch)
ERCS	endoskopisch retrograde Cholangioskopie
et al.	et alii
etc.	et cetera
etCO ₂	endtidales Kohlenstoffdioxid
EUS	endoskopischer Ultraschall
f.	die angegebene und die folgende Seite
ff.	die angegebene und die beiden folgenden Seiten
FICO ₂	Fraktion des inspiratorischen Kohlenstoffdioxids
GABA	gamma-aminobutyric acid (englisch), Gammaaminobuttersäure
GABA _A -Rezeptor	Gammaaminobuttersäure-Rezeptor vom Typ A
G-DPS	gastroenterologist-directed propofol sedation
Geb.-Datum	Geburtsdatum
h	Stunde(n)
HF/HR	Herzfrequenz/heart rate
IPI	Integrated Pulmonary Index
ITT(-Analyse)	Intention-to-treat(-Analyse)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
l	Liter
m ²	Quadratmeter
max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NAPS	nurse-administered propofol sedation
NAS	numerische Analogskala

No.	Number
O ₂	Sauerstoff
OAA/S Scale	Observer´s Assessment of Alertness/Sedation Scale
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OP	Operationssaal bzw. Operation
Priv.-Doz.	Privatdozent
PF	Pulsfrequenz
PP(-Analyse)	Per Protocol-(Analyse)
PRIS	Propofol-Infusions-Syndrom
PTBD/	percutaneous transhepatic biliary drainage/
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
p (z.B. CO ₂)	(z.B. Kohlenstoffdioxid-)Partialdruck
p bzw. p-Wert	Probability-Wert
%	Prozent
RR _(sys)	(systolischer) Blutdruck nach Riva-Rocci
S.	Seite
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
sec	Sekunde(n)
S3-Leitlinie	Leitlinie der Stufe 3
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SOC	single-operator cholangioscopy
TU(M)	Technische Universität (München)
(Univ.)-Prof.	(Universitäts)professor
US	United States
USB	Universal Serial Bus
X	Buchstabe „Chi“ des altgriechischen Alphabets
z.B.	zum Beispiel

Hinweis: Zur Vereinfachung des Leseflusses werden in der vorliegenden Arbeit Personenbezeichnungen ausschließlich in der männlichen Form verwendet.

1. Einleitung

Die in dieser Abhandlung beschriebene EndoBreath-Studie untersucht den Einsatz der Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP). Im Folgenden soll eine Einführung in das endoskopische Verfahren, die Sedierungstechniken in der Endoskopie und die Überwachungsmöglichkeiten des sedierten Patienten während des endoskopischen Eingriffs gegeben werden. Nach Präsentation der routinemäßig angewandten Standardüberwachungsverfahren werden die erweiterten Möglichkeiten des Monitorings mittels EEG-gestützter Techniken und Kapnographie erläutert. Mit dem Hintergrund dieser theoretischen Einführung in die Materie soll abschließend die spezielle Fragestellung und Motivation der vorliegenden Studie erklärt werden.

1.1. ERCP

Bei der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) handelt es sich um eine endoskopische Untersuchung zur Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangs. Ihre Geschichte begann im Jahre 1968 im Zuge der Bemühungen von William McCune [57, S.752-756], die Entwicklungen der zeitgenössischen Medizin und Bildgebung auch für die nicht-chirurgische Pankreasdiagnostik zu nutzen. Für die ERCP erfolgt die Intubation der Papilla Vateri (Papilla major) mittels eines Seitblickduodenoskops. An der Papilla Vateri befindet sich die gemeinsame Mündung von Gallen- und Pankreasgang. Je nach Untersuchungsindikation wird über eine Kanüle Kontrastmittel in den Gallengang oder Pankreasgang injiziert, um das betreffende Gangsystem mittels radiologischer Darstellung sichtbar zu machen (siehe Abb.1).



Abb. 1: Cholangiogramm: Zu sehen sind gestaute intra- und extrahepatische Gallenwege bei subhilärer, glatt bewandeter Stenose oberhalb des Pankreaskopfes (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, 2012)

Die ERCP ermöglicht die Diagnostik von Stenosen, Strikturen, Gangsteinen, Ganganomalien und anderen Abnormitäten des pankreatikobiliären Systems und die therapeutische Intervention mittels Stein- oder Sludgeentfernung, Stenoseüberbrückung durch Stenteinlage und/oder Aufdehnung. Auch die Möglichkeit zur histologisch-pathologischen Untersuchung von Prozessen unklarer Genese oder Dignität mittels Biopsieentnahme ist hierbei gegeben. Bei der erstmaligen Durchführung einer ERCP bei einem Patienten ist meist eine Erweiterung der Papilla major indiziert. Dies geschieht über die EPT, die endoskopische Papillotomie. Bei Choledocholithiasis, also Steinen im Ductus coledochus, kann oft bereits die alleinige EPT Erleichterung verschaffen. Verbleibende Konkrementen im Gallengang können mittels Steinfangkörbchen oder Ballonkatheter extrahiert werden. Weitere Möglichkeiten der ERCP sind unter anderem diverse Interventionen bei Steinen oder Konkrementen im Gallen- oder Pankreasgang und Überbrücken von Stenosen unterschiedlicher Genese durch die Einlage von Endoprothesen [34, S. 57f.].

Terminologisch ist die ERCP, die die Sondierung und Darstellung von Pankreas- und Gallengängen meint, von der ERC abzugrenzen. Bei der ERC handelt es sich um die endoskopisch retrograde Cholangiographie. Sie kommt zur Anwendung, wenn man im Bereich von Prozessen im Bereich der Gallenwege tätig werden möchte und nicht

an der Darstellung des Pankreasgangs interessiert ist. In der Praxis wird jedoch meist pauschal der Begriff „ERCP“ verwendet, ungeachtet des zu untersuchenden Gangsystems. In der vorliegenden Arbeit wird im Folgenden für den leichteren Lesefluss auch stets von einer ERCP gesprochen. Eine Modifikation der ERCP stellt die endoskopisch retrograde Cholangioskopie (ERCS) dar. Bei dieser erfolgt die direkte Endoskopie der Gallengänge mittels der sogenannten Mother-Baby-Technik. Hierbei wird ein dünnes, flexibles Endoskop (Babyscope) durch den Arbeitskanal eines Seitblickendoskops nach Durchführung einer EPT transpapillär vorgeschoben, mit welchem die direkte Sondierung unter Sicht und dann auch Interventionen erfolgen können. Zur Anwendung kommt die ERCS unter anderem zur Diagnostik bei Vorliegen durch die ERCP nicht differenzierbarer Kontrastmittelaussparungen, Raumforderungen oder Engstellen im Bereich der Gallenwege oder zur intraduktalen Lithotripsie [35, S. 58]. Die Cholangioskopie erhöht durch die auch in den Studienzentren dieser Studie angewandte Mother-Baby-Cholangioskopie-Methode den Aufwand der Prozedur schon allein durch den Bedarf an zwei Untersuchern. Mittlerweile wird auch die sogenannte single-operator cholangioscopy (SOC) praktiziert [33, S. 754], jedoch nicht bei den im Rahmen dieser Studie in den beteiligten Kliniken durchgeführten Untersuchungen. Während der ERCP befinden sich die Patienten zur adäquaten Durchführung des Röntgenbildes in der Regel in Bauchlage. Durch das Aufliegen des Thorax auf dem Untersuchungstisch und den damit verbundenen Druck nimmt die ventilatorische Resistance zu und die abdominalen Bauchorgane werden gegen das Zwerchfell gedrückt, dadurch können Atemschwierigkeiten auftreten [40, S. 918]. Bei Schwierigkeiten bei der Papillensondierung werden gegebenenfalls kurzfristige Umlagerungen in die Seitenlage vorgenommen. Obwohl die ERCP sich in den Jahren seit ihrer Entwicklung bis heute zu einer Routineuntersuchung entwickelt hat, ist sie im Regelfall langwieriger und wird bei einem kränkeren Patientengut durchgeführt [73, S. 408] als zum Beispiel die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Sie ist mit einer Reihe von möglichen Komplikationen behaftet. So beschreibt die American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) in ihrer Richtlinie zu Komplikationen der ERCP in einer Art einleitendem Review die häufigsten Komplikationen Post-ERCP-Pankreatitis (Häufigkeit 3,5%), Blutung (1,3%), Perforation (0,1% bis 0,6%), Cholangitis ($\leq 1\%$) und Cholezystitis (0,2% bis 0,5%) [5, S. 467-469]. Ferner treten kardiopulmonale Komplikationen wie Arrhythmien, Hypoxämie und Aspiration mit

einer Häufigkeit von etwa 1% auf. Die eingriffsassoziierte Mortalität nach diagnostischer ERCP beträgt ca. 0,2% bzw. 0,4% bis 0,5% nach therapeutischer ERCP. Sonstige mögliche Komplikationen stellen unter anderem Ileus, Leberabszesse und Steckenbleiben von endoskopischen Instrumenten wie Steinfangkörbchen dar [5, S. 470]. Mittlerweile hat sich wegen der nicht unerheblichen Komplikationsgefahr die Tendenz weg von rein diagnostischen ERCPs und hin zu therapeutischen ERCPs immer mehr durchgesetzt.

1.2. Sedierung während der ERCP

Generell können unkomplizierte Endoskopien auf Patientenwunsch auch ohne Sedierung vorgenommen werden. Im Jahre 2002 beispielsweise konnten in einer kanadischen Studie 94,7% der ÖGD-Patienten die Untersuchung ohne Sedierungsbedarf erdulden [1, S. 183]. Im Gegensatz zu diesem und anderen einfacheren endoskopischen Verfahren, die auf Patientenwunsch auch ohne Sedierung durchgeführt werden können, sollen komplexere endoskopische Verfahren, zu denen auch die ERCP gezählt wird, aufgrund der Schmerzhaftigkeit, Untersuchungsdauer und zur Vermeidung unwillkürlicher Bewegung des Patienten nach der S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ aus dem Jahre 2008 unter Sedierung durchgeführt werden [76, S. 1305]. Da nach Schätzungen die Sedierung für ca. 50% aller während gastrointestinaler Endoskopien aufgetretenen Komplikationen verantwortlich ist [43, S. 73], scheint es wichtig, nicht nur die Technik des endoskopischen Eingriffes zu beherrschen, sondern auch die Sedierung gut zu planen, an den jeweiligen Patienten anzupassen, zu überwachen und auf eventuelle Komplikationen adäquat und routiniert reagieren zu können. Zur Einteilung der Sedierungstiefe wird in der Endoskopie häufig die Sedierungsstadieneinteilung nach der American Society of Anesthesiologists verwendet (siehe Tabelle 1 [32, S. 1005]).

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Sedierungstiefen, übersetzt und leicht modifiziert nach [32, S. 1005]

	Minimale Sedierung (Anxiolyse)	Moderate Sedierung/Analgesie („conscious sedation“)	Tiefe Sedierung/Analgesie	Narkose bzw. Allgemeinanästhesie
Reaktion auf Ansprache	Patient reagiert adäquat auf verbale Stimulation	zielgerichtete Reaktion auf verbale oder taktile Stimulation	zielgerichtete Reaktion auf wiederholte oder schmerzhafteste Stimulation	Patient nicht erweckbar, auch auf Schmerzreize nicht
Atemwege	unbeeinflusst	keine Intervention nötig	eventuell Intervention nötig	oft Intervention nötig
Spontanatmung	unbeeinflusst	adäquat	ventilatorische Funktion eventuell eingeschränkt	oft inadäquat
Kardiovaskuläre Funktion	unbeeinflusst	gewöhnlich erhalten	gewöhnlich erhalten	eventuell beeinträchtigt

Eine weitere Möglichkeit zur subjektiven klinischen Abschätzung der Sedierungstiefe, die sogenannte Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S Scale), findet Anwendung in der klinischen Forschung, siehe Tabelle 2 [13, S. 244-251].

Tabelle 2: OAA/S Scale (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale), übersetzt und modifiziert nach [13, S.251]

Sedierungstiefe	Sprache	Gesicht	Augen	Reaktion
5 (wach)	normal	normal	klar, keine Ptose	prompte adäquate Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
4	leicht verlangsamt	milde Relaxation	glasig oder milde Ptose (weniger als das halbe Auge)	verlangsamte Antwort auf Namen in normaler Lautstärke
3	lallend oder deutlich verlangsamt	deutliche Relaxation (Kiefer entspannt)	deutliche Ptose (mehr als das halbe Auge)	Antwort nur, wenn der Name laut und/oder wiederholt gerufen wird
2	wenige verständliche Wörter	–	–	Reaktion nur bei leichtem Stupsen oder Schütteln
1 (tiefer Schlaf)	–	–	–	keine Reaktion bei leichtem Stupsen oder Schütteln

Die Sedierung während der Endoskopie soll dem Patienten sowohl die Angst vor als auch die Schmerzen durch die Untersuchung nehmen, eine bestmögliche Durchführung der Untersuchung ermöglichen und die Erinnerung an die Untersuchung und mit ihr verbundene Unannehmlichkeiten so gut wie möglich auslöschen [66, S. 84]. Komplexe Eingriffe wie die interventionelle ERCP - vor allem mit EPT, Bougierung oder ähnlichen therapeutischen Maßnahmen - erfordern für die effiziente Durchführung gegebenenfalls eine tiefe Sedierung, wohingegen für eine ÖGD oder Koloskopie im Regelfall schon der Zustand der moderaten Sedierung ausreichend ist [66, S.85]. Patel et al. konnten 2005 in einer Studie über Sedierungstiefen zeigen, dass unter allen von ihnen untersuchten ERCPs in 35% eine tiefe Sedierung (hier definiert als Stufe 1-2 der modifizierten OAA/S-Skala) vorlag, welche in der Koloskopie, Endosonographie (EUS) und der ÖGD nur in 11% bzw. 29% und 26% auftrat. In 85% der durchgeführten ERCPs trat mindestens einmal eine Periode der tiefen Sedierung auf (Koloskopie: 45%, EUS: 80%, ÖGD: 60%). Die Sedierung im Rahmen der zitierten Studie erfolgte im Gegensatz zu der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie mit Meperidin und Midazolam [67, S. 2690f.]. Generell reagiert jeder Patient unterschiedlich auf die Sedierung und diese muss immer individuell den Gegebenheiten angepasst werden. Auch spielt der klinische Ausgangszustand der Patienten, meist klassifiziert nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, eine wichtige Rolle (siehe Tabelle 3 [2]).

Tabelle 3: ASA-Klassifikation, modifiziert bzw. übersetzt nach [2]

ASA-Stufe	körperlicher Zustand
ASA I	normaler, gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Lebensbedrohung darstellt
ASA V	moribunder Patient, der wahrscheinlich ohne die Operation nicht überlebt
ASA VI	hirntoter Patient, dem zu Spendezwecken Organe entnommen werden

Neben der Einteilung nach der ASA-Klassifikation ist die Information über chronischen Narkotikagebrauch sowie die längerfristige Einnahme von Benzodiazepinen oder anderer neuropsychiatrischer Medikamente wichtig, ebenso wie Kenntnis über Alkoholabusus. Die erwähnten Substanzen erfordern gegebenenfalls eine tiefere Sedierung [66, S. 85]. Zur Abschätzung des Schwierigkeitsgrades einer im Notfall erforderlichen orotrachealen Intubation bedient man sich der von Mallampati Anfang der 1980er Jahre entwickelten [52, S. 316f.] [53, S. 429-434] und später weiterentwickelten Mallampati-Klassifikation (siehe Tabelle 4), welche den voraussichtlichen Schwierigkeitsgrad einer eventuell nötigen Intubationsmaßnahme festlegen soll ([78, S. 487f.] nach [52, S. 316f.] und [53, S. 430f.]).

Tabelle 4: Mallampati-Klassifikation ([78, S.487] nach [52, S.316f] und [53, S.430f.]

Mallampati-Grad	Sichtbare Strukturen bei vollständig geöffnetem Mund und herausgestreckter Zunge
1	weicher Gaumen, Fauces, Uvula, Gaumenpfeiler sichtbar
2	weicher Gaumen, Fauces, Uvula sichtbar
3	weicher Gaumen, Basis der Uvula sichtbar
4	weicher Gaumen überhaupt nicht sichtbar

1.3. Medikamente zur Sedierung während der Endoskopie

Laut einer 2005 in 34 nationalen endoskopischen Gesellschaften verschiedener zum großen Teil europäischer Länder durchgeführten Umfrage über die Sedierung während diagnostischer endoskopischer Routineeingriffe von Ladas et al. nutzten 82% der Untersucher Midazolam zur Sedierung, 47% verwendeten Propofol und 38% griffen auf Diazepam zurück. Weitere häufig verwendete Sedativa waren Fentanyl und Meperidin [44, S. 70f.]. Die in dieser Abhandlung beschriebene EndoBreath-Studie sah in ihrem Protokoll ein Sedierungsregime mit Midazolam und Propofol vor. Deshalb werden die beiden Medikamente in den folgenden Abschnitten genauer beschrieben.

1.3.1. Propofol

Propofol stellt laut einem Artikel von van der Linden aus dem Jahre 2010 mittlerweile das bevorzugte zur Sedierung verwendete Medikament bei nicht in der Anästhesie tätigen Ärzten dar [83, S. 103]. Das Narkotikum wirkt als Agonist am GABA_A-Rezeptor und führt durch vermehrten Chlorid-Einstrom zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran. Propofol wird sowohl hepatisch als auch extrahepatisch metabolisiert und ist pharmakokinetisch unabhängig von Leber- oder Nierenfunktion. Es senkt den zerebralen Blutfluss, den intrakraniellen Druck und die Stoffwechselrate im Gehirn. Propofol verringert die Myokardkontraktilität und den systemischen vaskulären Widerstand und kann dadurch Hypotonien auslösen. Es birgt aufgrund des verminderten Calciumeinstroms und des herabgesetzten Sympathikotonus die Gefahr von bradykarden Ereignissen. Während der sogenannten conscious sedation (siehe Tabelle 1) unter Propofol wird der vom O₂-Partialdruck gesteuerte Atemantrieb um 80% gesenkt [27, S. 82]. Wegen seiner Lipophilie übertritt Propofol rasch die Blut-Hirn-Schranke, dadurch beträgt die durchschnittliche Zeit zwischen Propofolinjektion und Wirkbeginn zwischen 30 und 60 Sekunden [84, S. 313]. Die Plasmahalbwertszeit von Propofol beträgt 30-90 Minuten und ist damit deutlich kürzer als beispielsweise die von Meperidin (180min-264min), Fentanyl (219min), Midazolam (2h-4h) oder Diazepam (20h-50h). [27, S. 81]. Durch Umverteilung ergibt sich für Propofol eine Wirkdauer der Sedierung von 4-8 Minuten nach Applikation [76, S. 1309]. Somit ist Propofol gut steuerbar, birgt aber wegen einer fehlenden Antagonisierungsmöglichkeit und der Gefahr der ungewollten tiefen Sedierung auch Gefahren [65, S. 309]. Langzeitanwendungen (>48 Stunden) in hohen Dosierungen (>4mg/kg Körpergewicht/h) können in seltenen Fällen zum sogenannten Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) führen, welches sich durch metabolische Azidose, Rhabdomyolyse der Skelett- und Herzmuskulatur, Arrhythmien, Herzversagen, Nierenversagen oder Hepatomegalie äußert und mit einer großen Wahrscheinlichkeit tödlich endet [28, S. 293]. Fodale und La Monaca beschreiben jedoch auch einen tödlichen Fall von PRIS nach Infusion von lediglich 1,9mg bis 2,6mg Propofol/kg Körpergewicht/h [28, S. 293]. Jawaid et al. berichten über einen Fall von akuter Pankreatitis nach Narkoseeinleitung unter anderem mit Propofol, welchen die Autoren dem Propofol zuschreiben [39, S. 614-617]. Propofol kann als alleiniges Sedativum in der Endoskopie verwendet werden, vor allem um eine tiefe Sedierung zu erreichen. Wenn eine moderate Sedierung erwünscht ist, kommt häufig das

Prinzip der balancierten Propofolsedierung (BPS) zur Anwendung, bei welcher Propofol mit geringen Dosen von Benzodiazepinen oder Opioiden kombiniert wird, was neben der Dosiseinsparung an Propofol in Studien zu einer besseren Patientenzufriedenheit als die Propofolmonosedierung geführt hat [26, S. 1980]. Lee et al. verglichen 2012 die BPS und die zum Erreichen einer moderaten Sedierung titrierte Monosedierung mit Propofol während therapeutischer ERCP und EUS. Bezüglich Sicherheit und Effektivität der Sedierung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, die Autoren vermuteten jedoch eine, wenn auch nicht statistisch signifikante, Tendenz zur besseren amnestischen Eigenschaft und zu günstigerem Schmerzprofil in der BPS-Gruppe [48, S. 2116]. In Bezug auf die Applikationsart zeigte sich 2012 in einer Studie während interventioneller Endoskopien eine vergleichbar hohe Kontrollierbarkeit zwischen intermittierender manueller Propofolgabe (Bolusgabe) und kontinuierlicher Applikation mittels Perfusor. Die Autoren sprechen sich jedoch wegen kürzerer Erholungszeiten und selteneren Hypotensionen während der Bolusgabe für die Beibehaltung der wiederholten Bolusgabe während ERCP und EUS aus [74, S. 1081-1084]. Die Verabreichung des Propofols durch endoskopisches Fachpersonal, also durch die Gastroenterologen selbst, die gastroenterologist-directed propofol sedation (G-DPS) [93, S. 107], oder durch speziell ausgebildetes Endoskopiepflegepersonal, die nurse-administered propofol sedation (NAPS) [72, S. 1385], waren immer wieder Gegenstand von Studien und Diskussionen. 2005 bestätigten Rex et al. in einer trizentrischen nationenübergreifenden US-amerikanisch-schweizerischen Studie die Sicherheit der Propofolverabreichung durch speziell geschultes Endoskopiepersonal [72, S. 1388].

1.3.2. Midazolam

Bei Midazolam handelt es sich um ein Sedativum aus der Gruppe der Benzodiazepine. Diese wirken generell anxiolytisch, sedierend, amnestisch, antikonvulsiv, muskelrelaxierend und anästhetisch [15, S. 679f.]. Durch Bindung an GABA_A-Rezeptoren [15, S. 679] unter anderem im limbischen System und in der Formatio reticularis verstärkt Midazolam den inhibitorischen Effekt des GABA auf die neuronale Erregbarkeit durch die erhöhte Permeabilität für Chloridionen mit folgender Hyperpolarisation und Membranstabilisierung [90, S. 318]. Es bewirkt eine anterograde Amnesie, hat jedoch keine analgetische Potenz. Als Antagonist steht Flumazenil zur Verfügung [90, S. 318f.]. Im Vergleich zu Diazepam oder Lorazepam,

ebenfalls der Arzneimittelgruppe der Benzodiazepine zugehörig, hat Midazolam einen wesentlich schnelleren Wirkeintritt (1-2,5 Minuten nach intravenöser Applikation, 10-20 Minuten nach oraler Gabe) und eine kurze Wirkdauer (30-80 Minuten) [36, S. 248]. Diese besondere Pharmakokinetik kommt den Absichten bei einer Sedierung in der Endoskopie, die schnell anklagen muss, aber keinen zu langen Überhang machen darf, gerade bei ambulanten Eingriffen entgegen. Schon 1989 konnten in einer vergleichenden Studie für die obere gastrointestinale Endoskopie zwischen Midazolam und Diazepam die besseren amnestischen Eigenschaften in Bezug auf die Untersuchung und signifikant bessere Patientenzufriedenheit der Midazolamgruppe im Vergleich zur Diazepamgruppe gezeigt werden [47, S. 83f.]. Nach einer Untersuchung von Cohen et al. in den Vereinigten Staaten hatte sich bereits 2006 die Entwicklung abgezeichnet, dass Midazolam Diazepam als das Benzodiazepin der Wahl in der Endoskopie ablöste [16, S. 971]. Christe et al. konnten 2000 in einer Doppelblindstudie über die Midazolamsedierung bei geriatrischen Patienten zeigen, dass für das Sedativum auch in dieser Altersgruppe die Vorteile die Risiken überwiegen [14, S. 1403]. Dies ist auch deshalb gerade für die Anwendung von Midazolam im Rahmen einer ERCP von Bedeutung, da die ERCP an einem durchschnittlich älteren Patientengut als andere Endoskopien durchgeführt wird [60, S. 270]. Die bedeutendste Nebenwirkung des Midazolam ist die Atemdepression [15, S. 680]. Beschrieben wurden auch paradoxe Reaktionen wie Hyperaktivität oder Aggressivität [90, S. 318f.]. Die eben genannte, sowie andere Nebenwirkungen der Benzodiazepine werden durch Alkohol deutlich verstärkt [45, S. 824], weswegen auch die Exploration eines potentiellen C₂-Abusus vor Benzodiazepinverabreichung wichtig ist

1.3.3. Kombination von Propofol und Midazolam

Schon zu Beginn der 1990er Jahre hatten Studien von Short und Chui bzw. McClune et al. den synergistischen Effekt von Midazolam und Propofol zur Narkoseeinleitung gezeigt [80, S. 544] [56, S. 243]. 2008 zeigten Paspatis et al. in einer Studie mit 91 Patienten über tiefe Sedierung während der ERCP mit alleiniger Propofolgabe im Vergleich zu einer Gruppe, die zusätzlich zu Propofol i.v. Midazolam als orale Prämedikation 30 Minuten vor Propofolgabe erhalten hatte, eine signifikante Dosisreduktion des Propofols bei vergleichbarer Sedierungstiefe. Ferner zeigte sich unter anderem eine signifikante Senkung des Angstlevels der Patienten unmittelbar

vor der Untersuchung in der Gruppe mit oraler Prämedikation, passend hierzu auch signifikant niedrigere Herzfrequenzen und Blutdruckwerte vor Beginn der ERCP. Einzig die Erholungszeit nach Beendigung der Sedierung erwies sich in der Midazolamgruppe als länger [65, S. 309f.]. Eine ähnliche Studie in der Koloskopie, welche die alleinige Propofolgabe mit der Kombination von Propofol und Midazolam verglich, zeigte eine längere Erholungszeit in der Midazolamgruppe bei insgesamt tieferer Sedierung, jedoch höherer Patientenzufriedenheit [59, S. 2388-2391]. Die Kombinationsanwendung von Midazolam und Propofol sieht auch die deutsche S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ wegen vermutlich gleicher Akzeptanz bei wohl geringerer Propofoldosis als sinnvoll an. Sie spricht bei richtigen strukturellen und persönlichen Ausgangsparametern dafür eine Empfehlung des Grades B („Empfehlung“) unter starkem Konsens ($\geq 98\%$ der Teilnehmer bei Beschlussfindung) aus [76, S. 1303; 1316].

1.4. Standardmonitoring während der Sedierung

Nach der aktuellen S3-Leitlinie zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie stellen die Pulsoxymetrie und die Blutdruckmessung notwendige Überwachungsmaßnahmen während der Endoskopie bzw. der Sedierung dar. Letztere ist vor allem bei Sedierung mit Propofol von Nöten. Eine EKG-Ableitung sehen die Leitlinienersteller bei Patienten mit einer schweren Herzerkrankung als indiziert an. Ferner wird die Kontrolle der Atmung durch klinische Beobachtung, Palpation von Bewegungen des Thorax und der Bauchdecke und eine eventuelle Palpation des Ausatemluftstroms vorausgesetzt. [76, S. 1320]. Auf amerikanischer Seite gibt es ähnliche Forderungen: Die American Society of Anesthesiologists fordert in ihren Richtlinien über die durch Nicht-Anästhesisten durchgeführte Sedierung und Analgesie die Pulsoxymetrie bei allen Patienten, die sich einer Sedierung oder Analgesie unterziehen. Der Blutdruck sollte vor Sedierungsbeginn und dann alle fünf Minuten gemessen werden, durch das EKG sollten alle Patienten unter tiefer Sedierung überwacht werden. Bei kardialen Vorerkrankungen oder während Untersuchungen, die Rhythmusstörungen auslösen können, sollte auch bei Vorliegen einer moderaten Sedierung das EKG zum Einsatz kommen [32, S. 1008]. Bei einer 1994 veröffentlichten Umfrage unter endoskopierenden Gastroenterologen in der Schweiz gaben 0,8% der Befragten an, ein EKG routinemäßig zur Überwachung zu benutzen, bei der Frage nach der Pulsoxymetrie waren es 2,5%.

Den Blutdruck überwachten 7,3% der Gastroskopeure und 11,4% der Koloskopeure; beim Monitoring der Herzfrequenz waren es 16,3% bzw. 25,2%. Es ist jedoch anzumerken, dass von den 115.200 Endoskopien der Teilnehmer (Gastroskopien und Koloskopien) im betreffenden Zeitraum nur 60% unter Sedierung stattfanden [29, S. 232]. Eine 2008 veröffentlichte Umfrage unter nicht-anästhesiologischen Klinikärzten in Irland über moderate Sedierung und deren Überwachung zeigte die routinemäßige Nutzung der nichtinvasiven Blutdruckmessung bei 80% der Befragten, die der Pulsoxymetrie bei 82% und die des EKGs bei 53% [25, S. 371]. Über die Lage in Deutschland informiert eine 2010 von Riphaut et al. publizierte Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Hier ergaben sich Sedierungsraten von 74% bei der Gastroskopie und 87% während der Koloskopie. Die Überwachung per Pulsoxymetrie erfolgte bei 97% der Teilnehmer, der routinemäßige Einsatz von automatisierter Blutdruckmessung bzw. EKG-Ableitung wurde von 29% bzw. 13% der Befragten angegeben [75, S. 393f.]. Wie unter 1.1. bereits erwähnt befindet sich der Patient für die ERCP in Bauchlage (auch sichtbar auf dem Bild des ERCP-Raums des Klinikums rechts der Isar, siehe Abb. 2). Dies bringt die schon erläuterte lagebedingte erschwerte Atmungssituation mit sich [40, S. 918].



Abb. 2: ERCP-Raum des Klinikums rechts der Isar der TU München. Zu sehen ist ein Patient in Bauchlage auf dem Untersuchungstisch unter der Röntgenröhre, der endoskopierende Arzt und die Assistenz. Auf den linken Bildschirm wird das ERC(P)-Röntgenbild übertragen. In der rechten oberen Ecke ist der zum klinikinternen Standardmonitoring gehörende Überwachungsmonitor mit Darstellung von EKG, Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Pulsfrequenz zu sehen (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, 2010).

Ferner veranlassten die speziellen Besonderheiten der ERCP Woods et al. 1989 zu einer Studie über Hypoxie und Tachykardie während der ERCP [96, S. 523ff.]. Die Autoren sehen die ERCP wegen ihres Zeitbedarfs und der Invasivität als belastender im Vergleich mit anderen endoskopischen Techniken, z.B. der Gastroskopie. Ferner findet man oft ein kränkeres Patientengut. Der Patient ist während der Untersuchung in großen Teilen von der sich über ihm befindlichen Röntgenröhre verdeckt, was die Situation für den für die Überwachung zuständigen Arzt noch erschwert. Die erwähnte Studie über die Effekte der ERCP auf die Pulsfrequenz und die Sauerstoffsättigung ließ die Autoren unter anderem einen Zusammenhang zwischen der ERCP und signifikantem Sauerstoffabfall vermuten [96, S. 524]. Folgerichtig ist eine gute, gewissenhafte Überwachung während der ERCP besonders wichtig. Trotz des unbestrittenen Nutzens der Pulsoxymetrie birgt diese auch Probleme: Mit ihrer

Hilfe lässt sich zwar der Oxygenierungsstatus des Patienten überwachen. Eine ordnungsgemäße Überwachung der Ventilation lässt sich auf diese Art und Weise nicht sicherstellen. So beschrieben Davidson und Hosie [19, S. 372f.] 1993 den Fall einer 70-jährigen Patientin, die postoperativ im Aufwachraum trotz einer aktuell pulsoxymetrisch gemessenen arteriellen Sauerstoffsättigung von 95% und normalen Sättigungswerten über eine Stunde seit der Ankunft im Aufwachraum eine schwere respiratorische Azidose (diagnostiziert mittels arterieller Blutgasanalyse) aufwies. In diesem Fall lag die Ursache für diesen Zwischenfall darin, dass keine Überwachung der Ventilation und der suffizienten CO₂-Eliminierung erfolgt war und durch diesen Zwischenfall die Grenzen der Pulsoxymetrie zur Atmungsüberwachung aufgezeigt wurden. Nicht komplett außer Acht lassen sollte man in Bezug auf die Pulsoxymetrie die in Einzelfällen aufgetretene Latenzzeit von etwa einer Minute zwischen dem Erreichen einer bestimmten Sauerstoffsättigung und der Anzeige des Wertes am Monitor [55, S. 88]. Ein weiteres Problem ergibt sich durch die supportive Gabe von Sauerstoff. Während alveoläre Hypoventilation bei nicht mit zusätzlichem Sauerstoff versorgten Patienten durch den Anstieg der alveolären CO₂-Konzentration und den Abfall der alveolären O₂-Konzentration schnell zu einer durch die Pulsoxymetrie detektierbaren arteriellen Hypoxämie führt, ist durch supportive Sauerstoffgabe die alveoläre Sauerstoffkonzentration höher als unter Raumluftatmung. Der alveoläre pCO₂ muss demgemäß zum Erreichen einer pulsoxymetrisch detektierbaren Hypoxämie stärker als unter Raumluft ansteigen. [37, S. 457]. Auch Arakawa et al. plädierten in ihrer Studie über die Pulsoxymetrie bei gleichzeitiger Sauerstoffgabe dafür, dass unter den Umständen der Sauerstoffgabe eine alleinige Überwachung mittels Pulsoxymetrie nicht ausreichend sei zur Überwachung der Alveolarventilation. In jedem Fall fordern sie das differentialdiagnostisch kritische Hinterfragen einer beginnenden Alveolarhypoventilation schon bei kleinsten Veränderungen der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung [4, S. 214f.]. Auch Keidan et al. zeigten 2008 in einer pädiatrischen Studie zur Pulsoxymetrie die signifikant verspätete Erkennung von simulierten Apnoen im pädiatrischen Patientenmodell bei zusätzlicher Sauerstoffgabe im Vergleich zu Raumluftatmung [41, S. 294f.]. Überdies können durch andere Störgrößen wie unter anderem Bewegung des Patienten und Nagellack Fehlmessungen auftreten. Ferner garantiert die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung nicht automatisch einen ausreichenden kardialen Auswurf und arteriellen Blutdruck [37, S. 457]. Die oben erwähnten

Standardmonitoringverfahren sind zweifellos richtig und wichtig, die Limitationen und Fehleranfälligkeiten, die in Bezug auf die Pulsoxymetrie geschildert worden sind, machen jedoch deutlich, dass man sich weiteren Überwachungsmöglichkeiten nicht verschließen sollte, sondern versuchen sollte, durch deren Nutzung die Anfälligkeiten von Standardüberwachungsverfahren auszugleichen.

1.5. Spektrum des erweiterten Monitorings während der Sedierung

1.5.1. EEG

Da gerade die ERCP oft eine ungewollte tiefere Sedierung der Patienten mit sich bringt bzw. von Beginn an fordert [66, S. 85] und durch ihre längere Dauer und das ältere, damit auch häufig multimorbide Patientengut spezielle Risiken im Vergleich zu anderen endoskopischen Verfahren mit sich bringt [73, S. 408], bietet sich eine Überwachung der Sedierungstiefe mittels EEG an. Da eine komplette Interpretation des EEG während des Eingriffes personell, zeitlich und inhaltlich schwer möglich ist, wurden verschiedene EEG-gestützte automatisierte Überwachungssysteme entwickelt, welche auch einem Nicht-Neurologen in recht knapper Zeit einen Überblick über die Beeinflussung der Hirnströme durch die Sedierung geben [91, S. 90-93]. Eine dieser Möglichkeiten stellt das BIS-Monitoring (bispectral index scale) dar. Hierbei wird die Sedierungstiefe mit Hilfe des EEG über einen an der Stirn des Patienten befestigten Sensor ermittelt. Mit diesem Sensor wird das EEG abgeleitet und das Gerät berechnet unter Zuhilfenahme eines Algorithmus einen numerischen Wert zwischen 0 und 100, welcher den Wachheitszustand des Patienten beschreibt. Auf dieser Skala beschreibt die Punktezahl von 100 einen komplett wachen Patienten, während die Null für ein Fehlen jeder kortikalen Aktivität, also eine isoelektrische Linie im EEG, steht. Ab etwa einem BIS-Wert von 95 spricht man von einem wachen Patienten, während ein regulär sedierter Zustand bei Werten zwischen 65 und 85 angenommen wird. Eine Allgemeinanästhesie ist zwischen 40 und 65 auf der BIS-Skala erreicht [71, S. 344f.]. Paspatis et al. konnten 2009 in einer Studie eine Reduzierung des Propofolverbrauches in einer BIS-überwachten Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen [64, S. 1048f.]. Die ebenfalls mit Hilfe des EEG erhobenen auditorisch evozierten Potentiale werden als weiteres Einschätzungsmoment der Sedierungstiefe verwendet und haben 2000 und 2009 bei Iselin-Chaves et al. bzw. von Delius et al. ebenso wie der BIS-Index eine Korrelation

mit der Sedierungstiefe gezeigt [38, S. 1309] [22, S. 322f.]. 2011 hatten von Delius et al. in einer Studie in der ERCP die Narkoseüberwachung durch BIS als Zusatz zum Standardmonitoring untersucht, hatten jedoch keine Reduzierung von Hypoxämien bzw. kardiopulmonalen Komplikationen feststellen können [21, S. 260f.]. Eine weitere Möglichkeit der EEG-gestützten Zusatzüberwachung stellt die Einschätzung der Sedierungstiefe über das Narcotrend-System dar, welches in einer ERCP-Propofol-Studie 2011 von Amornyotin et al. angewendet wurde [3, S. 313-318]. Bei dieser Methode erfolgt der Vergleich des in beiden Hirnhemisphären abgeleiteten EEGs und die Analyse über einen speziellen Algorithmus. Eine Studie von Wehrmann et al. konnte 2002 eine signifikante Einsparung der Propofoldosis, ein signifikant geringeres Absinken des arteriellen Blutdrucks und eine kürzere Erholungszeit nach der ERCP durch Einbeziehung der Narcotrend-Überwachung im Vergleich zu alleinigem Standardmonitoring, jedoch keine Unterschiede in Bezug auf Sauerstoffabfälle zeigen [92, S. 819-821]. Für endoskopische Eingriffe, die nur eine moderate Sedierung zur besseren Toleranz der Untersuchung durch den Patienten erfordern und bei denen man einen Bewusstseinsverlust frühzeitig erkennen möchte, kann auf das sogenannte „automated responsiveness monitor“-System (ARM) zurückgegriffen werden, für welches in der Endoskopie jedoch noch nicht viele Erfahrungen vorliegen [91, S. 92f.].

1.5.2. Kapnographie

Neben den verschiedenen Überwachungsmöglichkeiten in der Endoskopie mit Hilfe des EEG ist die Kapnographie in den letzten Jahren ein wichtiger Gegenstand von Studien und Diskussionen geworden, so zum Beispiel bei Vargo [85, S. 826-831] und Qadeer [70, S. 1568-1575].

1.5.2.1. Geschichte und Grundlagen

Bereits 1943 hatte K.F. Luft mit seinem Artikel „Über eine neue Methode der registrierenden Gasanalyse mit Hilfe der Absorption ultraroter Strahlen ohne spektrale Zerlegung“ [51, S. 97-104] und der Beschreibung des Prinzips der Infrarotspektroskopie den physikalisch-technischen Grundstein für das Prinzip der Kapnographie gelegt. Der Begriff Kapnographie stammt terminologisch vom griechischen $\kappa\alpha\pi\nu\omicron\sigma$ (sprich kapnos) für Rauch und $\gamma\rho\alpha\phi\epsilon\iota\nu$ (sprich graphein) für schreiben. Hierbei werden über die Messung und graphische Darstellung des CO₂-

Gehaltes in der Atemluft Rückschlüsse auf die Atemtätigkeit des Probanden bzw. Patienten gezogen. Ein Kapnogramm bezeichnet die aufgezeichnete Kapnographiekurve (von $\gamma\rho\alpha\mu\mu\alpha$ für etwas Geschriebenes), der Kapnometer bzw. auch Kapnograph ist dabei das die Analyse durchführende Gerät [31, S. 3] (siehe Abb. 3).

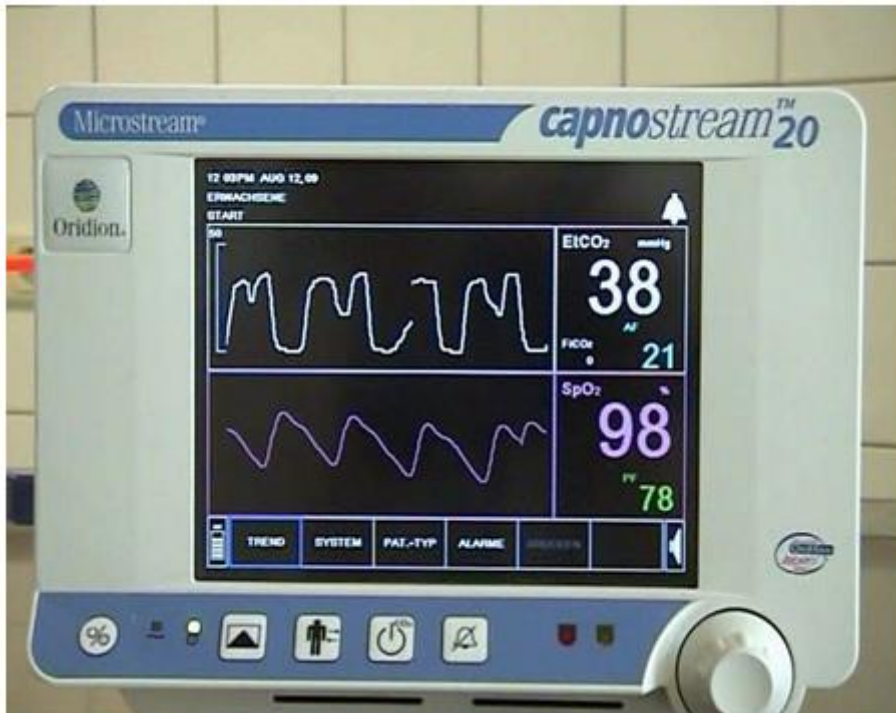


Abb. 3: in der EndoBreath-Studie verwendetes Modell eines Kapnographen. Im Display erscheint oben das im Text beschriebene Kapnogramm. Oben rechts sind der gemessene endtidale CO_2 -Gehalt (etCO_2), die inspiratorische CO_2 -Fraktion (FICO_2), unten die über das an den Kapnographen angeschlossene Pulsoxymeter gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) und Pulsfrequenz (PF) dargestellt. (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

Wegen der engen Verknüpfung des CO_2 -Metabolismus mit den Stoffwechsel- und Kreislaufvorgängen und der Ventilation kann die Kapnographie wichtige Informationen über den Funktionsstatus der genannten Systeme liefern [88, S. 628] und bleibt dabei eine relativ einfach anwendbare, nichtinvasive Messmethode im Vergleich zu der direkten invasiven Messung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes, welche darüber hinaus keine kontinuierlichen Werte liefert [10, S. 153]. Es gibt zwei unterschiedliche Arten der atemluftgestützten kapnographischen CO_2 -Erfassung und Darstellung: Bei der ersten wird die Atemluft kontinuierlich auf ihren CO_2 -Gehalt hin analysiert und dieser graphisch in einem Diagramm aufgetragen. Bei der anderen Methode erkennt das Gerät die höchsten

bzw. niedrigsten gemessenen CO₂-Konzentrationen und deklariert diese Extrempunkte dann als endtidale bzw. inspiratorische Konzentration [31, S. 3f.]. Zu unterscheiden sind ferner auch zwei verschiedene Messmethoden: das Haupt- und das Nebenstromverfahren. Beide Analysen verarbeiten das nah am Patientenmund abgeleitete Gasvolumen auf unterschiedliche Weise, bzw. an einem unterschiedlichen Ort: Beim Hauptstromverfahren ist in das für die Ableitung des Gasgemisches bestimmte Schlauchsystem eine Messküvette eingebracht. In dieser erfolgt unverzüglich die Analyse des Gasgemisches vor Ort. Hierbei ergeben sich durch den sehr kurzen Transportweg des Gases nur minimale zeitliche Verzögerungen, die nahe am Patienten anzubringende Apparatur ist jedoch relativ schwer und birgt z.B. die Gefahr, am Tubus eines beatmeten Patienten zu ziehen und Dislokationen zu verursachen [31, S. 6ff.]. Beim Nebenstromverfahren wird das kontinuierlich abgeleitete Gas über einen dünnen Schlauch zu einem im Kapnometer befindlichen Sensor abgesogen, wo die Messung schließlich durchgeführt wird. Aufgrund des vom Gasgemisch zurückzulegenden Weges durch den dünnen Schlauch ergibt sich eine zeitliche Verzögerung durch den Transportweg, welche von der Wegstrecke (Schlauchlänge), dem Schlauchdurchmesser und der Durchflussgeschwindigkeit des Gases abhängig ist [31, S. 8]. Diese Verzögerung beläuft sich laut Ward et al. auf etwa zwei bis drei Sekunden [88, S. 629]. Bei in der Endoskopie nötigen, weniger tiefen Sedierungsgraden bei nicht intubierten Patienten bedient man sich des Nebenstromverfahrens, während das Hauptstromverfahren in der Allgemeinanästhesie zur Anwendung kommt [71, S. 339]. Das den meisten Kapnographen zugrundeliegende physikalische Prinzip ist das der Infrarottechnik. CO₂ hat sein Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 4,26µm. Über den Vergleich der zu analysierenden Gasprobe bei oben genannter Wellenlänge mit einer Referenzgasprobe kann das Gerät den CO₂-Gehalt der Probe bestimmen [88, S. 629]. Mit der Einführung der sogenannten Microstream-Kapnographie wurde versucht, den bisherigen Problemstellen des konventionellen Haupt- und Nebenstromverfahrens Rechnung zu tragen. So ergaben sich bei beiden Techniken Interaktionsprobleme der Messung mit anfallendem Kondenswasser, mit gegebenenfalls verwendeten Inhalationsanästhetika und unzureichender Widerstandsfähigkeit bei Erschütterungen oder Ähnlichem von außen bei Transport von Patient und Gerät [17, S. 403]. Die Microstreamgeräte trugen zu einer verminderten Fehleranfälligkeit gegenüber Wasserdampf bzw. Flüssigkeiten und

anderen Gasen bei, ermöglichten den Einsatz bei intubierten und spontan atmenden Patienten und reduzierten den Totraum [17, S. 408]. Außerdem wurden sie handlicher und damit portabler gestaltet. Solch ein Microstreamgerät kam auch in der vorliegenden EndoBreath-Studie zur Anwendung. Wegen des transoralen Zugangs bei einer ERCP enthält das zum Kapnographen gehörige Zubehör neben einem in eine modifizierte Nasenbrille eingearbeiteten Sauerstoffzuleitungs- und einem CO₂-Ableitungsschlauch in Richtung des Kapnographen zur Messung auch einen speziellen Beißkeil für die Einführung des Endoskops. Dieser wird über eine Schraubverbindung mit der Nasenbrille verbunden, um auch die über den Mund ausgeatmete Luft in die Kapnographie mit einzubeziehen (siehe Abb. 4).



Abb. 4: Nasenbrille mit angeschraubtem Beißkeil, Sauerstoffzuleitungsschlauch und CO₂-Messsonde des in der Studie verwendeten Kapnographen (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

1.5.2.2. Das normale Kapnogramm

Im normalen Kapnogramm lassen sich vier Phasen unterscheiden (siehe Abb. 5): Die erste spiegelt die Inspirationsphase bis zur frühen Expiration wider. In der zweiten Phase, der Aufstrichphase, erfolgt die Expiration. Nun nimmt die Konzentration des gemessenen CO₂ gemäß der Ausatmung (und damit Abatmung von CO₂) zu, bis sie schließlich in Phase 3 ein Plateau erreicht. Die vierte und letzte Phase des Kapnogrammzyklus ist von der folgenden Inspiration gezeichnet, demgemäß ist an der CO₂-Kurve ein Abfall zu verzeichnen [31, S. 11f.].



Abb. 5: normales Kapnogramm (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

1.5.2.3. Apnoeerkenkung des Kapnographen

Die Kapnographen sind dazu ausgerichtet, bei Registrierung einer Nulllinie und damit Fehlen einer neuen CO₂-Fluss anzeigenden Welle eine Apnoewarnung abzugeben. Die zeitliche Latenz bis zur Meldung des fehlenden Flusses ist in der Regel je nach Gerät individuell einstellbar und beträgt meist nicht mehr als 15 Sekunden [31, S. 45] (siehe Abb. 6 und 7).



Abb. 6: beginnende Apnoe an der Anzeige des Kapnographen (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)



Abb. 7: vom Kapnographen erkannte Apnoe mit rotem Warnhinweis über fehlende Atmung und Protokollierung der Apnoedauer am oberen Bildschirmrand (Foto: Stefan von Delius, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

1.5.2.4. Klinische Anwendungen der Kapnographie

Die primären klinischen Anwendungsgebiete der Kapnographie sind nach Nobel das Monitoring von Ventilation und Perfusion in der Zusammenschau in diversen klinischen Situationen, die Detektion von Ventilationsstörungen bzw. Apnoen und die Intubationskontrolle beziehungsweise die damit verbundene Frage nach endoösophagealer Fehlintonation [61, S. 244]. Diese Funktionen kann man sich in vielen klinischen Bereichen zu Nutze machen. Seit vielen Jahren wird die Kapnographie regelmäßig in der Anästhesie und zur Überwachung von beatmeten Patienten eingesetzt [31, S. 43]. Auch in der Überwachung von Patienten nach operativen Eingriffen wird sie zur Erkennung von atemdepressiven Zuständen durch Medikamentenüberhang angewandt [31, S. 45], ferner auch im operativen pädiatrischen Bereich [58, S. 401f.]. Vor allem in der Pädiatrie wird die Kapnographie mittlerweile neben der standardmäßigen Anwendung im OP auch auf der

Intensivstation und mehr und mehr in der Notaufnahme und im präklinischen Bereich eingesetzt [9, S. 64]. Weitere Anwendung hat die Kapnographie mittlerweile unter anderem auch in der ambulanten Oralchirurgie [7, S. 921f.] und dem Monitoring der obstruktiven Schlafapnoe [98, S. 209f.] gefunden. In einer Metaanalyse berichten Eipe et al. 2007 neben den schon genannten Indikationen für die Kapnographie über deren Anwendung unter anderem zur Kontrolle der kardiopulmonalen Reanimation, zur Erkennung von pulmonalen Embolien oder venösen Thrombembolien, zur Überwachung bei Krampfgeschehen und in der Neonatologie [23, S. 342]. Weitere mögliche Einsatzgebiete sind die Asthmabehandlung und die Messung der kardialen Auswurfleistung [89, S. 643]. Die Überwachung von Patienten während einer Magnetresonanztomographie ist mittlerweile auch möglich [54, S. 261].

1.5.2.5. Transkutane CO₂-Messung

Neben der Ventilationsüberwachung durch das eben erläuterte kapnographische Prinzip gibt es die Möglichkeit der transkutanen CO₂-Messung, die zum Beispiel über Applikation einer Elektrode am Oberarm des Patienten erfolgen kann [63, S. 777].

1.5.2.6. Integrated Pulmonary Index (IPI)

Beim IPI (Integrated Pulmonary Index), welcher unter anderem 2011 in einer israelischen Studie [8, S. 177-181] untersucht und noch für weiter evaluierenswert befunden wurde, handelt es sich um ein auf der Kapnographie basierendes neues Überwachungsinstrument. Hierbei wird aus der gemessenen endtidalen CO₂-Konzentration, der Respirationsrate, der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung und der Pulsfrequenz ein Wert (zwischen 1 für Intervention benötigt und 10 für völlig normalen aktuellen Status des Patienten) berechnet, nach welchem dann über die weitere Gestaltung der Sedierung und Überwachung entschieden werden kann [8, S. 178].

1.6. Fragestellung der Studie

Das Anwendungsspektrum der Kapnographie hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr vom rein anästhesiologischen Instrumentarium im OP in Richtung der Überwachung bei nicht-chirurgischen Eingriffen wie in der Endoskopie erweitert. Aktuell ist die Kapnographie in der deutschen S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ noch nicht als empfohlen berücksichtigt [76, S. 1320]. Die amerikanische ASA-Leitlinie für Sedierung und Analgesie durch nicht-anästhesiologisches ärztliches Personal empfiehlt sie nur in speziellen Fällen [32, S. 1008]. Da die Methode außerdem noch nicht in der täglichen Praxis verankert ist, muss sie nun ihre Bedeutung für die Klinikroutine und ihre Vorteile als Ergänzung zu den etablierten Standardmethoden unter Beweis stellen. Gerstenberger sah sie 2010 wegen ihrer Kostengünstigkeit und ihrer Effektivität für die Standardüberwachung in der Endoskopie während tiefer Sedierung als indiziert an [30, S. 425]. Bereits 2008 empfahlen Wilson et al., die Kapnographie routinemäßig in ihrer Klinik während der ERCP zu verwenden [94, S. 1016]. Für die Anwendung der Kapnographie im Rahmen der Koloskopie haben Cacho et al. im Jahre 2010 [12, S. 88] und Beitz et al. im Jahre 2012 [6, S. 1208ff.] bereits positive Studienergebnisse liefern können. Zu ebenso positiven Ergebnissen kam eine pädiatrische Kapnographiestudie während diverser endoskopischer Eingriffe [49, S. e1171-e1176], während Koniaris et al. 2003 in einer retrospektiven Kapnographiestudie im Rahmen verschiedener endoskopischer Eingriffe, unter anderem auch der ERCP, keinen signifikanten Einfluss auf die anästhesiebedingte Morbidität feststellen konnten [42, S. 1261ff.]. Zu beachten ist jedoch, dass die besagte Studie methodische Mängel (retrospektives Studiendesign, fehlende Randomisierung) beinhaltete [42, S. 1262]. Generell gibt es aktuell noch wenige Studien über die Anwendung der Kapnographie während der ERCP. Da gerade die ERCP wegen ihrer prolongierten Untersuchungsdauer und ihres älteren, multimorbiden Patientenguts [73, S. 408] im Vergleich zu anderen Endoskopien ein gesteigertes Risikoprofil aufweist, ist hier der Wunsch nach bestmöglicher Überwachung der Patienten besonders groß. Nach einer Metaanalyse von Robbertze et al. über abgeschlossene anästhesiologische Schadenfälle aufgrund von ärztlichen Behandlungsfehlern ereigneten sich die Hälfte der sich nicht auf OP-Situationen beziehenden Schadenfälle in der Endoskopie bzw. dem gastroenterologischen Bereich [77, S. 439]. Der Hauptauslöser für die Schäden war hierbei eine inadäquate Oxygenierung bzw. Ventilation. In einer Analyse über

ausregulierte anästhesiologische Schadenfälle berichteten Tinker et. al. bereits 1989 darüber, dass annähernd 60% der gemeldeten Schadenfälle mit Todes- oder Hirnschadenfolge durch ergänzendes Monitoring vermeidbar gewesen wären [82, S. 541f.]. Als wichtigste präventive Überwachungssysteme sahen sie dabei die Kapnographie und die Pulsoxymetrie [82, S. 543]. In diesem Sinne war es Ziel der vorliegenden Studie, den Nutzen der Kapnographie als zusätzliches Überwachungsinstrument anhand des primären Endpunktes der Hypoxämie zu untersuchen. Qadeer et al. hatten 2009 in ihrer ERCP- und Endosonographie-Studie bereits den primären Endpunkt der aufgetretenen Hypoxämien untersucht und einen Nutzen durch die Kapnographie feststellen können [70, S. 1573].

Ziel der vorliegenden Studie war, den Nutzen der Zusatzüberwachung durch die Kapnographie während einer Midazolam- und Propofol-sedierung im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne einsehbare Kapnographie anhand des primären Endpunktes der Hypoxämie zu evaluieren.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientenrekrutierung und ethische Aspekte

Die vorliegende Studie wurde nach Zustimmung der Ethikkommission in den Studienzentren Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, Medizinische Universitätsklinik des Knappschaftskrankenhauses der Ruhr-Universität Bochum und der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit einer Gesamtfallzahl von 242 Patienten durchgeführt. Die Durchführung der Studie erfolgte gemäß den Deklarationen von Helsinki [97] und den Regeln für Good Clinical Practice [24]. Bei Anwesenheit der jeweiligen Studienbetreuer wurden alle Patienten, bei denen eine ERC(P) durchgeführt werden sollte und die prinzipiell die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, über eine mögliche Studienteilnahme aufgeklärt. Die Patienten wurden ausführlich über die Studieninhalte, deren Durchführung und die Ziele informiert, auf ihre Nachfragen wurde eingegangen und dann schließlich gegebenenfalls ihr aufgeklärtes Einverständnis (informed consent) durch ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Bei Frauen wurde zusätzlich anamnestisch das Vorliegen einer Schwangerschaft ausgeschlossen. Den Patienten wurde erläutert, dass die Kapnographie eine

zusätzliche Überwachung zum standardmäßigen Monitoring während der Untersuchung mittels unblutiger Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, klinischer Beobachtung und Ableitung eines 3-Kanal-EKGs darstellt und keinerlei invasive Maßnahmen beinhaltet. Spezifische Nebenwirkungen durch die für die Kapnographieableitung erforderliche modifizierte Nasenbrille seien nicht zu erwarten. Das unterschiedliche Vorgehen in Interventions- bzw. Kontrollgruppe wurde erläutert. Über die Verwendung der patientenbezogenen Daten in anonymisierter Form für die Auswertung der Studie wurden die potentiellen Studienteilnehmer in Kenntnis gesetzt. Jedem Teilnehmer wurde die Möglichkeit erläutert, auch nach bereits erfolgter Unterzeichnung der Einwilligungserklärung jederzeit ohne Angabe von Gründen die weitere Studienteilnahme abzulehnen. Zwischenzeitliche Änderungen des Studienprotokolls, so zum Beispiel die Einbeziehung der Studienstandorte Bochum und Wiesbaden zur Erweiterung auf eine trizentrische Studie nach bereits erfolgter Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission vor Rekrutierungsbeginn und auch ein passagerer Rekrutierungsstopp nach Vorliegen eines schweren unerwünschten Ereignisses wurden mit der Ethikkommission abgesprochen.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden im Studienprotokoll festgelegt:

- Ein Mindestalter von 18 Jahren
- Das Vorliegen einer klinischen Indikation zur Durchführung einer ERC(P) unter Sedierung mittels Propofol und Midazolam

Als Ausschlusskriterien fungierten:

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

2.3. Durchführung der Studie

2.3.1. Durchführung der ERCP

Die ERC(P) wurde grundsätzlich nach dem in Abschnitt 1.1. beschriebenen Schema durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte stets in Bauchlage, in der die Patienten im Regelfall bis zum Untersuchungsende und auch bis zum Öffnen der Augen verblieben. In einigen Fällen wurden passagere Umlagerungen in Seitenlage zur besseren Durchführbarkeit der ERC(P) vorgenommen. In zwei Fällen erfolgte wegen Indikation zur assistierten Beatmung die Umlagerung in Rückenlage. Die Durchführung der Untersuchung wurde durch die Indikation beeinflusst (Näheres hierzu siehe Kapitel 1.1.).

2.3.2. Durchführung der Sedierung, der allgemeinen Überwachung und der Kapnographie während der Untersuchung

Nach erfolgtem informed consent, Randomisierung und Lagerung des Patienten in der für die Untersuchung nötigen Bauchlage erfolgte der Anschluss an die Standardüberwachung mittels 3-Kanal-EKG, Fingerpulsoxymetrie und nichtinvasiver Blutdruckmessung. Die Ableitung von EKG und Pulsoxymeter erfolgte kontinuierlich, die Blutdruckmessung wurde als Intervallmessung alle drei Minuten programmiert. Hierfür wurde jeweils der Arm verwendet, der nicht mit einem venösen Zugang für die Medikamentenapplikation versehen worden war, um die Verabreichung der Medikamente nicht durch die Blutdruckmessung zu stören. Für die Durchführung der Kapnographie wurde den Patienten eine modifizierte Nasenbrille aufgesetzt, über deren abführenden Schenkel die Messung des endtidalen CO₂ im angeschlossenen Kapnograph vorgenommen wurde und über deren zuführenden Schenkel die Patienten während der Untersuchung über nasale Applikation mit Sauerstoff versorgt werden konnten (siehe Abschnitt 1.5.2.1. und Abb. 4). Eine weitere CO₂-Ableitung erfolgte über ein modifiziertes Mundstück, das über eine kleine Schlauchverbindung an oben genannte Nasenbrille angeschlossen wurde (siehe hierzu auch Abschnitt 1.5.2.1. und Abb. 4). Die Applikation von Sauerstoff über die Nasenbrille (2l/min) wurde gestartet. Zur Sedierungseinleitung erhielten die Patienten 2,5mg Midazolam, danach einen gewichtsadaptierten Propofolbolus (40mg bis 60mg bei einem Körpergewicht unter 70kg, 60mg bis 80mg bei einem Körpergewicht über 70kg). In beiden Studienarmen wurde während der gesamten Dauer der Untersuchung die

Kapnographie durchgeführt und auf einem USB-Stick aufgezeichnet. In der Kontrollgruppe verlief die Kapnographie geblindet, das Display des Kapnographen wurde dazu bereits vor Beginn der Messung abgedeckt und weder Untersucher, sedierender Arzt, Assistenzpersonal noch Studienbetreuer hatten zu irgendeinem Zeitpunkt Einblick in die Kapnographie. Die Sedierung mittels weiterer Gabe von Propofol in Einzelgaben von 10mg bis 20mg erfolgte nach Beurteilung der Sedierungstiefe und -notwendigkeit mittels klinischer Beobachtung durch den mit der Sedierung betrauten Arzt. Die Kapnographie in der Interventionsgruppe war stets offen einsehbar und der Studienbetreuer war angehalten, den sedierenden Arzt bei schlechter werdenden Kapnographiekurven, vor allem aber bei Apnoemeldungen des Kapnographen (diese erfolgten jeweils nach einer gemessenen Atempause von ≥ 15 Sekunden), zu informieren. In diesen Fällen sah das Studienprotokoll ein Eingreifen durch Pausierung der Propofolgabe oder durch atemstimulierende Maßnahmen wie den Esmarch-Handgriff, taktile oder akustische Stimulation oder Einsatz eines Nasopharyngealtubus vor. Zur Beurteilung der Notwendigkeit von gegensteuernden Maßnahmen wurde neben der Kapnographie auch die klinische Beobachtung des Patienten herangezogen. Bei absehbar nahem Untersuchungsende wurde die Propofolgabe gestoppt und die ERCP zu Ende geführt. Nach Untersuchungsende blieb der Patient an das gesamte Monitoring angeschlossen und wurde vom Studienbetreuer regelmäßig zum Öffnen der Augen aufgefordert. Erst nach Augenöffnen wurde die Überwachung abgenommen und der Patient vom Untersuchungsraum in einen separaten Raum verlegt. Hier wurde er in Rechtsseitenlage gelagert und bis zum Erreichen eines für einen Rücktransport auf Station bzw. in den Aufwachraum ausreichenden Wachheitsgrad mittels Pulsoxymeter überwacht.

2.3.3. Endpunkte der Studie

2.3.3.1. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an Hypoxämien, hier definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90%, gemessen mittels Fingerpulsoxymetrie. Bei einem Abfall wurde der niedrigste Sauerstoffsättigungswert notiert, welcher in einer Hypoxämieperiode erreicht wurde. Ausschlaggebend für den notierten Minimalwert war die Anzeige des am Kapnographen angeschlossenen Pulsoxymeters, jedoch

wurde eine Parallelmessung durch das Pulsoxymeter der Klinik verlangt. Das Vorkommen von mindestens einer Hypoxämie pro Patient wurde als Hypoxämieereignis gewertet, die Anzahl der einzelnen Hypoxämiephasen pro individuellem Patient wurde nicht erfasst.

2.3.3.2. Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden festgelegt:

- Rate an erkannten Apnoen
- Rate an schweren Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $\leq 85\%$)
- Rate an sehr schweren Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $< 80\%$)
- benötigte Erhöhung der supportiven Sauerstoffzufuhr auf mehr als 2l/min
- Notwendigkeit der assistierten Beatmung
- Rate an Bradykardien (Herzfrequenz < 50 Schlägen pro Minute)
- Rate an Hypotensionen (systolischer RR < 90 mmHg)
- Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher, bewertet auf einer numerischen Analogskala (NAS) von 1 (maximal schlecht) bis 10 (maximal gut)
- Zufriedenheit der Patienten mit der Untersuchung, bewertet auf einer numerischen Analogskala (NAS) von 1 (maximal schlecht) bis 10 (maximal gut)
- Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen des Patienten
- Zeit zwischen Endoskopieende und Verlegung aus dem Untersuchungsraum
- Tod.

2.3.4. Datenerhebung

2.3.4.1. Datenerhebung vor der Untersuchung

Bei Erfüllung der Einschlusskriterien, Fehlen von Ausschlusskriterien und erklärtem, per Unterschrift geleisteten informed consent nach ausführlicher Aufklärung (siehe 8.3.: Patienteninformation und Einwilligungserklärung) wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen und gemäß einer vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie erstellten Randomisierungsliste in die Kontroll- oder Interventionsgruppe aufgenommen. Ihr Name wurde in der Randomisierungsliste vermerkt und sie erhielten für weitere Dokumentations- und Statistikzwecke

fortlaufende Fallnummern (Subject Identification Numbers) gemäß eben erwähnter Randomisierungsliste, beginnend bei 01. Ein Dokumentationsformular, Case Report Form, (siehe Anlage 8.4.), wurde für jeden Patienten ausgefüllt. Zu dokumentieren waren dabei die jeweilige Fallnummer, das die Untersuchung durchführende Studienzentrum, das Untersuchungsdatum, die mit der Durchführung der ERCP bzw. der Sedierung betrauten Ärzte, die Aufnahmeart (ambulant oder stationär), das Aufnahmedatum sowie die Eingruppierung gemäß der ASA- (siehe Abschnitt 1.2. und Tabelle 3) und Mallampati-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.2. und Tabelle 4). Ferner wurden bestehende Grunderkrankungen, die Frage nach dem Vorliegen einer Schlafapnoe als ein potenziell mit Schwierigkeiten bei der Atemwegssicherung verknüpfter Faktor [32, S. 1007] und die Indikation für die Untersuchung erfragt und schriftlich festgehalten. Größe, Gewicht, Geschlecht, Alter, Vorliegen eines (aktuellen oder früheren) Alkohol- oder Nikotinabusus, einer Dauertherapie mit Sedativa, Psychopharmaka, Narkotika oder ähnlichen Medikamenten und gegebenenfalls anamnestisch bekannte sedierungsbedingte Probleme bei Vorendoskopien wurden ebenso erfragt und im Protokollformular notiert. Die erwähnten Daten wurden in einer Zusammenschau aus Eigenanamnese der Patienten und Fremdanamnese mittels der vorliegenden Patientenakte ermittelt. Auf jedem Formblatt wurde die durch Randomisierung erfolgte Zuteilung zur Interventions- oder Kontrollgruppe vermerkt. Vor Untersuchungs- bzw. Sedierungsbeginn wurden Ausgangsparameter hinsichtlich arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz und pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung erhoben und die Werte unter Erfassung der exakten Uhrzeit dokumentiert.

2.3.4.2. Datenerhebung während der Untersuchung

Die Zeitpunkte des Sedierungs- und des Endoskopiebeginns wurden dokumentiert. Im Protokoll festgehalten wurde ferner das Auftreten folgender Komplikationen, jeweils mit genauer Zeitangabe:

- Apnoe (keine Atmung >15 Sekunden), kapnographisch oder durch klinische Beobachtung festgestellt
- Hypoxämie ($\text{SaO}_2 < 90\%$, mit Erfassung des niedrigsten erreichten Wertes pro Hypoxämiephase)
- Notwendigkeit der Erhöhung der verabreichten Sauerstoffflussrate (mit Mengenangabe in l/min)
- Notwendigkeit der assistierten Beatmung mit Angabe der Beatmungsart
- Hypotonie (systolischer Blutdruck <90mmHg, mit Erfassung des niedrigsten Wertes einer hypotonen Phase)
- Bradykardie (Herzfrequenz <50 Schlägen/Minute, mit Protokollierung der minimalen Herzfrequenz in der jeweiligen Bradykardiephase)
- sonstige aufgetretene Komplikationen bzw. akute Ereignisse
- Tod.

Auch die Einlage eines Wendl-Tubus zur Freihaltung der Atemwege während der Untersuchung wurde vermerkt. Die jeweiligen Uhrzeiten von Untersuchungsende, Augenöffnen auf Aufforderung und Verlegung aus dem Untersuchungsraum wurden festgehalten, ebenso die verabreichte Gesamtdosis an Midazolam bzw. Propofol (jeweils in mg) und Art und Dosis gegebenenfalls zusätzlich verabreichter Medikamente.

2.3.4.3. Datenerhebung nach der Untersuchung

Nach Untersuchungsende wurde vom Untersucher eine Einschätzung der Patientenkooperation während der ERCP auf einer numerischen Analogskala von 1 (maximal schlecht) bis 10 (maximal gut) erbeten. Die Patientenzufriedenheit mit der Sedierung wurde nach dem gleichen Schema erfragt.

2.3.5. Statistik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine kontrollierte, randomisierte, einfachblinde, trizentrische Studie. Das Institut für medizinische

Statistik und Epidemiologie hatte hierfür eine Randomisierungsliste mit der Software nQuery Advisor Version 7.0 erstellt. Die Patienten wurden gemäß der Liste der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurde die Kapnographie als zusätzliches Monitoring während der Untersuchung verwendet. Sie wurde während der gesamten Untersuchungsdauer zur Beurteilung der Notwendigkeit gegensteuernder Maßnahmen herangezogen. In der Kontrollgruppe erfolgte die Kapnographie verdeckt, für Studienbetreuer und das gesamte Endoskopiepersonal einschließlich untersuchenden und sedierenden Arzt war sie nicht einsehbar und wurde lediglich auf einem USB-Stick aufgezeichnet. Die Überwachung der Patienten erfolgte mittels klinikinternem Standardmonitoring (durchgehendes EKG-Monitoring, automatische Blutdruckmessung alle drei Minuten, Pulsoxymetrie und klinische Beobachtung). Die für die Sedierung zuständigen Ärzte wurden kurz vor Beginn der Untersuchung über die Zuteilung der Patienten zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe informiert. Die Patienten wurden hierüber nicht in Kenntnis gesetzt. Die Fallzahlplanung erfolgte hinsichtlich des primären Endpunktes, das heißt der Rate an Hypoxämien, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90%. Eine Fallzahl von 121 Patienten pro Gruppe ergibt eine Power von 80%, um eine Reduktion der Rate an Hypoxämien von 30% auf 15% durch die Anwendung der Kapnographie nachzuweisen (unter Verwendung eines χ^2 -Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%; nQuery Advisor, Version 7,0). Folglich errechnet sich eine Gesamtfallzahl von 242 Patienten. Die Sachnullhypothese besagte, dass die Kapnographie als erweitertes Monitoring während der Sedierung mit Propofol und Midazolam in der ERCP nicht zur Verringerung von Hypoxämien, definiert als pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung <90%, beitragen kann. Nach Abschluss der Studie wurden mittels einer statistischen Auswertung die Unterschiede im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe untersucht. Hierbei wurde zur Untersuchung des primären Endpunktes ein zweiseitiger χ^2 -Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt, bezogen auf ein Signifikanzniveau von 5%. Zur Vermeidung eines Bias wurde auch ein statistischer Vergleich der verschiedenen Ausgangsparameter und Patientenmerkmale bezüglich der Merkmalsverteilung in den beiden Studienarmen im Protokoll festgelegt und durchgeführt. Sowohl eine ITT (Intention to treat)- als auch eine PP (Per Protocol)-Analyse wurde vorgenommen. Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte

mittels deskriptiver statistischer Methoden, je nach Endpunkt mit Hilfe des Student-t-Tests für unverbundene Stichproben oder Pearson's χ^2 -Test.

3. Ergebnisse

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum zwischen 17. Februar 2010 und 25. Oktober 2011. Insgesamt wurden 263 Patienten für eine Studienteilnahme in Betracht gezogen. Davon erfüllten vier die geforderten Einschlusskriterien nicht (drei aufgrund von orotrachealer Intubation, einer wegen Minderjährigkeit). Elf Patienten stimmten einer Teilnahme nicht zu, bei sechs potentiellen Studienteilnehmern war kein informed consent möglich¹. Nach einer vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie erstellten Randomisierungsliste wurden gemäß Studienprotokoll 242 Patienten in die Studie eingeschlossen (127 Männer und 115 Frauen), davon 209 in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, 30 an der Medizinischen Universitätsklinik der Universität Bochum und drei in der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. In der Interventionsgruppe wurden 122 von 122 Patienten in die Intention-to-treat-Analyse eingeschlossen. Bei einem Patienten wurde nach Einschluss in die Studie entgegen vorheriger Annahmen eine Endosonographie (EUS) statt einer ERCP durchgeführt, zwei andere erhielten irrtümlicherweise eine falsche Rate an Sauerstoffzufuhr² und wurden deshalb für die Per-Protocol-Analyse nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Demgemäß wurden in die Per-Protocol-Analyse der Interventionsgruppe 119 Patienten eingerechnet. Auf Seiten der Kontrollgruppe erfolgten der Einschluss und die Intention-to-treat-Analyse von 120 Patienten. Bei drei Patienten wurde die ERCP nach erfolgter Randomisierung abgesagt (zweimal zugunsten einer Endosonographie, einmal zugunsten einer PTCD/PTBD). Ferner wurde bei einem Patienten nach kurzfristiger Entscheidung aufgrund einer Unverträglichkeit Etomidate statt Propofol zur Sedierung verwendet.

Demgemäß wurden für die Per-Protocol-Analyse in der Kontrollgruppe 116 Patienten berücksichtigt (siehe Abbildung 8: Consort Flow Chart).

¹ In zwei dieser Fälle machte eine Sprachbarriere die Erteilung eines informed consent unmöglich, in vier Fällen lag der Grund hierfür in einer gesetzlichen Betreuung der betroffenen Patienten.

² Einer dieser beiden Patienten erhielt versehentlich 4l O₂/min, der andere gar keinen supportiven Sauerstoff.

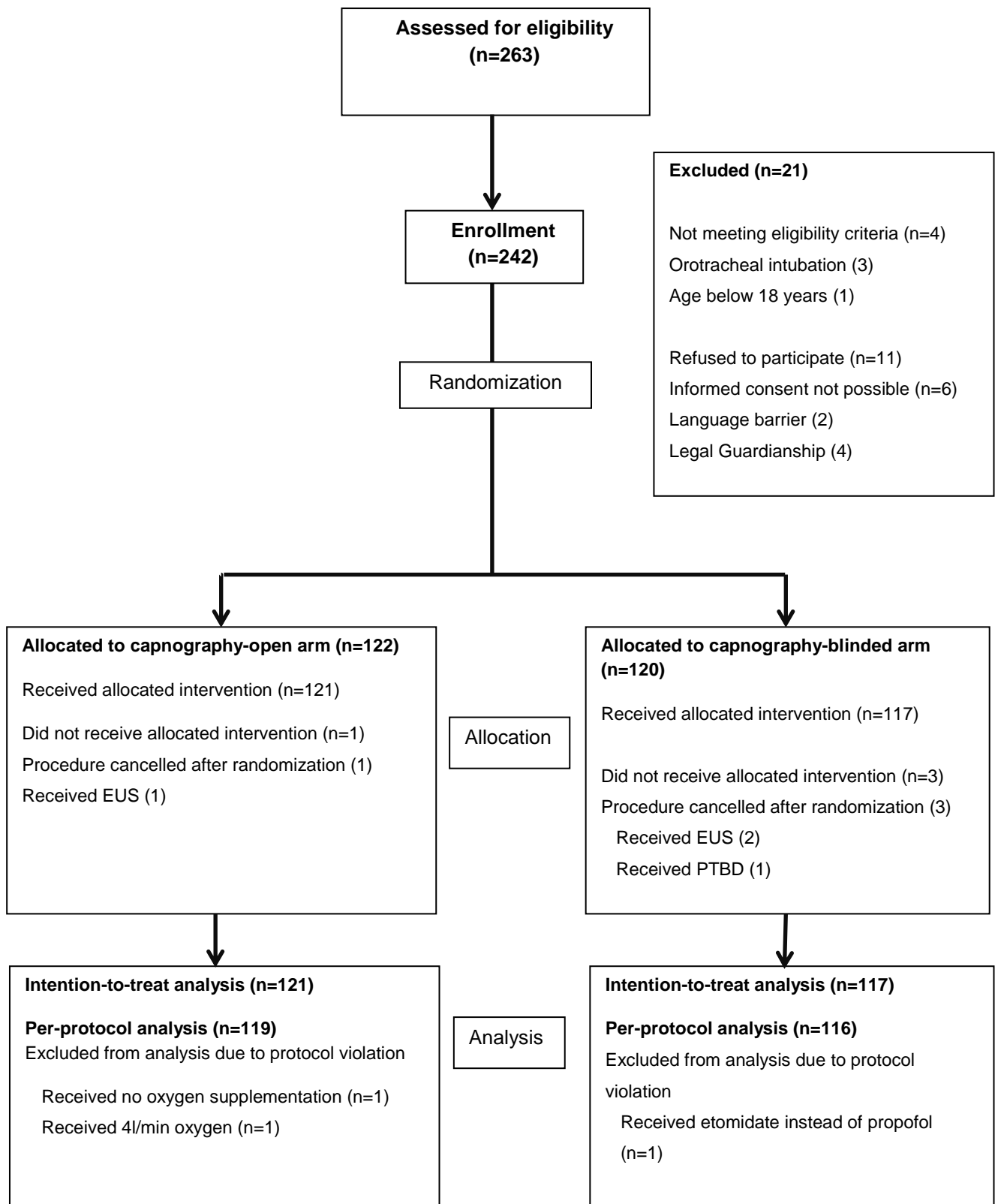


Abb. 8: Consort Flow Chart Endo Breath Study

3.1. Patientencharakteristika

3.1.1. Demographische und prozedurale Faktoren

Der Vergleich der demographischen Ausgangsfaktoren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. Ebenso verhielt es sich mit dem Anteil der ambulanten Patienten in den beiden Gruppen (siehe Tabelle 5 und 6).

Tabelle 5: Alter, Geschlecht und Anteil ambulanter Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe (# Student t-Test für unverbundene Stichproben, * Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter in Jahren ± Standardabweichung	62,2 ± 14,2	61,7 ± 14,9	0,81#
männliches Geschlecht (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	70 (57,9)	57 (48,7)	0,16*
Ambulant (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	8 (6,6)	12 (10,3)	0,31*

Tabelle 6: Alter, Geschlecht und Anteil ambulanter Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe (# Student t-Test für unverbundene Stichproben, * Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Alter in Jahren ± Standardabweichung	62,1 ± 14,2	61,9 ± 14,7	0,93#
männliches Geschlecht (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	70 (58,8)	57 (49,1)	0,14*
Ambulant (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	8 (6,7)	11 (9,5)	0,44*

3.1.2. Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Die lebensstilabhängigen Risikofaktoren wurden ebenso wie Vorerkrankungen erfragt und die Indikationen zur ERCP und besondere anatomische Merkmale bzw. gegebenenfalls Modifizierungen der Untersuchung protokolliert. Eine statistisch relevante ungleiche Ausgangslage in den beiden Studienarmen konnte durch statistische Analyse mittels Student-t-Test für unverbundene Stichproben bzw. Pearson's χ^2 -Test ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7: Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe (# Student t-Test für unverbundene Stichproben, * Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Body Mass Index (kg/m ²) ± Standardabweichung	25,1 ± 3,8	25,5 ± 4,7	0,44#
Raucher, auch ehemalige (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	57 (54,8)	56 (47,9)	0,91*
Alkoholabusus (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	14 (11,6)	9 (7,7)	0,31*
Regelmäßige Sedativa-/Narkotikaeinnahme (%)	18 (14,9)	14 (12,0)	0,51*
Herzerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	37 (30,6)	26 (22,2)	0,14*
Lungenerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	13 (10,7)	10 (8,5)	0,57*
Nierenerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	11 (9,2)	10 (8,5)	0,88*
Lebererkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	38 (31,4)	35 (29,9)	0,80*
Schlafapnoe (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	2 (1,7)	0,54*
Sedierungsprobleme während vorheriger Endoskopien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	3 (2,5)	5 (4,3)	0,44*

Tabelle 8: Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe (# Student t-Test für unverbundene Stichproben, * Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Body Mass Index (kg/m ²) ± Standardabweichung	25,0 ± 3,8	25,5 ± 4,7	0,33#
Raucher, auch ehemalige (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	56 (47,1)	56 (48,3)	0,85*
Alkoholabusus (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	14 (11,8)	9 (7,8)	0,30*
Regelmäßige Sedativa-/Narkotikaeinnahme (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	18 (15,1)	14 (12,1)	0,50*
Herzerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	36 (30,3)	26 (22,4)	0,17*
Lungenerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	13 (10,9)	10 (8,6)	0,55*
Nierenerkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	11 (9,2)	10 (8,6)	0,87*
Lebererkrankung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	38 (31,9)	35 (30,2)	0,77*
Schlafapnoe (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	2 (1,7)	0,54*
Sedierungsprobleme während vorheriger Endoskopien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	3 (2,5)	5 (4,3)	0,45*

Nach Erhebung der Vorerkrankungen wurden die Patienten zur weiteren Risikoabschätzung nach ASA-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.2. und Tabelle 3) und Mallampati-Klassifikation (siehe Abschnitt 1.2. und Tabelle 4) eingeteilt.

Auch hierbei konnte mittels statistischer Analyse ein das Studienergebnis beeinflussender Bias ausgeschlossen werden, die Verteilung der höheren beziehungsweise geringeren Risikoklassen kann in beiden Studienarmen als vergleichbar angesehen werden (siehe Abb. 9 und 10 bzw. 11 und 12).

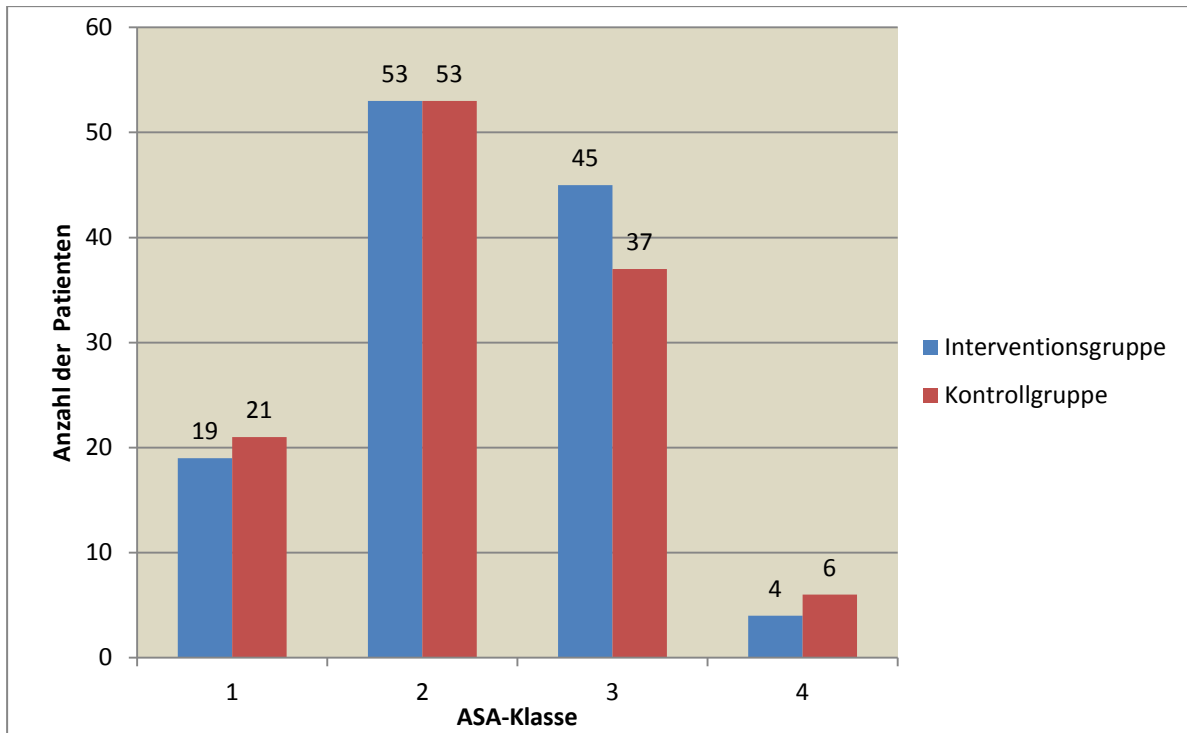


Abb. 9: ASA-Eingruppierung der Patienten in den beiden Gruppen, Pearson's χ^2 -Test, Intention-to-treat-Analyse, $p=0,75$

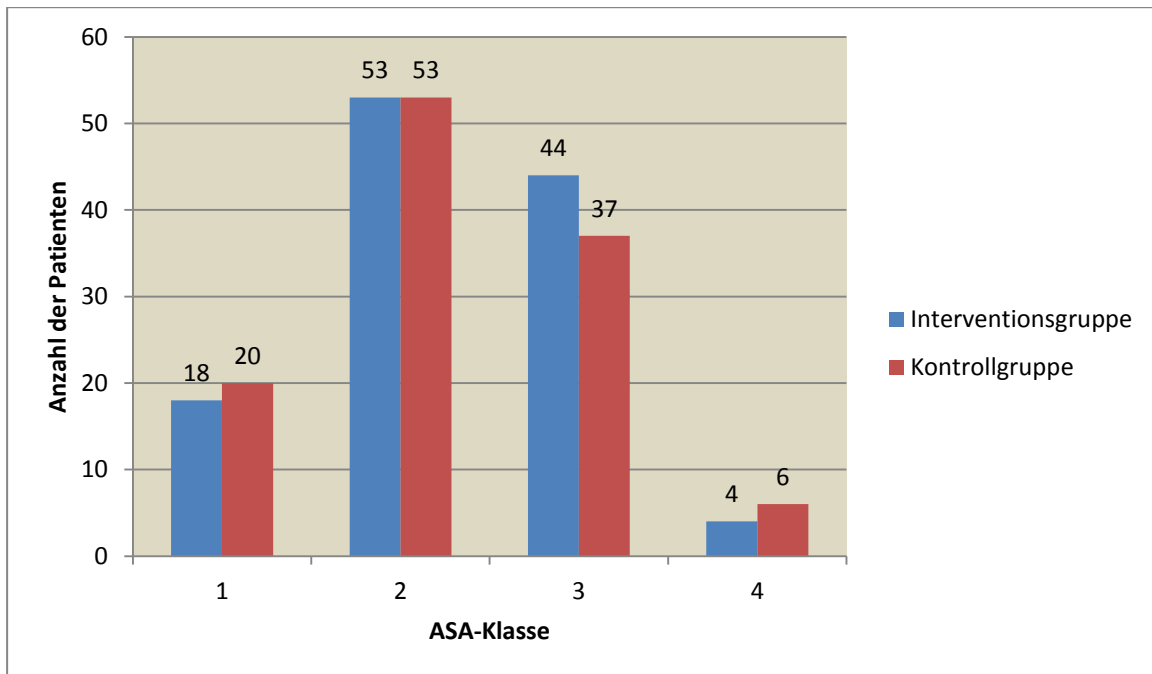


Abb. 10: ASA-Eingruppierung der Patienten in den beiden Gruppen, Pearson's χ^2 -Test, Per-Protocol-Analyse; $p=0,78$

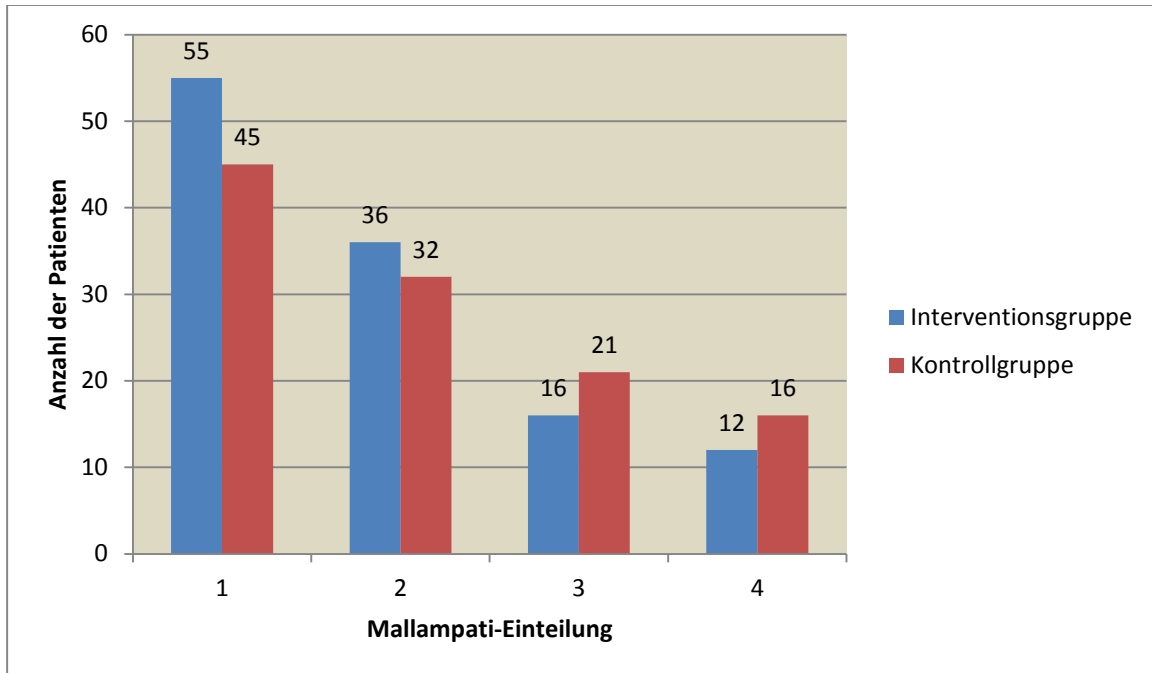


Abb. 11: Mallampati-Eingruppierung der Patienten in den beiden Gruppen, Pearson's χ^2 -Test, Intention-to-treat-Analyse, $p=0,50^3$

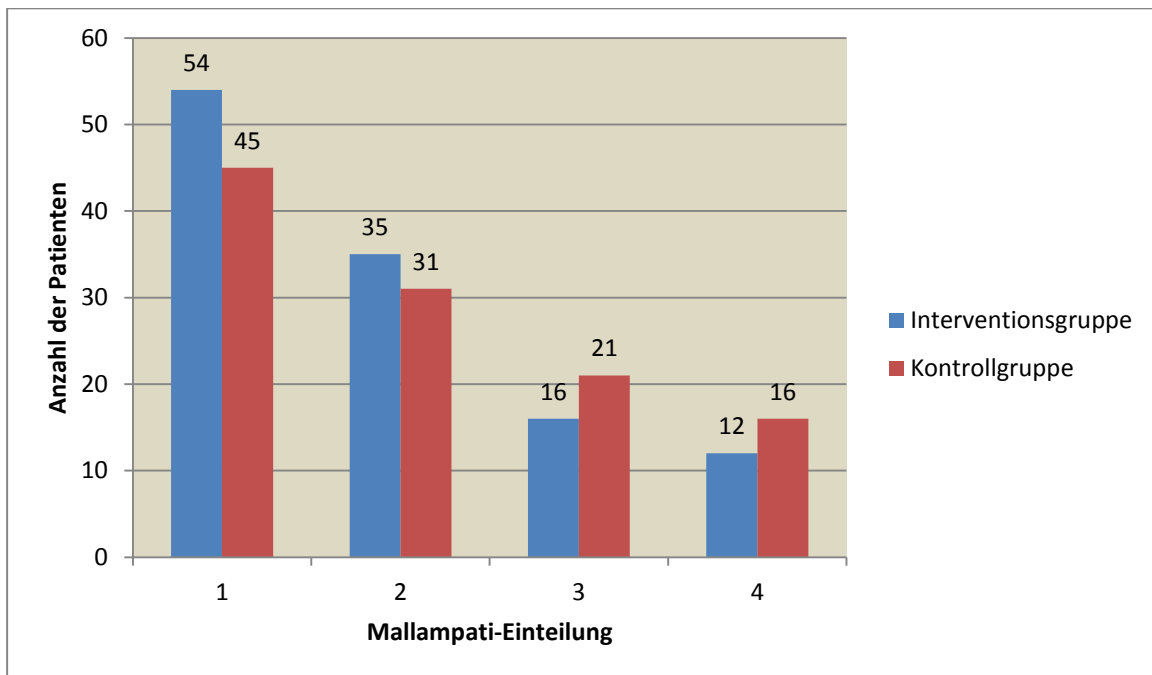


Abb. 12: Mallampati-Eingruppierung der Patienten in den beiden Gruppen, Pearson's χ^2 -Test, Per-Protocol-Analyse, $p=0,52^3$

³ Der Mallampati-Status wurde in der Interventionsgruppe bei zwei Patienten nicht erfasst, in der Kontrollgruppe war dies dreimal der Fall.

3.2. Untersuchungsindikationen, anatomische Besonderheiten und Untersuchungsmodifikationen

Zu jeder in die Studie einfließenden Untersuchung wurde die Indikation erfasst und protokolliert (siehe Abb. 13 und 14). Außerdem dokumentierte man besondere, die Untersuchung erschwerende anatomische Verhältnisse. Darunter zählten der Zustand nach einer Billroth-II-OP (ein Patient), das Vorliegen einer biliodigestiven (vier Patienten) oder einer Roux-Y-Anastomose (ein Patient). Wegen des geringen Anteils an betroffenen Patienten wurden diese, die Untersuchung erschwerenden anatomischen Verhältnisse, alle zusammen erfasst (siehe Tabelle 9 und 10). In einigen Fällen war die Durchführung einer Cholangioskopie (siehe Abschnitt 1.1.) statt einer gewöhnlichen ERC indiziert. Auch bezüglich der Untersuchungsindikation, der Durchführung einer Cholangioskopie oder des Vorliegens besonderer anatomischer Verhältnisse zeigten sich keine statistisch relevanten Divergenzen zwischen den beiden Studienarmen.

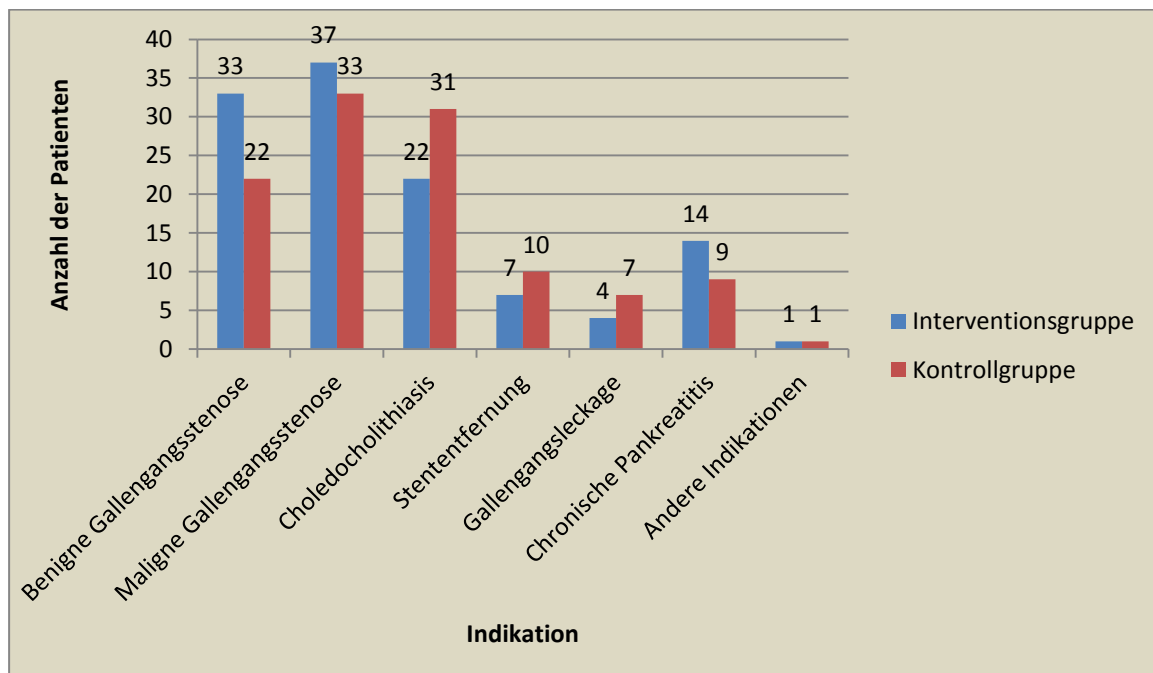


Abb. 13: Indikationen zur ERCP in der Interventions- und Kontrollgruppe, Intention-to-treat-Analyse Pearson's χ^2 -Test, $p=0,39$

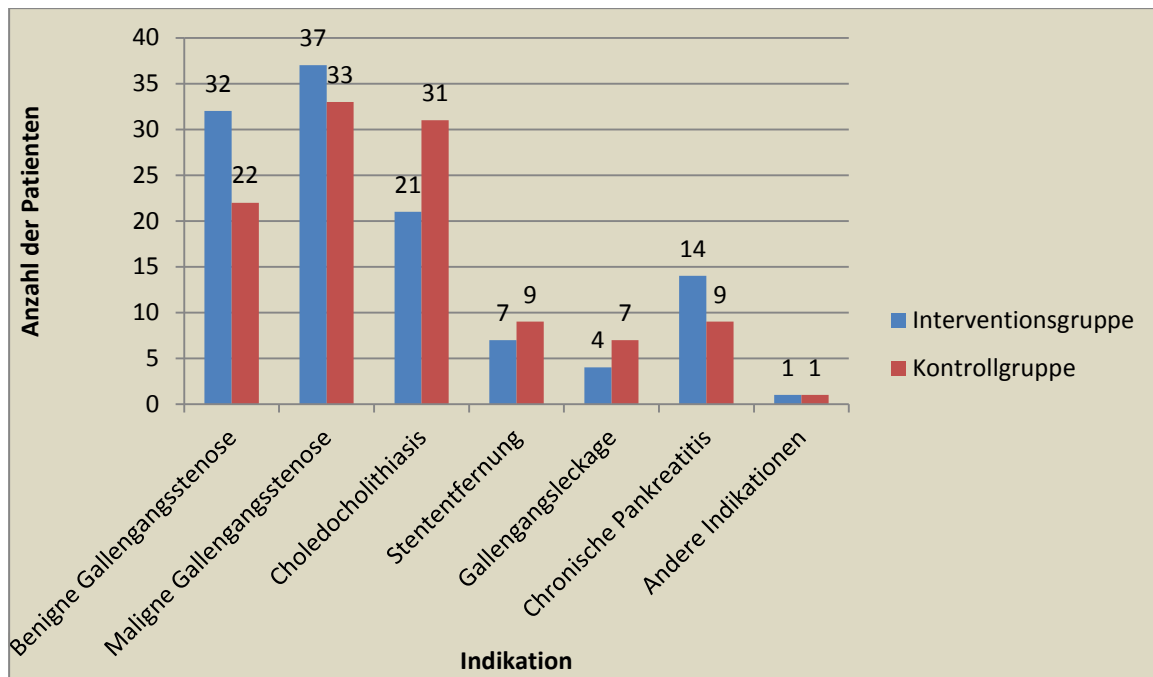


Abb. 14: Indikationen zur ERCP in der Interventions- und Kontrollgruppe, Per-Protocol-Analyse, Pearson's χ^2 -Test p= 0,41

Tabelle 9: die Untersuchung verkomplizierende Faktoren wie Durchführung einer Cholangioskopie oder das Vorliegen besonderer anatomischer Verhältnisse (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Cholangioskopie (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	6 (5,0)	1 (0,9)	0,06
Besondere anatomische Verhältnisse (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	5 (4,3)	0,09

Tabelle 10: die Untersuchung verkomplizierende Faktoren wie Durchführung einer Cholangioskopie oder das Vorliegen besonderer anatomischer Verhältnisse (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Cholangioskopie (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	6 (5,0)	1 (0,9)	0,06
Besondere anatomische Verhältnisse (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	5 (4,3)	0,09

3.3. Ausgangswerte

Zwischen den vor Untersuchungs- und Sedierungsbeginn gemessenen Ausgangsparametern Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischer Blutdruckwert in Interventions- bzw. Kontrollgruppe waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten (siehe Tabelle 11 und 12).

Tabelle 11: Ausgangsparameter von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in Interventions- und Kontrollgruppe (Student t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse⁴

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Sauerstoffsättigung (%) ± Standardabweichung	98,6 ± 1,5	98,6 ± 1,6	0,70
Herzfrequenz (Schläge/Minute) ± Standardabweichung	77,6 ± 13,7	80,2 ± 16,1	0,18
Systolischer Blutdruck (mmHg) ± Standardabweichung	143,5 ± 21,8	143,9 ± 21,7	0,89

Tabelle 12: Ausgangsparameter von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in Interventions- und Kontrollgruppe (Student t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse⁴

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Sauerstoffsättigung (%) ± Standardabweichung	98,6 ± 1,5	98,6 ± 1,6	0,84
Herzfrequenz (Schläge/Minute) ± Standardabweichung	77,5 ± 13,5	80,2 ± 16,2	0,16
Systolischer Blutdruck (mmHg) ± Standardabweichung	143,4 ± 21,8	144,2 ± 21,6	0,80

⁴ In der Interventionsgruppe wurde bei einem der Patienten der systolische Ausgangsblutdruckwert nicht protokolliert

3.4. Verabreichte Propofolmenge

Nach jeder Untersuchung wurde die applizierte Propofolmenge protokolliert. Mittels statistischer Analyse wurde eine relevante Ungleichheit in den beiden Gruppen ausgeschlossen (siehe Tabelle 13 und 14).

Tabelle 13: mittlere verabreichte Propofolmenge (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse⁵

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Gesamte Propofoldosis (mg) ± Standardabweichung	458,8 ± 272,7	473,3 ± 302,7	0,70

Tabelle 14: mittlere verabreichte Propofolmenge (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Gesamte Propofoldosis (mg) ± Standardabweichung	459,7 ± 273,6	473,3 ± 302,7	0,72

3.5. Mittlere Untersuchungsdauer

In Bezug auf die mittlere Untersuchungsdauer in den beiden Gruppen war ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu beobachten (siehe Tabelle 15 und 16).

Tabelle 15: mittlere Untersuchungsdauer (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse⁶

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Mittlere Untersuchungsdauer (min) ± Standardabweichung	45,0 ± 29,1	47,0 ± 32,5	0,62

Tabelle 16: mittlere Untersuchungsdauer (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse⁶

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Mittlere Untersuchungsdauer (min) ± Standardabweichung	45,0 ± 29,3	47,2 ± 32,5	0,58

⁵ Die Kontrollgruppe enthält wegen des Patienten, der Etomidate statt Propofol erhalten hatte, 116 statt 117 Werte.

⁶ In der Kontrollgruppe fehlt die Untersuchungsdauer einer Untersuchung, da diese im Zuge einer Reanimation nicht genau protokolliert wurde.

3.6. Primärer Endpunkt: Rate an Hypoxämien

Während der Untersuchung wurde die Sauerstoffsättigung ununterbrochen beobachtet. Jeder Abfall unter 90% wurde unter Angabe der Uhrzeit und des tiefsten erreichten Sättigungswertes der jeweiligen Hypoxämieepisode protokolliert. Für die Studie wurde das Auftreten oder Fehlen des Ereignisses „Hypoxämie“ in der Interventions- und Kontrollgruppe unter Zuhilfenahme von Pearson's χ^2 -Test untersucht. Sedierungen, bei denen eine oder mehrere Hypoxämien auftraten, wurden dabei als Hypoxämieereignisse gewertet. Nicht als solche gewertet wurden nur die Untersuchungen, in denen stets eine Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$ gemessen wurde. Es traten in ITT- und PP-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe auf (siehe Tabelle 17 und 18). Eine statistisch signifikante Senkung der Hypoxämierate konnte durch den Einsatz der Kapnographie als Zusatzüberwachung nicht beobachtet werden.

Tabelle 17: Anzahl von Hypoxämien in Interventions- und Kontrollgruppe, Pearson's χ^2 -Test, Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Hypoxämie <90% (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	46 (38,0)	52 (44,4)	0,31

Tabelle 18: Anzahl von Hypoxämien in Interventions- und Kontrollgruppe, Pearson's χ^2 -Test, Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Hypoxämie <90% (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	44 (37,0)	52 (44,8)	0,22

3.7. Sekundäre Endpunkte

3.7.1. Rate an erkannten Apnoen

Im Zuge der Überwachung der Sedierung wurden die Apnoemeldungen des Kapnographen protokolliert. Jede Untersuchung, bei der vom Gerät eine Apnoe von mehr als 15 Sekunden detektiert worden war, ging als ein erkanntes Apnoegeschehen in die Statistik ein. Ebenso verhielt es sich mit der Erfassung der Apnoen, die vom Untersucher oder vom sedierenden Arzt selbst erkannt worden waren. Hierbei zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikant höhere Anzahl an erkannten Apnoen mit einem p-Wert von <0,001 in Intention-to-treat- und Per-Protocol-Analyse (siehe Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: detektierte Apnoen während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Apnoedetektion (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	87 (71,9)	8 (6,8)	<0,001

Tabelle 20: detektierte Apnoen während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Apnoedetektion (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	86 (72,3)	8 (6,9)	<0,001

3.7.2. Rate an schweren und sehr schweren Hypoxämien und Notwendigkeit der Erhöhung der Sauerstoffzufuhr

Auf gleiche Art wie die Rate an Hypoxämien wurde eine Rate für schwere Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $\leq 85\%$) und sehr schwere Hypoxämien (Sauerstoffsättigung $< 80\%$) ermittelt. Ferner wurde die Anzahl der notwendigen Erhöhungen der Sauerstoffzufuhr während der Sedierung auf obige Art ermittelt. Hierbei konnten in ITT- und PP-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (siehe Tabelle 21 und Tabelle 22).

Tabelle 21: Anzahl von schweren und sehr schweren Hypoxämien während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
schwere Hypoxämie $\leq 85\%$ (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	27 (22,3)	31 (26,5)	0,45
sehr schwere Hypoxämie $< 80\%$ (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	15 (12,4)	15 (12,8)	0,92
Erhöhung der supportiven Sauerstoffgabe (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	38 (31,4)	42 (35,9)	0,46

Tabelle 22: Anzahl von schweren und sehr schweren Hypoxämien während der Sedierung in Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
schwere Hypoxämie $\leq 85\%$ (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	25 (21,0)	31 (26,7)	0,30
sehr schwere Hypoxämie $< 80\%$ (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	14 (11,8)	15 (12,9)	0,79
Erhöhung der supportiven Sauerstoffgabe (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	36 (30,3)	42 (35,2)	0,33

3.7.3. Notwendigkeit der assistierten Beatmung

In beiden Gruppen war jeweils in einem Fall die assistierte Beatmung notwendig (siehe Tabelle 23 und 24).

Tabelle 23: Notwendigkeit der assistierten Beatmung in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
assistierte Beatmung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	1 (0,9)	0,98

Tabelle 24: Notwendigkeit der assistierten Beatmung in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
assistierte Beatmung (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	1 (0,8)	1 (0,9)	0,99

3.7.4. Rate an Bradykardien

Während der Sedierung traten in der Interventionsgruppe 11 Bradykardien und in der Kontrollgruppe 10 Bradykardien auf (siehe Tabelle 25 und 26), woraus sich keine statistische Signifikanz bezüglich dieses sekundären Endpunktes ableiten lässt.

Tabelle 25: Anzahl von Bradykardien in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Bradykardien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	11 (9,1)	10 (8,5)	0,82

Tabelle 26: Anzahl von Bradykardien in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Bradykardien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	11 (9,2)	10 (8,6)	0,87

3.7.5. Rate an Hypotonien

In der Interventionsgruppe kam es zu sechs Hypotonien, in der Kontrollgruppe ereigneten sich 12 Hypotonien (siehe Tabelle 27 und 28). Der Unterschied weist keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 27: Anzahl von Hypotonien in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Hypotonien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	6 (5,0)	12 (10,3)	0,12

Tabelle 28: Anzahl von Hypotonien in der Interventions- und Kontrollgruppe (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Hypotonien (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	6 (5,0)	12 (10,3)	0,13

3.7.6. Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher

Nach der Sedierung wurden die Untersucher um eine Bewertung der Patientenkooperation nach der numerischen Analogskala (von 1=maximal schlecht bis 10=maximal gut) gebeten. Zwischen den Zufriedenheitsgraden in den beiden Studienarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 29 und Tabelle 30).

Tabelle 29: Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher (Student t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse⁷

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Patientenkooperation (NAS; 1-10) ± Standardabweichung	7,7 ± 1,8	7,3 ± 2,1	0,14

Tabelle 30: Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher (Student t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse⁷

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Patientenkooperation (NAS; 1-10) ± Standardabweichung	7,7 ± 1,8	7,4 ± 2,1	0,20

3.7.7. Zufriedenheit der Patienten mit der Untersuchung bzw. der Sedierung

Nach dem Aufwachen wurden die Patienten gebeten, ihre Zufriedenheit mit der Untersuchung, vor allem mit der Sedierung, mittels einer numerischen Analogskala (siehe Abschnitt 3.7.6.) anzugeben. Hierbei äußerten sich die Patienten der beiden Gruppen recht ähnlich, siehe Tabelle 31 und Tabelle 32.

Tabelle 31: Patientenzufriedenheit mit der Untersuchung und der Sedierung (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse⁸

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Patientenzufriedenheit (NAS; 1-10) ± Standardabweichung	8,7 ± 1,7	8,8 ± 1,6	0,93

⁷ Dieser Wert konnte in der Interventionsgruppe in drei Fällen und in der Kontrollgruppe in vier Fällen nicht erhoben werden.

⁸ Dieser Wert konnte in der Interventionsgruppe nur in 95 von 121 Fällen und in der Kontrollgruppe nur in 91 von 117 Fällen erhoben werden.

Tabelle 32: Patientenzufriedenheit mit der Untersuchung und der Sedierung (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse⁹

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Patientenzufriedenheit (NAS; 1-10) ± Standardabweichung	8,7 ± 1,7	8,7 ± 1,6	0,92

3.7.8. Zeitintervalle nach Beendigung der Untersuchung

Nach Endoskopieende wurden die Patienten unmittelbar und in regelmäßigen kurzen Abständen zum Öffnen der Augen aufgefordert. Die Zeit zwischen Ende der Untersuchung und dem Öffnen der Augen wurde gemessen und protokolliert. Ebenso wurde das Zeitintervall zwischen Endoskopieende und Verlegung des Patienten aus dem Untersuchungsraum notiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitwerten der Interventions- und Kontrollgruppe (siehe Tabelle 33 und 34).

Tabelle 33: Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen bzw. Verlegung aus dem Untersuchungsraum in Interventions- und Kontrollgruppe (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Intention-to-treat-Analyse¹⁰

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen (min) ± Standardabweichung	5,8 ± 3,9	5,6 ± 3,4	0,69
Verlegung aus dem Untersuchungsraum (min) ± Standardabweichung	7,6 ± 4,3	7,5 ± 3,6	0,78

Tabelle 34: Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen bzw. Verlegung aus dem Untersuchungsraum in Interventions- und Kontrollgruppe (Student-t-Test für unverbundene Stichproben), Per-Protocol-Analyse¹¹

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Zeit zwischen Endoskopieende und Augenöffnen (min) ± Standardabweichung	5,8 ± 4,0	5,6 ± 3,4	0,70
Verlegung aus dem Untersuchungsraum (min) ± Standardabweichung	7,7 ± 4,4	7,5 ± 3,6	0,79

⁹ Dieser Wert konnte in der Interventionsgruppe nur in 93 von 119 Fällen und in der Kontrollgruppe nur in 90 von 116 Fällen erhoben werden.

¹⁰ Die Zeit bis zum Augenöffnen konnte in der Interventionsgruppe nur in 103 von 121 Fällen verwertet werden, in der Kontrollgruppe in 101 von 117 Fällen. Das Intervall bis zur Verlegung aus dem Untersuchungsraum konnte nur in 102 von 121 Fällen (Interventionsgruppe) bzw. 93 von 117 Fällen (Kontrollgruppe) verwertet werden.

¹¹ Die Zeit bis zum Augenöffnen konnte in der Interventionsgruppe nur in 101 von 119 Fällen verwertet werden, in der Kontrollgruppe in 100 von 116 Fällen. Das Intervall bis zur Verlegung aus dem Untersuchungsraum konnte nur in 100 von 119 Fällen (Interventionsgruppe) bzw. 92 von 116 Fällen (Kontrollgruppe) verwertet werden.

3.7.9. Tod als sekundärer Endpunkt der Untersuchung

In der Kontrollgruppe wurde eine Patientin während der Endoskopie im Rahmen einer Bradykardie und Hypoxämie reanimationspflichtig und verstarb wenig später. In der Obduktion ergaben sich keine Hinweise auf eine Lungenarterienembolie oder andere organspezifische Ursachen, sodass ein Zusammenhang mit der Sedierung wahrscheinlich ist. In der Interventionsgruppe war kein Todesfall zu verzeichnen. Auch in Bezug auf diesen sekundären Endpunkt liegt keine Signifikanz vor (siehe Tabelle 35 und Tabelle 36).

Tabelle 35: Tod als Folge der Untersuchung (Pearson's χ^2 -Test), Intention-to-treat-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Tod (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	0 (0,0)	1(0,9)	0,31

Tabelle 36: Tod als Folge der Untersuchung (Pearson's χ^2 -Test), Per-Protocol-Analyse

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p-Wert
Tod (% aller Untersuchungen in der jeweiligen Gruppe)	0 (0,0)	1(0,9)	0,31

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation des Nutzens der Kapnographie als zusätzliches Überwachungsinstrument einer Midazolam- und Propofolsedierung während der ERCP. Hierbei sollte untersucht werden, ob die Kapnographie zur Verringerung von hypoxämischen Ereignissen während der ERCP beitragen kann.

Für die Endoskopie konnte gezeigt werden, dass 50% der aufgetretenen Komplikationen auf die Sedierung zurückzuführen sind [43, S. 73]. Diese Zahl macht deutlich, dass neben allen Fortschritten in der Technik bzw. Theorie der Endoskopie eine Optimierung der Sedierung notwendig ist. In Deutschland ist die Propofolsedierung durch Gastroenterologen, genannt G-DPS (gastroenterologist-directed propofol sedation), üblich, in verschiedenen anderen Ländern ist diese Aufgabe ausschließlich Anästhesisten zugeordnet [93, S. 107]. Die deutsche Leitlinie zur „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ von 2008 erlaubt bei einfachen Endoskopen und risikoarmem Patientengut (ASA I-III) auch den Einsatz der sogenannten „Nurse-administered propofol sedation“, kurz „NAPS“. In komplexeren Fällen wird ein ausschließlich mit der Sedierung betrauter, intensivmedizinisch erfahrener Arzt oder Anästhesist gefordert [76, S. 1319]. Die Kapnographie zur Überwachung während der Sedierung wird derzeit nicht für den routinemäßigen Einsatz in der Endoskopie empfohlen [76, S. 1320].

4.1. Diskussion des Studiendesigns

Die vorliegende Studie wurde als randomisierte, kontrollierte, trizentrische, einfachblinde Studie durchgeführt. Den Patienten wurde nicht mitgeteilt, in welchen der beiden Studienarme sie durch die weiter oben beschriebene, vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie erstellte Randomisierungsliste eingeteilt wurden. Nach erfolgter Randomisation durch den Studienbetreuer gemäß der Randomisationsliste wurde die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Gruppe dem für die Sedierung verantwortlichen Arzt mitgeteilt. Diesem Studiendesign gegenüber hatten Qadeer et al. 2009 über eine doppelblinde Kapnographiestudie berichtet, mehr hierzu im weiteren Verlauf der Diskussion [70, S. 1568-1575]. Ebenso verhielt es sich mit der Blindung gegenüber dem Endoskopiepersonal bei einer weiteren doppelblinden Studie von Qadeer et al., welche im Jahre 2011 publiziert worden war

[69, S. 37-44]. Den primären Endpunkt der vorliegenden Studie stellte die Rate an Hypoxämien während der Untersuchung dar. Die Fallzahlplanung erfolgte hinsichtlich des primären Endpunktes, das heißt der Rate an Hypoxämien, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90%. Hierbei wurde festgelegt, mehrmalige Hypoxämiephasen pro Patient nicht mehrfach zu werten, sondern jede Untersuchung mit mindestens einer Hypoxämie als Hypoxämieereignis zu werten. Dies macht Sinn, da das bloße numerische Zählen mehrerer Ereignisse bei einem Patienten keine sinnvolle Aussage zulässt, da sonst viele kurze hypoxämische Phasen stärker als beispielsweise eine lange durchgehende Hypoxämie gewertet werden würden. Aus dem primären Endpunkt errechnete sich eine Gesamtfallzahl von 242 Patienten, je 121 Patienten pro Gruppe (siehe Ausführungen über die Statistik in Abschnitt 2.3.5.). Qadeer et al. hatten 2009 den gleichen Endpunkt in ihrer Studie in der ERCP und der Koloskopie untersucht. Das Kriterium für das Vorliegen einer Hypoxämie war ebenfalls eine Sauerstoffsättigung $<90\%$, hier jedoch für mindestens 15 Sekunden gefordert [70, S. 1570]. Beitz et al. hatten in einer 2012 publizierten Studie in der Koloskopie ebenfalls den primären Endpunkt der Hypoxämie gewählt, hier jedoch neben dem Abfall unter 90% noch definiert als ein Absinken von $\geq 5\%$ gegenüber der zu Beginn der Untersuchung gemessenen Sauerstoffsättigung des jeweiligen Patienten [6, S. 1207]. Auf pädiatrischer Seite war der vergleichbare Endpunkt bei verschiedenen gastrointestinalen Eingriffen 2006 von Lightdale et al. untersucht worden (hierbei gefordert eine Sauerstoffsättigung $<95\%$ für mehr als fünf Sekunden) [49, S. e1171]. Die Kapnographie wurde in beiden Studienarmen von unabhängigen Beobachtern überwacht und im Unterschied zur EndoBreath-Studie eine im Kapnogramm ablesbare alveoläre Hypoventilation nach >60 bzw. >15 Sekunden (Kontroll-/bzw. Interventionsgruppe) den Behandlern mitgeteilt [49, S. e1171f.]. Die Wahl des primären Endpunktes Hypoxämie erfolgte für die EndoBreath-Studie, da nach Wong et al. beinahe die Hälfte der ERCP-Patienten einen signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung erleiden [95, S. 309] und auch Woods et al. ähnlich hohe Hypoxämieereignisraten in der ERCP gefunden haben. [96, S. 523f.]. Es scheint also, dass gerade in der ERCP besonders hoher Wert auf die Vermeidung dieser häufigen Komplikation gelegt werden sollte, um assoziierte kardiovaskuläre oder andere Folgeschäden zu vermeiden.

4.2. Diskussion von Patienten, Material und Methoden

4.2.1. Patienten und Patientencharakteristika

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die in den betreffenden Studienzentren bei Anwesenheit der Studienbetreuer und nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien ihren informed consent erteilt hatten und noch nicht bereits zu einem früheren Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen worden waren. Es ist wichtig, eine durch die Auswahl des Patientenkollektivs bedingte Entstehung eines Bias mit konsekutiver Verfälschung der Studienergebnisse zu vermeiden. 2010 hatten Coté et al. in einer prospektiven Propofolsedierungsstudie männliches Geschlecht, einen erhöhten BMI und eine Eingruppierung nach der ASA-Klassifikation von 3 oder höher als unabhängige Risikofaktoren für die Notwendigkeit atemsupportiver Maßnahmen identifiziert [18, S. 140]. Diese waren bei Auftreten von Laryngospasmen, Obstruktion der oberen Atemwege, Hypopnoe bzw. Apnoe mit oder ohne Auftreten von Hypoxämien eingeleitet worden. Auch Wani et al. hatten 2011 einen erhöhten BMI ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), erhöhte ASA-Einteilung ab Grad III und ein erhöhtes Patientenalter mit mutmaßlich damit einhergehender höherer Komorbidität als unabhängige Risikofaktoren für sedierungsbedingte Komplikationen diskutiert [87, S. 1240; 1242]. Qadeer et al. sahen 2009 einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Alter über 60 Jahren und dem Auftreten von Hypoxämien und zwischen der Häufigkeit hypoxämischer Episoden und dem BMI [68, S. 1038]. 2009 war unter anderem das weibliche Geschlecht als ein Risikofaktor für generelle Komplikationen der ERCP identifiziert worden [86, S. 34f.]. Arterielle Hypertonie, gastrointestinale und kardiale Erkrankungen sowie Diabetes wurden ferner als unabhängige Risikofaktoren zusätzlich zu einigen schon bekannten identifiziert [50, S. 3]. Um den Einfluss oben genannter und anderer möglicher Faktoren auf das Studienergebnis durch die Auswahl des Patientenkollektivs auszuschließen, wurde die Verteilung von Patientencharakteristika, Risikofaktoren und Vorerkrankungen in Interventions- und Kontrollgruppe verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied ergab. Ebenso wurde ein Bias durch Vergleich der Ausgangsparameter systolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung vor Sedierungseinleitung ausgeschlossen. In den beiden Studienarmen waren diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

4.2.2. Überwachung der Sedierung

Die Standardüberwachung der Patienten der EndoBreath-Studie erfolgte nach den in den Studienzentren bewährten klinikinternen Standards mittels kontinuierlicher Ableitung eines 3-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie, nichtinvasiver automatisierter Blutdruckmessung (in dreiminütigem Intervall) und klinischer Beobachtung. Damit wird sowohl den Forderungen der aktuellen Leitlinie zur „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ [76, S. 1320] als auch den Empfehlungen der American Society of Anesthesiologists von 2002 voll Genüge getan [32, S. 1008].

4.3. Diskussion der Endpunkte und Vergleich mit der Literatur

4.3.1. Primärer Endpunkt der Studie

Die EndoBreath-Studie konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorkommens von Hypoxämien, definiert als Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90%, zwischen den beiden Studienarmen zeigen.

2009 hatten Qadeer et al. in einer Studie ein signifikant niedrigeres Vorkommen von Hypoxämien durch zusätzliche kapnographische Überwachung während ERCP und EUS nachweisen können (69,1% in der Kontrollgruppe versus 46,0% in der Interventionsgruppe und damit $p < 0,001$) [70, S. 1572].

Anzumerken ist jedoch, dass in dieser Studie zur Sedierung Midazolam in Kombination mit Meperidin oder Fentanyl (gegebenenfalls zusätzlich Diazepam) verwendet worden war [70, S. 1570] und keine Midazolam-Propofol-Kombination wie in der EndoBreath-Studie. Zu beachten ist, dass Qadeer et al. als notwendiges Kriterium für das Ereignis Hypoxämie eine Mindestdauer von 15 Sekunden gefordert hatten [70, S. 1570]. Die EndoBreath-Studie hatte die Hypoxämiemeldung des Studienpulsoxymeters und eine die Plausibilität prüfende, ebenfalls deutlich fallende Tendenz des über das Klinikpulsoxymeter gemessenen Sättigungswertes gefordert. Eine Mindestdauer der hypoxämischen Phase war hierbei nicht vorgeschrieben. Durch das Fehlen einer Mindestdauer für Hypoxämien ist es nicht auszuschließen, dass vorübergehende Artefakte am Pulsoxymeter inklusive eines kurzzeitigen Sättigungsabfalls aufgetreten sein können. Gründe können unter anderem in den bereits thematisierten Bewegungsartefakten der Pulsoxymetrie vermutet werden [37, S. 457]. Diesem Problem sollte in der EndoBreath-Studie mit der Doppelmessung durch zwei Pulsoxymeter begegnet werden. In Bezug auf den primären Endpunkt

stellt sich ferner die Frage, ob der Grund für dieses unterschiedliche Ergebnis der beiden Studien im Aufbau und Protokoll der Studie zu sehen ist. Der Einschluss von ASA I- bis ASA IV-Patienten in die vorliegende Studie gegenüber dem nur ASA I-III zulassenden Studienprotokoll der amerikanischen Studie [70, S. 1569] sollte aufgrund des fehlenden statistisch signifikanten Unterschiedes der ASA-Verteilung auf die beiden Studienarme keine Rolle gespielt haben. Im zusätzlichen Einschluss von EUS bei Qadeer [70, S. 1569] kann auch kein Grund gesehen werden, da sich in der Subgruppenanalyse die Kapnographie bei den ERCP-Patienten als vorteilhafter im Vergleich zu den EUS gezeigt hatte [70, S. 1573]. Die Monozentrität bei Qadeer im Vergleich zur Trizentrität der EndoBreath-Studie kann bei einer Fallzahlplanung von 263 (Qadeer et al.) versus 242 (EndoBreath) zu einer größeren Erfahrung der Beobachter und des involvierten Endoskopiepersonals mit der Studie, der Methodik und dem Handling geführt haben [70, S. 1570]. Bei Qadeer war ferner ein unabhängiger Beobachter der einzige, der über die jeweilige Randomisierung informiert war, also lag eine Doppelblindung von Patient und Endoskopiepersonal vor [70, S. 1569]. So wurde, im Gegensatz zur EndoBreath-Studie, bei jedem Eingriff die Kapnographie vom Beobachter überwacht. In der Interventionsgruppe sah das Studienprotokoll eine Meldung an das Endoskopiepersonal bei Vorliegen jeglicher respiratorischer Abnormitäten innerhalb von fünf bis zehn Sekunden vor. Diese Abnormitäten waren definiert als Nulllinienkapnographie für mehr als fünf Sekunden, mehr als 75% Amplitudenabnahme der Respirationskurve im Vergleich zur Baseline für mehr als fünf Sekunden und/oder eine Respirationsrate unter acht pro Minute. In der Kontrollgruppe wurden nur Apnoen von mehr als 30 Sekunden Länge aus Sicherheitsgründen gemeldet [70, S. 1569]. In der EndoBreath-Studie forderte das Protokoll die Meldung einer Apnoe nach klinischer Beobachtung und/oder Apnoemeldungen des Kapnographen, diese erfolgte definitionsgemäß nach 15 Sekunden fehlender Detektion von endexpiratorischem CO₂ (entsprechend expiratorisch etCO₂ ≤8mmHg). Kriterien für vorherige Meldung bei schlechter werdenden Kapnographiekurven waren nicht exakt definiert und lagen im Ermessen des Betreuers. Diese strikteren, klareren Definitionen und Handlungsanweisungen der amerikanischen Studie können mit zu einem eindeutigen, signifikanten Studienergebnis beigetragen haben. Beim Vergleich des unterschiedlichen Vorgehens in den Gruppen der beiden Studien fällt auf, dass die amerikanische Studie in der Interventionsgruppe strengere Kriterien zur Vermeidung einer

unzureichenden Atemtätigkeit an das Endoskopiepersonal hatte. Die deutsche Interventionsgruppe, in der die Intervention – eine fehlende klinische Detektion einer Apnoe vorausgesetzt – erst bei einer Apnoedauer größer 15 Sekunden vorgeschrieben war, nähert sich aus dieser zeitlichen Perspektive schon fast den Alarmierungskriterien der amerikanischen Kontrollgruppe an. Trotz Kontrollgruppe wurde hier das Endoskopierteam nach 30 Sekunden Apnoemeldung über die insuffiziente Atmung in Kenntnis gesetzt und konnte nun auch in der Kontrollgruppe kapnographiegesteuerte Gegenmaßnahmen ergreifen. In der Interventionsgruppe wurde, wie eben schon diskutiert, nach strengeren Vorgaben und damit schneller über eine Insuffizienz der kapnographisch gemessenen Atemtätigkeit informiert [70, S. 1569]. Retrospektiv scheint die in der EndoBreath-Studie geforderte Apnoedauer von 15 Sekunden eventuell zu lang, um rechtzeitige Gegenmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoxämien in der Interventionsgruppe einzuleiten. Ferner war durch die Doppelblindung bei Qadeer dem Endoskopierteam bei Erhalten der bloßen Warnung „not breathing properly“ [70, S. 1569] nicht klar, ob es sich um eine recht frühe Warnung in der Interventionsgruppe oder bereits das Vorhandensein einer 30-sekündigen Apnoephase handelte. Unterbewusst musste das Endoskopierteam nun also immer vom schlimmsten Szenario ausgehen und immer mit der gleichen Entschlossenheit eingreifen. Eine bewusste oder unterbewusste Bewertung der Situation vor Ergreifen der Intervention war so ausgeschlossen. Ferner war die Stärke der Reaktion nicht von der Einschätzung einer einzelnen für die Sedierung zuständigen Person abhängig, sondern das gesamte Endoskopiepersonal fällte gemeinsam einen Entschluss über das weitere Vorgehen [70, S. 1569]. Die erwähnten Details des Studienprotokolls können sich nun als Vorteil gegenüber dem deutschen Studienprotokoll herausgestellt haben.

Aus dem Blickpunkt der Patientensicherheit scheint ein solch doppelblindes Vorgehen, das auch in der Kontrollgruppe den Einsatz der Kapnographie für Warnmeldungen an das Endoskopiepersonal nutzt (wenn auch mit zeitlicher Verzögerung), vorteilhafter und patientenorientierter. Gestützt wird diese These auch durch die Ergebnisse einer Studie von Burton et al. aus dem Jahre 2006. Hier wurde die endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration von einem Studienbetreuer aufgezeichnet. Die Untersucher führten die Eingriffe unter Blindung für die Kapnometrieergebnisse während Kurzsedierung beziehungsweise -analgesie unter Standardmonitoring in der Notaufnahme durch [11, S. 501]. Die Studie wurde

zwischenzeitlich wegen eines Zusammenhangs zwischen auffälligen Kapnometrieergebnissen und respiratorischen Zwischenfällen zugunsten einer offenen, für die Untersucher einsehbaren Kapnometrie abgebrochen [11, S. 502]. Beim weiteren Vergleich zwischen der bereits diskutierten Studie von Qadeer und der EndoBreath-Studie fällt die unterschiedliche Handhabung der Sauerstoffgabe auf. Beide Studien sahen bei Hypoxämien bzw. den eben erwähnten Atemproblematiken neben Sistieren der Medikamentengabe, stimulierenden Maßnahmen bzw. dem Esmarch-Handgriff die Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff als gegensteuernde Maßnahme vor [70, S. 1569]. Das deutsche Studienprotokoll schrieb jedoch von Untersuchungsbeginn an die leitliniengerechte Gabe einer Baseline-Sauerstoffflussrate von zwei Litern pro Minute vor, bei Qadeer et al. erfolgte keine routinemäßige Gabe [70, S. 1569], nur im Bedarfsfall wurde Sauerstoff verabreicht. Vergleichbar wurde die ausschließliche Bedarfssauerstoffgabe auch von Vargo et al. in ihrer Kapnographie-Endoskopiестudie im Jahre 2002 gehandhabt [85, S. 828]. Passend hierzu hatten Sharma et al. 2007 in einer Studie über kardiopulmonale Zwischenfälle nach Endoskopien einen Zusammenhang zwischen der routinemäßigen Verabreichung von Sauerstoff und einer höheren Rate an kardiopulmonalen Komplikationen während der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts gesehen und eine selektive statt routinemäßiger Verwendung von supportiver Sauerstoffgabe gefordert [79, S. 32]. Hier waren Untersuchungen unter Propofol jedoch explizit von der Studie ausgeschlossen gewesen [79, S. 28]. Der Nutzen dieser Forderung kann jedoch durch den Vergleich der absoluten Hypoxämieraten der EndoBreath-Studie und der Studie von Qadeer et al. widerlegt werden: Mindestens eine Hypoxämie bei 69% der Patienten in der Kontrollgruppe und 46% der Interventionsgruppe bei Qadeer (Sauerstoffgabe nur im Bedarfsfall) [70, S. 1572] im Vergleich zu nur 44,4% in der Kontrollgruppe bzw. nur 38% in der Interventionsgruppe in der EndoBreath-Studie (ITT-Analyse; routinemäßige Gabe von Sauerstoff; PP-Analyse: 37% in der Interventionsgruppe und 44,8% in der Kontrollgruppe). In der EndoBreath-Studie hatte die Fallzahlplanung von 121 Patienten pro Gruppe (insgesamt 242 Patienten) eine Power von 80% veranschlagt, um eine Reduktion der Rate an Hypoxämien von 30% auf 15% durch die Anwendung der Kapnographie nachzuweisen. Qadeer et al. waren von einer Hypoxämierate von 40% in der Kontrollgruppe ausgegangen und hatten - wie eben diskutiert – trotz ihres sonst sehr positiven Studienergebnisses die

Hypoxämieraten in beiden Gruppen deutlich unterschätzt. Wie weiter oben bereits erwähnt, war hier keine routinemäßige Verabreichung von Sauerstoff erfolgt [70, S. 1569]. Auch auf pädiatrischer Seite waren die Probleme der standardmäßigen Sauerstoffgabe thematisiert worden: In einem Patientenmodell unter Dauersauerstoffapplikation war Keidan et al. die verspätete Detektion von Hypoventilationen bzw. Apnoen unter kontinuierlicher O₂-Gabe bei pulsoxymetrischer, jedoch fehlender kapnographischer Überwachung im Gegensatz zum Studienarm ohne kontinuierliche Sauerstoffapplikation aufgefallen [41, S. 294f.]. Soto et al. dokumentierten in ihrer Kapnographiestudie einen CO₂-Verdünnungseffekt durch Erhöhung der Sauerstoffgabe und eine daraus resultierende abnehmende Amplitude der CO₂-Kurve. Auf die Apnoedetektion hat die Sauerstoffgabe ihrer Meinung nach jedoch keinen störenden Einfluss [81, S. 381f.]. Auch das Originalzubehör des in der EndoBreath-Studie verwendeten Kapnographen ist in der Gebrauchsanweisung mit dem Warnhinweis der möglichen CO₂-Verdünnung, Abschwächung der Kurven und der gemessenen endtidalen CO₂-Werte bei Verabreichung einer höheren O₂-Flussrate als 10 Liter pro Minute ausgestattet. [62]. Generell empfiehlt die S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ aus dem Jahre 2008 die prophylaktische Verabreichung von Sauerstoff über eine Nasensonde [76, S. 1322]. Auch die American Society of Anesthesiologists legt die Anwendung ab dem Stadium der moderaten Sedierung durch Nicht-Anästhesisten nahe [32, S. 1010]. Eine pädiatrische doppelblinde Endoskopiестudie an 163 Kindern während 174 elektiver Eingriffe von Lightdale et al. im Jahre 2006 hatte sich wie Qadeer et al. für den Nutzen der kapnographischen Überwachung während gastrointestinaler Endoskopien ausgesprochen [49, S. e1176]. Hier hatten signifikant weniger Patienten in der Interventionsgruppe einen Sättigungsabfall unter 95% für mindestens fünf Sekunden erlitten (11% in der Interventionsgruppe versus 24% in der Kontrollgruppe) [49, S. e1175]. Die medikamentöse Sedierung erfolgte hierbei anders als in der EndoBreath-Studie mittels Fentanyl und Midazolam [49, S. e1173]. Unabhängige Beobachter vermeldeten dem geblindeten Endoskopiepersonal eine mittels Kapnographie detektierte Apnoe bzw. alveoläre Hypoventilation von mehr als 15 Sekunden (Interventionsgruppe) bzw. mehr als 60 Sekunden (Kontrollgruppe) [49, S. e1171f.]. Daraufhin wurden die betreffenden Patienten unabhängig von den Vitalparametern vom Assistenzpersonal verbal zu tieferer Atmung aufgefordert [49, S. e1172]. Interessant anzumerken ist hierbei, dass in

dieser Studie wie in der EndoBreath-Studie die supportive Routinegabe von zwei Litern Sauerstoff pro Minute erfolgte [49, S. e1173]. Die Studienautoren sprechen sich für den Vorteil der Kapnographie beim weiter oben schon diskutierten Problem der durch kontinuierliche Sauerstoffgabe verschleierten pulsoxymetrisch erkannten Hypopnoen bzw. Apnoen aus [49, S. e1176].

Die Anwendung der Kapnographie in der Endoskopie hatten 2010 und 2012 bereits Cacho et al. bzw. Beitz et al. untersucht. Cacho et al. stützten in ihrer Koloskopiestudie die Kapnographie mit der These, dass die Kapnographie eine höhere Sensitivität in Bezug auf die Erkennung von atembedingten Abnormitäten als die Pulsoxymetrie aufweise und somit eine frühere Erkennung ermögliche [12, S. 89]. Diese Studie hatte die Apnoe definiert als das Fehlen einer respiratorischen Aktivität von mindestens 30 Sekunden, die Hypoventilation als einen Anstieg des endtidalen CO₂ von mindestens 25% im Vergleich zum Ausgangswert und die Hypoxämie als eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von weniger als 90% [12, S. 87]. Als interessant erweist sich außerdem die Tatsache, dass in dieser Studie unterschiedliche Sedierungsregimes verwendet wurden: entweder eine Kombination aus Pethidin und Midazolam, eine Propofolmonosedierung oder eine Dreierkombination aus Propofol, Midazolam und Fentanyl. Die Dreierkombination zeigte eine signifikante Assoziation mit den respiratorischen Problemen und die Propofolsedierung führte bei den meisten Patienten zu einer tiefen Sedierung [12, S. 87f.]. Dies macht die Schwierigkeit des Vergleichs von Studienergebnissen mit unterschiedlichen Sedierungsregimes deutlich. Die ColoCap-Studie von Beitz et al. hatte 2012 bezüglich des etwas anders als in der vorliegenden Studie festgelegten vorliegenden primären Endpunktes der Desaturation (definiert als die Abnahme von mindestens 5% in Bezug auf die Sauerstoffsättigungsbaseline bzw. das Fallen auf unter 90% Sauerstoffsättigung) [6, S. 1207] einen signifikanten Vorteil durch die Kapnographie im Vergleich zur Standardüberwachung gesehen: Desaturation bei 149 Patienten (38,9%, Kapnographiegruppe) versus 199 Patienten (53,2%, Kontrollgruppe) und damit ein statistisch signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ [6, S. 1208]. Zum Vergleich zwischen der vorliegenden EndoBreath-Studie und der Koloskopie-Kapnographiestudie von Beitz et al. sollte noch unter anderem ein Unterschied bezüglich der festgesetzten Endpunkte erwähnt werden. Beitz et al. hatten den primären Endpunkt der EndoBreath-Studie, also den Sauerstoffsättigungsabfall auf unter 90%, zu ihrem sekundären Endpunkt erklärt. [6,

S. 1207] Ferner war in der ColoCap-Studie nur Propofol zur Sedierung verabreicht worden. Mit n=760 wurden mehr als die dreifache Anzahl an Patienten im Vergleich zur EndoBreath-Studie in die Studie eingeschlossen [6, S. 1207]. Zum weiteren Vergleich zwischen EndoBreath- und ColoCap-Studie ist anzumerken, dass die beiden Studien einige Parallelen (sehr ähnliches Studienprotokoll, Einfachblindung und Abdeckung des Kapnographenmonitors auch für den unabhängigen Beobachter, supportive Baselinesauerstoffverabreichung von zwei Litern pro Minute, gleiche Interventionsmöglichkeiten bei Apnoemeldungen) aufwiesen. Unterschiede bestanden jedoch unter anderem in der strengeren Hypoxämiedefinition der ColoCap-Studie (siehe oben), wie diskutiert in der Fallzahlplanung, der Medikation (nur Propofol in der ColoCap-Studie), dem Einschluss von ASA IV-Patienten (in der EndoBreath-Studie möglich, in der ColoCap-Studie nicht) und den Triggern zur Intervention bei Beitz et al. (Zeichen von Apnoe inklusive fehlende Detektion von expiratorischem CO₂, alterierte Atmung, Hypoxämie gemäß den in der Studie festgelegten Kriterien). In der ColoCap-Studie erfolgte eine sofortige Intervention bei Apnoe oder Hypoventilation [6, S. 1206f.], während die EndoBreath-Studie ein im Vergleich dazu verspätetes Eingreifen erst nach >15 Sekunden forderte. Zu beachten ist neben dem späteren Zeitpunkt, dass in der für die ERCP notwendigen Bauchlage die Interventionsmöglichkeiten in der EndoBreath-Studie geringer waren als bei der in der ColoCap-Studie vorliegenden Rückenlage. Wie schon beim Vergleich mit den Ergebnissen von Qadeer et al. scheint das frühere Eingreifen durch die ventilationsbedingten Interventionskriterien Vorteile bei der Hypoxämievermeidung gebracht zu haben. Beispielsweise hatte alterierte Atmung nicht zu den die Intervention bedingenden Ventilationsproblemen in der EndoBreath-Studie gehört, während die ColoCap-Studie bereits in diesem Fall ein Eingreifen vorschreibt [6, S. 1207]. Zu beiden schon diskutierten Koloskopiestudien ist natürlich zu erwähnen, dass der Vergleich der Studien während Koloskopie bzw. ERCP nur bedingt zu werten ist. Rigg et al. sprechen von einem besonderen Risiko der ERCP-Patienten für das Auftreten einer Hypoxie [73, S. 408]. Nach Kapoor benötigen die meisten der ERCP-Patienten moderate Sedierung, in einigen Fällen jedoch tiefe Sedierung oder auch Allgemeinanästhesie [40, S. 918f.]. Mit der Sedierungstiefe nimmt die Anfälligkeit für Komplikationen zu, ebenso mit der erhöhten Komplexität und Untersuchungsdauer bei der ERCP. Nichtsdestotrotz ist eine ausreichend tiefe Sedierung sehr wichtig. So fanden Lavies et al. eine signifikante inverse Korrelation

zwischen Patiententoleranz der Untersuchung gegenüber und Sauerstoffsättigungsabfällen in der ÖGD [46, S. 618f.]. Des Weiteren zeigte sich in besagter Studie eine moderate Korrelation zwischen Untersuchungsdauer und Sauerstoffsättigungsabfall [46, S. 619]. Zu beachten sind als mögliche Gründe für das erhöhte Hypoxierisiko während der ERCP neben dem höheren Patientenalter auch das multimorbide, oft kardial vorerkrankte Patientengut bei der ERCP, die meist längere Untersuchungsdauer und die Monitoringschwierigkeiten durch Abdunkelung des Raumes für die Anfertigung der Röntgenaufnahmen [73, S. 408]. Ein weiterer die Überwachung des Patienten verkomplizierender Faktor in der ERCP im Vergleich zur Koloskopie ist die Bauchlage des Patienten [73, S. 408], die sowohl atemphysiologisch ungünstig ist als auch die Beobachtung des Patienten und dessen Atemtätigkeit und die stets korrekte Lage der Nasenbrille und damit die suffiziente Sauerstoffversorgung und korrekte Kapnographieableitung erschwert. Auch die Intervention im Bedarfsfall ist wiederum sowohl durch die Bauchlage als auch durch die Verdeckung des Patienten durch die sich über ihm befindliche Röntgenröhre deutlich erschwert. Neben den sich klar für den Nutzen der Kapnographie als Zusatzmonitoring in der Endoskopie aussprechenden Studien findet sich in der Literatur auch eine gegenteilige Position: In einer vorher im Text schon einmal zitierten retrospektiven Studie über alle innerhalb eines Jahres durchgeführten endoskopischen Eingriffe von Koniaris et al. an einer amerikanischen Klinik, von welchen ein Teil mit kapnographischer Überwachung durchgeführt wurde, zeigte sich kein auf die Kapnographie zurückzuführender signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Kapnographie und der ohne kapnographische Überwachung hinsichtlich der aufgetretenen sedierungsbedingten Komplikationen [42, S. 1262f.]. Die Studienautoren fordern jedoch die weitere Evaluation vor allem für Hochrisikopatienten, für die ihrem klinischen Eindruck nach die Kapnographie eine Bereicherung sein könnte [42, S. 1264]. Ferner sehen sie während Untersuchungen, bei denen der Thorax des Patienten durch Abdeckung nicht direkt einsehbar ist, eine gute Möglichkeit der Ventilationsüberwachung durch die Kapnographie. Die im Abschnitt 1.6. schon diskutierten methodischen Mängel der besagten Studie sollten jedoch bei der Bewertung der Studienergebnisse nicht außer Acht gelassen werden.

4.3.2. Sekundäre Endpunkte der Studie

Bezüglich des sekundären Endpunktes der erkannten Apnoen wurde in der EndoBreath-Studie eine signifikant höhere Detektionsrate in der Interventionsgruppe erreicht. In der ITT-Analyse wurden hier bei 71,9% der Untersuchungen Apnoen detektiert (entweder durch kapnographische Überwachung oder durch klinische Beobachtung), in der Kontrollgruppe war dies bei 6,8% der Untersuchungen der Fall. Hieraus ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Rate an detektierten Apnoen mit $p < 0,001$. Einen vergleichbaren sekundären Endpunkt der Rate an detektierten Apnoen hatten Beitz et al. zum Gegenstand ihrer Kapnographiestudie in der Koloskopie gemacht. Hier waren ebenfalls Einfachblindheit und verdeckte Kapnographieaufzeichnung vom Protokoll vorgeschrieben [6, S. 1206f.]. In 56,7% (Interventionsgruppe) bzw. 2,1% (Kontrollgruppe) waren Apnoedetektionen erfolgt ($p < 0,001$) [6, S. 1208]. Jedoch hatten die Autoren hier wie schon erwähnt auch die alterierte Atmung in die Apnoeereignisse aufgenommen. Beitz et al. thematisieren auch die Apnoefehlmeldungen. In 18 Episoden bei 15 Patienten war bei klarer respiratorischer Aktivität durch die Kapnographie fälschlicherweise eine Apnoe oder alterierte Atmung festgestellt worden [6, S.1208]. Die Problematik dieser Fehlalarme soll in Bezug auf die EndoBreath-Studie im Verlaufe der Diskussion noch einmal aufgegriffen werden. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Studie von Qadeer et al. gestaltet sich hierbei schwierig. In der EndoBreath-Studie war die Apnoeerkenntnis in der Kontrollgruppe alleinig durch klinische Beobachtung möglich, da die Anzeige des Kapnographen im Gegensatz zur amerikanischen Studie [70, S. 1569] in der Kontrollgruppe stets verdeckt war. Ferner war der Gegenstand des Interesses bei Qadeer mehr die Häufigkeit an Apnoen (62,6% in der Kontrollgruppe versus 41,1% in der Interventionsgruppe, $p < 0,001$) [70, S. 1572], während beim sekundären Endpunkt der deutschen Studie die Detektion derselben im Vordergrund stand. Ein sinnvoller Häufigkeitsvergleich der Apnoen der beiden Studien ist aufgrund der fehlenden Einsehbarkeit der Kapnographie in der Kontrollgruppe der EndoBreath-Studie nicht möglich. Ähnlich schwierig verhält es sich beim Vergleich der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der ebenfalls doppelblinden (pädiatrischen) Studie von Lightdale et al. Hier sah man bei 58% der Patienten und 56% der Untersuchungen eine mehr als 15 Sekunden dauernde Hypoventilation, eine mehr als 15 Sekunden dauernde Apnoe zeigte sich bei 25% der Patienten und 24% der Untersuchungen [49, S. e1176]. Es wurde jedoch nicht zwischen der Häufigkeit in

der Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden. Ähnlich wie bei Qadeer et al. waren Apnoe- und Hypopnoeereignisse von mehr als 15 Sekunden Dauer in der Interventionsgruppe bzw. von mehr als 60 Sekunden in der Kontrollgruppe dem Endoskopiepersonal gemeldet worden [49, S. e1171f.]. Der Vergleich mit dem sekundären Endpunkt der erkannten Apnoen in der EndoBreath-Studie macht aus oben bereits für die Studie von Qadeer et al. genannten Gründen auch hier wenig Sinn. Bezüglich des weiteren sekundären Endpunktes der schweren Hypoxämie zeigte sich in der EndoBreath-Studie wie schon beim primären Endpunkt der Hypoxämie kein signifikanter Unterschied: Schwere Hypoxämien (definitionsgemäß $\text{SaO}_2 \leq 85\%$) waren bei 22,3% der Patienten in der Interventionsgruppe und 26,5% in der Kontrollgruppe zu verzeichnen (ITT-Analyse), wodurch sich kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt. In der ColoCap-Studie ereigneten sich die nach denselben Gesichtspunkten definierten schweren Hypoxämien bei 3,7% der Patienten der Kapnographiegruppe und 7,8% der Studienteilnehmer der Kontrollgruppe ($p=0,018$), was (hier definitionsgemäß bei $p<0,05$ [6, S. 1207]) einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zeigt [6, S. 1208]. Als ursächlich kann man die bereits in der Diskussion des primären Endpunktes dargelegten unterschiedlichen Bedingungen in der ERCP bzw. der Koloskopie diskutieren. Qadeer et al. hatten in ihrer Endoskopiестudie in Bezug auf schwere Hypoxämien (definiert als $\text{SaO}_2 \leq 85\%$) [70, S. 1570] 30,9% in der Kontrollgruppe versus 15,3% in der Interventionsgruppe verzeichnet ($p=0,004$) und damit auch einen statistisch signifikanten Unterschied durch die Kapnographie belegt [70, S. 1572]. Wie in der ColoCap-Studie war hier die Grenze für statistische Signifikanz auf $p<0,05$ festgelegt worden [70, S. 1571]. Sehr schwere Hypoxämien mit einer Sauerstoffsättigung $<80\%$, die in der EndoBreath-Studie in der Interventionsgruppe in 12,4% der Untersuchungen auftraten, in der Kontrollgruppe in 12,8% ($p=0,92$, ITT), wurden bei Qadeer et al. und Beitz et al. nicht explizit untersucht. Nicht bzw. wenig signifikante Unterschiede der beiden Gruppen lieferten die drei diskutierten Studien bezüglich der Rate an notwendigen Erhöhungen der Sauerstoffzufuhr: EndoBreath 31,4% in der Interventionsgruppe versus 35,9% in der Kontrollgruppe, $p=0,46$, ITT-Analyse, keine statistische Signifikanz; ColoCap 8,4% in der Interventionsgruppe versus 12,0% in der Kontrollgruppe, $p=0,118$, ITT-Analyse, keine statistische Signifikanz [6, S. 1210] und Qadeer et al. 52,4% in der Interventionsgruppe versus 66,7% in der Kontrollgruppe, damit $p=0,02$ [70, S. 1572]

und folglich definitionsgemäß statistisch signifikant bei $p < 0,05$ [70, S. 1572]. Die deutlich erhöhten Raten an zusätzlicher Sauerstoffgabe in der reinen ERCP-Studie stützen die bereits beim Vergleich der unterschiedlichen Hypoxämieraten aufkommenden Vermutungen, dass ein Zusammenhang mit der speziellen Art der Untersuchung und der unterschiedlichen Art der Sauerstoffapplikation und den damit verbundenen Problemen in der EndoBreath-Studie (siehe Abschnitt 4.4.) gesehen werden muss. Bezüglich der sekundären Endpunkte Bradykardien und Hypotensionen, die beide Studien untersuchten, zeigten sich in der EndoBreath-Studie und auch bei Beitz et al. [6, S. 1210] keine Unterschiede in signifikanter Höhe. Ein vergleichbares Bild offenbarte sich hinsichtlich der Patientenkooperation nach Einschätzung der Untersucher (EndoBreath) bzw. von unabhängigen Beobachtern (ColoCap), der Patientenzufriedenheit mit der Untersuchung und der gemessenen Zeitintervalle zwischen Endoskopieende und Verlegung der Patienten aus dem Untersuchungsraum [6, S. 1210]. Den in der EndoBreath-Studie gemessenen Zeitraum zwischen Endoskopieende und Augenöffnen des Patienten hatte die ColoCap-Studie nicht untersucht. Da in der EndoBreath-Studie jeweils in einem Fall die assistierte Beatmung - einmal per Maskenbeatmung, einmal per Intubation - während der Untersuchung notwendig wurde (0,8% in der Interventionsgruppe, 0,9% in der Kontrollgruppe, $p=0,98$, alles ITT-Analyse), zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Die ColoCap-Studie hatte von einem Fall der vorübergehenden respiratorischen Insuffizienz mit notwendiger Handbeatmung gesprochen [6, S. 1209]. Der in der Kontrollgruppe der EndoBreath-Studie aufgetretene Todesfall in Zusammenhang mit der Untersuchung hatte keine Auswirkung auf die statistische Wertigkeit des sekundären Endpunktes Tod. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob der Vorfall bei offener Kapnographie in der Interventionsgruppe verhindert hätte werden können. Die Studien von Beitz et al. und Qadeer et al. hatten keine Todesfälle in Zusammenhang mit der Untersuchung vermelden müssen [6, S. 1209] [70, S. 1573].

4.4. Möglichkeiten und Grenzen der Kapnographie in der EndoBreath-Studie

In der EndoBreath-Studie hat sich die Kapnographie als eine ohne großen strukturellen, personellen und zeitlichen Mehraufwand anzuwendende Überwachungsmethode gezeigt. Die modifizierte Nasenbrille ließ sich leicht und sicher mit dem speziellen Mundstück verbinden, welches von den Endoskopikern

und den Patienten genau so gut wie die sonst im endoskopischen Alltag verwendeten Mundstücke akzeptiert wurde. Den Patienten bereitete das Tragen der Vorrichtung keine Probleme. Lediglich ein für die Studienteilnahme in Betracht gezogener Patient gab aufgrund des relativ engen, gesichtsnahen Sitzes der Nasenbrille bei einer bekannten Klaustrophobie keine Einwilligung in die Teilnahme an der Studie. Trotz des unkomplizierten Anlegens und Messbeginns führte die Kapnographie und die dafür benötigte Nasenbrille während der Untersuchung zu Problemen: In einigen Fällen kam es zu kurzzeitigem Verrutschen der Nasensonde bzw. des Mundstückes und damit zu kurzen Störungen bei der Kapnographieableitung. Ähnliches trat kurzzeitig bei mutmaßlicher Verlegung des Messfühlers bzw. des ableitenden Schlauches mit Flüssigkeit bzw. Blut auf. Zwar verfügt das Gerät als Nebenstromgerät der neuen Microstreamgeneration über eine Reinigungsfunktion, mittels der durch Leerung der Filterline Verstopfungen derselben und daraus resultierende Fehlmessungen verhindert werden sollen. Es ist jedoch fraglich, in wie vielen Fällen dennoch eine leicht verlegte oder noch nicht geleerte Filterline bzw. ein durch Flüssigkeiten etc. blockierter Messfühler zu Fehlern in der Kapnographieableitung geführt haben. So sind auch in der Literatur die Kapnographiefehler durch Wasserdampf oder Sekretabsonderung bei Nobel im Jahre 1993 schon beschrieben worden [61, S. 245]. Dieser bezog sich jedoch auf das Hauptstromverfahren der Kapnographie. Ward et al. berichteten über die Problematik der Verlegung des Kapnographieschlauches auch im Rahmen des Nebenstromverfahrens [88, S. 629]. In der EndoBreath-Studie war in drei Fällen in der Interventionsgruppe der Versuch der automatischen Filterlineentleerung bei Verstopfung fehlgeschlagen und die Meldung „Filterline blockiert“ hatte eine weitere Kapnographie während der Untersuchung unmöglich gemacht. Eventuelle Filterlineblockaden in der Kontrollgruppe wurden durch die verdeckte Kapnographie nicht erfasst und waren auch nicht von Bedeutung für das Studienergebnis. Auch die Filterlineblockaden in der Interventionsgruppe hatten keinen Einfluss auf den primären Endpunkt. In zwei der drei betroffenen Untersuchungen waren jeweils schon vor Filterlineblockade Hypoxämien aufgetreten und die Untersuchungen bereits als Hypoxämieereignis gewertet worden. Im dritten Fall trat vor und nach Blockade keine Hypoxämie auf. Leider stellte sich darüber hinaus in einigen Fällen mit Oxygenierungsproblemen die Nasensonde durch nicht optimalen Sitz in den Nasenlöchern als Nachteil heraus und musste durch die im klinischen Routinealltag

übliche intranasale Sauerstoffapplikationssonde ausgetauscht werden, um eine suffiziente Sauerstoffversorgung gewährleisten zu können. Gerade die Bauchlage bei der ERCP und damit schwierige Einsehbarkeit und Kontrollierbarkeit der Nasenbrille offenbarten in Einzelfällen noch zu lösende Probleme. Hier wurde ebenfalls eine Beeinflussung des primären Endpunktes der Sauerstoffsättigung durch die Abnahme der Kapnographienasenbrille bei notwendigem Tausch der Sauerstoffapplikationssonde ausgeschlossen. Vor Sondentausch hatten bereits Hypoxämien vorgelegen. Es ist jedoch in Einzelfällen zu vermuten, dass durch die suboptimale Lage der Sauerstoffsonde unbemerkt eine zu geringe Versorgung mit supportivem Sauerstoff erfolgt ist. Ähnliche Probleme bei der Sauerstoffverabreichung sind durch das eben diskutierte Problem der Verlegung des zu- und gleichzeitig abführenden Schenkels des Kapnographieschlauches zu vermuten. Auch die notwendige Einlage eines Wendl-Tubus zur Freihaltung der Atemwege brachte Schwierigkeiten für die weitere Kapnographie und Lage der Sonde mit sich. Als Hauptproblem stellten sich jedoch gelegentliche Apnoefehlmeldungen heraus. Gründe hierfür konnten unter anderem in dislozierten Nasenbrillen, vermutlicher Verlegung der Messgerätschaften mit Sekret und Interaktionen mit dem Endoskop gefunden werden. Das Einführen des Endoskops und den damit verbundenen Schluckakt hatten Vargo et al. bereits 2002 als Quelle für Pseudoapnoen identifiziert [85, S. 830]. Auch Beitz et al. hatten von Problemen durch Apnoefehlmeldungen bzw. fälschlicher Detektion alterierter Atmung in ihrer Studie berichtet [6, S. 1208]. Bei zehn von fünfzehn betroffenen Patienten konnten diese keine Erklärungen für die Artefakte finden. Qadeer et al. hatten in ihrer Studie bei 35 von 263 Patienten (13%) über eine irrtümliche Apnoefehlmeldung durch Nulllinienkapnographie von mindestens 50 Sekunden ohne begleitenden Sauerstoffsättigungsabfall bei regulärer Thoraxexkursion berichtet [70, S. 1574]. Die Studienautoren erkannten in Übergewicht der Patienten, beengtem oropharyngealem Eingangsbereich oder größeren Endoskopdurchmessern die häufigsten Gründe hierfür. Sie vermuteten den Grund dieser falsch-positiven Kapnographiebefunde in einer Behinderung des Luftstroms durch die beengten oropharyngealen Verhältnisse oder in der Flüssigkeitsverlegung des Schlauches, wie auch oben für die EndoBreath-Studie bereits als Quelle für Fehlalarme diskutiert. Die klare Kategorisierung als Fehlmeldungen gestaltete sich in der EndoBreath-Studie durch die Bauchlage des Patienten, die Verdeckung der Thoraxregion des Patienten durch

die Röntgenröhre und die weite Entfernung des zu Füßen des Patienten positionierten unabhängigen Beobachters vom Kopf des Patienten als schwierig. In der Koloskopie hatten Beitz et al. aufgrund der Untersuchungsposition wesentlich mehr Möglichkeiten, den Kopf und Thorax des Patienten einzusehen und die Atemtätigkeit klinisch zu beurteilen, ohne in räumlichen Konflikt mit dem Endoskopiker, der Endoskopieschwester oder dem Endoskop zu kommen. Lightdale et al. hatten in ihrer Kapnographiestudie über Artefakte im Rahmen der Kapnographie durch Reden, Weinen oder Bewegung des Patienten berichtet [49, S. e1176]. In der vorliegenden EndoBreath-Studie konnten diese jedoch nicht beobachtet werden. Ein weiteres in der Literatur aufgegriffenes Problem stellen die von Qadeer et al. geschilderten, mit normaler Ventilation assoziierten Hypoxämien dar. Die Autoren berichten, dass 35% aller in der Studie erfassten Hypoxämien unter normaler Ventilation bzw. bei unauffälliger Kapnographiekurve stattgefunden hätten [70, S. 1572]. Dieser zeitliche Zusammenhang zwischen Kapnographiekurve bzw. klinischer Atmungsbeobachtung und dem Auftreten von Hypoxämien wurde in der vorliegenden EndoBreath-Studie nicht explizit untersucht und wäre für die Zukunft noch interessant. Die geschilderten Probleme im Zusammenhang mit der Kapnographie scheinen mit dazu beigetragen zu haben, dass in der EndoBreath-Studie kein Vorteil hinsichtlich der Hypoxämievermeidung durch die kapnographische Zusatzüberwachung gezeigt werden konnte.

4.5. Klinische Wertung und Ausblick

Bereits die im Laufe dieser Abhandlung diskutierten Arbeiten von Lightdale, Beitz und Qadeer legten den Nutzen der Kapnographie während der Sedierung in der Endoskopie nahe. Obwohl aus oben diskutierten Gründen die vorliegende Studie keinen Vorteil für die Überwachung des sedierten Patienten während der ERCP belegen konnte, sollte sie nicht zum Anlass genommen werden, von dieser relativ unkomplizierten und kostengünstigen Überwachungsmethode (etwa 2.000\$-12.000\$ für das Gerät mit einer Lebensdauer von etwa 10 Jahren zuzüglich Zubehör) [42, S. 1264] in der Endoskopie wieder abzuweichen. Vielmehr sollten die in dieser und in anderen Studien festgestellten Schwierigkeiten hinsichtlich der Kapnographie angegangen werden und in weiteren Studien exploriert bzw. so gut wie möglich beseitigt werden. Da im Gegensatz zur Anästhesie in der Endoskopie noch wenige Erfahrungen mit der Kapnographie vorliegen, scheint ein geübter, routinierter

Umgang mit der Methode und auch ihren möglichen Fehlerquellen und Fallstricken nötig, um langfristig routinemäßig diese Möglichkeit zu nutzen und von ihr profitieren zu können. So ist es wichtig, die sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur thematisierten falsch-positiven Kapnographiebefunde und damit verbundenen Fehlalarme (siehe Abschnitt 4.4.) näher zu evaluieren und dadurch die Fehlerquellen zu erkennen und zu minimieren. Auch das Problem der gestörten Kapnographie durch Sekrete oder Flüssigkeiten sollte noch weiter angegangen werden. Ferner sollte auch der im vorigen Abschnitt thematisierte Zusammenhang zwischen Hypoxämien und vorangegangener normaler bzw. abnormaler Ventilation oder Apnoe genauer untersucht werden. Interessant wäre außerdem die Evaluation, welche ergriffenen Maßnahmen (Medikationspause, Esmarch-Handgriff, Stimulation oder andere) bei Ventilationsproblemen den besten Erfolg bezüglich der Hypoxämievermeidung bewirken. Die Kapnographie sollte dabei auch in zukünftigen Studien als Ergänzung zur klinisch bewährten Pulsoxymetrie verstanden werden und nicht mit dieser konkurrieren. Gleichzeitig sollten gerade bei komplexeren und langwierigeren Untersuchungen wie der ERCP, die zusätzlich wie erwähnt eine atemphysiologisch [40, S. 918] und überwachungstechnisch [73, S. 408] problematische Lagerung erfordert, die alternative Methoden der CO₂-gestützten Überwachung, z.B. die auf den ersten Blick weniger für Bewegungsartefakte anfällig scheinende transkutane CO₂-Messung [63, S.777], umfassender exploriert und gegebenenfalls in Studien mit der Atemluftgestützten Kapnographie verglichen werden. Hinsichtlich eventueller weiterführender Studien zur Kapnographie im Vergleich mit der Standardüberwachung sollte ein doppelblindes Vorgehen erwogen werden, bei welchem man die kapnographisch erhobenen Daten in der Kontrollgruppe nicht abdeckt und damit ignoriert, sondern im Rahmen der Patientensicherheit längere Ventilationsprobleme auch in der Kontrollgruppe dem Endoskopiepersonal meldet und therapeutisch angeht.

Diese Studie wurde bereits im Rahmen der 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie vom 19.-22. September 2012 in Hamburg vorgestellt und die Ergebnisse in einem Abstract in der Zeitschrift für Gastroenterologie veröffentlicht [20, S. K 274].

5. Zusammenfassung

Die endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie ist ein relativ anspruchsvolles endoskopisches Verfahren für überwiegend interventionelle Maßnahmen im Bereich der Gallengänge und des Pankreasgangs. Zu deren adäquater Durchführung ist eine ausreichende Sedierung des Patienten erforderlich. Eine konsequente Überwachung des Patienten ist notwendig, da die Sedierung vor allem das Risiko kardiopulmonaler Komplikationen mit sich bringt. Zur Überwachung des Oxygenierungsstatus wird in der klinischen Routine in der Regel die Pulsoxymetrie eingesetzt. Die Kapnographie ermöglicht eine zusätzliche Überwachung der Ventilation mittels Erhebung der expiratorischen Kohlenstoffdioxidkonzentration. Auf diesem Wege können durch die Sedierung ausgelöste Apnoeepisoden frühzeitig erkannt werden.

Zur Evaluation des Nutzens der zusätzlichen kapnographischen Überwachung der Propofol- und Midazolamsedierung während der ERCP wurde die vorliegende randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, trizentrische EndoBreath-Studie durchgeführt. Die beteiligten Studienzentren waren die II. Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, die Medizinische Universitätsklinik des Knappschaftskrankenhauses der Ruhr-Universität Bochum und der Fachbereich Gastroenterologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. In der EndoBreath-Studie wurden insgesamt 242 Patienten zur ERCP mit Midazolam- und Propofolsedierung randomisiert einer Gruppe mit Standardüberwachung (automatisierte Blutdrucküberwachung, Pulsoxymetrie und EKG, geblindete Aufzeichnung der Kapnographie; Standardgruppe) oder einer Gruppe mit zusätzlicher offener Kapnographie (Capnostream 20, Oridion, US; Kapnographiegruppe) zugeordnet. In beiden Studienarmen wurde bei Detektion einer Apnoe eine Pause der Medikamentengabe, ein Esmarch-Handgriff, taktile oder akustische Stimulation des Patienten durchgeführt. Primärer Studienendpunkt war die Rate an Hypoxämien ($\text{SaO}_2 < 90\%$). Als sekundäre Endpunkte fungierten die Raten an schweren Hypoxämien ($\text{SaO}_2 \leq 85\%$) und sehr schweren Hypoxämien ($\text{SaO}_2 < 80\%$), an erkannten Apnoen, Bradykardien (Herzfrequenz < 50 Schlägen pro Minute), Hypotensionen ($\text{RR}_{\text{systolisch}} < 90\text{mmHg}$), notwendiger Erhöhung der supportiven Sauerstoffzufuhr, assistierter Beatmung, Untersucher- und Patientenzufriedenheit und die Zeitintervalle zwischen Endoskopieende und

Augenöffnen des Patienten bzw. zwischen Endoskopieende und Verlegung des Patienten aus dem Untersuchungsraum. Im Rahmen der statistischen Analyse der Ausgangsparameter und Endpunkte wurde sowohl eine Intention-to-treat- als auch eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt. Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede der Ergebnisse zwischen den beiden Analyseverfahren. Hinsichtlich des primären Endpunktes der Hypoxämierate ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (44,4% in der Kontrollgruppe versus 38,0% in der Interventionsgruppe, $p=0,314$, jeweils Intention-to-treat-Analyse). Auch bezüglich schwerer (26,5% in der Kontrollgruppe versus 22,3% in der Interventionsgruppe, $p=0,453$, jeweils Intention-to-treat-Analyse) und sehr schwerer Hypoxämie (12,8% in der Kontrollgruppe versus 12,4% in der Interventionsgruppe, $p=0,92$, jeweils Intention-to-treat-Analyse) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der Kapnographiegruppe wurden signifikant häufiger Apnoen detektiert (72,3% der Untersuchungen versus 6,8% in der Kontrollgruppe, $p<0,001$, Intention-to-treat-Analyse). Bezüglich der weiteren sekundären Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Ebenso verhielt es sich für den sekundären Endpunkt Tod, der durch einen sedierungsbedingten Todesfall in der Kontrollgruppe in das Studienprotokoll aufgenommen werden musste. Folglich konnte durch den zusätzlichen Einsatz der Kapnographie während der EndoBreath-Studie keine signifikante Reduktion von hypoxämischen Ereignissen erzielt werden und auch bis auf die erhöhte Detektion von Apnoen keine weiteren Vorteile durch den Einsatz der Kapnographie gezeigt werden. Dennoch sollte die Kapnographie in ihrer Eigenschaft als relativ unkomplizierte Zusatzüberwachung weiterhin eine Option bleiben.

6. Summary

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an advanced endoscopic method for intervention on bile ducts and the pancreatic duct and requires sufficient sedation which can lead to cardiopulmonary complications. In clinical practice pulse oximetry is usually applied for surveillance of the patient's oxygenation status. Capnography establishes an additional way of monitoring the patient's ventilation by measuring the end-tidal concentration of carbon dioxide and supports the detection of sedation-related complications like ventilatory problems and apneas.

The aim of this study was to explore the benefit of additional capnographic monitoring during midazolam and propofol sedation for ERCP. The EndoBreath Study is a randomized, controlled, double-blind, three-centre study that took place at the study centres II. Medizinische Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Medizinische Universitätsklinik des Knappschaftskrankenhauses der Ruhr-Universität Bochum and Fachbereich Gastroenterologie der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. 242 patients were randomly assigned to a group of either standard monitoring (automated blood pressure measuring, pulse oximetry and ECG, blinded recording of capnography) or to a group with additional open capnography (Capnostream 20, Oridion, US; capnography group). Once an apnea was detected in any of the study groups the administration of medication was stopped, an Esmarch-manoevre, tactile or acoustic stimulation were applied. The primary endpoint of the study was the rate of hypoxemia ($\text{SaO}_2 < 90\%$). The secondary endpoints were the rates of severe hypoxemia ($\text{SaO}_2 \leq 85\%$) and very severe hypoxemia ($\text{SaO}_2 < 80\%$), the rates of detected apneas, bradycardia (heart rate < 50 beats per minute), hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg), requirement of an increased oxygen supplementation, assisted ventilation, patient cooperation rated by endoscopist, patient's satisfaction and the time from end of endoscopy until eye-opening of the patient respectively the time from end of endoscopy until leaving of procedure room. We carried out an intention-to-treat and a per-protocol-analysis for all statistical calculations. No relevant differences between the results of these analyses were noticed. Regarding the primary endpoint no significant differences between the rates of hypoxemia in the two study arms were noted (44.4% of the control group versus

38.0% of the intervention group, $p=0.314$, intention-to-treat-analysis). No statistically significant differences were observed with respect to severe hypoxemia (26.5% of the control group versus 22.3% of the intervention group, $p=0.453$, intention-to-treat-analysis) and very severe hypoxemia (12.8% in the control group versus 12.4% of the intervention group, $p=0.92$, intention-to-treat-analysis). Significantly more apneas were detected in the capnography group (72.3% of the examinations versus 6.8% in the control group, $p<0.001$, intention-to-treat-analysis). With regard to the further secondary end points no statistical differences between the two groups were noted. The same is true for the secondary end point of death, which had to be added to the study protocol because of a sedation-related death in the control group. Subsequently, the use of additional capnography did not lead to significant reduction of hypoxemic events in the EndoBreath Study. Furthermore, capnography did not produce any other benefits except for the increased detection of apneas. Nevertheless capnography is a relatively simple additional instrument of monitoring and should be considered as an option.

7. Literaturverzeichnis

1. Abraham, N., Barkun, A., LaRocque, M., Fallone, C., Mayrand, S., Baffis, V., Cohen, A., Daly, D., Daoud, H., Joseph, L. Predicting which patients can undergo upper endoscopy comfortably without conscious sedation. *Gastrointestinal Endoscopy* 56 (2002)180-189
2. American Society of Anesthesiologists (Erscheinungsjahr nicht bekannt) ASA Physical Status Classification System (<http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>) Stand: 18.07.2012
3. Amornyotin, S., Srikureja, W., Chalayonnavin, W., Kongphlay, S. Dose requirement and complications of diluted and undiluted propofol for deep sedation in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 10 (2011) 313-318
4. Arakawa, H., Kaise, M., Sumiyama, K., Saito, S., Suzuki, T., Tajiri, H. Does pulse oximetry accurately monitor a patient's ventilation during sedated endoscopy under oxygen supplementation? *Singapore Med J* 54 (2013) 212-215
5. ASGE Standards of practice committee, Anderson, M.A., Fisher, L., Jain, R., Evans, J.A., Appalaneni, V., Ben-Menachem, T., Cash, B.D., Decker, G.A., Early, D.S., Fanelli, R.D., Fisher, D.A., Fukami, N. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 75 (2012) 467-473
6. Beitz, A., Riphaut, A., Meining, A., Kronshage, T., Geist, C., Wagenpfeil, S., Weber, A., Jung, A., Bajbouj, M., Pox, C., Schneider, G., Schmid, R.M., Wehrmann, T., Delius, S. von. Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized, controlled study (ColoCap Study). *Am J Gastroenterol* 107 (2012) 1205-1212
7. Bennett, J., Petersen, T., Burleson, J.A. Capnography and ventilator assessment during ambulatory dentoalveolar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 55 (1997) 921-925
8. Berkenstadt, H., Ben-Menachem, E., Herman, A., Dach, R. An evaluation of the integrated pulmonary index (IPI) for the detection of respiratory events in sedated patients undergoing colonoscopy. *J Clin Monit Comput* 26 (2012) 177-181
9. Bhende, M. Capnography in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 15 (1999) 64-69
10. Bhende, M.S. End-tidal carbon dioxide monitoring in paediatrics: Concepts and technology. *J Postgrad Med* 47 (2001) 153-156
11. Burton, J.H., Harrah, J.D., Germann, C.A., Dillon, D.C. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? *Acad Emerg Med* 13 (2006) 500-504
12. Cacho, G., Pérez-Calle, J.L., Barbado, A., Lledó, J.L., Ojea, R., Fernández-Rodríguez, C.M. Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 102 (2010) 86-89
13. Chernik, D.A., Gillings, D., Laine, H., Hendler, J., Silver, J.M., Davidson, A.B., Schwam, E.M., Siegel, J.L. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 10 (1990) 244-251

14. Christe, C., Janssens, J.P., Armenian, B., Herrmann, F. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 48 (2000) 1398-1403
15. Cohen, L.B., Delege, M.H., Aisenberg, J., Brill, J.V., Inadomi, J.M., Kochman, M.L., Piorkowski, J.D., Jr. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 133 (2007) 675-701
16. Cohen, L.B., Wechsler, J.S., Gaetano, J.N., Benson, A.A., Miller, K.M., Durkalski, V., Aisenberg, J. Endoscopic sedation in the United States: Results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol* 101 (2006) 967-974
17. Colman, Y., Krauss, B. Microstream capnography technology: A new approach to an old problem. *J Clin Monit Comput* 15 (1999) 403-409
18. Coté, G.A., Hovis, R.M., Anstas, M.A., Waldbaum, L., Azar, R.R., Early, D.S., Edmundowicz, S.A., Mullady, D.K., Jonnalagadda, S.S. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8 (2010) 137-142
19. Davidson, J.A.H., Hosie, H.E. Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency – a failure of detection. *Br Med J* 307 (1993) 372-373
20. Delius, S. von, Reiter, J., Meining, A., Wagenpfeil, S., Kronshage, T., Geist, C., Heringlake, S., Schlag, C., Bajbouj, M., Schneider, G., Schmid, R.M., Wehrmann, T., Riphaut, A. Kapnografie zur Überwachung einer Midazolam und Propofol Sedierung während ERCP: eine randomisierte, kontrollierte, trizentrische Studie (EndoBreath Study). *Z Gastroenterol* 50 (2012) K 274
21. Delius, S. von, Salletmaier, H., Meining, A., Wagenpfeil, S., Saur, D., Bajbouj, M., Schneider, G., Schmid, R.M., Huber, W. Bispectral index monitoring of midazolam and propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized clinical trial (the EndoBIS study). *Endoscopy* 44 (2012) 258-264
22. Delius, S. von, Thies, P., Rieder, T., Wagenpfeil, S., Herberich, E., Karagianni, A., Frimberger, E., Meining, A., Ludwig, L., Ebert, M.P.A., Schulte-Frohlinde, E., Neu, B., Prinz, C., Schmid, R.M., Huber, W. Auditory evoked potentials compared with bispectral index for monitoring of midazolam and propofol sedation during colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 104 (2009) 318-325
23. Eipe, N., Tarshis, J. A system of classification for the clinical applications of capnography. *J Clin Monit Comput* 21 (2007) 341-344
24. European Medicines Agency (2002) Guideline for Good Clinical Practice (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf) Stand: 26.11.2012
25. Fanning, R.M. Monitoring during sedation given by non-anaesthetic doctors. *Anaesthesia* 63 (2008) 370-374
26. Fanti, L., Gemma, M., Agostoni, M., Testoni, P.A. A much sought-after drug - Propofol sedation for GI endoscopy: Always better but who cares? *Dig Dis Sci* 57 (2012) 1980-1982
27. Fassoulaki, A., Theodoraki, K., Melemini, A. Pharmacology of sedation agents and reversal agents. *Digestion* 82 (2010) 80-83
28. Fodale, V., La Monaca, E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 31 (2008) 293-303
29. Froehlich, F., Gonvers, J.J., Fried, M. Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: Results of an nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy* 26 (1994) 231-234

30. Gerstenberger, P.D. Practice management: opportunities and challenges. Capnography and patient safety for endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8 (2010) 423-425
31. Gravenstein, J.S., Paulus, D.A., Hayes, T.J. "Capnography in Clinical Practice" Butterworths, Boston, 1989, 3-4, 6-8, 11-12, 43, 45
32. Gross, J.B., Bailey, P.J., Connis, R.T., Coté, C., Davis, F.G., Epstein, B.S., Gilbertson, L., Nickinovich, D.G., Zerwas, J.M., Zuccaro, G. (American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists) Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 96 (2002) 1004-1017
33. Hammerle, C.W., Haider, S., Chung, M., Pandey, A., Smith, I., Kahaleh, M., Sauer, B.G. Endoscopic retrograde pancreatography complications in the era of cholangioscopy: Is there an increased risk? *Dig. Liver Dis* 44 (2012) 754-758
34. Henniges, U., Rosien, U., Fibbe, C., Pachmann, C., Gaus, A., Schönfeld, J. von, Layer, P., Ell, C. Endoskopische retrograde Cholangiopancreatographie (ERCP), endoskopische Papillotomie (EPT), Steinextraktion, Endoprothesen in: „Praktische Gastroenterologie“ Layer, P., Rosien, U. (Hrsg.) Urban und Fischer, München, 2011, 4. Auflage, 57- 58
35. Henniges, U., Rosien, U., Fibbe, C., Pachmann, C., Gaus, A., Schönfeld, J. von, Layer, P., Ell, C. Endoskopische retrograde Cholangioskopie (ERCS; Mother-Baby-Endoskopie) in: „Praktische Gastroenterologie“ Layer, P., Rosien, U. (Hrsg.) Urban und Fischer, München, 2011, 4. Auflage, 58
36. Horn, E., Nesbit, S.A. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14 (2004) 247-268
37. Hutton, P., Clutton-Brock, T.: The benefits and pitfalls of pulse oximetry. *Br Med J* 307 (1993) 457-458
38. Iselin-Chaves, I.A., El Moalem, H.E., Gan, T.J., Ginsberg, B., Glass, P.S.A. Changes in auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* 92 (2000) 1300-1310
39. Jawaid, Q., Presti, M.E., Neuschwander-Tetri, B.A., Burton, F.R. Acute pancreatitis after single-dose exposure to propofol. A case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 47 (2002) 614-618
40. Kapoor, H. Anaesthesia for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Acta Anaesthesiol Scand* 55 (2001) 918-926
41. Keidan, I., Gravenstein, D., Berkenstadt, H., Ziv, A., Shavit, I., Sidi, A. Supplemental oxygen compromises the use of pulse oximetry for detection of apnea and hypoventilation during sedation in simulated pediatric patients. *Pediatrics* 122 (2008) 293-298
42. Koniaris, L.G., Wilson, S., Drugas, G., Simmons, W. Capnographic monitoring of ventilatory status during moderate (conscious) sedation. *Surg Endosc* 17 (2003) 1261-1265
43. Ladas, S.D. Sedation for gastrointestinal endoscopy. Editorial. *Digestion* 82 (2010) 73
44. Ladas, S.D., Aabakken, L., Rey, J.F., Nowak, A., Zakaria, S., Adamonis, K., Amrani, N., Bergman, J.J., Boix Valverde, J., Boyacioglu, S., Cremers, I., Crowe, J., Deprez, P., Dite, P., Eisen, M., Eliakim, R., Fedorov, E.D., Galkova, Z., Gyokeres, T., Heuss, L.T., Husic-Selimovic, A., Khediri, F., Kuznetsov, K., Marek, T., Munoz-Navas, M., Napoleon, B., Niemela, S., Pascu, O., Perisic, N., Pulanic, R., Ricci, E., Schreiber, F., Svendsen, L.B., Sweidan, W., Sylvan,

- A., Teague, R., Tryfonos, M., Urbain, D., Weber, J., Zavoral, M. Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion* 74 (2006) 69-77
45. Lader, M., Morton, S. Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 86 (1991) 823-828
 46. Lavies, N.G., Creasy, T., Harris, K., Hanning, C.D. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: influence of sedation and operator experience. *Am. J. Gastroenterol* 83 (1988) 618-622
 47. Lee, M.G., Hanna, W., Harding, H. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Gastrointest Endosc* 35 (1989) 82-84
 48. Lee, T.H., Lee, C.K., Park, S.-H., Lee, S.-H., Chung, I.-K., Chou, H.J., Cha, S.W., Moon, J.H., Cho, Y.D., Hwangbo, Y., Kim, S.-J. Balanced propofol sedation versus propofol monosedation in therapeutic pancreaticobiliary endoscopic procedures. *Dig Dis Sci* 57 (2012) 2113-2121
 49. Lightdale, J.R., Goldmann, D.A., Feldman, H.A., Newburg, A.R., DiNardo, J.A., Fox, V.L. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 117 (2006) e1170-e1178
 50. Long, Y., Liu, H.-H., Yu, C., Tian, X., Yang, Y.R., Wang, C., Pan, Y. Pre-existing diseases of patients increase susceptibility to hypoxemia during gastrointestinal endoscopy. *PLoS One* 7 (2012) e 37614, 1-8
 51. Luft, K.F. Über eine neue Methode der registrierenden Gasanalyse mit Hilfe der Absorption ultraroter Strahlen ohne spektrale Zerlegung. *Zeitschrift für technische Physik* 24 (1943)) 97-104
 52. Mallampati, S.R. Clinical sign to predict difficult tracheal intubation. *Can Anaesth Soc J* 30 (1983) 316-317
 53. Mallampati, S.R., Gatt, S.P., Gugino, L.D., Desai, S.P., Waraksa, B., Freiburger, D., Liu, P.L. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 32 (1985) 429-434
 54. Mason, K.P., Burrows, P.E., Dorsey, M.M., Zurakowski, D., Krauss, B. Accuracy of capnography with a 30 foot nasal cannula for monitoring respiratory rate and end-tidal CO₂ in children. *J Clin Monit Comput* 16 (2000) 259-262
 55. Maurer, W.G. Walsh, M., Viazis, N. Basic requirements for monitoring sedated patients: blood pressure, pulse oximetry, and EKG. *Digestion* 82 (2010) 87-89
 56. McClune, S., McKay, A.C., Wright, P.M.C., Patterson, C.C., Clarke, R.S.J. Synergistic interaction between midazolam and propofol. *Br J Anaesth* 69 (1992) 240-245
 57. McCune, W.S., Shorb, P.E., Moscovitz, H. Endoscopic cannulation of the Ampulla of Vater: A preliminary report. *Ann Surg* 167 (1968) 752-756
 58. McQuillen, K.K., Steele, D.W. Capnography during sedation/analgesia in the pediatric emergency department. *Pediatric emergency care* 16 (2000) 401-404
 59. Molina-Infante, X., Dueñas-Sadornil, C., Mateos-Rodriguez, J.M., Perez-Gallardo, B., Vinagre-Rodriguez, G., Hernandez-Alonso, M., Fernandez-Bermejo, M., Gonzales-Huix, F. Nonanesthesiologist-administered propofol versus midazolam and propofol, titrated to moderate sedation, for colonoscopy: A randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 57 (2012) 2385-2393

60. Murray, A.W., Morran, C.G., Kenny, G.N.C., Anderson, J.R. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: the effects of a midazolam/pethidine combination. *Gut* 31 (1990) 270-273
61. Nobel, J.J. Carbon dioxide monitors: Exhaled gas (capnographs, capnometers, end-tidal CO₂ monitors). *Pediatr Emerg Care* 9 (1993) 244-246
62. Oridion Medical 1987 Ltd. "Microstream^R ETCO₂ SAMPLING Smart Capno Line GuardianTM Smart Capno Line GuardianTM bite block Microstream^R oral-nasal breath sampling line" (Gebrauchsanweisung) Oridion Medical 1987 Ltd., Jerusalem, 2010
63. Oshibuchi, M., Cho, S., Hara, T., Tomiyasu, S., Makita, T., Sumikawa, K. A comparative evaluation of transcutaneous and end-tidal measurements of CO₂ in thoracic anesthesia. *Anesth Analg* 97 (2003) 776-779
64. Paspatis, G.A., Chainaki, I., Manolaraki, M.M., Vardas, E., Theodoropoulou, A., Tribonias, G., Konstantinidis, K., Karmiris, K., Chlouverakis, G. Efficacy of bispectral index monitoring as an adjunct to propofol deep sedation for ERCP: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 41 (2009): 1046-1051
65. Paspatis, G.A., Manolaraki, M.M., Vardas, E., Theodoropoulou, A., Chlouverakis, G. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy* 40 (2008) 308-313.
66. Paspatis, G.A., Tribonias, G., Paraskeva, K. Level of intended sedation. *Digestion* 82 (2010) 84-86
67. Patel, S., Vargo, J.J., Khandwala, F., Lopez, R., Trolli, P., Dumont, J.A., Conwell, D.L., Zuccaro, G. Deep sedation occurs frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am J Gastroenterol* 100 (2005) 2689-2695
68. Qadeer, M.A., Lopez, A.R., Dumont, J.A., Vargo, J.J. Risk factors for hypoxemia during ambulatory gastrointestinal endoscopy in ASA I-II patients. *Dig Dis Sci* 54 (2009) 1035-1040
69. Qadeer, M.A., Lopez, A.R., Dumont, J.A., Vargo, J.J. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: Causes and associations. *Digestion* 84 (2011) 37-45
70. Qadeer, M.A., Vargo, J.J., Dumont, J.A., Lopez, R., Trolli, P.A., Stevens, T., Parsi, M.A., Sanaka, M.R., Zuccaro, G. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology* 136 (2009) 1568-1576
71. Radaelli, F., Terruzi, V., Minoli, G. Extended/advanced monitoring techniques in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14 (2004) 335-352
72. Rex, D.K., Heuss, L.T., Walker, J.A., Qi, R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 129 (2005) 1384-1391
73. Rigg, J.D., Watt, T.C., Tweedle, D.E.F., Martin, D.F. Oxygen saturation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comparison of two protocols of oxygen administration. *Gut* 35 (1994) 408-411
74. Riphaut, A., Geist, C., Schrader, K., Martchenko, K., Wehrmann, T. Intermittent manually controlled versus continuous infusion of propofol for deep sedation during interventional endoscopy: A prospective randomized trial. *Scand J Gastroenterol* 47 (2012) 1078-1085

75. Riphaut, A., Rabofski, M., Wehrmann, T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Z Gastroenterol* 48 (2010) 392-397
76. Riphaut, A., Wehrmann, T., Weber, B., Arnold, J., Beilenhoff, U., Bitter, H., Delius, S. von, Domagk, D., Ehlers, A.F., Faiss, S., Hartmann, D., Heinrichs, W., Hermans, M.L., Hofmann, C., In der Smitten, S., Jung, M., Kähler, G., Kraus M, Martin J, Meining A, Radke J, Rosch T, Seifert H, Sieg A., Wigglinghaus, B., Kopp, I. S3-Leitlinie "Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie" 2008 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z Gastroenterol* 46 (2008) 1298-1330
77. Robbertze, R., Posner, K.L., Domino, K.B. Closed claims review of anesthesia for procedures outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 19 (2006) 436-442
78. Samsoon, G.L.T., Young, J.R.B. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* 42 (1987) 487-490
79. Sharma, V.K., Nguyen, C.C., Crowell, M.D., Lieberman, D.A., de Garmo, P., Fleischer, D.E. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 66 (2007) 27-34
80. Short, T.G., Chui, P.T. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 67 (1991) 539-545
81. Soto, R.G., Fu, S., Vila, H., Jr., Miguel, R.V. Capnography accurately detects apnea during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 99 (2004) 379-382
82. Tinker, J.H., Dull, D.L., Caplan, R.A., Ward, R.J., Cheney, F.W. Role of monitoring devices in prevention of anesthetic mishaps: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 71 (1989) 541-546
83. Van der Linden, P. Sedation in gastrointestinal endoscopy: an anesthesiologist's perspective. *Digestion* 82 (2010) 102-105
84. Vargo, J.J. Propofol: A gastroenterologist's perspective. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 14 (2004) 313-323
85. Vargo, J.J., Zuccaro, G., Dumont, J.A., Cornwell, D.L., Morrow, J.B., Shay, S.S. Automated graphic assessment of respiratory activity is superior to pulse oximetry and visual assessment for the detection of early respiratory depression during therapeutic upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 55 (2002) 826-831
86. Wang, P., Li, Z.-S., Liu, F., Ren, X., Lu, N.H., Fan, Z.-N., Huang, Q., Zhang, X., He, L.-P., Sun, W.-S., Zhao, Q., Shi, R.-H., Tian, Z.-B., Li, Y.-Q., Li, W., Zhi, F.-C. Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterology* 104 (2009) 31-40
87. Wani, S., Azar, R., Hovis, C.E., Hovis, R.M., Cote, G.A., Hall, M., Waldbaum, L., Kushnir, V., Early, D., Mullady, D.K., Murad, F., Edmundowicz, S.A., Jonnalagadda, S.S. Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 74 (2011) 1238-1247
88. Ward, K.R., Yealy, D.M. End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, part 1: Basic principles. *Acad Emerg Med* 5 (1998) 628-636
89. Ward, K.R., Yealy, D.M. End-tidal carbon dioxide monitoring in emergency medicine, part 2: Clinical applications. *Acad Emerg Med* 5 (1998) 637-646
90. Waring, J.P., Baron, T.H., Hirota, W.K., Goldstein, J.L., Jacobson, B.C., Leighton, J.A., Mallery, J.S., Faigel, D.O. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Standards of Practice Committee. Guidelines for conscious

- sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 58 (2003) 317-322
91. Wehrmann, T. Extended monitoring of the sedated patient: Bispectral index, Narcotrend® and automated responsiveness monitor. *Digestion* 82 (2010) 90-93
 92. Wehrmann, T., Grotkamp, J., Stergiou, N., Riphaut, A., Kluge, A., Lembcke, B., Schultz, A. Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 56 (2002) 817-824
 93. Wehrmann, T., Triantafyllou, K. Propofol sedation in gastrointestinal endoscopy: a gastroenterologist's perspective. *Digestion* 82 (2010) 106-109
 94. Wilson, S., McCluskey, A. Use of capnography during endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Anaesthesia* 63 (2008) 1016-1017
 95. Wong, P.Y.N., Lane, M.R., Hamilton, I. Arterial oxygen saturation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 25 (1993) 309-310
 96. Woods, S.D.S., Chung, S.C.S., Leung, J.W.C., Chan, A.C.W., Li, A.K.C. Hypoxia and tachycardia during endoscopic retrograde cholangio-pancreatography: detection by pulse oximetry. *Gastrointest Endosc* 35 (1989) 523-525
 97. World Medical Association, Inc. (2008) WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) Stand: 26.11.2012
 98. Yamamamori, S., Takasaki, Y., Ozaki, M., Iseki, H. A flow-through capnometer for obstructive sleep apnea. *J Clin Monit Comput* 22 (2008) 209-220

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

1.	Übersicht über die verschiedenen Sedierungstiefen.....	11
2.	OAA/S Scale.....	11
3.	ASA-Klassifikation	12
4.	Mallampati-Klassifikation	13
5.	Alter, Geschlecht und Anteil ambulanter Patienten, ITT-Analyse	41
6.	Alter, Geschlecht und Anteil ambulanter Patienten, PP-Analyse	41
7.	Risikofaktoren und Vorerkrankungen, ITT-Analyse	42
8.	Risikofaktoren und Vorerkrankungen, PP-Analyse	43
9.	Die Untersuchung verkomplizierende Faktoren, ITT-Analyse.....	47
10.	Die Untersuchung verkomplizierende Faktoren, PP-Analyse	47
11.	Ausgangswerte, ITT-Analyse.....	48
12.	Ausgangswerte, PP-Analyse	48
13.	Propofolmenge, ITT-Analyse	49
14.	Propofolmenge, PP-Analyse.....	49
15.	Untersuchungsdauer, ITT-Analyse	49
16.	Untersuchungsdauer, PP-Analyse.....	49
17.	Hypoxämien, ITT-Analyse.....	50
18.	Hypoxämien, PP-Analyse	50
19.	Detektierte Apnoen, ITT-Analyse.....	51
20.	Detektierte Apnoen, PP-Analyse	51
21.	Schwere und sehr schwere Hypoxämien, ITT-Analyse	52
22.	Schwere und sehr schwere Hypoxämien, PP-Analyse	52
23.	Assistierte Beatmung, ITT-Analyse.....	52
24.	Assistierte Beatmung, PP-Analyse	52
25.	Bradykardien, ITT-Analyse	53

26.	Bradykardien, PP-Analyse	53
27.	Hypotonien, ITT-Analyse	53
28.	Hypotonien, PP-Analyse	53
29.	Patientenkooperation, ITT-Analyse.....	54
30.	Patientenkooperation, PP-Analyse	54
31.	Patientenzufriedenheit, ITT-Analyse	54
32.	Patientenzufriedenheit, PP-Analyse	55
33.	Zeitintervalle nach Endoskopieende, ITT	55
34.	Zeitintervalle nach Endoskopieende, PP	55
35.	Tod, ITT-Analyse	56
36.	Tod, PP-Analyse.....	56

8.2. Abbildungsverzeichnis

1.	Cholangiogramm	8
2.	ERCP-Raum Klinikum rechts der Isar.....	19
3.	Kapnograph	23
4.	Zubehör Kapnograph	25
5.	Normales Kapnogramm	26
6.	Kapnogramm einer beginnenden Apnoe	27
7.	Apnoemeldung am Kapnogramm	28
8.	Consort Flow Chart EndoBreath Study.....	40
9.	ASA-Einteilung, ITT-Analyse	44
10.	ASA-Einteilung, PP-Analyse	44
11.	Mallampati-Einteilung, ITT-Analyse	45
12.	Mallampati-Einteilung, PP-Analyse.....	45
13.	Indikationen zur ERCP, ITT-Analyse	46
14.	Indikationen zur ERCP, PP-Analyse	47
15.	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	89
16.	Case Report Form EndoBreath Study	95

8.3. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Informed Consent Form



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



Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-2251
Telefax: (089) 41 40-4968

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

„Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während ERCP (EndoBreath Study)“

Die durchführenden Ärzte sind:
Dr. Stefan von Delius und Prof. Dr. Alexander Meining
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
und
Prof. Dr. Gerhard Schneider
Klinik für Anästhesiologie
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
81675 München

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

Hintergrund der Studie:

Sie sind Patient unserer Endoskopie. Bei Ihnen ist eine ERCP (endoskopische Untersuchung der Gallen- oder Pankreaswege) angezeigt. Ihr betreuender Arzt hat Sie über die Untersuchung und die damit verbundenen Risiken bereits aufgeklärt. Für diese Untersuchung ist die Verabreichung von Beruhigungsmitteln aus medizinischer Sicht unerlässlich. Es wird Ihnen hierzu vor und während der Untersuchung ein Medikament über die Vene gespritzt.

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

Um diese Einschätzung zu erleichtern und eventuell auftretende Komplikationen wie zum Beispiel ein Abfall der Sauerstoffkonzentration des Blutes besser erkennen zu können, stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung, von denen bislang aber nicht alle routinemäßig eingesetzt werden. Um diese Verfahren genauer untersuchen zu können, bitten wir Sie um die Teilnahme an dieser Studie, in der die Wertigkeit der Kapnographie für die Überwachung von sedierten Patienten bestimmt werden soll. Die Kapnographie misst den Kohlendioxidgehalt der Ausatemluft und spiegelt so Ihre Atemtätigkeit wider. In der Studie werden alle Patienten entsprechend dem klinikinternen Standard (klinische Beobachtung, automatisierte Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und EKG) überwacht; zusätzlich wird jedem Patienten eine spezielle Nasenbrille aufgesetzt, über die Sauerstoff abgegeben, aber auch der oben erwähnte Kohlendioxidgehalt bestimmt werden können. Die Nasenbrille ist mit einem kleinen Apparat verbunden, der den Kohlendioxidgehalt der Ausatemluft anzeigt. Bei einer Hälfte der Patienten wird während der Untersuchung auf die Kapnographie zurückgegriffen, um frühzeitig einen eventuellen Abfall der Sauerstoffversorgung anzuzeigen, bei der anderen Hälfte wird die Kapnographie nur aufgezeichnet, ohne dass der Arzt, der die Sedierung durchführt, die angezeigten Werte sehen kann. Zu welcher der beiden Gruppen Sie gehören werden, entscheidet das Los (Randomisierung).

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

Durchführung der Studie:

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

Wenn Sie der Kontrollgruppe zugewiesen werden, werden Sie gemäß dem klinikinternen Standard überwacht; die Kapnographie wird nur aufgezeichnet, aber nicht zur Beurteilung der Atmung herangezogen.

Wenn Sie der Gruppe mit kapnographischer Überwachung zugewiesen werden, wird zusätzlich zur Standardüberwachung die Kapnographie zur Überwachung mit einbezogen.

Es werden für die Studie keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen notwendig. Es wird kein Medikament zusätzlich verabreicht. Spezifische Komplikationen durch studienspezifische Maßnahmen (modifizierte Nasenbrille) sind nicht zu erwarten.

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Freiwillige Teilnahme:

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

Datenverarbeitung und Datenschutz:

Alle Personen, von denen Sie im Rahmen dieser klinischen Prüfung betreut werden, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dem Datenschutz. Die während der Studie von Ihnen erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt und ohne Angabe Ihres Namens zur Auswertung und Veröffentlichung von Studienergebnissen verwendet.

Zur Überprüfung der Richtigkeit dieser anonymisierten Daten kann ein Abgleich mit Ihrer Krankenakte erforderlich sein. Nur Angehörige von in- und/oder ausländischen Behörden oder der zuständigen Ethikkommission dürfen diese Überprüfung vornehmen. Alle diese Personen sind verpflichtet, Ihre Daten vertraulich zu behandeln.

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

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

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



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



Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München

Briefanschrift: 81664 München
Telefon: (089) 41 40-2251
Telefax: (089) 41 40-4968
von Delius

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie:

„Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während ERCP (EndoBreath Study)“

Nummer der/des Patientin/Patienten:

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

Ich bin durch den/die Arzt/Ärztin, Herrn/Frau Dr. med.

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

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

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

.....

.....

Unterschrift der/des Patientin/Patienten

Datum der Unterschrift

bzw. des gesetzlichen Vertreters

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

.....

.....

Unterschrift des aufklärenden Arztes

Datum der Unterschrift

8.4. Case Report Form

Case Report Form			
Kapnographie als Zusatz zur Standardüberwachung während ERCP (<i>EndoBreath Study</i>)			
Subject No. ___	Zentrum ___		Dateinummer ___

Einschlußkriterien <input checked="" type="checkbox"/>	Ausschlußkriterien <input checked="" type="checkbox"/>	Einverständniserklärung <input checked="" type="checkbox"/>
--	--	---

Untersuchungstag: __. __. __	Endoskopeur: _____	Sedierung: _____
Ambulant <input type="checkbox"/>	Stationär <input type="checkbox"/> Station: _____	Aufnahmetag: _____ ASA: __ Mallampati: __
Grunderkrankung: _____		Schlafapnoe: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Indikation: _____		
Größe: __ m	Gewicht: __ kg	Geschlecht: __ Alter: __ C2 Abusus: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Nikotin: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Vorausgehende Probleme bei Sedation/Endoskopie: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> _____		
Dauertherapie mit Sedativa, Psychopharmaka, Narkotika: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>		

Vorbereitung:

- **2l O₂/min**, SaO₂, RR-Intervall 3 Minuten, 3-Kanal-EKG bei klinischer Indikation, Kapnographie
- Abgleich Uhrzeit der einzelnen Geräte, akustische Kapnographiealarme an/aus, Alarmgrenzen Ampel
- **Datenexport**
- 5-10 Min Geräteeinlauf, Eintrag in Subject Identification List
- Ausgangswerte: Parameter ohne Sedierung mit Sauerstoff, **2,5 mg Midazolam + Propofol**

Randomisierung:

Kapnographiegruppe

Kontrollgruppe

Ausgangswerte

Uhrzeit: __: __	RR: __/__	HF: __	SaO ₂ : __
-----------------	-----------	--------	-----------------------

Endoskopie: Start: __: __

Sedierung Start: __: __

Komplikationen:

Apnoe (keine Atmung >15 sec): nein ja → Start, Sedativa Stop, Esmarch oder Stimulation

1. __: __ 2. __: __ 3. __: __ 4. __: __
5. __: __ 6. __: __ 7. __: __ 8. __: __

Hypoxämie (SaO₂ <90%): nein ja → Start, Minimum

1. __: __ SaO₂ __ 2. __: __ SaO₂ __ 3. __: __ SaO₂ __ 4. __: __ SaO₂ __
5. __: __ SaO₂ __ 6. __: __ SaO₂ __ 7. __: __ SaO₂ __ 8. __: __ SaO₂ __

Erhöhung Sauerstoffflussrate: nein ja → Start

1. __: __ l/min __ 2. __: __ l/min __ 3. __: __ l/min __ 4. __: __ l/min __

Assistierte Beatmung: nein ja → Start __: __

Hypotonie (RR_{sys} <90mmHg): nein ja → Start, Minimum

1. __: __ mmHg __ 2. __: __ mmHg __ 3. __: __ mmHg __ 4. __: __ mmHg __
5. __: __ mmHg __ 6. __: __ mmHg __ 7. __: __ mmHg __ 8. __: __ mmHg __

Bradykardie (HR <50/min): nein ja → Start, Minimum

1. __: __ 1/min __ 2. __: __ 1/min __ 3. __: __ 1/min __ 4. __: __ 1/min __
5. __: __ 1/min __ 6. __: __ 1/min __ 7. __: __ 1/min __ 8. __: __ 1/min __

Sonstige Komplikationen: nein ja → Start, Minimum

Endoskopie Ende: __: __ **USB Stop**

Augen auf: __: __ Verlegung aus Untersuchungsraum: __: __

Gesamtdosis Midazolam: __ mg, Propofol: ___ mg

Untersuchungsergebnis: _____ (eventuell Befundbericht beifügen)

Patientenkooperation nach Angaben Untersucher (1=max. schlecht bis 10= max. gut): __

Zufriedenheit nach Angaben Patient (1=max. schlecht bis 10= max. gut): __

Bemerkungen/AE:

FAX 089 41404905, Original in Studienordner, USB abends Sicherung

8.5. Danksagung

Meinen Dank aussprechen möchte ich dem Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, Herrn Professor Dr. med. R.M. Schmid, für die Möglichkeit, diese interessante Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu dürfen. Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan von Delius für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Studie, aber vor allem für die Betreuung vor und während der Durchführung der Studie, der statistischen Analyse und auch während des Schreibprozesses. Über die gesamte Zeit von erster Kontaktaufnahme bis zur Fertigstellung der Arbeit erhielt ich stets sehr schnell und zuverlässig Rückmeldung auf sämtliche Fragen, Probleme und sonstige Anliegen und konnte mich immer hundertprozentig auf die vorbildliche Betreuung verlassen. Mein weiterer Dank gilt den an den ERC(P)s und der Sedierung beteiligten Oberärzten der Endoskopie und Assistenzärzten der II. Medizinischen Klinik für die positive Aufnahme und gute Zusammenarbeit. Besonders danke ich auch dem Pflegepersonal in der Endoskopie, mit dem eine sehr angenehme kollegiale Zusammenarbeit erfolgte und von dem ich mich durchweg sehr gut unterstützt und aufgenommen gefühlt habe. Eine große Hilfe waren mir in unzähligen Fällen auch die Mitarbeiterinnen am Empfang in der Endoskopie, die mich über aktuelle Terminplanungen und Terminverschiebungen auf dem Laufenden gehalten haben und mir manch frustrane Wartezeit erspart haben. Außerdem möchte ich auch den an der Studie beteiligten Personen an den anderen beiden Studienzentren danken, stellvertretend Herrn T. Kronshage vom Knappschaftskrankenhaus der Ruhr-Universität Bochum für die rasche und unkomplizierte Kommunikation und die raschen und sorgfältigen Antworten auf Rückfragen meinerseits beim Zusammentragen der Ergebnisse der Studienzentren.