

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Kapnographie zur Überwachung der Propofol-basierten Sedierung während
Endoskopien: Eine randomisierte, kontrollierte Studie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Maria-Noemi Welte

aus München

Frankfurt am Main, 2015

Dekan:	Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Mireen Friedrich-Rust
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. Kai-Dieter Zacharowski
Tag der mündlichen Prüfung:	20.10.2015

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	VI
II. Zusammenfassung (deutsch).....	VIII
III. Abstract (english).....	X
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Sedativa in der Endoskopie	2
1.2.1 Propofol.....	3
1.2.2 Midazolam.....	4
1.2.3 Ketamin	5
1.2.4 Vergleich von Propofol, Midazolam und Ketamin	5
1.2.5 Kombiniertes Sedierungsregime	7
1.3 Durchführung der Sedierung durch Anästhesisten, Internisten sowie NAPS („Nurse Administered Propofol Sedation“).....	8
1.4 Komplikationen im Rahmen der Endoskopie.....	9
1.5 Klinische Überwachung im Rahmen der Sedierung	10
1.6 Begriffserklärung.....	12
1.6.1 Atmung.....	12
1.6.2 Kapnographie	13
1.6.3 Das Kapnogramm.....	15
1.6.4 Prozedurale Sedierung.....	16
1.6.5 Funktionsprinzip.....	16
1.7 Ziel der Studie.....	17
2 Patienten und Methoden	19
2.1 Untersuchungsdesign und Patientengut	19
2.2 Patientenkollektiv	19
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2.2 Datenerhebung	20
2.3 Methoden und Material	23
2.3.1 Kapnograph	23
2.3.2 Weitere Materialien.....	24
2.4 Endpunkte der Studie	27
2.4.1 Primärer Endpunkt	27
2.4.2 Sekundärer Endpunkt	27
2.5 Randomisierung.....	27
2.6 Untersuchungsablauf.....	28
2.6.1 Vor der Untersuchung	28
2.6.2 Tag der Untersuchung	29
2.7 Datenschutz	32
2.8 Statistische Datenanalyse	32
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.1.1 Demographische Daten	36
3.1.2 Klinische Charakteristika	37
3.1.3 Ausgangswerte	39
3.1.4 Mittlere Untersuchungsdauer	39
3.2 Sedierungsspezifische Werte	39
3.3 Primärer Endpunkt: Auftreten von Hypoxie	42
3.4 Sekundärer Endpunkt.....	42
3.4.1 Auftreten von schwerer Hypoxie	42
3.4.2 Erhöhung der Sauerstoffzufuhr	43
3.4.3 Auftreten von Apnoe/Bradypnoe	44

3.4.4	Komplikationen.....	46
3.5	Qualität der Sedierung.....	46
3.6	Vergleich zwischen den Untersuchungsorten Universitätsklinikum und Praxis... 47	47
3.6.1	Hypoxie.....	48
3.6.2	Zusammenhang zwischen Hypoxie und Basischarakteristika der Patienten	49
3.6.3	Vergleich der Patientencharakteristika.....	52
3.7	Zusammenhang zwischen Hypoxie und klinischen Variablen.....	55
3.8	Unabhängige Risikofaktoren für Hypoxie	57
4	Diskussion.....	58
5	Fazit.....	75
6	Literaturverzeichnis	76
7	Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Modifizierter Richmond-Agitation-Sedation-Score.....	3
Tabelle 2:	Stadien der Sedierung nach der American Society of Anesthesiologists.....	4
Tabelle 3:	Patientenzufriedenheit bei Sedierung mit Propofol im Vergleich zum Einsatz von Benzodiazepinen/Opioiden.....	6
Tabelle 4:	Vergleich des Wirkungseintrittes, der Wirkdauer, der Nebenwirkungen sowie der Antagonisierbarkeit von Midazolam, Propofol und Ketamin	8
Tabelle 5:	Alter, Geschlecht, Standort und Verfahrensart in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe.....	36
Tabelle 6:	Klinische Eigenschaften und Grunderkrankungen in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe	37
Tabelle 7:	Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe	39
Tabelle 8:	Sedierungsspezifische Werte in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe	40
Tabelle 9:	Das Ereignis Hypoxie ($SO_2 < 90\%$) und schwere Hypoxie ($SO_2 < 85\%$), Anzahl der Ereignisse und Vergleich zwischen Erhöhung der Sauerstoffzufuhr in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe	44
Tabelle 10:	Ereignis Bradypnoe und Apnoe, Zeitspanne zwischen Apnoe und Hypoxie in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Vergleich der Komplikationen in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe	46
Tabelle 11:	Vergleich der Untersuchungsqualität zwischen der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe	47
Tabelle 12:	Vergleich Hypoxie und schwere Hypoxie zwischen Universitätsklinikum und PKD	48
Tabelle 13:	Vergleich der Art der Untersuchung und Untersuchungsdauer in dem Universitätsklinikum und in der PKD	50
Tabelle 14:	Vergleich des Arzneimittelregimes zwischen Universitätsklinikum und PKD	51
Tabelle 15:	Vergleich der Sedierungstiefe, ASA-Klassifikation und Ausgangs-Sauerstoffsättigung zwischen Universitätsklinikum und PKD	54
Tabelle 16:	Klinische Eigenschaften und Erkrankungen in der Universitätsklinikum und in der Praxis.....	55
Tabelle 17:	Zusammenhang zwischen Hypoxie und klinischen Variablen.....	56

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: ASA-Klassifikation	22
Diagramm 2: Untersuchungsablauf	32
Diagramm 3: Flussdiagramm: Patientenfluss der Studie	36
Diagramm 4: ASA-Klassifikation in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe.....	38
Diagramm 5: Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Kapnographie- Überwachungsgruppe.....	42
Diagramm 6: Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Standard- Überwachungsgruppe.....	43
Diagramm 7: Balkendiagramm zum Vergleich von Hypoxie ($SO_2 < 90\%$) und schwerer Hypoxie ($SO_2 < 85\%$) in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard- Überwachungsgruppe.....	43
Diagramm 8: Apnoe/Bradypnoe in der Kapnographie-Überwachungsgruppe	45
Diagramm 9: Flussdiagramm über das Ereignis Hypoxie in der Kapnographie- Überwachungsgruppe	45
Diagramm 10: Vergleich Hypoxie im Universitätsklinikum und PKD in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe	49
Diagramm 11: Arzneiregime in der Universitätsklinik	51
Diagramm 12: Arzneiregime in der PKD	52
Diagramm 13, 14: Vergleich der ASA Klassifikation zwischen Uiversitätsklinikun und PKD	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kapnogramm	15
Abbildung 2: Microcap, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA	26
Abbildung 3: Microstream-EtCO ₂ -Nasenanüle Smart CapnoLine Plus, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA	26

I. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
ACG	Joint statement of a Working from the American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological
AS	anesthesiologist
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C ₆ H ₁₂ O ₆	Glukose
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
CPR	kardiopulmonale Reanimation
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EDS	endoscopist-directed sedation
EKG	Elektrokardiogramm
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie/endoscopic retrograde cholangiopancreatography (english)
et al.	et alii
etc.	et cetera
EtCO ₂	end tidales Kohlenstoffdioxid
EUS	endoskopische Ultrasonographie
FiCO ₂	Fraktion des inspiratorischen Kohlenstoffdioxids
g/d	Gramm pro tag
h	Stunde(n)
H ₂ O	Wasser
Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
ITN	Intubation
IV	intravenös
kg	Kilogramm
KÜG	Kapnographie-Überwachungsgruppe
l	Liter
Lat.	Lateinisch
m	männlich
m ²	Quadratmeter

max.	maximal
mg	Milligramm
min	Minuten
min.	minimal
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NAPS	Nurse Administered Propofol Sedation
nm	Nanometer
O ₂	Sauerstoff
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p	Partialdruck
p bzw. p-Wert	probability
PaCO ₂	arterieller CO ₂ -Partialdruck
Pat.	Patient
P _{et} CO ₂	endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
PKD	Praxisklinik für Diagnostik am Städel
RASS-Skala	Richmond Agitation Sedation Scale
resp.	respiratorisch
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
s.o.	siehe oben
S3-Leitlinie	Leitlinie der Stufe 3
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SÜG	Standard-Überwachungsgruppe
syst.	systolisch
u.a.	unter anderem
UNI	Universität
USA	United States of America
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
µm	Mikrometer

II. Zusammenfassung (deutsch)

Die Kapnographie ist eine Methode zur Messung des endexpiratorischen CO₂-Gehalts (EtCO₂), welche die frühzeitige Erfassung von Störungen der Ventilation (Belüftung des Respirationstraktes) bis hin zu Apnoe (völliges Aussetzen der Atmung) ermöglicht. Erste Studien bei Patienten, die sich unter tiefer Sedierung einer Endoskopie unterzogen, zeigten unter Anwendung der Kapnographie eine Verminderung von Apnoe- und Hypoxie-Episoden (Mangelversorgung des Gewebes mit Sauerstoff), was auf unmittelbare Interventionen zur Wiederherstellung der Atmung zurückzuführen ist.

Das primäre Ziel dieser prospektiven, randomisierten Studie war es zu prüfen, ob durch Kapnographie-Überwachung die Inzidenz hypoxischer Episoden während Sedierungen mit Propofol bei endoskopischen Eingriffen signifikant reduziert werden kann. Sekundäre Studienziele waren die Analyse von Risikofaktoren für Hypoxie sowie der Vergleich der Sedierung durch Anästhesisten, Endoskopiker oder Assistenzpersonal im Sinne einer Nurse-Administered Propofol Sedation (NAPS).

Fünfhundertdreiunddreißig Patienten, die zur Koloskopie mit Propofol sediert wurden, wurden in eine Gruppe mit Standard-Pulsoxymetrie-Überwachung (n=266) und in eine Gruppe mit zusätzlicher Kapnographie-Überwachung (n=267) randomisiert. Das Auftreten von Hypoxie (SO₂<90%) und schwerer Hypoxie (SO₂<85%) wurde in beiden Gruppen verglichen. Zudem wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoxie ermittelt.

Hypoxie-Episoden wurden in der Gruppe mit zusätzlicher Kapnographie-Überwachung im Vergleich zur Standardgruppe signifikant reduziert (18% vs. 32%, p=0,00091). Unabhängige Risikofaktoren für Hypoxie waren Alter (p=0,00015), hoher Body-Mass Index (BMI) (p=0,000039), Schlafapnoe in der Anamnese (p=0,016), Standard-Überwachungsgruppe (p=0,00075) und die applizierte Propofoldosis (p=0,0092).

Patienten, die von Anästhesisten sediert wurden, erhielten häufiger eine Kombination aus Propofol, Midazolam und/oder Ketamin. Zudem verabreichten Anästhesisten signifikant höhere Mengen von Propofol, Midazolam und Ketamin und die Sedierung wurde im Vergleich zur NAPS oder der Sedierung durch Internisten häufiger als tief beurteilt.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung kann gefolgert werden, dass die zusätzliche Überwachung der Ventilation mit einem einfachen kostenkünstigen Kapnographie-Gerät zur Reduktion hypoxämischer Ereignisse beitragen kann.

III. Abstract (English):

Capnography enables the measurement of end-tidal CO₂ and hereby the early detection of apnea, which is followed by immediate intervention to restore ventilation. First studies have shown a reduction of hypoxemia during sedation for endoscopy using capnography monitoring. Previous studies have shown that capnography monitoring during sedation for colonoscopy was able to detect early an apnea, which allows an immediate intervention to restore ventilation.

The primary aim of this prospective randomized study was to evaluate whether capnography monitoring without tracheal intubation can reduce hypoxemia during propofol-based sedation in patients undergoing colonoscopy.

Five-hundred-thirty-three patients presenting for colonoscopy at two study sites were randomized to either standard monitoring (n=266) or capnography in addition to standard monitoring (n=267). The incidence of hypoxemia (SO₂<90%) and severe hypoxemia (SO₂<85%) was compared in both groups. Furthermore risk factors for hypoxemia were evaluated and sedation performed by anesthesiologists (AS) was compared to nurse-administered propofol sedation (NAPS) or endoscopist-directed sedation (EDS).

The incidence of hypoxemia was significantly lower in patients randomized to the capnography monitoring group as compared to the standard monitoring group (18% vs. 32%, p=0.00091). Independent risk factors for hypoxemia were age (p=0.00015), high BMI (p=0.0044), history of sleep apnea (p=0.025), standard monitoring group (p=0.000069), total dose of propofol (p=0.031), and dose of ketamine (p<0.000001).

Patients receiving AS developed more often hypoxemic events as compared to NAPS or EDS. In AS vs. EDS/NAPS sedation was deeper, a combination of sedative medication (propofol, midazolam and/or ketamine) was significantly more often administered, and

sedative doses were significantly higher.

In conclusion, in patients undergoing colonoscopy during propofol-based sedation capnography monitoring with a simple and cheap device reduces the incidence of hypoxemia.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Endoskopische Untersuchungen zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken werden zunehmend unter Sedierung durchgeführt. Dies beinhaltet eine Medikamentengabe mit Beruhigungs-, Schmerz- und/oder Schlafmittel, die zur Folge hat, dass die Endoskopie weniger bewusst wahrgenommen wird ². Die Sedierung (lat. Sedare-„beruhigen“) trägt zum Untersuchungskomfort des Patienten bei, verbessert die Untersuchungsbedingungen gerade bei komplexen therapeutischen Eingriffen und vermindert das Risiko für Patient und Untersucher ².

In Großbritannien und den USA werden bis zu 88 % der Patienten während endoskopischen Untersuchungen sediert ^{3,4}. In Deutschland und der Schweiz lag noch Mitte der 90er-Jahre die Sedierungsfrequenz mit nur ca. 9 % wesentlich niedriger ^{5,6}. Die Ergebnisse der jüngst durchgeführten Umfrage „bundesweite Evaluation zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland“ zeigten jedoch auch in Deutschland eine erhebliche Steigerung der Sedierungsfrequenz bei endoskopischen Eingriffen. Hierbei handelte es sich um eine Zunahme der Frequenz von bis zu 88 % ⁷. Zuletzt wurden in einer Umfrage der „Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten“ (DGVS) die 2007 erstmalig erhobenen Daten zur Sedierung und Überwachung in Deutschland 3 Jahre nach Implementierung der ersten evidenz- und konsensbasierten nationalen Leitlinie zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ re-evaluiert ⁸. Im Vergleich zu 2007 stieg die Sedierung bei Gastroskopien (Magenspiegelungen) (82% vs. 74% in 2007) und Koloskopien (Darmspiegelungen) (91% vs. 87% in 2007). Gründe sind vermutlich die Zunahme an interventionellen Untersuchungen sowie der Wunsch des Patienten, z.B. im Rahmen der Kolonkarzinomvorsorge (Darmkrebsvorsorge) ².

Stimulationen mit dem Endoskop lösen beim Patienten Abwehrreaktionen aus, die zum Entfernen des vom Patienten subjektiv als störend empfundenen Endoskops und dadurch bedingte Verletzungen führen können. Eine ausreichend tiefe Sedierung

vermindert diese Abwehrreaktion und trägt somit zum erfolgreichen und risikoarmen Eingriff bei. Außerdem ist im Vergleich zu einem endoskopischen Eingriff ohne Sedierung die Zufriedenheit des sedierten Patienten höher^{2-4,7} und kann traumatischen Erinnerungen an die Untersuchung vorbeugen. Jeder sich einer Endoskopie unterziehende Patient habe das Recht auf eine Untersuchung frei von Schmerz und Stress, weswegen das Vorenthalten einer Sedierung ethisch nicht vertretbar erscheine⁹. Eine Studie an 434 erwachsenen Patienten ermittelte die Bereitschaft der Patienten, sich einer Koloskopie ohne Sedierung zu unterziehen. Nur 20% der Befragten würden nach erfolgter Koloskopie einer weiteren Koloskopie ohne Sedierung zustimmen. Prädikative Faktoren für den Wunsch des Patienten nach einer sedierungsfreien Koloskopie waren: männliches Geschlecht, höhere Bildung und geringere Ängstlichkeit¹⁰.

Laut der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ sollte ein ideales Sedativum (Beruhigungsmittel) für einen reibungslosen Ablauf der Untersuchung, eine berechenbar kurze Sedierungszeit sowie für die Sicherheit des Patienten folgende Eigenschaften haben:

- schnellen Wirkungseintritt
- kurze Wirkdauer
- gute Steuerbarkeit
- wenige Nebenwirkungen (z.B. Kreislaufdepression)
- schnelle Erholungszeit nach dem Eingriff

1.2 Sedativa in der Endoskopie

Jahrzehntelang wurden in erster Linie Benzodiazepine, oft in Kombination mit Opioiden, zu Sedierungen im Rahmen von Koloskopien verwendet; Midazolam (Dormicum®) war bis 2006 das am häufigsten verwandte Sedativum in der Endoskopie¹¹. In den letzten Jahren wurde vermehrt das kurz wirksame Hypnotikum Propofol eingesetzt und in internationalen Leitlinien empfohlen^{2,7,12-15}.

Im Vergleich zu Benzodiazepinen zeichnet sich Propofol bei vergleichbarer Patiententoleranz^{16,17} durch eine kürzere Aufwachzeit sowie eine schnellere Erholung der psychomotorischen Fähigkeiten aus^{16,18-20}. Es kommt somit den oben genannten Forderungen an ein ideales Sedativum näher als Midazolam.

1.2.1 Propofol

Propofol (2,6 diisopropyl phenol) ist ein kurzwirksames intravenöses Hypnotikum mit sedativem Effekt²¹. Es wird in höherer Dosierung zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose und in geringerer Dosierung zur Sedierung von beatmeten Patienten in der Intensivmedizin sowie bei diagnostischen und chirurgischen Eingriffen benutzt. Propofol ist hochgradig lipophil und hat einen Wirkungseintritt nach 30 - 45 Sekunden²². Der sedierende Effekt nach einmaliger Bolus-Applikation dauert aufgrund der raschen hepatischen Metabolisierung nur 4 - 8 Minuten²².

Nach einmaliger Bolus-Applikation von Propofol werden dosisabhängig verschiedene Sedierungsgrade durchschritten; der sedierende Effekt ist weniger vorhersehbar als bei Midazolam. Schon nach einmaliger Gabe können dosis- und patientenabhängig Hypoventilation und Apnoe auftreten²³. In der Intensivmedizin wird der Grad der Sedierung häufig mittels der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS-Skala) eingeschätzt (siehe Tabelle 1). In der Gastroenterologie ist die Einteilung der verschiedenen Sedierungsstadien nach der Einteilung der American Society of Anesthesiologists gebräuchlich²⁴(siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Modifizierter Richmond-Agitation-Sedation-Score²⁵.

Grad	Bezeichnung	Beschreibung
0	aufmerksam und ruhig	
- 1	schläfrig	nicht völlig alert, aber mindestens 10-sekündige Wachphasen (Augen öffnen, Augenkontakt) bei Ansprache
- 2	leichte Sedierung	Wachphasen (Augen öffnen, Augenkontakt) von weniger als 10 Sekunden Dauer bei Ansprache
- 3	mittlere Sedierung	Bewegung oder Augen öffnen bei Ansprache (aber kein Augenkontakt)
- 4	tiefe Sedierung	keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augen öffnen durch körperliche Stimulation (Schulter schütteln oder Sternum reiben)
- 5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf Ansprache oder körperliche Stimulation

Tabelle 2: Stadien der Sedierung nach der American Society of Anesthesiologists ²⁴.
Tabelle aus der „S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008“
2

	minimal (Anxiolyse)	moderat	tief	Narkose
Reaktion auf Ansprache	Pat. Reagiert adäquat auf verbale Kommandos	Bewusstseinstäubung, Reaktion auf lautere Kommandos ggf. mit zusätzlicher taktiler Stimulation	Bewusstseinstäubung, schwer erweckbar, reagiert auf taktile und Schmerzreize	Pat. Nicht erweckbar, selbst nicht auf Schmerzreize
Spontanatmung	Unbeeinflusst	adäquat	respiratorische Funktion gering eingeschränkt	Inadäquat, ITN oder Larynxmaske erforderlich
Kardiovaskuläre Funktion	Unbeeinflusst	meist erhalten	Meist erhalten	Kann vermindert sein

Da es für Propofol im Gegensatz zu Midazolam kein Antidot gibt, ist bei Apnoe die assistierte Ventilation zur Verhinderung einer Hypoxie unvermeidbar ^{2,17,18}, entsprechende Vorkehrungen müssen daher an jedem Arbeitsplatz vorhanden sein, an dem Propofol-Sedierungen durchgeführt werden. Eine weitere häufige Nebenwirkung von Propofol ist die Hypotonie, entsprechend muss die Möglichkeit zur Blutdrucküberwachung gegeben sein ²⁶.

1.2.2 Midazolam

Das wasserlösliche Midazolam hat im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen die kürzeste Wirkdauer. Es hat anxiolytische, sedative, amnestische, in höherer Dosierung hypnotische, zentral muskelrelaxierende sowie antikonvulsive Wirkungen ²². Nach Injektion tritt die Wirkung nach 1 - 3 Minuten ein und erreicht ihr Maximum nach 3-4 Minuten; die Wirkdauer beträgt 15 - 80 Minuten ²⁷. Midazolam ist aus der Gruppe der Benzodiazepine am besten steuerbar; es wird in der Leber metabolisiert und renal

ausgeschieden. Daher besteht bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz die Gefahr der Kumulation sowie Wirkdauerverlängerung. Weitere Nebenwirkungen sind Atemdepression, Husten und Dyspnoe²⁸. Vor allem bei älteren Patienten können Blutdruckabfälle, Amnesien und gelegentlich paradoxe Reaktionen auftreten²⁹. Die Wirkungen von Midazolam können mit Flumazenil (Anexate) antagonisiert werden²².

1.2.3 Ketamin

Ketamin ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares Hypnotikum mit starker analgetischer Wirkung – darin unterscheidet es sich von Propofol und Midazolam. Es wird vorrangig bei kurz dauernden diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im Kindesalter und für spezielle Situationen im Erwachsenenalter angewendet. Nach intravenöser Gabe hat es einen rapiden Wirkungseintritt (<1 Minute) und eine Wirkdauer von ca. 10 - 15 Minuten³⁰. Bereits bei geringen Dosen tritt die analgetische Wirkung von Ketamin auf und überdauert die hypnotische Wirkung. Im Vergleich zu Propofol und Midazolam sind die hypnotischen und sedativen Eigenschaften weniger ausgeprägt. Ketamin führt aufgrund seiner sympathikomimetischen Wirkung zum Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Durch die Wirkung der dissoziativen Anästhesie (starke Analgesie bei nur oberflächlicher Hypnose) verbleiben die Schutzreflexe und die Herz-Kreislauf-Funktion wird kaum beeinträchtigt. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist das Auftreten von Alpträumen, Halluzinationen und Verwirrheitszuständen. Diese werden in 10 - 30% der Fälle dokumentiert. Zudem kann es bei Verwendung von Ketamin zur Hypersalivation kommen, was eine erhöhte Aspirationsgefahr bedingt¹.

1.2.4 Vergleich von Propofol, Midazolam und Ketamin

Die Wirkung von Propofol tritt im Vergleich zu Midazolam 4 - 4,5-mal schneller ein und hält ca. 15 – 30-mal kürzer an (siehe Tabelle 4). Dies führt zu einer schnelleren Erholungszeit des Patienten und seiner psychomotorischen Funktionen, wie sich im direkten Vergleich der Sedierung mit Propofol und Midazolam bei Gastro- und Koloskopien zeigte¹⁸.

Die Patientenakzeptanz und -zufriedenheit wurde in klinischen Studien mit Propofol besser ^{19,31} oder zumindest gleich gut im Vergleich zu Midazolam beschrieben ^{16,32,33}. Riphhaus et al. ² fanden in einer Übersichtsarbeit hinsichtlich der Patientenzufriedenheit Vorzüge für Propofol im Vergleich zur Sedierung mit einer Kombination aus Benzodiazepinen und Opioiden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Patientenzufriedenheit bei Sedierung mit Propofol im Vergleich zum Einsatz von Benzodiazepinen/Opioiden ²

Autor	Untersuchungsart	Sedierungs-Regime	Patientenzahl	Unterschiede
Roseveare 1998	Patientenkontrollierte Sedierung mit Propofol bei Koloskopie	Diazepam/Pethidin	66	Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen gleich
Ulmer 2003	„Nurse-administered propofol sedation“ bei Koloskopie	Midazolam/Fentanyl	100	Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen vergleichbar (9,3 vs. 9,4 p>0,5, 10-cm Visuelle Analogskala)
Vargo 2002	„Nurse-administered propofol sedation“ bei ERCP	Midazolam/Meperide	75	Patientenzufriedenheit in beiden Gruppen gleich gut
Sipe 2002	Nurse-administered propofol sedation“ bei Koloskopie	Midazolam	80	Patientenzufriedenheit unter Propofol signifikant höher (9,3 vs. 8,6; p<0,05, 10-Punkte visuelle Analogskala)
Weston 2003	Nurse-administered propofol sedation“ bei ÖGD bei Pat. Mit Leberzirrhose	Midazolam	20	Patientenzufriedenheit unter Propofol signifikant höher (p<0,05)

1.2.5 Kombiniertes Sedierungsregime

Weitere Möglichkeiten der Sedierung bestehen in der Kombination eines Sedativums mit einem Analgetikum (z. B. Propofol und Fentanyl) oder in der Kombination verschiedener Sedativa. Bei der Kombination von Propofol mit Midazolam wird zur Erreichung vergleichbarer Sedierungstiefen eine deutliche niedrigere Gesamtdosis an Propofol benötigt³⁴. In einer Studie wurden Patienten bei zwei aufeinander folgenden Untersuchungen zuerst mit Propofol und danach mit der Kombination aus Midazolam und Propofol sediert. Die Kombinationssedierung führte zu einem Einspareffekt an Propofol von 59%, was bei längeren Untersuchungen zu erheblichen Kosteneinsparungen führte³⁴. Ein weiterer Vorteil der Kombination lag darin, dass die Sedierung gleichermaßen tief eingeschätzt wurde und die Patienten jedoch nicht erwachten, wenn die Dosisintervalle zu lang wurden. Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Einspareffekts zeigte die randomisierte Studie von Van Natta et al. mit 200 Patienten³⁵: Die Patienten erhielten entweder Propofol alleine, Propofol plus Fentanyl, Propofol plus Midazolam oder Propofol plus Midazolam und Fentanyl. Durch die Kombinationstherapien von Propofol mit Midazolam und/oder Fentanyl konnte eine moderatere Sedierungstiefe mit kürzerer Aufwachzeit erreicht werden.

Eine Monotherapie mit Ketamin sollte wegen des gehäuften Auftretens von Halluzinationen, Alpträumen und deliranten Zuständen vermieden werden. Letztere unerwünschten Wirkungen können jedoch durch die zusätzliche Gabe von Midazolam zuverlässig vermindert werden³⁶. Bei endoskopischen Eingriffen an Kindern konnte unter der Kombinationstherapie Ketamin mit Midazolam eine adäquate Sedierung ohne kardiorespiratorische Komplikationen erreicht werden³⁷. Gilger et al.³⁸ verglichen retrospektiv bei 402 Eingriffen an Kindern in drei Gruppen mit verschiedenen Kombinationen aus Sedativa und Analgetika die sedierungs-bedingten Komplikationen (u.a. Hypoxie, Stridor, Laryngospasmus). Die Gruppe, in der Ketamin mit Midazolam kombiniert wurde, hatte am wenigsten sedierungs-bedingte Komplikationen im Vergleich zur Gruppe Midazolam mit Meperidine und zur Gruppe Midazolam mit Meperidine und Ketamin.

Rösing et al. zeigten eine höhere Patientenakzeptanz für eine Re-Endoskopie sowie bessere Sedierung und Analgesie unter der Kombination Midazolam/Ketamin im Vergleich zu Midazolam/Placebo³⁹.

Eine Studie von Ong et al. ⁴⁰ verglich im Rahmen der ERCP die Patiententoleranz bei einer Ketamin-Kombinations Sedierung (Ketamin plus Midazolam, Pentazocin, Propofol) im Vergleich zu einer alleinigen Propofol Sedierung. Bei jüngeren Patienten ergab sich eine bessere Patiententoleranz (visuelle Analogskalen, VAS) bei dem Kombinationsregimen im Vergleich zur alleinigen Propofol Sedierung.

Tabelle 4: Vergleich des Wirkungseintrittes, der Wirkdauer, der Nebenwirkungen sowie der Antagonisierbarkeit von Midazolam, Propofol und Ketamin

	Midazolam	Propofol	Ketamin
Wirkungseintritt	1 – 3 Minuten	30-45 Sekunden	< 1 Minute
Wirkdauer	15-80 Minuten	4-8 Minuten	10-15 Minuten
Nebenwirkungen	- Apnoe - Respiratorische Insuffizienz - Hypotonie	- Apnoe - Respiratorische Insuffizienz - Hypotonie	- Hypersalivation - psychotrope Effekte - Anstieg Blutdruck, Herzfrequenz
Antagonist	Flumazenil	Keinen Antagonisten	Keinen Antagonisten

1.3 Durchführung der Sedierung durch Anästhesisten, Internisten sowie NAPS („Nurse Administered Propofol Sedation“)

Das Wirkspektrum sedierend und analgetisch wirkender Medikamente reicht dosisabhängig von einer minimalen Sedierung (Anxiolyse) bis hin zur Allgemeinanästhesie; es können demnach durch Variation der Dosis und der Medikamente ineinander übergehende, nicht immer von einander abzugrenzende, hypnotische Zustände induziert werden ². Eine geplante Allgemeinanästhesie mit Verlust des Bewusstseins und der Schutzreflexe ist ausschließlich Anästhesisten vorbehalten ². Da die Propofol-Gabe durch Anästhesisten mit hohen Kosten verbunden ist, wird vermehrt die Sedierung durch nicht-Anästhesiologen eingesetzt ⁴¹.

Obwohl die Propofol-Gabe durch Internisten kontrovers diskutiert wurde, erwies sie sich in mehr als 400 000 Untersuchungen als ein sicheres Verfahren ⁴². Die endoskopierenden Ärzte sind jedoch während der Untersuchung nicht in der Lage, die Vitalparameter des Patienten ausreichend zu überwachen und ggf. Maßnahmen zu ergreifen. Deswegen muss gemäß aktueller Leitlinien eine weitere Person, die nicht an der Durchführung der Endoskopie beteiligt ist, die Vitalparameter des Patienten überwachen. Diese Person muss zudem in der Überwachung des sedierten Patienten speziell geschult sein ².

In den USA wird seit Jahren die Propofol-Sedierung durch medizinisches Assistenzpersonal („NAPS“, Nurse Administered Propofol Sedation) sicher angewandt ⁴³. Seit kurzem werden NAPS auch in Europa vermehrt bei Sedierungen von Patienten der Risikoklassifikation ASA 1-2 (American Society of Anesthesiologists) eingesetzt. Weltweit wurden bereits mehr als 200 000 Patienten mittels NAPS sediert, ohne dass es häufig zur Notwendigkeit der endotrachealen Intubation gekommen ist ^{26,41,43-47}. 2010 wurden speziell zur sicheren Durchführung der Sedierung durch medizinisches Assistenzpersonal die europäischen Leitlinien für „Nurse Administered Propofol Sedation“ publiziert ¹⁵. Diesen Leitlinien zufolge ist die Delegation einer Sedierung mit Propofol an nichtärztliches Assistenzpersonal möglich, wenn weitere Ärzte zur Verfügung stehen. Die aktuelle Rechtslage in Deutschland besagt zudem, dass die eigenverantwortliche Anwendung von Propofol durch nichtärztliches Assistenzpersonal nicht möglich ist ⁴⁸.

Trotzdem stieg auch in Deutschland 2011 die Propofol-Gabe durch medizinisches Assistenzpersonal auf 73% im Vergleich zu 39% im Jahr 2007 ⁸. Nach wie vor sollte jedoch bei Patienten mit einem höheren Risikoprofil (hohe ASA-Klassifikation), bei schwierigen endoskopischen Eingriffen oder wenn der Patient durch pathologisch-anatomische Merkmale eine erhöhte Gefahr für eine Atemwegsbehinderung während des Eingriffs hat die Sedierung von eigenständigen, im Atemwegsmanagementteam ausgebildeten Ärzten, z.B. Anästhesisten, durchgeführt werden ².

1.4 Komplikationen im Rahmen der Endoskopie

Die meisten Zwischenfälle während Endoskopien sind kardiopulmonale Ereignisse, die auf die Sedierung zurückzuführen sind ⁴⁹. Die Häufigkeit kardiopulmonaler Ereignisse lag im Jahr 1991 unter Verwendung von Benzodiazepinen (Midazolam und Diazepam)

bei ca. 5%⁵⁰. In einer neueren Studie, in der die Sedierung mit Propofol durchgeführt wurde, lag die Komplikationsrate nur zwischen 0 und 0,65%⁵¹. Ältere Menschen sind am meisten durch Hypoxie im Rahmen der Sedierung gefährdet⁴⁴. Patienten, die über 60 Jahre alt waren, hatten in einer Studie mit Midazolam-Sedierung 5% mehr hypoxische Ereignisse als die unter 60 Jährigen⁵².

In einer prospektiven multizentrischen Studie mit fast 400 000 Endoskopien in 15 Abteilungen traten nur bei 57 Patienten (0,01%) sedierungsassoziierte Komplikationen auf⁵³. Diese wenigen Komplikationen waren assoziiert mit Notfallendoskopien und Patienten der ASA Klassen ≥ 3 ⁵³.

1.5 Klinische Überwachung im Rahmen der Sedierung

Der Grundsatz, dass jedem Patienten auch im Rahmen einer Sedierung bei der gastrointestinalen Endoskopie ein adäquater Sicherheitsstandard gewährleistet werden muss, findet sich in mehreren Leitlinien^{2,14,15}.

Während der Sedierung mit Propofol sollte der Patient regelmäßig beobachtet werden, da mit zunehmender Sedierungstiefe die Atmung sowie die kardiovaskuläre Funktion zunehmend beeinträchtigt sind. Deswegen hat die American Society of Anesthesiologists im Jahr 1995 Anforderungen an Nicht-Anästhesisten bezüglich der Überwachung gestellt, welche 2002 aktualisiert wurden²⁴. Hierbei steht an erster Stelle die Reaktion des Patienten auf verbale und taktile Stimuli, gefolgt von der Überwachung der Atmung. Die Atemfrequenz sollte regelmäßig kontrolliert und die Thorax- und Bauchdeckenbewegung sowie der expiratorische Luftstrom sollten regelmäßig palpirt werden. Obwohl dies nur eine unzuverlässige/orientierende Aussage über den tatsächlichen Atemfluss zulässt, gehört die Atemfrequenz zu den subjektiven Kriterien zur Überwachung der Sedierung⁵⁴.

Nationale sowie internationale Fachgesellschaften empfehlen die pulsoxymetrische Überwachung zur Kontrolle der Vitalparameter Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz^{24,55–58}. Bei sedierten Patienten werden zusätzlich noch die kontinuierliche Blutdruckmessung sowie bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren eine EKG-Ableitung gefordert; Rhythmusstörungen und Myokardischämien können infolge einer Hypoxämie oder Azidose bei Hypoventilation auftreten².

Die Pulsoxymetrie ist heute neben der klinischen Überwachung Voraussetzung für eine Sedierung; sie ermöglicht die kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz². Eine internationale Studie in europäischen Zentren ergab 2006, dass bei Koloskopien in 77% die Sauerstoffsättigung pulsoxymetrisch überwacht wurde⁵⁹. Riphaus et al. fanden heraus, dass die Pulsoxymetrie im Jahr 2007 in Deutschland zu 97% angewandt wurde². Bei der Reevaluation 2012 wurden sogar 99% der endoskopierte Patienten pulsoxymetrisch überwacht⁸.

Interessanterweise ermöglicht die Überwachung von Vitalparametern mittels Pulsoxymetrie und die klinische Observation nur indirekte und verzögerte Rückschlüsse bezüglich dem Grad des Bewusstseins⁶⁰. So kann z. B. ein Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung eine erst spät zu detektierende Folge einer zu tiefen Sedierung sein. Dennoch gibt es keine Empfehlung, die Tiefe der Sedierung direkt zu überwachen².

Laut Leitlinien kann die Überwachung mittels Kapnographie Episoden von Apnoe und Hypoxie bei lang dauernden Endoskopien reduzieren. Der routinemäßige Einsatz der Kapnographie wird jedoch zurzeit nicht als Standard-Überwachung bei Endoskopien empfohlen¹⁵. Die Kapnographie misst die CO₂-Konzentration der Atemluft über einen Sensor an einer Nasenbrille; alternativ kann die CO₂-Konzentration im Gewebe über einen Fingerclip gemessen werden¹⁵. Eine Meta-Analyse von fünf Studien mit insgesamt 332 Patienten konnte zeigen, dass die Ergänzung der Kapnographie zur Standard-Überwachung die Entdeckung von respiratorischen Komplikationen wie Apnoe, Atemdepression, Sauerstoffdesaturation und Atemwegsobstruktionen erhöht sowie die Notwendigkeit von Sauerstoffsupplementierung signifikant vermindert⁶¹.

Seitdem haben zwei große prospektiv randomisierte Studien mit 263 respektive 760 Patienten eine signifikante Reduktion von Hypoxien (SO₂<90%) in den Patientengruppen mit zusätzlicher kapnographischer Überwachung gefunden^{62,63}. Eine der prospektiven Studien überwachte die Sedierung mit Benzodiazepinen und Opioiden während endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographien (ERCP) und Endosonographien⁶², während die jüngste Studie die Sedierung bei Koloskopien mit einer Propofol-Monotherapie evaluierte⁶³.

1.6 Begriffserklärung

1.6.1 Atmung

Atmung steht für den Gasaustausch zwischen dem Organismus und der Umwelt, wobei Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut aufgenommen wird und Kohlenstoffdioxid aus dem Blut in die Alveolen abgegeben wird ⁶⁴.

Der Sauerstoff oxidiert im Rahmen der biologischen Oxidation im Zytosol (Zellplasma) und in den Mitochondrien der Zelle Glukose zu Kohlenstoffdioxid (CO₂) und Wasser (H₂O). In diesem „oxydativen Metabolismus“ wird energiereiches Adenosintriphosphat (ATP) gebildet.

Die Formel lautet:



Damit der Gasaustausch zwischen dem Organismus und der Umwelt stattfinden kann sind Druckunterschiede zwischen der Lunge und der Umwelt notwendig. Dies ermöglicht der Thorax durch die Bewegung der Atemmuskulatur. In dem Pleuraspalt, die Trennung zwischen Lunge und Thoraxwand, kommt es dadurch zu Druckveränderungen (intrapleuraler Druck) und in der Lunge zu Druck- und Volumenveränderungen (intrapulmonaler Druck). Um für die Atmung den besagten Druckunterschied herzustellen, muss der Thorax durch die Atemmuskeln bewegt werden. Hierzu zählen bei der Inspiration das Zwerchfell, die Musculi scaleni und die Musculi intercostales externi. In Situationen mit erschwelter Atemtätigkeit benötigt man Atemhilfsmuskeln wie die Musculi sternocleidomastoidei, Musculi serrati und die Musculi pectoralis. An der Ausatmung zuständige Muskulatur wirken die Musculi intercostales interni und die Bauchmuskulatur, welche als Bauchpresse dient. Bei Ruheatmung erfolgt die Expiration jedoch passiv durch die Rückstellkräfte der Lunge ⁶⁵.

1.6.2 Kapnographie

Der Kohlenstoffdioxid-Gehalt kann invasiv durch eine arterielle Blutgasanalyse sowie nicht-invasiv gemessen werden. Bei der nicht-invasiven Messung gibt es unterschiedliche Messmethoden. Zu diesen gehören die Messung des Kohlenstoffdioxid-Gehaltes in der Ausatemluft über eine Nasensonde, eine Nasenmaske oder eine Nasenmundmaske. Eine weitere Möglichkeit neben der eben erläuterten Ventilationsüberwachung bietet die transkutane Messung, die zum Beispiel über Applikation einer Elektrode am Oberarm oder eines Fingerclips erfolgen kann ⁶⁴.

Der Begriff Kapnographie steht für das nicht-invasive Messen des expiratorischen Kohlenstoffdioxid (CO_2) Partialdrucks, angegeben als die CO_2 Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit ⁶⁴.

Ein Kapnometer zeigt auf einem CO_2 Monitor den numerischen Wert des endtidalen CO_2 -Gehalts, welches dem maximal gemessenen CO_2 Gehalt in der Ausatemluft am Ende der Expiration entspricht. Die Kapnographie misst den numerischen Wert und stellt zusätzlich den Verlauf der CO_2 -Konzentration graphisch in Form einer Kurve dar. Die CO_2 Kurve wird als Kapnogramm bezeichnet und stellt Veränderungen in der Atmung über die Zeit dar. Die kontinuierliche Darstellung der Werte in Form einer Kurve hat den Vorteil, dass die Verlässlichkeit der Messung steigt. Dies ist vergleichbar mit der Signalwelle der Pulsoxymetrie. Die Interpretation der Form der graphischen Aufzeichnung ermöglicht zudem eine Beurteilung des physiologischen Zustandes des respiratorischen Systems und gibt Informationen über zugrunde liegenden Krankheiten wie Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Krupp-Syndrom oder zystische Fibrose ⁶⁶.

Die Kapnographie erlaubt darüber hinaus eine zuverlässige Aussage darüber, ob ein endotrachealer Tubus korrekt in der Trachea platziert ist ⁶⁶.

Die Stabilisierung des arteriellen CO_2 -Partialdrucks auf Normwerte (ca. 35-45 mmHg im arteriellen Blut) ist die wesentliche physiologische Regulationsgröße für den Atemantrieb. Stärkere Abweichungen des arteriellen CO_2 -Partialdrucks haben physiologische Folgen: die Hyperkapnie führt an zerebralen Gefäßen zur Gefäßerweiterung mit einer Steigerung des Hirndrucks als möglicher Folge sowie zur Verengung peripherer Gefäße; zum Beispiel den Lungengefäßen.

Organmangeldurchblutungen, die als erstes das Gehirn betreffen, können Folge einer Gefäßverengung sein, die durch die Hypokapnie verursacht wird ⁶⁷.

Seit über 35 Jahren wird die Kapnographie in der Anästhesie eingesetzt ⁶⁸. In den 1950er Jahren wurde sie bereits von Anästhesiologen und Physiologen zu Forschungszwecken eingesetzt. Entwickelt wurde sie von Luft in den 1940ern ⁶⁹ und nach der Erfindung der Massenspektroskopie in den 1970ern wurden kommerziell erhältliche Geräte entwickelt. Die Kapnographie wurde in den 1970er Jahren in Europa und in den 1980ern in den Vereinigten Staaten zunehmend Teil der anästhesiologischen Überwachung. Heute gehört sie zur Standard-Überwachung bei allen intubierten Patienten in Allgemeinanästhesie ^{70,71}, in der Notfallmedizin, der Intensivmedizin und in der medizinischen Notfallversorgung von Patienten mit Spontanatmung, deren Atemwege aber noch mittels Larynxmaske, Tubus oder vergleichbaren Atemeghilfsmitteln gesichert werden ^{72,73}.

1.6.3 Das Kapnogramm

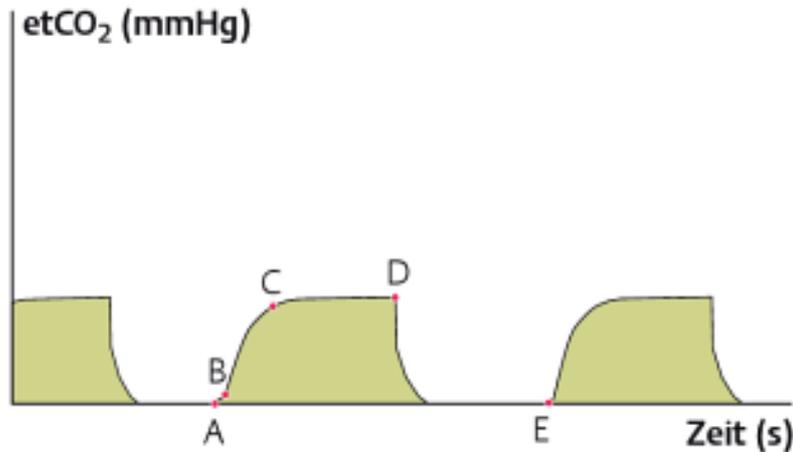


Abbildung 1: Kapnogramm ⁶⁴

Das Kapnogramm (siehe Abbildung 1) hat folgende Phasen ⁶⁴:

- 1: (A-B) Emission des oberen Totraumvolumens der Atemwege
- 2: (B-C) Emission des unteren Totraumvolumens und der Alveolen, was einem Gemisch aus Totraumgas und Alveolarluft entspricht; Abatmung von Gas, welches nicht an dem Gasaustausch beteiligt war.
- 3: (C-D) Alveoläres Plateau: Abatmen von alveolärem Gas, welches am Gasaustausch beteiligt war.
- 4: (D) endtidaler CO₂-Partialdruck. Dies korrespondiert mit der höchsten CO₂-Konzentration, die während des Atemzyklus gemessen wird und entspricht annäherungsweise der mittleren alveolären CO₂-Konzentration.
- 5: (D-E) Inspiration- das Inspirationsgas enthält fast kein CO₂.

Oxygenierung und Ventilation müssen bei intubierten Patienten und spontan atmenden Patienten stets beurteilt werden. Die Pulsoxymetrie ermöglicht zuverlässig zeitnahe Aussagen über die Oxygenierung. Sie entspricht der Sauerstoffbindung an das Hämoglobin. Die Kapnographie ermöglicht Aussagen über die Ventilation (die Belüftung des Respirationstraktes während der Atmung und wie effektiv CO₂ über die Lungen aus dem Organismus abgeatmet wird), die Perfusion (wie effektiv CO₂ im Blut

durch das vaskuläre System transportiert wird) und den Metabolismus (wieviel CO₂ vom zellulären Metabolismus produziert wird)⁶⁴.

Eine normale Kurvenform im Kapnogramm kennzeichnet eine offene Atemwegspassage und eine normale Atmung⁶⁸. Ein normaler end-tidaler CO₂-Partialdruck (zwischen 35 und 45 mmHg) weist auf eine adäquate Perfusion und CO₂-Produktion hin^{74,75}.

1.6.4 Prozedurale Sedierung

Mittels Kapnographie können schnell übliche Atemwegs- und respiratorische Komplikationen festgestellt werden, die bei prozeduraler Sedierung und Analgesie vorkommen können. Hierzu gehören: Apnoe, Obstruktion der oberen Atemwege, Laryngospasmus, Bronchospasmus und Atemdepression⁷⁶⁻⁸¹.

Eine zu tiefe Sedierung kann zur Atemdepression führen, die sich durch abnormal hohe oder niedrige CO₂-Partialdrücke sowie eine Abnahme der Atemfrequenz äußern kann, und welche durch die Kapnographie lange vor dem Abfall der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung angezeigt wird. Dies trifft besonders bei Patienten zu, die zusätzlich Sauerstoff erhalten, da die Sauerstoffgabe die Sensitivität der Pulsoxymetrie als frühes Warnsystem einer Atemdepression vermindert⁸²⁻⁸⁵.

1.6.5 Funktionsprinzip

Die Messung des CO₂-Partialdrucks erfolgt mittels Infrarot-Spektroskopie. Das Messprinzip basiert auf der Absorption des Infrarotlichts: Kohlenstoffdioxid Moleküle absorbieren das Licht bei einer Wellenlänge von 426 nm proportional zur Anzahl der Moleküle; diese Absorption wird in der CO₂-Messkammer mit der Absorption eines CO₂ freien Gases verglichen. Der endexpiratorische CO₂-Partialdruck (P_{et}CO₂) wird annäherungsweise dem alveolären pCO₂ gleichgesetzt und kann somit bei lungengesunden Erwachsenen und Kindern als Maß für den arteriellen pCO₂ herangezogen werden (PaCO₂)⁸⁶.

Die Kapnometrie misst die Gaskonzentration oder den Partialdruck (mmHg) in der ein- und ausgeatmeten Luft mittels zwei verschiedenen Techniken, abhängig von der

Lokalisation des Messsensors: Nebenstrom- („side stream“) und Hauptstromverfahren („main stream“). Beim Hauptstromverfahren wird patientennah im Atmungskreis des Patienten und somit verzögerungsfrei das respiratorische Gas (in diesem Fall CO₂) gemessen. Hier wird der Mess-Sensor, bestehend aus Infrarotlichtquelle und lichtaufnehmender Photodiode, direkt in die Beatmungseinheit zwischen Tubus und Beatmungssystem angebracht. Somit wird die gesamte Luftmenge gemessen und ein Volumenverlust tritt nicht auf. Der Sensor ist jedoch durch die Nähe zum Patienten der ständigen Bedrohung der Verschmutzung durch Kondenswasser und Sekrete ausgesetzt. Zudem wirkt das Gewicht des Messkopfes in manchen Fällen als zusätzliche Kraft auf den Tubus, was eine Tubusdislokation begünstigen kann ⁸⁶.

Beim Nebenstromverfahren wird kontinuierlich eine Probe der Ausatemluft über einen Schlauch aus einer nasalen oder nasal-oralen Kanüle aspiriert und über eine Kapillare in eine Absorptionskammer geleitet, wo die Probe tubus- und patientenfern gemessen wird. Durch die Länge der Schläuche von bis zu drei Metern besteht die Gefahr, dass sich aufeinanderfolgende Atemzüge mischen und zu Fehlmessungen führen. Wasser und Sekrete in der Messkammer können gleichermaßen zu falschen Ergebnissen führen, weswegen darauf geachtet werden muss, dass der Absaugeschlauch frei bleibt ⁷⁰.

Ebenfalls sehr genau arbeitet die Microstream-Technologie, ein etabliertes Nebenstromverfahren. Die Microstream-Technologie verwendet eine Laserlichtquelle mit exakt der Wellenlänge, die mit dem Absorptionsspektrum des CO₂ übereinstimmt. Dadurch tritt keine Störung von anderen Gasen auf, die benachbarte Absorptionsbanden haben. Durch den geringen Messgasstrom von 50ml/min kann diese Methode auch bei Neugeborenen angewendet werden ^{67(p721)}.

Systeme mit Hauptstromverfahren sind für intubierte Patienten konfiguriert, wohingegen Systeme mit Nebenstromverfahren sowohl für intubierte als auch nicht-intubierte Patienten konfiguriert sind ⁶⁷.

1.7 Ziel der Studie

Primäres Ziel dieser prospektiv randomisierten Studie war die Klärung der Frage, ob die Kapnographie mit einem einfachen und preisgünstigen Gerät zusätzlich zur Standard-Überwachung bei Patienten, die sich unter Sedierung mit Propofol einer Koloskopie unterziehen, die Inzidenz von Hypoxien reduziert. Sekundäre Studienziele waren die

Analyse von Risikofaktoren für Hypoxie sowie der Vergleich der Sedierung durch Anästhesisten, Endoskopiker oder eine NAPS.

2 Patienten und Methoden

2.1 Untersuchungsdesign und Patientengut

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie an zwei medizinischen Zentren. Das Ziel der Studie war die Evaluation des Nutzens der kapnographischen Überwachung (Microcap, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA) in Bezug auf die Reduktion der Inzidenz von hypoxischen Ereignissen ($\text{SO}_2 < 90\%$ für ≥ 15 Sekunden) unter Propofol-Sedierung bei Koloskopien.

Im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Mai 2013 wurden insgesamt 533 Patienten, die sich zur Koloskopie in der Endoskopie der Medizinischen Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, oder in der Praxisklinik für Diagnostik (PKD) am Städel, Frankfurt, vorstellten, prospektiv in die Studie eingeschlossen. Die Bedingung war, dass die Patienten während der Koloskopie eine Sedierung wünschten. An der Studie nahmen ausschließlich Patienten teil, die entweder zur Koloskopie oder zur kombinierten Koloskopie und Gastroskopie an den Zentren vorstellig wurden. Voraussetzung für die Teilnahme war das schriftliche Einverständnis des Patienten sowie die Erfüllung der im Anschluss aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2 Patientenkollektiv

Das Studienprotokoll entspricht den Maßgaben der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission des Klinikums der J.W.Goethe-Universität, Frankfurt am Main, angenommen. Die Studie wurde bei ClinicalTrial.gov (www.clinicaltrials.gov) unter der elektrischen Kennzeichnung: NCT01638793 registriert.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1.1 Einschlusskriterien

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

- (1) Vorliegen einer Indikation zur Koloskopie
- (2) Sedierung während der Koloskopie vom Patienten gewünscht
- (2) Alter \geq 18 Jahre
- (3) Vorhandensein einer schriftlichen Einverständniserklärung.

2.2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten wenn:

- (1) ASA \geq 4 (lebensbedrohliche Erkrankung) vorlag
- (2) der Patient oder der gesetzliche Vormund nicht in der Lage waren, eine informierte Einverständniserklärung zu erteilen
- (3) die Patientin schwanger war oder sich in der Stillzeit befand
- (4) Kontraindikationen für eine Koloskopie vorlagen
- (5) eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Propofol, Erdnüsse, Sojaprodukte, Hühnerei oder Sulfite bestand.

2.2.2 Datenerhebung

Vor der Sedierung wurden anamnestisch Daten erhoben (siehe Fragebogen im Anhang). Diese wurden in der Praxis zusätzlich mit Hilfe des standardisierten Anästhesie Frage- und Aufklärungsbogen „Kurznaarkose“ (Erwachsene und Jugendliche) von *Diomed* erhoben. Folgende Befunde und anamnestische Angaben wurden erfasst und dokumentiert:

Allgemeine Angaben zu:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)

Spezifische anamnestische Angaben zu:

Erkrankungen :

- Herz- oder Kreislauferkrankungen
- Gefäßerkrankungen
- Lungen- und Atemwegserkrankungen
- Schlafapnoe (nächtliche Hypoventilation)
- Lebererkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Augenerkrankungen
- Erkrankungen des Nervensystems/Gemütsleiden
- Erkrankungen des Skelettsystems
- Bluterkrankungen/Blutgerinnungsstörungen
- Allergien
- Voroperationen

Medikamenten-spezifische Anamnese:

- Einnahme von Antikoagulantien oder Plättchenaggregationshemmern, Antihypertensiva, Antidiabetika oder Insulin
- Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmittel
- Drogenkonsum

Zusätzlich:

- Alkoholkonsum (g/d)
- Nikotinkonsum (nie, aktueller Raucher mit Angabe des Zigarettenkonsums/Tag, Ex-Raucher)

Des Weiteren wurde der Gesundheitszustand des Patienten vor der Endoskopie nach den ASA-Kriterien (American Society of Anesthesiologists) klassifiziert und dokumentiert: ¹ Dies galt als Orientierungshilfe zum Einschätzen des Sedierungsrisikos für den Patienten (siehe Diagramm 1).

ASA 1	• gesunder Patient
ASA 2	• Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA 3	• Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA 4	• Patient mit lebensbedrohlicher systemischer Erkrankung
ASA 5	• moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA 6	• hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Diagramm 1: ASA-Klassifikation¹

Verfahrens-spezifische Variablen waren vor der Sedierung:

- Ausgangswert der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung unter Raumluft (%)
- Blutdruck (systolisch, diastolisch, Mitteldruck, mmHg)
- Herzfrequenz (Schläge/min)
- Atemfrequenz (Atemzüge/min)

Nach dem Eingriff wurde folgendes dokumentiert:

- Gesamtdosis (mg) der zur Sedierung verabreichten Medikamente (Propofol, Midazolam, Ketamin, Clonidin)
- Dauer der Sedierung (Definiert als Zeit zwischen der Gabe des ersten Bolus eines Sedativums bis zum Ende der endoskopischen Untersuchung)
- Uhrzeit der Entlassung aus dem Aufwachbereich
- Agitation/Unruhe während der Untersuchung (nein, ja, Zahl der Episoden, maximale Episodendauer)
- Gesamteinschätzung der Sedierungstiefe durch den Untersucher (tiefe Sedierung vs. flache Sedierung)
- Komplikationen (allergische Reaktion, Intubation, Krankenhauseinweisung, Reanimation, andere Komplikationen)

- Koloskopiebefund (Angabe, ob Polypen vorhanden waren, eine Polypektomie durchgeführt wurde, Biopsien entnommen wurden, Divertikel vorhanden waren oder eine Colitis festgestellt werden konnte)

2.3 Methoden und Material

2.3.1 Kapnograph

Die Messung des expiratorischen CO₂-Gehaltes erfolgte kontinuierlich mit dem Gerät „Microcap“ der Firma Oridion (Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA)⁸⁷. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Microstream®-Technik. (siehe Abbildung 2) Hierbei wird eine Infrarotspektroskopie zur Messung des Kohlendioxid (CO₂)-Gehalts in der Atemluft genutzt. Die Messung erfolgt kontinuierlich bei jedem Atemzug; am Ende der Expirationsphase wird auf dem Monitor die Kohlendioxid-Konzentration in der Ausatemluft (EtCO₂, end tidales Kohlenstoffdioxid) numerisch angegeben, während der Inspiration die Kohlendioxid-Konzentration in der Einatmung (FiCO₂, Fraktion des inspiratorischen Kohlenstoffdioxids). Aus dem Kapnogramm wird zusätzlich kontinuierlich die Atemfrequenz ermittelt und als Atemzüge pro Minute im Display angezeigt⁸⁷.

Die Infrarotspektroskopie ermittelt die Konzentration der Moleküle, die infrarotes Licht absorbieren. Da die Absorption proportional zur Konzentration des absorbierenden Moleküls ist, kann die Konzentration durch Vergleich der Absorption der Ausatemungsprobe mit bekannten Standards ermittelt werden. Mit der Microstream-EtCO₂-Nasenkanüle (*Smart Cano Line Plus O₂*) wird der Anteil der Ausatemluftprobe direkt vom Patienten zum Überwachungsgerät geleitet, auf welchem dann die Messung des CO₂-Gehaltes erfolgt (siehe Abbildung 3)⁸⁷.

Feuchtigkeit und vom Patienten abgesonderte Sekrete werden von der Ausatemluftprobe getrennt und beeinflussen die Form der CO₂-Kurve somit nicht. Die geringe Flussrate der Probenentnahme (50 ml/min) reduziert die Ansammlung von Flüssigkeit und Sekreten in der Probenleitung auf ein Minimum. Die Atemluftprobe wird nach Eintritt in den Microstream-CO₂-Sensor durch ein Micro-Probenelement (15 Mikroliter) geleitet und schnell gespült. Dadurch wird selbst bei hohen Atemfrequenzen eine kurze Anstiegszeit und eine genaue CO₂-Messung erzielt. Die Mikrostrahlen-

Infrarotquelle bestrahlt die Mikro-Probezele und den Referenzkanal und erzeugt ausschließlich die spezifischen, für das CO₂-Absorptionsspektrum charakteristischen Wellenlänge von 4,26 µm. Der Mikrocomputer im Überwachungsgerät berechnet die CO₂-Konzentration der Ausatemluft durch Vergleich der von den beiden Kanälen empfangene Signale⁸⁷.

2.3.2 Weitere Materialien

Die Sauerstoffsättigung und der Blutdruck wurden kontinuierlich mittels Pulsoxymeter respiratorisch oszillometrisch gemessen (Monitortyp Dash 300, Firma GE, United States of America).

Die Pulsoxymetrie ist ein nichtinvasives Verfahren zur kontinuierlichen Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung⁶⁴. Sie ermöglicht die rasche Diagnose einer arteriellen Hypoxämie, zusätzlich kann aus dem pulsoxymetrischen Signal die Pulsfrequenz kontinuierlich abgeleitet werden.

Das Messprinzip beruht darauf, dass Hämoglobin in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung seine Farbe wechselt: Oxygeniertes Hämoglobin (HbO₂) und desoxygeniertes Hämoglobin (Hb) haben eine unterschiedliche Farbe und ihr Absorptionsmaximum bei verschiedenen Wellenlängen (HbO₂ bei 940 nm [infrarot], Hb bei 660 nm [rot]). Der Name Pulsoxymeter bezieht sich darauf, dass die Lichtabsorption nur während des Einstroms des pulsierenden arteriellen Blutes gemessen wird; auf diese Weise kann die Absorption durch venöses Blut und das Gewebe rechnerisch eliminiert werden⁶⁴.

Der Sensor des Geräts wird an einer Körperstelle platziert, an dem arterielle Blutgefäße durchstrahlt werden können, z.B. Finger, Ohr, Zehe und Nase. In der vorliegenden Studie wurde hauptsächlich der Finger benutzt; bei Vasokonstriktion der Finger (z. B. Kälte, sympatho-adrenerge Stimulation) oder Störungen des Fingersensors wurde die Messung mittels eines Ohrsensors durchgeführt⁶⁴.

Grenzen der Pulsoxymetrie liegen häufig an Fehlerquellen. Dazu gehören:

Beeinträchtigung der Messqualität:

- unzureichende periphere Durchblutung aufgrund ausgeprägter Vasokonstriktion (z.B. Hypothermie, Schock)
- arterielle Hypotonie, ausgeprägte Arrhythmien

- Bewegungsartefakte durch z.B. Zittern, Bewegung des Patienten

Messartefakte:

- Vergiftung mit Kohlenmonoxid
- Methämoglobinämie
- Ausgeprägte Anämie

Interferenzen mit Farbstoffen:

- Farbstoffe mit Methylenblau
- Nagellack

Ohne Einfluss:

- fetales Hämoglobin (HbF)
- Bilirubin

Die Pulsoxymetrie ist heutzutage zu einer unverzichtbaren Standard-Überwachung im Operationsaal, auf der postoperativen Überwachungsstation, auf der Intensivstation sowie während des inner- und außerklinischen Patiententransports geworden ⁶⁴.



Abbildung 2: Microcap, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA⁸⁸



Abbildung 3: Microstream-EtCO₂-Nasenkanüle Smart CapnoLine Plus, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA⁸⁹

2.4 Endpunkte der Studie

2.4.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war der Vergleich der Inzidenz von Hypoxie-Episoden ($SO_2 < 90\%$ für ≥ 15 Sek) in der Gruppe der Patienten mit zusätzlich kapnographischer Überwachung und in der Gruppe mit Standard-Überwachung (Pulsoxymetrie, Blutdruck, Herzfrequenz).

2.4.2 Sekundärer Endpunkt

Zu den sekundären Endpunkten zählten die Folgenden:

- (1) Auftreten einer schweren Hypoxie ($SO_2 < 85\%$ unabhängig von der Dauer)
- (2) Sauerstoffzufuhr $> 2l/min$ ($2l/min$ wurden standardgemäß zugeführt)
- (3) Apnoe-Episoden (endtidales CO_2 $0mmHg$ für > 10 Sekunden)
- (4) Zeitdifferenz zwischen Apnoe und Hypoxie bei Patienten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe
- (5) Notwendigkeit der assistierten Beatmung
- (6) Erfassung von hämodynamischen Veränderungen:
 - Hypotension (syst. RR $< 100mmHg$)
 - Bradykardie (Herzschlag < 50 Schläge/Minute).

2.5 Randomisierung

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1 Verteilung) in zwei Gruppen verteilt. Eine Gruppe war die „Standard-Überwachungsgruppe“, die andere die „Kapnographie-Überwachungsgruppe“.

In der „Kapnographie-Überwachungsgruppe“ wurde im Vergleich zur „Standard-Überwachungsgruppe“ zusätzlich zur Standard-Überwachung die Kapnographie-Überwachung durchgeführt. Die Abteilung für Biostatistik (EH) der J.W.Goethe-Universität Frankfurt am Main hat die online-Randomisierung vorbereitet. Berechnet wurde die Randomisierungsliste unter Verwendung von R von der R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria und die R-package-blockrand von G. Schwarzer. Diese Randomisierungsliste konnte über eine Internetdomäne abgerufen werden.

Zur Blockrandomisierung wurden folgende Kriterien herangezogen:

- (1) ASA Klassifikation 1, 2 oder 3
- (2) geplante Sedierung „Propofol-Monotherapie“ oder kombinierte Sedierung mit „Propofol und Ketamin“
- (3) geplante Endoskopie „alleinige Koloskopie“ oder „Gastroskopie und Koloskopie“
- (4) Zentrum, an dem die Studie stattgefunden hat: „Universitätsklinikum Frankfurt am Main“ oder „PKD“.

2.6 Untersuchungsablauf

2.6.1 Vor der Untersuchung

Die Aufklärung über Sedierung und Endoskopie erfolgte unabhängig von der vorliegenden Studie entsprechend den rechtlichen Vorgaben durch die untersuchenden Ärzte. Am Tag der Untersuchung wurde der Patient über die mögliche Teilnahme an der Studie aufgeklärt und es wurde ihm ein Aufklärungsbogen ausgehändigt. Der Aufklärungsbogen diente der Information über das Ziel und den Ablauf der Studie sowie über die Durchführung der Überwachung, die Gewährleistung des Datenschutzes und die Freiwilligkeit der Teilnahme. Bei Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie wurde die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt. Es wurde mit allen Patienten ein Gespräch geführt, in dem sie über die Studienziele sowie die Studiendurchführung aufgeklärt wurden. Des Weiteren wurde mit ihnen besprochen, dass bei Teilnahme an der Studie alle kliniksinternen Standards der Sedierungsüberwachung erfüllt und keine zusätzlich invasiven Maßnahmen notwendig werden. Den Patienten wurde erklärt, dass sie nach dem Zufallsprinzip entweder in die Kontroll- oder Interventionsgruppe eingeteilt werden. Alle Patienten, die randomisiert wurden, erfüllten die Einschlusskriterien und erklärten sich durch ihre Zustimmung damit einverstanden, dass ihre Daten dokumentiert und im Anschluss anonymisiert analysiert werden würden. Sie wurden darüber informiert, dass ihre Daten anonym verwendet werden und sie jederzeit auch nach vorheriger Einwilligung von der Studie zurücktreten könnten, ohne dass für sie Nachteile in der nachfolgenden Behandlung entstünden. Alle Patienten hatten die Möglichkeit, bei Unklarheiten bezüglich der Studie Fragen zu stellen.

2.6.2 Tag der Untersuchung

Bei Ankunft des Patienten in der Endoskopie wurde die Krankenakte akquiriert und überprüft. Entsprechend dem Studienprotokoll wurde zusätzlich zur normalen Anamnese noch eine studienspezifische Befragung durchgeführt. Es wurde eine Venenverweilkanüle am Unterarm des Patienten gelegt, bzw. ein bereits vorhandener IV-Zugang durch das Pflegepersonal kontrolliert. Anschließend wurde der Patient entweder in die „Kapnographie-Gruppe“ oder in die „Standard-Überwachungsgruppe“ randomisiert (s. o). Die Untersuchung bestand entweder aus einer alleinigen Koloskopie oder einer Kombination aus Koloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Bei letzterem Vorgehen wurden beide Eingriffe in einer Sitzung unter Sedierung durchgeführt: zuerst die ÖGD, gefolgt von der Koloskopie.

In beiden Gruppen bestand die Standard-Überwachung zur Kontrolle der Vitalparameter und der Sedierungstiefe aus einer kontinuierlichen oszillometrischen Blutdruckmessung (Messintervall 5 Minuten) über eine Blutdruckmanschette am Oberarm und einer kontinuierlichen Messung der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz mittels Pulsoxymetrie an einem Fingerendglied sowie das klinische Überwachen des Patienten hinsichtlich der Sedierungstiefe und der Atmung. Bei kardialen Risikopatienten kam zusätzlich ein Elektrokardiogramm (EKG) hinzu.

In der Gruppe mit zusätzlich kapnographischer Überwachung wurden zudem noch kontinuierlich die endtidale CO₂-Konzentration und die Atemfrequenz gemessen und als numerische Werte vom Monitor abgelesen und zeitnah dokumentiert. Vom Gerät erfasste unplausible Werte wurden auf mechanische Probleme bezüglich des Sensors oder des Gerätes überprüft. Hierzu gehörte z.B. ein Alarm, der dadurch ausgelöst wurde, dass der Patient sich bewegte und hierdurch der Messsensor dislozierte.

Unabhängig vom Basismesswert der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung erhielten alle Patienten bei Beginn der Sedierung 2l/min Sauerstoff (O₂) über eine Nasenbrille. Bei einem hypoxischen Ereignis im Verlauf der Sedierung, definiert als Abfall der SO₂ < 90%, wurde der Sauerstofffluss in beiden Gruppen bis maximal 15l/min erhöht und dokumentiert.

Zum Kapnographie-Überwachen wurde eine Microstream-EtCO₂-Nasalkanüle mit einem oralen Probenentnahme-Anschluss benutzt, um den Patienten mit Sauerstoff zu versorgen und gleichzeitig den CO₂-Gehalt in der Ein- und Ausatemluft zu messen

(Smart CapnoLine Plus, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA). Ein Anteil der Ausatemluft wurde über eine Probeentnahmeleitung zum Überwachungsgerät geleitet und mit dem Kapnometer verbunden (Microcap, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA), welches kontinuierlich den endtidalen CO₂-Partialdruck (mmHg) sowie die Atemfrequenz (Atemzüge/Minute) misst. Bei einem Abfall des endtidalen CO₂ auf 0 mmHg über 10 Sekunden gab das Gerät einen visuellen und akustischen „Apnoe“-Alarm. Bei den von dem Gerät detektierten Ereignissen Hypoventilation (<8 Atemzüge/Minute) oder Apnoe wurden die CO₂-Werte gemessen und dokumentiert. Des Weiteren führte der/die für die Sedierung verantwortliche Arzt/in Maßnahmen aus, um die Ventilation und/oder Oxygenierung wiederherzustellen. Dazu gehörten:

- (1) Stimulation des Patienten mittels akustischen oder taktilen Reizen
- (2) Überstrecken des Kopfes oder Esmarch-Maneuver
- (3) Abbrechen oder Reduktion der Sedativazufuhr

Der Esmarch-Handgriff (nach Friedrich von Esmarch) ist eine Notfallmaßnahme der Anästhesie und Intensivmedizin, die zum Freihalten und Freimachen der Atemwege gebraucht wird. Hierzu wird der Kopf in Rückenlage überstreckt und der Unterkiefer bei geschlossenem Mund angehoben⁹⁰.

Vor der ersten Gabe des Sedativums wurden die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigung sowie die endtidale CO₂-Konzentration gemessen und dokumentiert. Der Sedierungsbeginn wurde als die Gabe des initialen Bolus des Sedativums definiert.

In beiden Zentren wurde die Sedierung und die Endoskopie von zwei verschiedenen Personen durchgeführt. Die Sedierung wurde entweder von Anästhesisten (PKD am Staedel), von medizinischem Assistenzpersonal („NAPS“) (Universitätsklinikum Frankfurt am Main) oder von einem/einer Arzt/Ärztin für Innere Medizin mit intensivmedizinischer Erfahrung durchgeführt (Universitätsklinikum Frankfurt am Main). Aufgrund dieser wesentlichen Unterschiede zwischen den Zentren wurde eine Patientenstratifizierung durchgeführt.

An Universitätsklinikum Frankfurt am Main wurde die Monotherapie mit Propofol entweder von NAPS oder Internisten mit intensivmedizinischer Erfahrung verabreicht. Nach einem initialen Bolus von 0,8-1mg/kg Propofol (Propofol 1 %, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany), angepasst an Gewicht und Komorbiditäten des Patienten, wurden wiederholte Dosen von 10-20 mg Propofol alle 2-3 Minuten appliziert. Die

Dosis wurde nach der gewünschten Sedierungstiefe adjustiert. Bei zur Endoskopie unzureichender Sedierungstiefe konnte zusätzlich Midazolam oder s-Ketamin verabreicht werden. Midazolam wurde u.a. bei adipösen Patienten und s-Ketamin bei Patienten mit respiratorischen Problemen sowie Hypotonie verabreicht.

In der PKD am Städel wurde durch Anästhesisten Propofol als Monotherapie oder eine Kombination von Propofol mit Midazolam und/oder s-Ketamin appliziert. Die Anästhesisten entschieden über das Sedierungsregime und modifizierten es wie für optimale Untersuchungsbedingungen erforderlich. Es wurde zunächst ein initialer Bolus von 1-1,3mg/kg Propofol (Propofol 1%, Frenius Kabi, Bad Homburg, Germany) verabreicht, angepasst an Alter und Komorbiditäten des Patienten. Danach folgten entweder wiederholte Dosen von 10-20 mg Propofol alle 2-3 Minuten, angepasst an die Sedierungstiefe, oder die kontinuierliche Infusion von Propofol mittels Spritzenpumpe mit einer Rate von 6mg/kg/h. Midazolam wurde von den Anästhesisten als Bolus von 1-2 mg zur Prämedikation 3 Minuten vor der Sedierung mit Propofol verabreicht. S-Ketamin wurde nach dem initialen Bolus Propofol verabreicht: bei alleiniger Koloskopie 12,5mg (Körpergewicht > 80kg) bzw. 25 mg (Körpergewicht \geq 80kg), bei Gastroskopie und nachfolgender Koloskopie unabhängig vom Körpergewicht 25mg.

Nach der Untersuchung wurde die Tiefe der Sedierung von der Person, die die Sedierung durchgeführt hat entweder als „flache“ oder als „tiefe“ Sedierung klassifiziert. Eine „tiefe Sedierung“ entsprach: Patient reagiert nicht auf verbale Aufforderungen und/oder endoskopische Manöver; „leichte Sedierung“- Patient reagiert auf verbale Aufforderungen und/oder bewegt sich während der Untersuchung spontan. Nach der Endoskopie wurden die Patienten bei Erweckbarkeit und stabilen Vitalparametern in den Aufwachraum verlegt. Vor dem Verlassen aus dem Aufwachbereich wurde der Patient nach seiner Zufriedenheit mit der Sedierung gefragt. Die numerische Skala reichte von 1 (sehr gut) bis 6 (unzufrieden). Zusätzlich wurden die Patienten gefragt, ob sie sich an Teile der Untersuchung erinnern könnten und ob sie währenddessen unter Schmerzen litten. Nach vollständiger Erholung wurden die Patienten aus dem Aufwachbereich entlassen (siehe Diagramm 2).

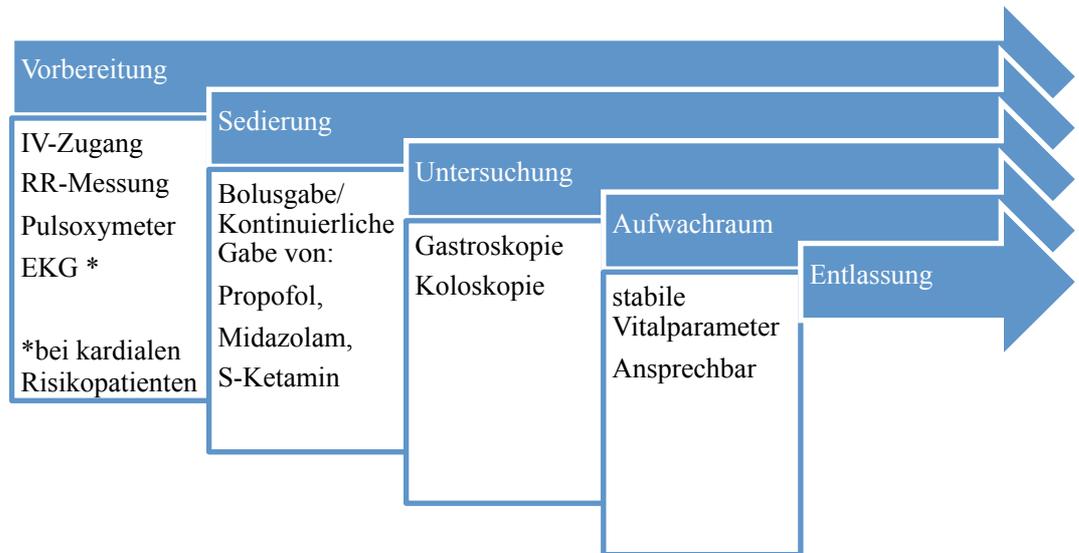


Diagramm 2: Untersuchungsablauf

2.7 Datenschutz

Im Rahmen der Studie wurden sämtliche erhobenen Daten sowie anamnestische Angaben zur Krankengeschichte des Patienten in pseudonymisierter Form aufgezeichnet. Dazu gehörten die Initialen, das Alter sowie eine studienintern randomisierte Nummer, welche online ermittelt und dokumentiert wurde. Zugriff und Zuordnung der Krankheits- bzw. Gesundheitsdaten zu einer individuellen Person waren dadurch lediglich der Studienärztin /dem Studienarzt möglich. Ermittelte Daten, die für die Diagnose der Erkrankung bzw. zur weiteren Behandlung wichtig waren, wurden in die Krankenakte aufgenommen.

2.8 Statistische Datenanalyse

Alle Daten wurden in anonymisierter Form unter einer studieninternen Patientenummer gespeichert. Die Erfassung, Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2011. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 21, IBC Cooperation Software Group, Somers, NY, USA und BiAS für Windows, Version 10,03, epsilon 2013, Frankfurt, Deutschland durchgeführt. Alle deskriptiven Daten wurden mit Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Ein Signifikanzniveau von 5% (p-Wert <0,05) wurde als statistisch signifikant angenommen. Signifikante Unterschiede zwischen der

„Kapnographie-Überwachungsgruppe“ und der „Standard-Überwachungsgruppe“ wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet. Bei einem beidseitigen p-Wert $<0,05$ wurde eine signifikante Differenz zwischen den Medianen der beiden Gruppen angenommen⁹¹. Qualitative Variablen wurden mit Hilfe des Fisher-Freeman-Halton's exact Test berechnet, welcher ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit zweier Merkmale ist⁹¹. Der students t-test und der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurden zum Vergleich der gemessenen Hypoxieprävalenz für zwei oder mehr unabhängige Stichproben berechnet. Eine signifikante Übereinstimmung zwischen den beiden Gruppen wurde bei einem beidseitigen p-Wert $<0,05$ angenommen. Bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Fisher-Freeman-Halton's exact Test benutzt.

Der Vergleich zwischen der Überwachung mit zusätzlichem Vergleich der beiden Zentren wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test für ordinalskalierte Daten berechnet. Zudem wurde eine stratifizierte Variante des Wilcoxon-Mann-Whitney U-Test, der Van Elteren Test, benutzt, um weitere Unterschiede zwischen den Zentren zu berechnen. Dieser Test dient dem Vergleich von zwei Gruppen mindestens ordinalskalierter Merkmale⁹¹. Bei einem beidseitigen p-Wert $< 0,05$ wurde von einem signifikanten Unterschied der zentralen Tendenzen ausgegangen.

Odds-Ratio („Chancenverhältnis“) wurde benutzt, um die Beziehung zwischen bestimmten Basiskriterien der Patienten und Hypoxie zu beurteilen. Eine logistische Regressionsanalyse wurde unter Verwendung der schrittweisen Regression durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Patientenrekrutierung fand im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Mai 2013 statt. Insgesamt wurden 540 Patienten für die Studienteilnahme in Betracht gezogen. Ein Patient lehnte die Teilnahme an der Studie ab. Somit nahmen 539 Patienten an der Studie teil und wurden randomisiert. Durch unzureichende Vorbereitung des Darmtraktes wurde bei 6 Patienten nach 1 – 5 Minuten die Endoskopie abgebrochen. Diese Patienten wurden nicht in die endgültige Analyse einbezogen. Sie waren gleichermaßen in beide Gruppen verteilt (3 wurden in die „Kapnographie-Überwachungsgruppe“ randomisiert, die anderen 3 in die „Standard-Überwachungsgruppe“).

533 Patienten wurden letztlich in die endgültige Analyse mit einbezogen. 267 Patienten wurden in die „Kapnographie-Überwachungsgruppe“ randomisiert und 266 Patienten in die „Standard-Überwachungsgruppe“ (siehe

Diagramm 3) .

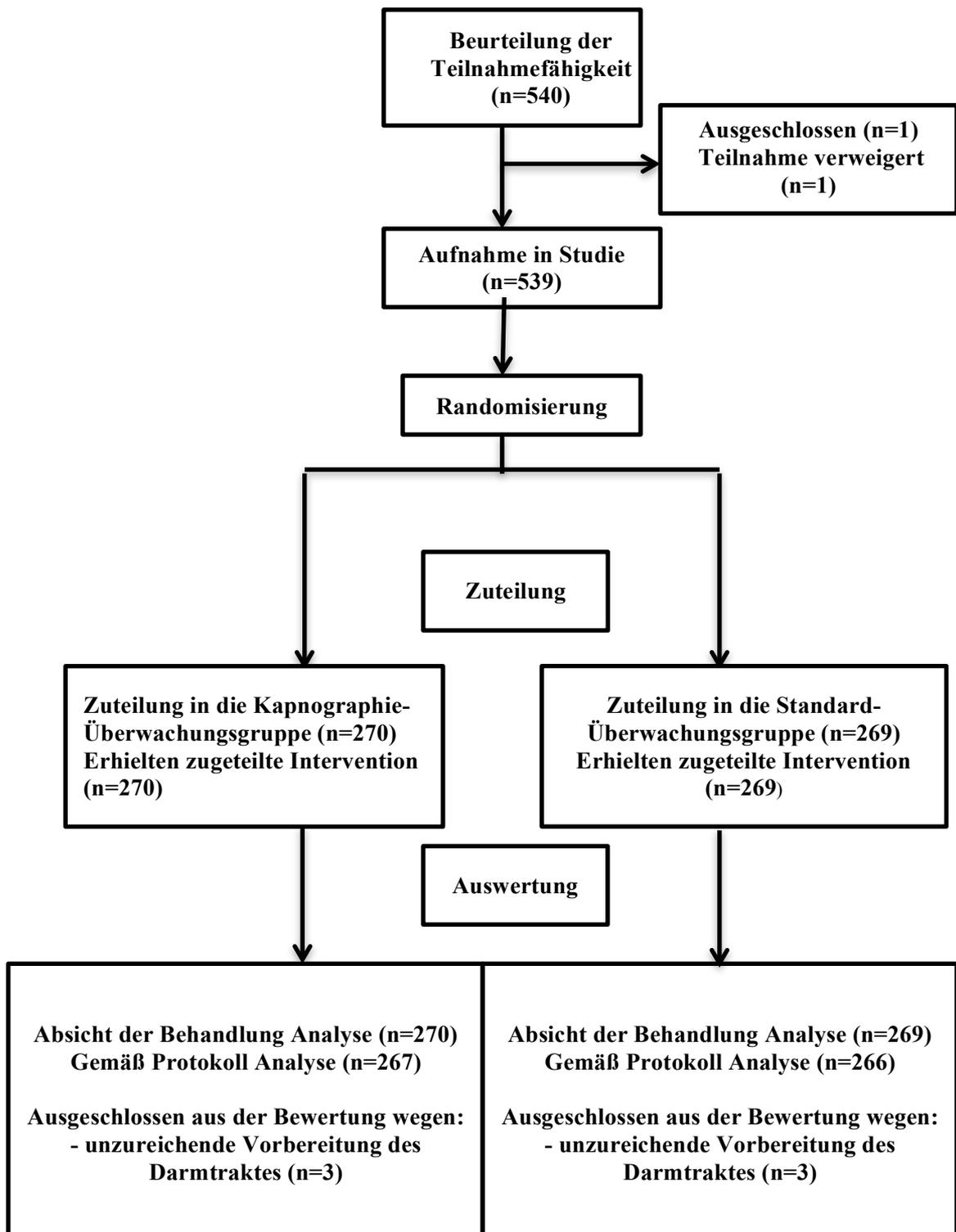


Diagramm 3: Flussdiagramm: Patientenfluss der Studie

3.1.1 Demographische Daten

Die demographischen und klinischen Merkmale der „Kapnographie-Überwachungsgruppe“ und „Standard-Überwachungsgruppe“ sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Diese sind in beiden Gruppen gleichermaßen verteilt mit einer Ausnahme: das mittlere Alter war in der „Standard-Überwachungsgruppe“ höher als in der „Kapnographie-Überwachungsgruppe“ (52 Jahre vs. 55 Jahre, $p=0,012$).

Tabelle 5: Alter, Geschlecht, Standort und Verfahrensart in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie- Überwachungsgruppe (n=267)	Standard- Überwachungsgruppe (n=266)	p- Wert
Alter (Jahre) Mittelwert, \pm SD (Spanne)	52 \pm 15 (18-85)	55 \pm 15 (18-88)	0,012
Männlich, n (%)	130 (49)	135 (51)	0,60
Standort, n(%)			
Universitätsklinik	105 (39)	109 (41)	0,72
Praxisgemeinschaft	162 (61)	157 (59)	
Verfahrensart, n (%)			
Koloskopie	177 (39)	183 (69)	0,58
Koloskopie+	90 (34)	83 (31)	
Gastroskopie			

3.1.2 Klinische Charakteristika

Nach Erhebung von klinischen Daten (siehe Tabelle 6) und Grunderkrankungen wurden die Patienten nach ASA-Klassifikation eingeteilt (siehe Diagramm 4). Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und es konnte ein Bias ausgeschlossen werden.

Tabelle 6: Klinischen Eigenschaften und Grunderkrankungen in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie- Überwachungsgrupp e (n=267)	Standard- Überwachungsgrupp e (n=266)	p- Wert
Body mass index (kg/m²), Mittelwert ±SD (Spanne)	25 ± 5 (14-45)	25 ± 4 (15-40)	0,91
Raucher, n (%)			
Nie	180 (67,4)	179 (67)	0,99
Ex-raucher	30 (11,2)	30 (12)	
Aktueller Raucher	57 (21,3)	57 (21)	
Regelmäßiger Alkoholkonsum, n (%)	52 (20)	56 (21)	0,89
Menge (g/Woche), Mittelwert ±SD (Spanne)	175 ± 84 (18-493)	192 ± 124 (35-1232)	
Regelmäßige Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmittel, n (%)	22 (8)	17 (6)	0,51
Herz-/Kreislaufkrankung, n (%)	104 (39)	101 (38)	0,47
Lungenerkrankung, n (%)	35 (13)	32 (12)	0,79
Schlafapnoe, n (%)	9 (3)	11 (4)	0,66
Lebererkrankung, n (%)	30 (11)	38 (14)	0,30

Nierenerkrankung, n (%)	15 (6)	23 (5)	0,18
Neurologische/psychiatrische Erkrankung, n (%)	18 (7)	12 (4)	0,35
ASA Klassifizierung, n (%)			
1	119 (44,5)	116 (43,5)	0,30
2	128 (48)	138 (52)	
3	20 (7,5)	12 (4,5)	

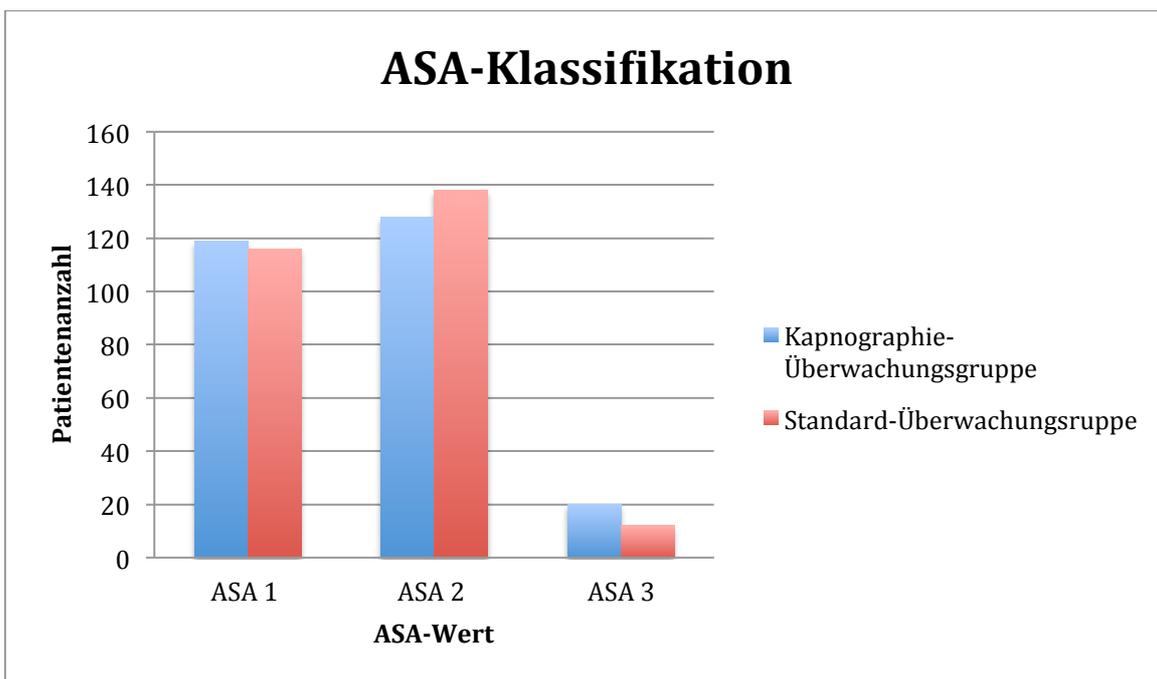


Diagramm 4: ASA-Klassifikation in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe

3.1.3 Ausgangswerte

Vor der Untersuchung wurden die Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck gemessen. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. (siehe Tabelle 7)

Tabelle 7: Ausgangswerte von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und systolischem Blutdruck in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie-Überwachungsgruppe (n=267)	Standard-Überwachungsgruppe (n=266)	p-Wert
Ausgangs-Sauerstoffsättigung (%), Mittelwert±SD (Spanne)	98 ± 2 (91-100)	97 ± 2 (92-100)	0,87
Ausgangs-Herzfrequenz (Schläge/Min), Mittelwert±SD (Spanne)	75 ± 13 (46-123)	77 ± 14 (43-121)	0,49
Ausgangs-systolischer Blutdruck Mittelwert ±SD (Spanne)	136 ± 23 (69-219)	141 ± 24 (78-223)	0,050

3.1.4 Mittlere Untersuchungsdauer

Für die durchschnittliche Untersuchungsdauer aller Untersuchungen, die als Zeit zwischen erster Medikamentengabe und dem Ende der endoskopischen Untersuchung definiert wurde, war ebenfalls kein signifikanter Unterschied erkennbar (siehe Tabelle 8).

3.2 Sedierungsspezifische Werte

In der vorliegenden Studie wurde die Sedierung entweder durch Anästhesisten, NAPS oder Internisten mit intensivmedizinischer Erfahrung durchgeführt. Die Sedierung wurde entweder mit Propofol alleine oder Propofol kombiniert mit Midazolam und/oder Ketamin durchgeführt (siehe Diagramm 5, Diagramm 6). Die mittlere Gesamtdosis betrug bei Propofol 337 mg in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und 338 mg in der Standard-Überwachungsgruppe, bei Midazolam 1,63 mg und 1,54 mg sowie bei

Ketamin 21 mg und 20 mg. Propofol wurde dabei entweder als Bolus oder als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion appliziert; in der Applikationsart gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Sedierungsspezifische Werte in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie- Überwachungsgruppe (n=267)	Standard- Überwachungsgruppe (n=266)	p- Wert
Mittlere Untersuchungsdauer (Minuten), Mittelwert ± SD (Spanne)	38 ± 16 (5-90)	38 ± 17 (5-115)	0,81
Sedierung durch			
Anästhesistent, n (%)	162 (60,5)	157 (59)	0,45
NAPS, n (%)	47 (17,5)	40 (15)	
Internisten, n (%)	58 (22)	69 (26)	
Sedierung, n (%)			
Propofol	69 (26)	83 (31)	0,28
Propofol+ Midazolam	92 (34,5)	77 (29)	
Propofol + Ketamin	14 (5)	9 (3)	
Propofol+ Midazolam + Ketamin	92 (34,5)	97 (37)	
Applikation von Propofol, n (%)			
Bolus	168 (63)	161 (60,5)	0,59
Bolus + Infusion	99 (37)	105 (39,5)	
Gesamtdosis Propofol (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	337 ± 140 (50-900)	338 ± 148 (50-860)	0,89
Geasmtdosis Midazolam (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	1,63 ± 0,79 (1-5)	1,54 ± 0,75 (1-5)	0,19
Gesamtdosis Ketamin (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	21 ± 7 (12,5-37,5)	20 ± 7 (10-37,5)	0,55

Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Kapnographie-Monitoring Gruppe

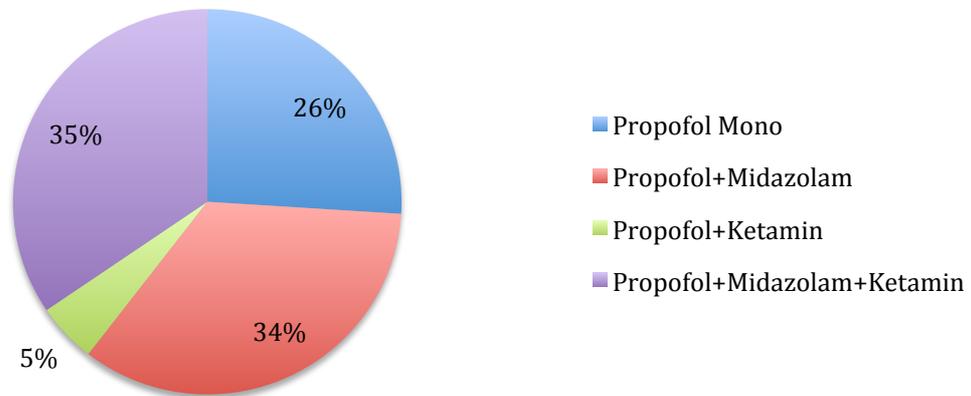


Diagramm 5: Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Kapnographie-Überwachungsgruppe

Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Standard-Überwachungsgruppe

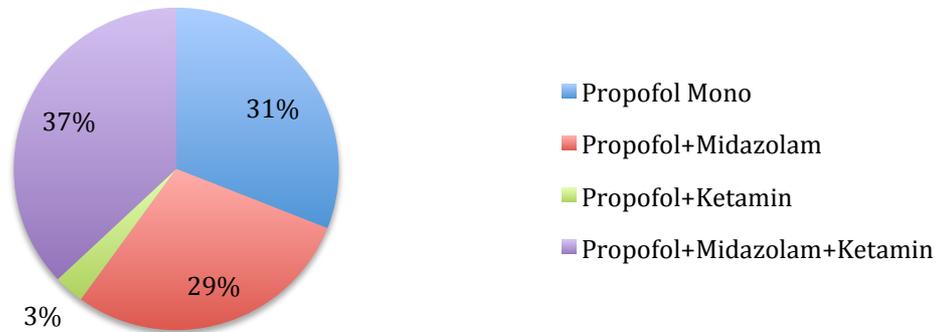


Diagramm 6: Verteilung der Medikamentengruppen (%) in der Standard-Überwachungsgruppe

3.3 Primärer Endpunkt: Auftreten von Hypoxie

Bei allen Patienten wurde durchgehend die Sauerstoffsättigung mittels eines Pulsoxymeter gemessen und überwacht. Hypoxie-Episoden ($SO_2 < 90\%$) traten signifikant seltener in der Kapnographie-Überwachungsgruppe als in der Standard-Überwachungsgruppe auf (18% [95%-CI: 13-23%] vs. 32% [95%-CI: 27-38%], $p=0,00091$) (siehe Tabelle 9). Die Inzidenz von Hypoxien wurde durch die Kapnographie-Überwachung um 15 % reduziert (95%-CI: 7,5-22%; Odds Ratio 0,45; 95%-CI: 0,30-0,67; $p=0,000087$). Der signifikante Unterschied bei dem Ereignis Hypoxie zwischen den beiden Gruppen wurde auch nach der Stratifikation im Randomisierungs-Prozess bestätigt ($p=0,000051$).

3.4 Sekundärer Endpunkt

3.4.1 Auftreten von schwerer Hypoxie

Schwere Hypoxien ($SO_2 < 85\%$) traten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe bei 15 Patienten (6%) auf, im Unterschied zu 22 Patienten (8%) in der Standard-Überwachungsgruppe (siehe Tabelle 9). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen

war jedoch im Gegensatz zur Inzidenz von Hypoxien ($SO_2 < 90\%$) nicht signifikant ($p=0,24$) (siehe Diagramm 7) .

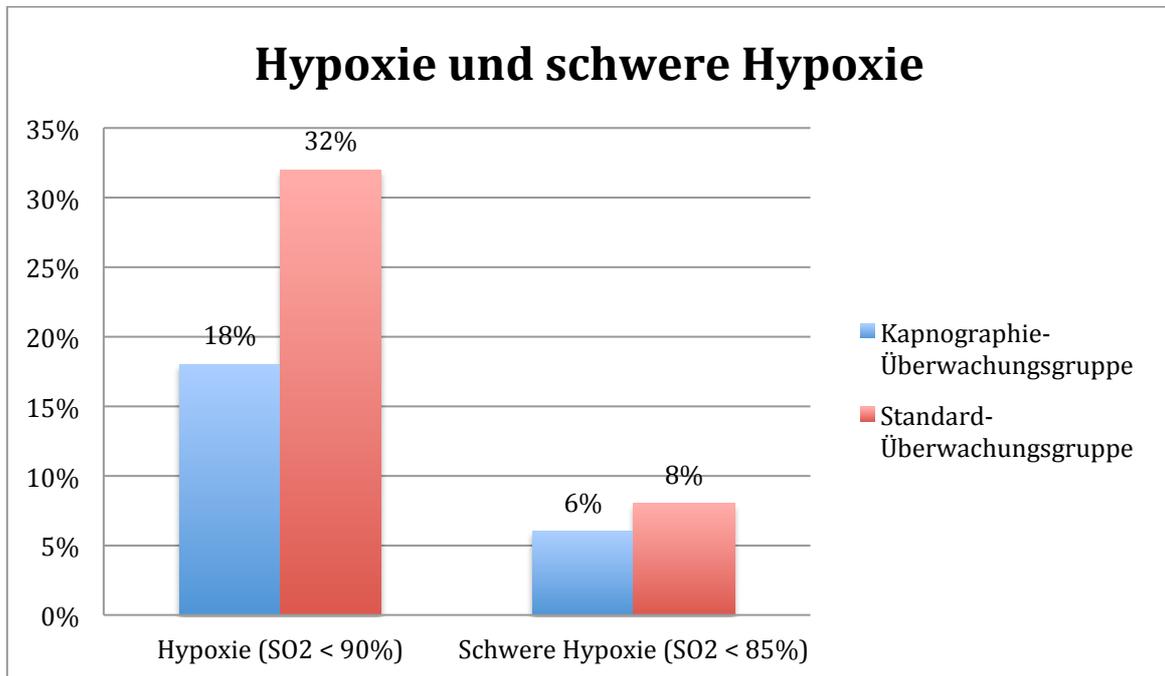


Diagramm 7: Balkendiagramm zum Vergleich von Hypoxie ($SO_2 < 90\%$) und schwerer Hypoxie ($SO_2 < 85\%$) in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe.

3.4.2 Erhöhung der Sauerstoffzufuhr

Zur Therapie einer Hypoxie wurde die Sauerstoffzufuhr bei 87 (33%) Patienten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und 79 (30%) Patienten in der Standard-Überwachungsgruppe erhöht (siehe Tabelle 9). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,51\%$).

Tabelle 9: Das Ereignis Hypoxie ($SO_2 < 90\%$) und schwere Hypoxie ($SO_2 < 85\%$), Anzahl der Ereignisse und Vergleich zwischen Erhöhung der Sauerstoffzufuhr in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie-Überwachungsgruppe (n=267)	Standard-Überwachungsgruppe (n=266)	p-Wert
Hypoxie ($SO_2 < 90\%$) für ≥ 15 Sekunden., n (%)	47 (18)	86 (32)	0,00091
Anzahl der Ereignisse, Mittelwert \pmSD (Spanne)	0,23 \pm 0,55 (0-3)	0,52 \pm 1,06 (0-11)	0,000066
Schwere Hypoxie ($SO_2 < 85\%$), n (%)	15 (6)	22 (8)	0,24
Anzahl der Ereignisse, Mittelwert \pmSD (Spanne)	0,06 \pm 0,25 (0-2)	0,11 \pm 0,43 (0-4)	0,21
Erhöhung der Sauerstoffzufuhr, n (%)	87 (33)	79 (30)	0,51
Erhöhung (Liter), Mittelwert \pmSD (Spanne)	2,60 \pm 1,9 (2-13)	2,48 \pm 1,37 (2-8)	

3.4.3 Auftreten von Apnoe/Bradypnoe

Bei 183 (69%) Patienten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe konnte Apnoe (end-tidales CO_2 0 mmHg > 10 Sekunden) oder Bradypnoe (< 8 Atemzüge/Minute) mit einer durchschnittlichen Anzahl von 1,60 Ereignissen pro Untersuchung festgestellt werden. In der Standard-Überwachungsgruppe konnte die Apnoeinzidenz aufgrund der fehlenden Kapnographie-Überwachung nicht bestimmt werden (siehe Diagramm 9). Von diesen entwickelten jedoch nur 23% eine Hypoxie. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen dem Ereignis Apnoe und Hypoxie betrug 22 Sekunden (siehe Tabelle 10). Nur bei 3 Patienten (3,5%) trat eine Hypoxie ohne vorherige Apnoe/Bradypnoe auf (siehe Diagramm 8).

Apnoe/Bradypnoe in der Kapnographie-Überwachungsgruppe

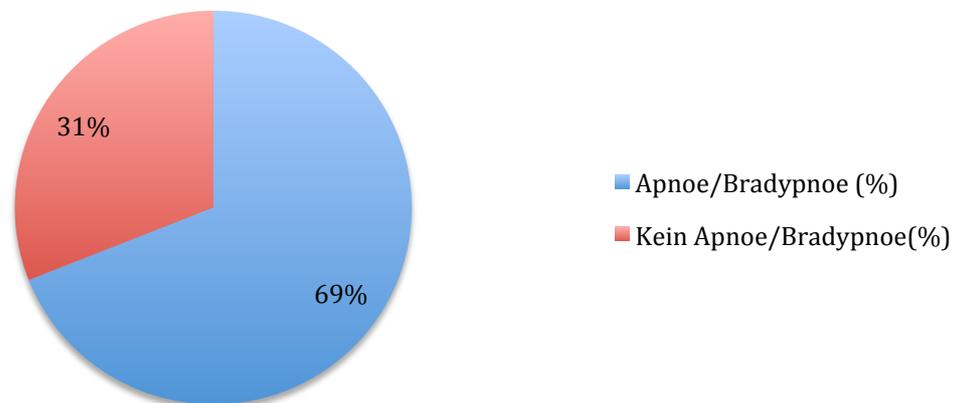


Diagramm 8: Apnoe/Bradypnoe in der Kapnographie-Überwachungsgruppe

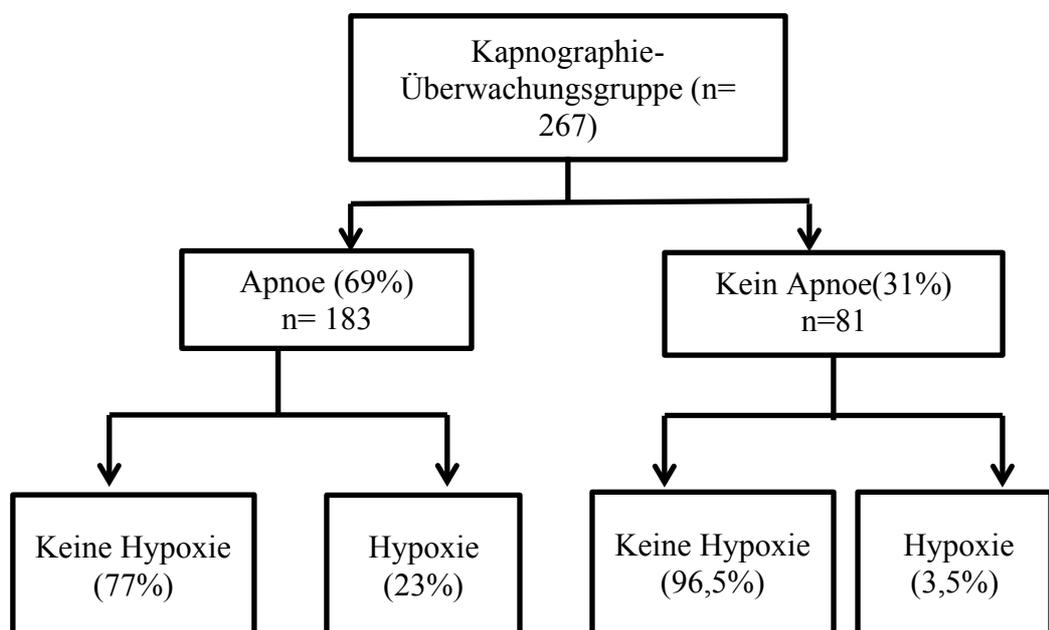


Diagramm 9: Flussdiagramm über das Ereignis Hypoxie in der Kapnographie-Überwachungsgruppe

3.4.4 Komplikationen

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden hinsichtlich: assistierter Spontanbeatmung (p= 0,35), Hypotension (p= 0,72) und Bradykardie (p= 0,11) (siehe Tabelle 10). In keiner der Gruppen traten unerwünschte Ereignisse wie endotracheale Intubation, kardiopulmonale Reanimation (CPR), bleibende Schäden oder Todesfälle auf.

Tabelle 10: Ereignis Bradypnoe und Apnoe, Zeitspanne zwischen Apnoe und Hypoxie in der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Vergleich der Komplikationen in der Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie-Überwachungsgruppe (n=267)	Standard-Überwachungsgruppe (n=266)	p-Wert
Bradypnoe(<8Atemzüge/Min) oder Apnoe >10 Sek., n (%)	183 (69)	na	
Anzahl an Ereignissen, Mittelwert ±SD (Spanne)	1,60 ± 2,08 (0-20)		
Zeitspanne zwischen Apnoe und Hypoxie (Sekunden); Mittelwert ±SD (Spanne)	21,5 ± 13 (7-70)	na	
Assistierte Spontanbeatmung, n (%)	7 (3)	12 (4,5)	0,35
Hypotension (syst. RR<100mmHg), n (%)	41 (16)	44 (17)	0,72
Hypertension (syst. RR>140mmHg), n (%)	55 (21)	77 (29)	0,02
Bradykardie (<50 Herzschläge/Min), n (%)	11 (4)	4 (1,5)	0,11
Tachykardie (≥90/Min), n(%)	13 (5)	14 (5)	0.85

3.5 Qualität der Sedierung

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kapnographie-Überwachungsgruppe und der Standard-Überwachungsgruppe bei folgenden Parametern: Grad der Sedierung, eingeschätzt von den sedierenden Internisten oder NAPS (p= 0,40) sowie Inzidenz von Unruhe des Patienten, eingeschätzt vom Endoskopie-Team (p= 0,89).

Ebenfalls ergaben sich keine Unterschiede in der Untersuchungszufriedenheit ($p= 0,87$), Erinnerung an die Untersuchung ($p= 0,68$) sowie Schmerzen während der Untersuchung ($p= 1,0$). (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Vergleich der Untersuchungsqualität zwischen der Kapnographie-Überwachungsgruppe und Standard-Überwachungsgruppe

Patientenmerkmal	Kapnographie-Überwachungsgruppe (n=267)	Standard-Überwachungsgruppe (n=266)	p-Wert
Grad der Sedierung, n (%)			
Tiefe Sedierung	245 (92)	250 (94)	0,40
Leichte Sedierung	22 (8)	16 (6)	
Unruhe während der Endoskopie n (%)	29 (11)	30 (11)	0,89
Patienten Zufriedenheit (1 = sehr gut, 6 =ungenügend), Mittelwert \pmSD (Spanne)	1,1 \pm 0,3 (1-3)	1,1 \pm 0,3 (1-3)	0,87
Patient erinnert sich an Teile der Untersuchung, n (%)	11 (4)	13 (5)	0,68
Patient erinnert sich an Schmerzen während der Untersuchung, n (%)	4 (1,5)	3 (1)	1,0

3.6 Vergleich zwischen den Untersuchungsorten Universitätsklinikum und Praxis

In der Praxis wurde die Sedierung durch Anästhesisten durchgeführt und zu 64% mittels Spritzenpumpe (Perfusor) appliziert. In der Klinik wurde die Sedierung entweder durch Internisten oder NAPS durchgeführt und zu 100% als Bolus appliziert. Bei kontinuierlicher Infusion mittels Spritzenpumpe wurden signifikant höhere Dosen an Propofol im Vergleich zur reinen Bolusgabe appliziert (402 mg vs. 298 mg, $p<0,000001$) (siehe Tabelle 14).

3.6.1 Hypoxie

Hypoxien traten bei Patienten, die in der Praxis von Anästhesisten sediert wurden, signifikant häufiger auf als bei Patienten, die in der Klinik von Internisten oder NAPS sediert wurden (68% vs. 32%, $p=0,041$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von Hypoxien zwischen Universitätsklinikum und PKD in der Kapnographie-Überwachungsgruppe ($p=0,87$), jedoch einen signifikanten Unterschied in der Standard-Überwachungsgruppe. Die Patienten in der PKD hatten signifikant häufiger Hypoxie-Episoden ($p=0,0028$) (siehe Tabelle 12) (siehe Diagramm 10). Bei schwerer Hypoxie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Klinik und der Praxis ($p=0,60$). In der Klinik gab es keinen Unterschied in der Inzidenz von Hypoxien bei der Sedierung entweder durch NAPS oder durch Internisten (22% vs. 19%, $p=0,61$).

Tabelle 12: Vergleich Hypoxie und schwerer Hypoxie zwischen UNI (Universitätsklinikum) und PKD (Praxis Klinikum für Diagnostik, Frankfurt) (KÜG=Kapnographie-Überwachungsgruppe, SÜG#=Standard Überwachungsgruppe)*

Patientenmerkmal	UNI KÜG*	UNI SÜG#	PKD KÜG*	PKD SÜG#	p- Wert
Hypoxie (SO₂<90%) für ≥15 Sek., n (%)	19 (18)	24 (22)	28 (17)	62(39,5)	0,041
Anzahl an Ereignissen, Mittelwert ±SD (Spanne)	1 ± 0,5 (1-2)	1,5 ± 1 (1-6)	1 ± 0,5 (1-3)	2 ± 1 (1-11)	
Schwere Hypoxie (SO₂<85%), n (%)	7 (7)	6 (5,5)	8 (5)	16 (10)	0,60
Anzahl an Ereignissen ±SD (Spanne)	1 ± 0 (1-1)	1 ± 0 (1-2)	1 ± 0 (1-2)	1 ± 1 (1-4)	

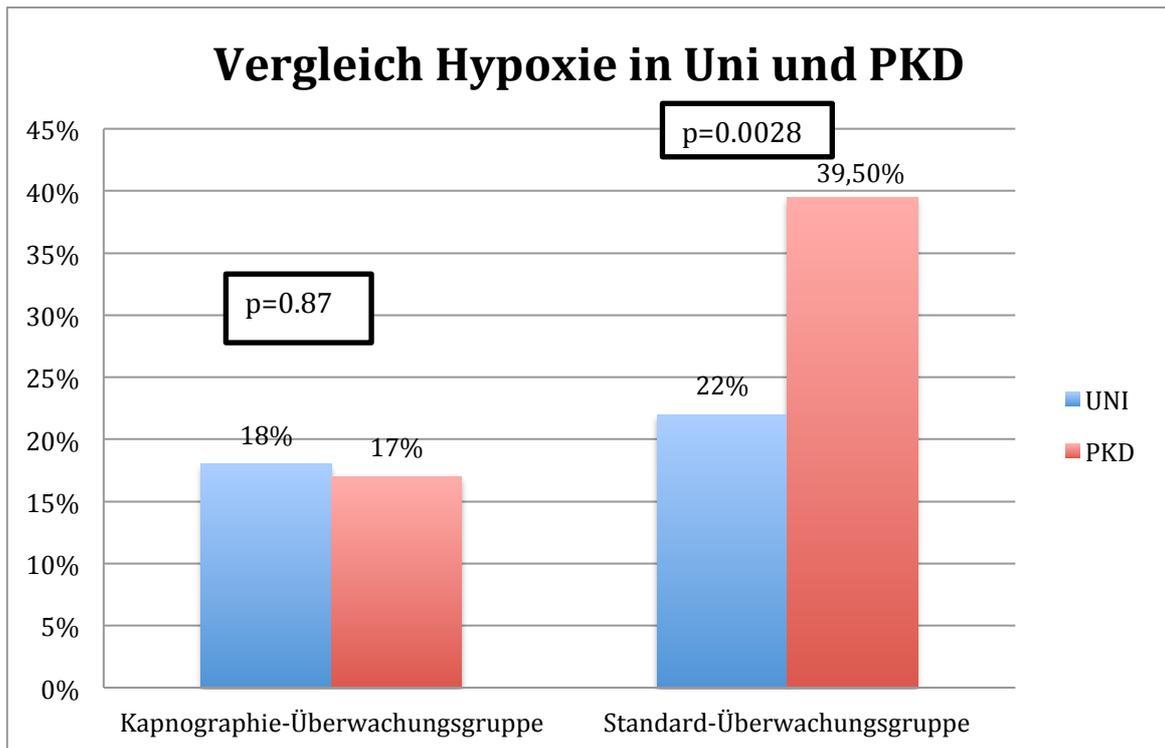


Diagramm 10: Vergleich der Hypoxie im Universitätsklinikum und in der PKD in Kapnographie- und Standard-Überwachungsgruppe

3.6.2 Zusammenhang zwischen Hypoxie und Basischarakteristika der Patienten

Um zu ermitteln, warum bei Patienten in der Praxis (PKD) häufiger das Ereignis Hypoxie auftrat als in der Klinik wurde die Art der Untersuchung genauer betrachtet:

In der Praxis wurden häufiger kombinierte Untersuchungen (Koloskopie und Gastroskopie) durchgeführt als in der Klinik ($p=0,023$). Dementsprechend war die Untersuchungsdauer in der Praxis auch länger ($p<0,000001$) (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Vergleich der Art der Untersuchung und Untersuchungsdauer in der Universitätsklinik und in der PKD

Patientenmerkmal	UNI Kapnographie- Überwachungsgruppe	UNI Standard- Überwachungsgruppe	PKD Kapnographie- Überwachungsgruppe	PKD Standard- Überwachungsgruppe	p-Wert
Verfahrensort (%)	73 (69,5)	84 (77)	104 (64)	99 (63)	0,023
Koloskopie					
Koloskopie+Gastrokopie					
Untersuchungsdauer (Min), Mittelwert ±SD (Spanne)	34 ± 15 (5-71)	31 ± 14 (5-70)	40 ± 15 (15-90)	42 ± 17,5 (10-115)	<0,0001

Darüber hinaus gab es zwischen beiden Lokalisationen Unterschiede im Arzneiregime (siehe Diagramm 11, Diagramm 12): In der Universität wurde häufiger Propofol als Monotherapie angewandt. In der Praxis wurde gehäuft Propofol mit Midazolam und/oder Ketamin kombiniert ($p < 0,000001$). Zudem kamen in der Praxis gehäuft Medikamenteninfusionen mittels Spritzenpumpe zum Einsatz, wohingegen in der Klinik häufiger die Bolusapplikation durchgeführt wurde ($p < 0,000001$). Daraus resultierte, dass in der Praxis signifikant höhere Dosen an Propofol ($p < 0,000001$), Midazolam ($p < 0,000001$) und Ketamine ($p < 0,000001$) appliziert wurden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich des Arzneimittelregims zwischen Universitätsklinikum und PKD (KÜG*=Kapnographie-Überwachungsgruppe, SÜG#=Standard Überwachungsgruppe)

Patientenmerkmal	UNI KÜG*	UNI SÜG#	PKD KÜG*	PKD SÜG#	p-Wert
Arzneiregime, n (%)					
Propofol	67 (64)	79 (72)	2 (1)	4 (2,5)	<0,000001
Propofol + Midazolam	34 (32)	28 (26)	58 (36)	49 (31)	
Propofol + Ketamin	3 (3)	2 (2)	11 (7)	7 (4,5)	
Propofol + Midazolam + Ketamin	1 (1)	0 (0)	91 (56)	97 (62)	
Applikation von					
Propofol, n (%)	105 (100)	109	63 (39)	52 (33)	<0,000001
Bolus	0 (0)	(100)	99 (61)	105 (67)	
Bolus + Infusion		0 (0)			
Gesamtdosis Propofol (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	280 ± 145 (50-740)	256 ± 124 (50-740)	374 ± 124 (180-900)	395 ± 137 (160-860)	<0,000001
Gesamtdosis Midazolam (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	3 ± 1 (2-5)	3 ± 1 (1-5)	1 ± 0 (1-2,5)	1 ± 0 (1-2)	<0,000001
Gesamtdosis Ketamin (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	20 ± 6 (12-25)	15 ± 7 (10-20)	21 ± 7 (12,5-37,5)	20 ± 7 (10-37,5)	<0,000001

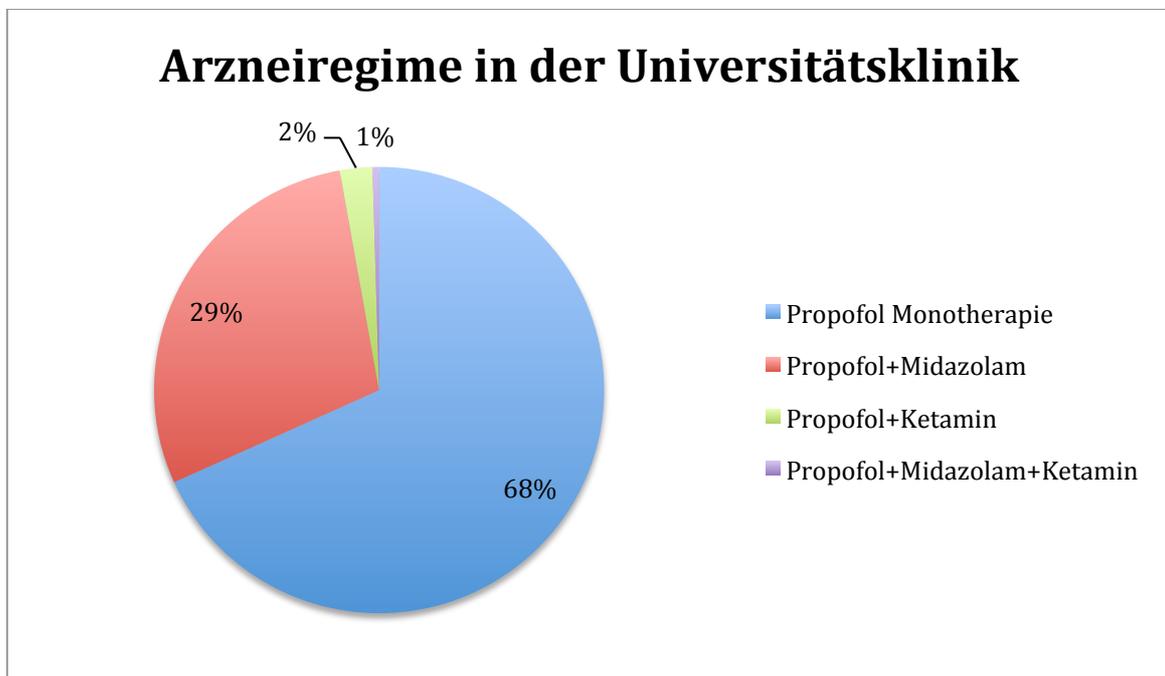


Diagramm 11 Arzneiregime in der Universitätsklinik

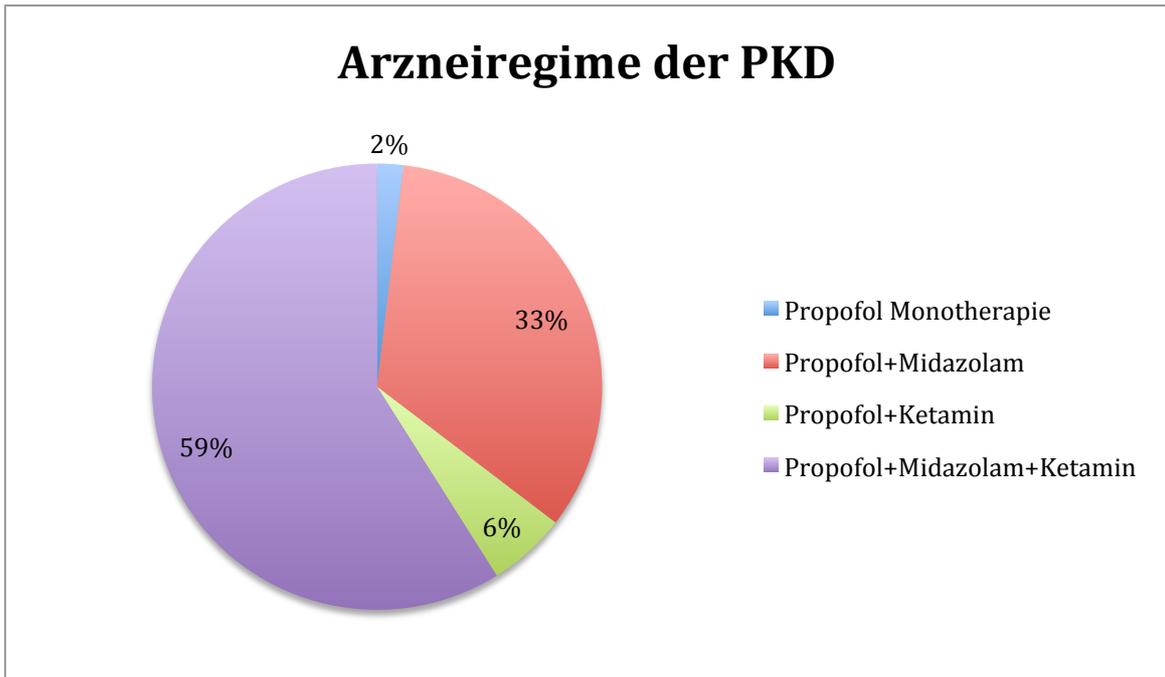


Diagramm 12 Arzneiregime in der PKD

In der Praxisgruppe wurde die Sedierung, die immer von Anästhesisten durchgeführt wurde, im Vergleich zu den Sedierungen in der Universitätsklinik, die immer von Internisten oder NAPS durchgeführt wurden, häufiger als tief eingeschätzt. (97,5% vs. 86%, $p < 0,000001$) (siehe Tabelle 15).

3.6.3 Vergleich der Patientencharakteristika

In der Universitätsklinik hatten die Patienten durchschnittlich eine höhere ASA-Klassifikation ($p = 0,00075$) (siehe Diagramm 13, 14) sowie eine niedrigere Ausgangs-Sauerstoffsättigung ($p < 0,000001$) (siehe Tabelle 15).

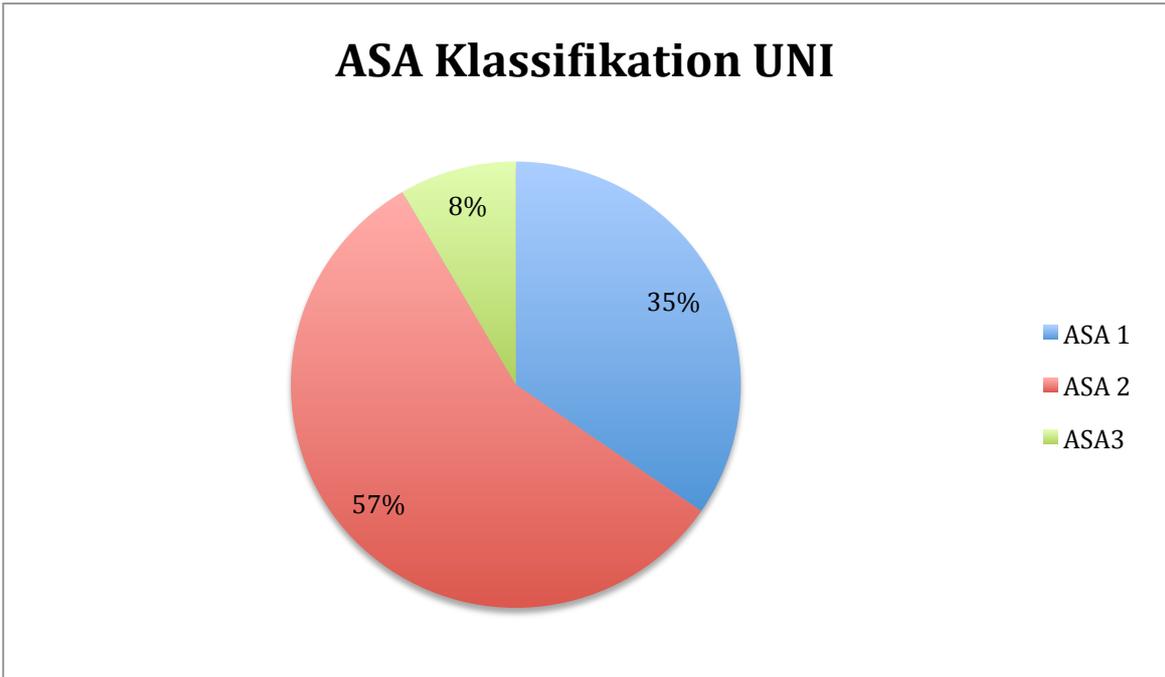


Diagramm 13

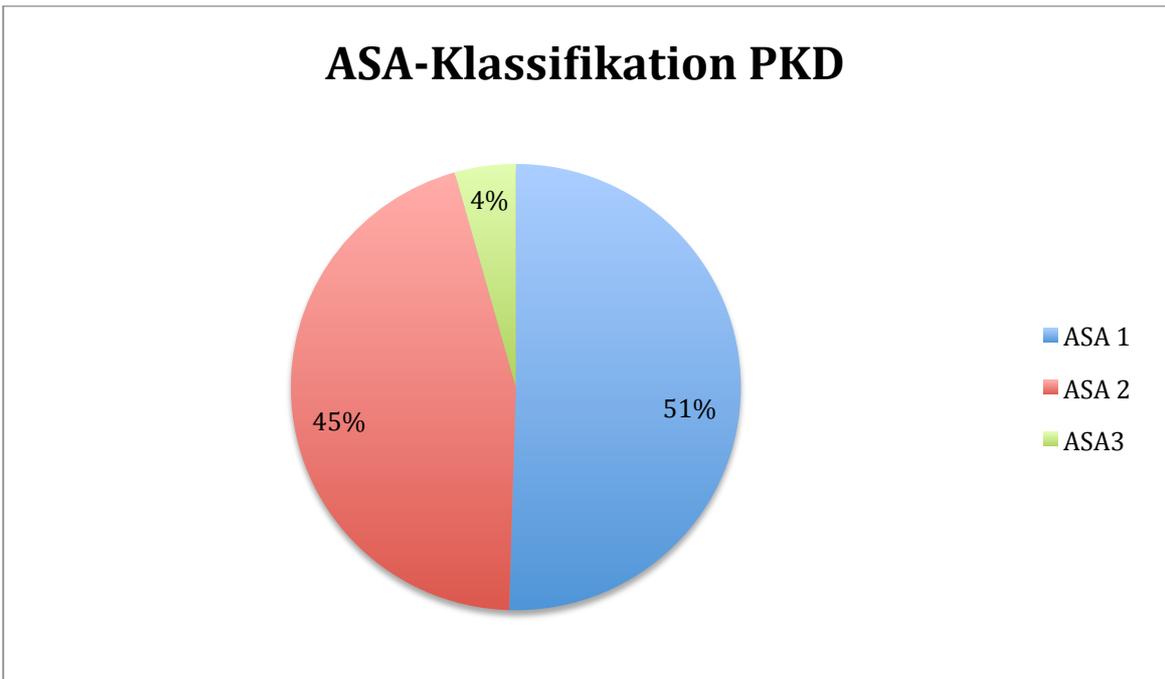


Diagramm 13, 14: Vergleich der ASA Klassifikation zwischen UNI und PKD

Tabelle 15 Vergleich der Sedierungstiefe, ASA-Klassifikation und Ausgang-Sauerstoffsättigung in der Uni (Universitätsklinik) und in der PKD (KÜG=Kapnographie-Überwachungsgruppe, SÜG#=Standard Überwachungsgruppe)*

Patientenmerkmal	UNI KÜG*	UNI SÜG#	PKD KÜG*	PKD SÜG#	p-Wert
Sedierungstiefe, n (%)					
Tiefe Sedierung	88 (84)	96(88)	157(97)	154 (98)	<0,000001
Sanfte Sedierung	17 (16)	13(12)	5 (3)	3 (2)	
ASA Klassifikation, n (%)					
1	38 (36)	36 (33)	81 (50)	80 (51)	0,00075
2	57 (54)	65 (60)	71 (44)	73(46,5)	
3	10 (10)	8 (7)	10 (6)	4 (2,5)	
Ausgang- Sauerstoffsättigung(%), Mittelwert ±SD (Spanne)	97 ± 2 (91-100)	96 ± 2 (92-100)	98 ± 2 (93-100)	98 ± 2 (93-100)	<0,000001

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden hinsichtlich Alter (p=0,375), BMI (p=0,84), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (p=0,32), respiratorischen Erkrankungen (p=0,29), neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen (=0,34) sowie Schlafapnoe (p=1,00). Die Patienten der Universitätsklinik hatten signifikant häufiger Leber- (24% vs. 5%, p<0,000001) und Nierenerkrankungen (14% vs. 2,5%, p<0,000001). Der Anteil der Männer war in der Universitätsklinik signifikant höher (p=0,375) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Eigenschaften und Erkrankungen in der Universität und in der Praxis (KÜG*=Kapnographie-Überwachungsgruppe, SÜG#=Standard Überwachungsgruppe)

Patientenmerkmal	UNI KÜG*	UNI SÜG#	PKD KÜG*	PKD SÜG#	p-Wert
Alter (Jahre), Mittelwert ±SD (Spanne)	52 ± 18 (19-85)	55 ± 16 (18-83)	52 ± 13 (21-84)	55 ± 14 (20-88)	0,375
Männliches Geschlecht, n (%)	56 (53)	68 (65)	74 (46)	68 (43)	0,0024
Body mass index (kg/m²), Mittelwert ±SD (Spanne)	24,5 ± 5 (14-45)	25,5 ± 5 (15-41)	25 ± 5 (16-43)	25 ± 4 (15-39)	0,84
Herz-Kreislauf-Erkrankung, n (%)	41 (39)	47 (43)	63 (39)	54 (34)	0,32
Respiratorische Erkrankung, n (%)	15 (14)	16 (15)	20 (12)	16 (10)	0,29
Schlafapnoe, n (%)	4 (4)	4 (4)	5 (3)	7 (4)	1,00
Lebererkrankung, n (%)	20 (19)	32 (29)	10 (6)	6 (4)	<0,000001
Nierenerkrankung, n (%)	11 (10,5)	19 (17)	4 (2,5)	4 (2,5)	<0,000001
Neurologische/psychiatrische Erkrankung, n (%)	6 (6)	3 (3)	12 (7)	9 (6)	0,34

3.7 Zusammenhang zwischen Hypoxie und klinischen Variablen

Signifikante Risikofaktoren, welche die Inzidenz einer Hypoxie um mehr als das 2-Fache erhöhten, waren die Art der Sedierung (Applikation von Propofol mittels Spritzenpumpe, Sedierung mit Ketamin), das Alter (Alter \geq 55 Jahre), das Körpergewicht (BMI \geq 25 kg/m², BMI \geq 30 kg/m²) sowie ein Schlafapnoesyndrom in der Anamnese. Weitere Risikofaktoren für Hypoxie waren: ASA-Klassifikation 3, eine Untersuchungsdauer über 30 Minuten, einer Ausgangssättigung unter 98%, eine Propofol-Gesamtdosis über 350 mg, eine Sedierung mit Midazolam sowie die Sedierung durch Anästhesisten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Hypoxie und klinischen Variablen

Eigenschaften	Hypoxie(n=133)	Keine Hypoxie (n = 400)	Odds ratio (95%-CI)	p- Wert
Alter (Jahre), Mittelwert ±SD (Spanne)	59 ± 13 (24-88)	52 ± 15 (18-85)		<0,000001
Alter ≥ 55 Jahre, n (%)	86 (65%)	182 (46)	2,19 (1,47-3,28)	0,00013
Männlich, n (%)	79 (59)	180 (45)	0,71 (0,48-1,07)	0,10
Body mass index (kg/m²), Mittelwert ±SD (Spanne)	27 ± 5 (14-41)	24 ± 4 (15-45)		<0,000001
Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m²)	84	164	2,47 (1,66-3,68)	0,000009
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²)	29	34	3,00 (1,78-5,07)	0,000034
Aktiver Raucher	26 (20)	88 (22)	0,86 (0,53-1,41)	0,55
Regelmäßige Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln, n (%)	9 (7)	30 (8)	0,90 (0,41-1,94)	0,78
Kardiovaskuläre Erkrankung, n (%)	64 (48)	141 (35)	1,70 (1,15-2,53)	0,0083
Atemwegserkrankung, n (%)	19 (14)	48 (12)	1,22 (0,69-2,16)	0,49
Schlaf Apnoe, n (%)	13 (10)	7 (2)	6,08 (2,63-14,08)	0,000025
ASA Klasse 1, n (%)	45 (34)	190 (48)	0,57 (0,38-0,85)	0,0060
ASA Klasse 3, n (%)	12 (9)	20 (5)	1,88 (0,90-3,93)	0,091
Standort, n (%)			0,64 (0,42-0,97)	0,034
Universitätsklinikum	43 (32)	171 (43)		
Praxis	90 (68)	229 (57)		
Verfahrensart, n (%)			0,59 (0,40-0,89)	0,012
Koloskopie	78 (59)	282 (70,5)		
Koloskopie + Gastroskopie	55 (41)	118 (29,5)		
Untersuchungszeit (Minuten), Mittelwert ±SD (Spanne)	36 ± 16 (5-115)	38 ± 17 (5-115)		0,0030
Untersuchungszeit > 30Minuten	92 (69)	232 (58)	1,63 (1,07-2,47)	0,022
Ausgang-Sauerstoffsättigung (%),Mittelwert ±SD (Spanne)	97 ± 2 (91-100)	98 ± 2 (91-100)		0,0018
Sauerstoffsättigung < 98%	69 (52)	164 (41)	1,55 (1,05-2,30)	0,029
Sedierung durch Anästhesisten durchgeführt, n (%)	90 (68)	229 (57)	1,56 (1,03-2,36)	0,034
Sedierung, n (%)			*0,70 (0,45-1,10)	0,13
Propofol	31 (23,3)	121 (30,3)		
Propofol + Midazolam	19 (14,3)	150 (37,5)		
Propofol + Ketamin	9 (6,8)	14 (3,5)		
Propofol + Midazolam + Ketamin	74 (55,6)	115 (28,5)		
Applikation an Propofol, n (%)	77 (58)	127 (32)	2,96 (1,99-4,39)	<0,000001
Bolus + Infusion				
Gesamtdosis Propofol (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	387 ± 157 (70-860)	320 ± 136 (50-900)		0,000031
Gesamtdosis Propofol > 350mg	64 (48)	145 (36)	1,63 (1,10-2,42)	0,015
Gesamtdosis Midazolam (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	1,02 ± 0,85 (0-4)	1,08 ± 1,02 (0-5)		0,64

Sedierung mit Midazolam inbegriffen	93 (70)	265 (66)	1,18 (0,78-1,81)	0,43
Gesamtdosis Midazolam > 1mg	39 (29)	165 (41)	0,65 (0,43-0,99)	0,045
Gesamtdosis Ketamin (mg), Mittelwert ±SD (Spanne)	13,97 ± 12,02 (0-37,5)	6,23 ± 9,74 (0-37,5)		<0,000001
Sedierung mit Ketamin inbegriffen	83 (62)	129 (32)	3,49 (2,34-5,19)	<0,000001
Überwachungsgruppe			0,45 (0,30-0,67)	0,000087
Kapnographie Gruppe	47 (35)	220 (55)		
Standard Gruppe	86 (65)	180 (45)		

3.8 Unabhängige Risikofaktoren für Hypoxie

Eine multiple schrittweise Regressionsanalyse wurde mit allen Basiskriterien durchgeführt, für die sich eine signifikante Odds-Ratio ergeben hatte. Als unabhängige Risikofaktoren für Hypoxie blieben bestehen: Alter ($p=0,00015$), BMI ($p=0,0044$), Schlafapnoe in der Anamnese ($p=0,025$), Standard-Überwachung ($p=0,000069$), Gesamtdosis an Propofol ($p=0,031$) sowie Gesamtdosis an Ketamin ($p<0,000001$). Nach Anpassung der Risikofaktoren blieb die Standard-Überwachung ein unabhängiger Risikofaktor für Hypoxie.

4 Diskussion

Die Anzahl von endoskopischen Untersuchungen und Eingriffen hat in den letzten Jahren in Deutschland zugenommen; ein wesentlicher Grund dafür ist die Einführung der Koloskopie zur Darmkrebsfrüherkennung ab dem 55. Lebensjahr im Oktober 2002⁹². Bis zum Jahr 2010 haben ca. 4,2 Millionen berechnigte Versicherte eine Vorsorgekoloskopie durchführen lassen, das entspricht aber nur ca. 18% der Anspruchsberechnigten. Seit dem Jahr 2005 stagniert die Zahl der Vorsorgeendoskopien trotz regelmäßiger Aufklärung und Bewerbung des Programms⁹³.

Mögliche Gründe für die insgesamt geringe Akzeptanz dieser invasiven Untersuchung sind neben Unwissenheit auch die Angst der Patienten vor dem Miterleben der Untersuchung und vor Schmerzen. Eine Sedierung während der Untersuchung kann diese Ängste effektiv vermindern und trägt damit erheblich zum Untersuchungskomfort für Patient und Untersucher bei; die risikoarme Durchführung invasiverer Eingriffe (z. B. Polypektomie, Mukosektomie) wird durch eine effektive Sedierung teilweise erst ermöglicht. Trotz der erwiesenen Vorteile einer Untersuchung unter Sedierung lag in Deutschland noch Mitte der 90er Jahre der Anteil der Untersuchungen unter Sedierung bei nur circa 9% im Vergleich zu über 80% in den angloamerikanischen Ländern^{5,6}. Erst die 2007 publizierte „Bundesweite Evaluation zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland“ zeigte, dass auch in Deutschland inzwischen bis zu 88% der endoskopischen Untersuchungen und Interventionen unter Sedierung durchgeführt werden⁷. Studien fanden übereinstimmend heraus, dass bei endoskopischen Untersuchungen unter Sedierung im Vergleich zu Untersuchungen ohne Sedierung die Zufriedenheit der Patienten sowie die Patiententoleranz und Akzeptanz der Untersuchungen deutlich gesteigert sind^{3,4}.

Jahrzehnte lang wurden im Rahmen endoskopischer Eingriffe in erster Linie Benzodiazepine zur Sedierung eingesetzt, oft in Kombination mit Opioiden. In den letzten Jahren wird vermehrt das kurz wirksame Hypnotikum Propofol eingesetzt und auch in internationalen Leitlinien empfohlen^{2,14,15}. Die therapeutische Breite von Propofol ist jedoch im Vergleich zu Benzodiazepinen relativ gering. Die Substanz ist schlecht steuerbar und dosisabhängig werden schnell unterschiedliche Stadien, von der

reinen Anxiolyse bis hin zur Allgemeinanästhesie, erreicht. Potenziell gefährliche Folgen sind hämodynamische Instabilität, Atemwegsobstruktion, Aspiration und Atemdepression. Schwere Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz, Myokardinfarkt oder Tod treten zwar mit 0,05%-0,2% selten auf, die frühzeitige Erkennung von Vorboten dieser Komplikationen ist jedoch für die Patientensicherheit von ausschlaggebender Bedeutung ^{70,94}.

Die Früherkennung dieser potentiell bedrohlichen Nebenwirkungen durch klinische Observation, kontinuierliche Blutdruckmessung sowie Pulsoxymetrie ist für die Sicherheit des Patienten unabdingbar. Episoden von Apnoe und Atemdepression werden jedoch durch die alleinige klinische Observation des Bewusstheitszustands oder die pulsoxymetrische Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung in vielen Fällen nicht früh genug und nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst ⁹⁵. Die Sensitivität der Pulsoxymetrie zur frühzeitigen Detektion einer Hypoventilation wird darüber hinaus durch die supplementierende Gabe von Sauerstoff weiter reduziert ^{79,80}.

Die Kapnographie ermöglicht die kontinuierliche und zeitnahe Beurteilung der Ventilation, wird aber bei endoskopischen Eingriffen bisher nicht routinemäßig eingesetzt ⁷. Meistens wird zur Überwachung der Oxygenierung und Ventilation bis heute ausschließlich die Pulsoxymetrie angewandt. Gründe für die ausschließliche Anwendung der Pulsoxymetrie sind die leichte Bedienbarkeit, die hohe Verfügbarkeit von Pulsoxymetern, die relativ niedrigen Kosten des Equipments sowie die unzureichende Datenlage hinsichtlich der Überlegenheit anderer Überwachungsmodalitäten ⁹⁶.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, während endoskopischer Eingriffe den Nutzen der zusätzlich zu Standardüberwachungsmaßnahmen (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie) eingesetzten Kapnographie mit einem preisgünstigen Gerät zu ermitteln.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine kontrollierte, prospektive und randomisierte Untersuchung an zwei medizinischen Zentren. Den Patienten wurde nicht mitgeteilt, ob sie durch die weiter oben beschriebene Randomisierungsliste (Abteilung für Biostatistik (EH) der J.W. Goethe-Universität) der Kapnographie- oder der Standard-Überwachungsgruppe zugeteilt worden sind. Nach Randomisierung durch den/die Studienbetreuer/in wurde die Gruppenzuteilung dem für die Sedierung verantwortlichen Arzt/Ärztin oder Pflegepersonal mitgeteilt. Weder das Endoskopie-Team noch die Personen, welche die Sedierung durchführten, waren bezüglich der

Gruppenzugehörigkeit verblindet. Im Vergleich zu dem vorliegenden Design haben Qadeer et al.⁶² sowie Beitz et al.⁶³ über doppelblinde Kapnographiestudien berichtet. Der Verzicht auf die Verblindung der Untersucher kann unter wissenschaftlichen Aspekten sicherlich als Nachteil der hier dargestellten Studie gewertet werden. Der primäre Ansatz war es jedoch, die Studie möglichst unter klinischen Alltagsbedingungen durchzuführen und dadurch die Praktikabilität der routinemäßigen Kapnographie und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter verschiedenen institutionellen Bedingungen (Universitätsklinikum versus Praxisklinik) unter Beweis zu stellen.

Als primären Studienendpunkt wählten wir in der vorliegenden Studie die Inzidenz der Hypoxie. Dieser Endpunkt ist klinisch relevant, da bei immer invasiveren und länger dauernden endoskopischen Eingriffen die Anwendung der tiefen Sedierung stetig zunimmt⁷ und somit auch das Risiko für respiratorische und kardiovaskuläre Komplikationen steigt⁹⁴. Die frühzeitige Detektion einer respiratorischen Störung und damit einhergehend möglichst die Vermeidung einer Hypoxie dient somit direkt der Patientensicherheit.

Die Inzidenz von Hypoxie-Episoden hängt maßgeblich von der jeweils verwendeten Definition ab: je höher und kürzer die Grenzwerte für die zu unterschreitende Sauerstoffsättigung bzw. die Dauer der Unterschreitung gesetzt werden, desto häufiger werden Hypoxie-Episoden auftreten. Die Definition einer Hypoxie ist in der Literatur nicht einheitlich; absolute und allgemein akzeptierte minimale Grenzwerte für die Sauerstoffsättigung, bei deren Unterschreiten regelmäßig schwere Komplikationen auftreten, oder maximal tolerable Zeitintervalle für bestimmte Sauerstoffsättigungswerte existieren nicht. In der vorliegenden Studie war Hypoxie definiert als Sauerstoffsättigung $< 90\%$ für ≥ 15 Sekunden. Der so definierte Studienendpunkt Hypoxie stimmt mit dem in der Studie von Qadeer et al. überein⁶². In der Studie von Beitz et al. wurde eine Hypoxie dagegen neben dem Abfall der Sauerstoffsättigung unter den Absolutwert $< 90\%$ für ≥ 15 Sekunden zusätzlich durch ein Absinken der Sauerstoffsättigung $\geq 5\%$ von dem zu Beginn der Untersuchung gemessenen Ausgangswert des jeweiligen Patienten definiert. Einen vergleichbaren Endpunkt hatten Lightdale et al.⁸¹, die pädiatrische Patienten kapnographisch überwachten. Die verwendete Definition der Hypoxie der vorliegenden Studie ist

pragmatisch gewählt: sie ist einfach von allen an der Untersuchung Beteiligten einzuhalten und sie lässt für den Patienten eine ausreichende Sicherheitsreserve, um Gegenmaßnahmen rechtzeitig einzuleiten.

Es ist bekannt, dass bei der Verwendung einer Standard-Überwachung die meisten hypoxischen Episoden während einer Endoskopie unentdeckt bleiben⁹⁵. Vargo et al.⁹⁵ untersuchten 49 Patienten bei Gastroskopien, die durch visuelle Beurteilung, Standard-Überwachung (klinische Observation, Pulsoxymetrie, kontinuierliche Blutdruckmessung) und zusätzlich durch Seitenstrom-Kapnographie überwacht wurden. Die Inzidenz von Episoden an Apnoe und abnormaler Ventilation (detektiert mittels Kapnographie) wurde mit der Inzidenz von Episoden an Hypoxie, Hyperkapnie und Hypotension sowie Apnoe (entdeckt mit alleiniger visueller Beurteilung) verglichen. Nur 50 % aller Episoden an Apnoe und unregelmäßiger Atmung wurden mittels Pulsoxymetrie und keine mittels visueller Beurteilung ($p < 0,0010$) detektiert⁹⁵. Zur Überwachung eines Patienten unter Sedierung ist demnach die alleinige visuelle Beurteilung völlig ungeeignet und auch bei Anwendung der Pulsoxymetrie bleibt ein Großteil potentiell bedrohlicher Atemdepressionen unentdeckt.

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei endoskopischen Eingriffen die zusätzliche kapnographische Überwachung die Inzidenz von Hypoxien unter Sedierung signifikant reduziert. Die zusätzliche Überwachung mittels Kapnographie ermöglicht nicht nur die frühe Erkennung einer Brady- oder Apnoe, sondern triggert auch Interventionen wie physische Stimulation des Patienten, Unterbrechung der Medikamentengabe und/oder Esmarch-Handgriff, die direkt die Entwicklung einer Hypoxie verhindern helfen. Eine Reduktion der Hypoxierate um 14 % durch die zusätzlich kapnographische Überwachung im Vergleich zur Standard-Überwachung war in der vorliegenden Untersuchung die konsequente Folge (18% Hypoxie in der Kapnographie-Überwachungsgruppe vs. 32% Hypoxie in der Standard-Überwachungsgruppe, $p = 0,00091$; Odds Ratio 0,45).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen zwei bereits erwähnte Studien, die die Kapnographie-Überwachung bei sedierten Erwachsenen während Endoskopien untersucht haben^{62,63}.

In der Studie von Qadeer et al.⁶² wurden insgesamt 263 Patienten, die sich einer ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie) oder EUS (endoskopische

Ultrasonographie) an einem Zentrum unterzogen, in eine Standard-Überwachungsgruppe und eine Kapnographie-Überwachungsgruppe randomisiert. Das Sedierungsregime bestand aus einer Kombination von Midazolam und Pethidin oder Fentanyl. Hypoxie trat in der Standard-Überwachungsgruppe bei 69% und in der Kapnographie-Überwachungsgruppe bei 46% der Patienten auf. Dies entspricht einer Reduktion der Hypoxierate um 23% ($p < 0,001$). Die Inzidenz von Hypoxien war in der Studie von Qadeer et al.⁶² deutlich höher als in unserer Studie (32% vs. 18%). Dies ist bei Verwendung der Opioide Pethidin und vor allem Fentanyl, die beide ausgeprägte atemdepressive Wirkungen haben, gerade in Kombination mit einem Benzodiazepin nicht verwunderlich. Wir haben wegen der starken atemdepressiven Wirkung von Opioiden bewusst auf deren Anwendung verzichtet; statt dessen kam in der vorliegenden Studie das analgetisch ebenfalls sehr gut wirksame Ketamin zum Einsatz, das im Gegensatz zu Opioiden keine Atemdepression auslöst⁶⁴. Ein weiterer Unterschied zwischen der Studie von Qadeer et al. und unserer Studie sind die unterschiedlichen endoskopischen Untersuchungen (ERCP und Endosonographie vs. Koloskopie und Gastroskopie): es ist vorstellbar, dass zumindest die im Vergleich zur Koloskopie invasivere ERCP tiefere Sedierung und stärkere Analgesie erfordert.

Ein weiterer möglicher Grund für die erhöhte Inzidenz von Hypoxien in der Studie von Qadeer et al.⁶² könnte an den Untersuchungsbedingungen bei der ERCP liegen: die ERCP wird im Vergleich zur Koloskopie in Bauchlage durchgeführt. Dies ist nicht nur durch die Beeinträchtigung der Zwerchfellexkursionen atemphysiologisch ungünstig, sondern erschwert auch die Beobachtung des Patienten und seiner Atemtätigkeit sowie die korrekte Platzierung der Nasenbrille und somit die suffiziente Sauerstoffinsufflation und kapnographische Überwachung des Patienten. Bei Auftreten einer Hypoxie werden zudem Interventionen zur Wiederherstellung der Atemtätigkeit durch die Bauchlage und die über dem Patienten platzierte Röntgenröhre erschwert oder zumindest verzögert. Beide Faktoren könnten zu einer höheren Inzidenz von hypoxischen Episoden während ERCP im Vergleich zu Gastroskopie oder Koloskopie beigetragen haben.

In der Studie von Qadeer et al.⁶² wurde das Endoskopiepersonal bei einem Vorliegen jeglicher respiratorischer Auffälligkeiten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe informiert. Dazu gehörten eine Nulllinienkapnographie > 5 Sekunden, mehr als 75% Amplitudenabnahme der Kapnographiekurve im Vergleich zum Ausgangswert > 5 Sekunden und/oder eine Atmfrequenz < 8 /Minute. In der Standard-Überwachungsgruppe wurden lediglich Apnoephasen > 30 Sekunden gemeldet. In

unserer Studie wurde dokumentiert, wenn das Gerät in Folge einer Apnoe-Episode visuell und akustisch alarmierte (end-tidaler CO₂-Wert 0 mmHg > 10 Sekunden) und wenn eine Bradyapnoe auftrat (<8 Atemzüge/Minute). Exakte Kriterien wie z. B. eine definierte Reduktion der Kapnographiekurvenamplitude, bei deren Eintreten dann wie in der Studie von Qadeer et al.⁶² eine Meldung erfolgte, hatten wir nicht definiert. Die strikteren und klareren Definitionen und Handlungsweisen der Studie von Qadeer et al. können zu einer höheren Rate an detektierten Apnoephasen beigetragen haben. Ob diese allerdings immer von klinischer Relevanz waren, bleibt unklar; so sind wechselnd tiefe Atemzüge - und damit auch verschieden hohe Amplituden der Kapnographiekurven - physiologisch und müssen nicht immer auf eine Atemdepression hinweisen.

In der vorliegenden Studie traten in der Kapnographie-Überwachungsgruppe bei 69% der Patienten Apnoe-Episoden auf, von diesen entwickelten jedoch nur 23% eine Hypoxie. Eine plausible Ursache für die geringe Inzidenz von Hypoxien trotz Apnoe ist die von uns routinemäßig angewandte prophylaktische und zusätzliche Gabe von Sauerstoff. Bei sedierten Patienten ist unter Raumlufatmung ein Abfall der pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung ein später Marker einer Apnoe. Unter Sauerstoffgabe können hingegen Apnoephasen mittels Pulsoxymetrie gar nicht mehr zuverlässig detektiert werden^{85,97}, da die Pulsoxymetrie das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin bestimmt, das jedoch erst sehr spät und dann nur indirekt Rückschlüsse auf die alveoläre Ventilation zulässt⁸³. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung ist gerade unter Sauerstoffsupplementation ein zu spätes Signal der Hypoventilation und somit zur Überwachung der Sedierungstiefe unter Endoskopie nach unserer Einschätzung nicht geeignet.

Die 2008 veröffentlichte S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ empfiehlt die prophylaktische Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde². Ebenso legt die American Society of Anesthesiologists schon bei moderater Sedierung durch Nicht-Anästhesisten die prophylaktische Sauerstoffanwendung nahe²⁴.

In der vorliegenden Studie schrieb das Studienprotokoll eine leitliniengerechte Basis-Sauerstoffflussrate von zwei Litern pro Minute vor. In der Studie von Qadeer et al.⁶² erfolgte die Sauerstoffgabe nicht routinemäßig, sondern bei Bedarf als gegensteuernde Maßnahme bei hypoxischen Episoden. Dies ist vergleichbar mit der Vorgehensweise in der oben erwähnten Studie von Vargo et al.⁹⁵, die Sauerstoff ebenfalls nur als Bedarfsbehandlung einsetzten. Sharma et al.⁹⁸ berichteten 2007 über kardiopulmonale

Zwischenfälle in Zusammenhang mit der routinemäßigen Verabreichung von Sauerstoff im Rahmen von Endoskopien des oberen Gastrointestinaltrakts. Sie forderten eine selektive statt routinemäßige supportive Sauerstoffgabe - Untersuchungen unter Verwendung von Propofol wurden jedoch explizit ausgeschlossen. Diese Forderung wird durch den Vergleich der Hypoxieraten in der vorliegenden Studie und der Studie von Qadeer et al. widerlegt: bei Qadeer et al. traten mindestens ein hypoxisches Ereignis bei 69 % der Patienten in der Kontrollgruppe und 46% in der Interventionsgruppe auf, in der nur im Bedarfsfall Sauerstoff gegeben wurde. Im Vergleich dazu fanden wir in unserer Studie bei routinemäßiger Sauerstoffgabe nur bei 32% in der Standard- und 18% in der Kapnographie-Überwachungsgruppe hypoxische Ereignisse. Die Sauerstoffgabe nur bei Bedarf könnte ein weiterer Grund für die erhöhte Inzidenz an Hypoxieraten in der Studie von Qadeer et al. im Vergleich zur vorliegenden Studie sein. Wir schließen daraus, dass zumindest bei simultaner Kapnographie-Überwachung routinemäßig und prophylaktisch Sauerstoff während der Sedierung gegeben werden sollte.

Lightdale et al.⁸¹ untersuchten 2006 den Nutzen von zusätzlich kapnographischer Überwachung in einer doppelblinden Studie an 163 Kindern während 174 elektiver endoskopischer Eingriffe. Alveoläre Hypoventilation (definiert als jegliche respiratorische Anomalität auf dem Kapnographie-Monitor) trat bei 58% der Patienten und 56% der Untersuchungen auf, Apnoe (Nulllinienkapnographie) bei 24 %. Patienten erlitten in der Interventionsgruppe signifikant weniger Hypoxien (Sauerstoffsättigung < 95% > 5 Sekunden) als in der Kontrollgruppe (11% vs. 24%). Die medikamentöse Sedierung erfolgte in der Studie von Lightdale et al. anders als in unserer Studie mit Fentanyl und Midazolam. Unabhängige Beobachter meldeten wie in unsere Studie dem Endoskopiepersonal eine mittels Kapnographie detektierte Apnoe oder Hypoventilation von mehr als 15 Sekunden Dauer in der Interventions- bzw. mehr als 60 Sekunden Dauer in der Kontrollgruppe⁸¹. Folge der Meldung war ausschließlich die verbale Aufforderung an die Kinder, tiefer zu atmen. In unserer Studie wurden die Patienten nach Meldung einer respiratorischen Störung dagegen physisch stimuliert, die Medikamentengabe wurde unterbrochen und/oder ein Esmarch-Handgriff wurde angewandt. Das alles sind Maßnahmen, die direkt einer drohenden Hypoxie entgegen wirken. Im Gegensatz zur Studie von Qadeer et al., aber übereinstimmend mit unserer Studie, erhielten die Patienten routinemäßig supportiv zwei Liter Sauerstoff pro Minute.

Alle drei Studien - Qadeer et al.⁶², Lightdale et al.⁸¹ und unsere Studie – finden übereinstimmend einen klaren Vorteil bei Anwendung der Kapnographie, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass unter kontinuierlicher Sauerstoffgabe Apnoen mittels Pulsoxymetrie schlecht und wenn, dann erst spät erfasst werden.

Ein weiterer Faktor, der die Inzidenz von Hypoxie-Episoden beeinflusst, ist das gewählte Sedierungsregime. Beitz et al.⁶³ randomisierten insgesamt 760 Patienten, die zu Koloskopien mit Propofol sediert wurden, in eine Standard-Überwachungsgruppe (klinische Observation, Pulsoxymetrie, kontinuierliche Blutdruckmessung, EKG) und in eine Kapnographie-Überwachungsgruppe (zusätzlich kapnographische Überwachung zur Standard-Überwachung). Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion des Anteils der Patienten mit Abfall der Sauerstoffsättigung (Abfall $SO_2 \geq 5\%$ oder $< 90\%$) mit Kapnographie-Überwachung im Vergleich zur Standard-Überwachung (39% vs. 53%, $p < 0,001$). Die Anzahl der Patienten mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung $< 90\%$ (Hypoxie) respektive $\leq 85\%$ (schwere Hypoxie) wurde ebenfalls signifikant reduziert (12,5% vs. 19,8%, $p = 0,008$ und 3,7% vs. 7,8%, $p = 0,018$). In unserer Studie waren Hypoxie-Episoden wesentlich häufiger der Fall, als in der Studie von Beitz et al.⁶³ (18% vs. 12,5% $SO_2 > 90\%$), was unter anderem auf die unterschiedlichen Sedierungsregime zurückgeführt werden kann. In der Studie von Beitz et al. wurden alle Patienten ausschließlich mit Propofol sediert wohingegen in dieser Studie nur bei 28,5% eine Propofol-Monotherapie zur Anwendung kam. Bei den übrigen Patienten wurde Propofol in Kombination mit Midazolam und/oder Ketamin eingesetzt. Ein kombiniertes Arzneimittelregime ist mit einer erhöhten Rate an Komplikationen wie zum Beispiel Hypoxie assoziiert⁴⁰.

Dies konnten Ong et al.⁴⁰ in einer Studie mit insgesamt 199 Patienten, die sich einer ERCP mit Sedierung unterzogen, darstellen. Die Patienten wurden in eine Gruppe A und eine Gruppe B randomisiert: das Sedierungsregime bestand in Gruppe A aus Propofol und in Gruppe B aus einer Kombination von Propofol mit Midazolam, Ketamin und Pentazocine. Hypoxie trat in Gruppe A signifikant häufiger als in Gruppe B auf (4,8% vs. 15%).

Eine weitere Studie, die unterstützt, dass ein kombiniertes Sedierungsregime mit einer erhöhten Rate an ventilationsbedingten Komplikationen einhergeht, ist die Studie von Cacho et al.⁹⁹. Cacho et al. untersuchten bei 50 Patienten während Koloskopien den Nutzen der zusätzlich kapnographischen Überwachung. Die Autoren definierten Apnoe

als das Fehlen von Atemaktivitäten von mindestens 30 Sekunden, Hypoventilation als den Anstieg des end-tidalen CO₂-Werts von mindestens 25 % vom Ausgangswert und eine Hypoxie als eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung < 90 %. Als Sedierungsregime nutzen sie entweder eine Propofol-Mono-Sedierung, eine Kombination aus Pethidin und Midazolam oder eine Dreifachkombination aus Propofol, Midazolam und Fentanyl. Nur die Dreifachkombination war signifikant mit dem Auftreten respiratorischer Komplikationen assoziiert⁹⁹.

Im Vergleich zur Studie von Beitz et al.⁶³ war die mittlere Dosis an Propofol in unserer Studie deutlich höher (197-198mg vs. 338mg), was eine weitere Erklärung für das häufigere Auftreten von Hypoxien in unserer Studie ist; die Inzidenz von Hypoxien steigt bei der Anwendung von Propofol mit der verabreichten Gesamtdosis¹⁰⁰⁻¹⁰².

Die Studie von Beitz et al. weist einige Parallelen zu der vorliegenden Studie auf (ähnliches Studiendesign mit gleichen Ein- und Ausschlusskriterien, supportive Sauerstoffgabe von zwei Litern pro Minute, gleiche Interventionsmöglichkeiten bei Apnoe- und Hypoxiemeldungen). Unterschiede bestanden neben dem unterschiedlichen Sedierungsregime auch darin, dass Beitz et al.⁶³ nicht nur bei einem Sauerstoffsättigungsabfall < 90% sowie Apnoe (CO₂ bei 0 mmHg > 10 Sekunden) die oben erwähnten Manöver zur Wiederherstellung der Atmung durchführten, sondern auch wenn der end-tidal gemessene CO₂-Wert um über die Hälfte vom Basis-CO₂-Wert abfiel. Selbst wenn das noch frühere Eingreifen aufgrund eines 50% Abfalls des end-tidal gemessenen CO₂-Werts eine weitere Reduktion von Hypoxien ermöglichte, erscheint dieses in der täglichen Umsetzung problematisch, da eine durchgehende visuelle Überwachen der CO₂ Kurve im Alltag kaum durchführbar scheint.

Potentiellen Einfluss auf die Tiefe der Sedierung, die zur Sedierung angewandten Pharmaka und die applizierte Gesamtdosis hat die Berufsgruppenzugehörigkeit und die individuelle Erfahrung der Person, welche die Sedierung durchgeführt hat. Sedierungen, die in unserer Studie von Anästhesisten durchgeführt worden sind, wurden als tiefer bewertet im Vergleich zu den von NAPS oder Internisten durchgeführten. Die naheliegende Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Anästhesisten im Durchschnitt höhere Dosen Propofol verabreichten und häufiger Kombinationen von Propofol mit Midazolam und/oder Ketamin anwandten. In der Studie von Beitz et al. wurde die Sedierung ausschließlich durch Internisten durchgeführt. Die tiefere Sedierung, die höheren Gesamtdosen und die Kombinationen an verabreichten Sedativa sind plausible

Ursachen für die im Vergleich zur Studie von Beitz et al. höheren Raten an hypoxischen Episoden in unserer Studie.

Weiter muss beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien berücksichtigt werden, dass die Tiefe der Sedierung in unterschiedlichen Studien mittels verschiedener, häufig subjektiver oder semi-quantitativer Skalen gesteuert und dokumentiert wurde; dies kompliziert den direkten Vergleich zwischen den Studien und den verabreichten Gesamtdosen an Sedativa (unsere Studie: tiefe vs. flache Sedierung.) Weder Beitz et al.⁶³, noch Qadeer et al.⁶² hatten eine Skala, um die Tiefe der Sedierung einzuschätzen. In der Studie von Beitz et al. wurde lediglich in beiden Überwachungsgruppen die Zeit zwischen dem Ende der Untersuchung und dem Verlassen des Untersuchungszimmers dokumentiert. Die Sedierungstiefe der Patienten ist in den Studien nicht nachvollziehbar; es ist bekannt, dass mit zunehmenden Sedierungstiefe die Atmung sowie die kardiovaskuläre Funktionen zunehmend beeinträchtigt werden²⁴.

Eine aktuelle prospektiv randomisierte Studie von Slagelse et al.¹⁰³ untersuchte die Wertigkeit der zusätzlich kapnographischen Überwachung zur Detektion von Hypoxien, wenn Sedierungen ausschließlich von NAPS durchgeführt wurden. Es wurden insgesamt 540 Patienten analysiert; 263 Patienten in der Kontrollgruppe (ohne zusätzliche Kapnographie) und 277 Patienten in der Interventionsgruppe (mit kapnographischer Überwachung). Fragestellung war, ob die zusätzlich endexpiratorische CO₂-Messung die Anzahl an hypoxischen Ereignissen reduzieren kann, auch wenn kein/e Arzt/Ärztin die Überwachung der Sedierung übernimmt. In der Interventionsgruppe wurden bei 13 Patienten 17 Hypoxie-Episoden und in der Kontrollgruppe bei 16 Patienten 28 Hypoxie-Episoden festgestellt. Anzahl und Dauer der Hypoxie-Episoden wurden in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 39,3% bzw. 21,1% reduziert (p>0,05). Es fand sich eine Tendenz zur Reduktion von Anzahl und Dauer hypoxischer Ereignisse bei Sedierungen durch NAPS. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten in der Studie von Slagelse et al.¹⁰³ ausschließlich von NAPS sediert wurden und daher Patienten mit bestimmten Risikokonstellationen ausgeschlossen wurden, z.B. ASA Klassifikation > 3, Apnoe in der Patientenvorgeschichte, Allergie gegen Soya, Eier und Erdnüsse, BMI >35kg/m², Malampati Score >3, akute gastrointestinale Blutung, Subileus, verzögerte Magenentleerung sowie starke Erkältung. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit BMI > 35kg/m² sowie Patienten mit Apnoe in der Vorgeschichte eingeschlossen.

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für Hypoxie¹⁰⁴ und Apnoe in der Patientenvorgeschichte ein bekannter Risikofaktor für Apnoe bei Sedierungen¹⁰⁵; der Ausschluss dieser Risikopatienten erklärt, warum die Kapnographie-Überwachung in der Studie von Slagelse et al.¹⁰³ die Inzidenz von Hypoxien nur geringgradig reduzierte (Selektions-Bias).

Slagelse et al.¹⁰³ beobachteten, dass die meisten hypoxischen Episoden zwar in den ersten 25 Minuten nach Propofol-Bolusgabe auftraten, dass aber auch nach 40 Minuten noch hypoxische Ereignisse zu beobachten waren¹⁰³. Gerade bei längerer Sedierungsdauer und wiederholter Propofolgabe ist aufgrund von Umverteilungsphänomenen von Propofol aus peripheren Kompartimenten die sedierende und atemdepressive Wirkung des Propofols schlecht vorhersagbar und somit die zusätzliche kapnographische Überwachung besonders indiziert. Die Kapnographie-Überwachung wird daher besonders bei antizipierter Untersuchungsdauer länger als 25 Minuten empfohlen.

In unserer Studie betrug in beiden Gruppen die durchschnittliche Untersuchungsdauer ca. 38 min (Spanne 5-115 min) und die mittlere Propofol-Gesamtdosis 338 mg (Spanne 50-900 mg); im Vergleich dazu dauerten die Untersuchungen in der Studie von Slagelse et al.¹⁰³ mit 23.9 bzw. 26.6 min. (Kontroll- resp. Interventionsgruppe) deutlich kürzer und es wurden im Mittel 352 bzw. 340 mg Propofol verabreicht. Zu berücksichtigen ist zudem, dass in unserer Studie nur 26% respektive 31 % der Patienten ausschließlich Propofol erhielten, alle anderen zusätzlich Midazolam und/oder Ketamin. Die längere Untersuchungsdauer und das differente Sedierungsregime sind plausible Gründe für die höhere Hypoxie-Inzidenz in dieser Studie.

Der Kapnometrie-Monitor in unserer Studie war ein technisch einfaches Gerät (Microcap, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA), welches digital die endtidale CO₂-Konzentration sowie die Atemfrequenz angezeigt hat. Die in den Studien von Qadeer et al.⁶² sowie Beitz et al.⁶³ verwendeten Kapnographie-Monitore (Capnostream 20, Oridion Capnography Inc., Needham, MA, USA) stellten zusätzlich noch die CO₂-Kurve graphisch dar. Demzufolge konnten in letzteren Studien neben der Atemfrequenz und dem endtidalen CO₂-Wert auch die Form der Kapnographiekurven beurteilt und mit Ausgangswerten verglichen werden, z.B. Amplitude der Atmungskurve (>50% bei Beitz et al.⁶³ und >75% bei Qadeer et al.⁶²). Zudem kann aus der Form der Kapnographiekurve indirekt auf Atemwegsprobleme des Patienten geschlossen werden. Ein fehlendes Plateau der CO₂-Kurve deutet zum Beispiel auf

einen schweren Bronchospasmus, Fremdkörper in den oberen Atemwegen oder eine andere Atemwegsobstruktion hin ⁶⁴. Die visuelle Beurteilung der Kurve kann daher zum schnelleren Erkennen von Atemwegsobstruktionen, dem früheren Beginn von Intervention zum Wiederherstellen der Atmung und dadurch zur Vermeidung von hypoxischen Episoden beitragen.

Nichtsdestotrotz konnte durch Anwendung unseres einfachen Kapnometers „Microcap“ die Rate an Hypoxien in vergleichbarem Umfang verringert werden wie mit aufwändigeren Kapnographiemonitoren. Die zu komplexe Bedienbarkeit und der hohe Preis von speziellen Kapnographiegeräten werden als Gründe dafür diskutiert, dass bei den meisten Endoskopien die Pulsoxymetrie bis heute als einziges Verfahren zur Überwachung der Oxygenierung und Ventilation angewandt wird ⁹⁶. Im Gegensatz zum Capnostream 20 Monitor ist unser Microcap CO₂-Überwachungsgerät leicht bedienbar und kostengünstig. Die einfache Bedienbarkeit und der günstige Preis des Microcap CO₂ Überwachungsgeräts können zur besseren Akzeptanz dieser zusätzlichen Überwachungs-Modalität beitragen.

In der vorliegenden Studie gab es zwischen der Kapnographie- und der Standard-Überwachungsgruppe keine Unterschiede bezüglich der Patientenzufriedenheit (numerische Analogskala 1 bis 6, 1=sehr gut, 6=ungenügend), der Erinnerung an die Untersuchung (ja vs. nein) und der Schmerzen während der Untersuchung (ja vs. nein). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Beitz et al. ⁶³ überein, die ebenfalls anhand einer numerischen Analogskala die Patientenzufriedenheit der Standard- und Kapnographie-Überwachungsgruppe verglichen (1 bis 10, 1=min., 10=max.); auch hier gab es auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die aufgrund der Kapnographiedaten eingeleiteten Maßnahmen zur Wiederherstellung der Atmung haben somit die Untersuchungsbedingungen und die Patientenzufriedenheit nicht negativ beeinflusst.

In der hier dargestellten Studie ergaben sich in multivariaten Analysen die folgenden unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoxie: Alter, BMI, Apnoe in der Vorgeschichte, Propofol-Gesamtdosis, Ketamin-Gesamtdosis sowie Standard-Überwachung. Übereinstimmend fanden Beitz et al. ebenfalls Alter, BMI und Propofol-Gesamtdosis als unabhängige Risikofaktoren für Hypoxie ⁶³. Ebenso sahen Qadeer et al. im Jahr 2009 einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Alter über 60 Jahren, dem BMI und dem Auftreten von Hypoxien ⁶². Alter, hoher BMI und Propofol-Gesamtdosis wurden auch in anderen vorherigen Studien bereits als Risikofaktoren für

Hypoxie identifiziert ^{15,100,102}. Bei älteren Menschen (>60 Jahre) und Patienten mit erhöhtem BMI ist daher eine kapnographische Überwachung während Sedierung besonders indiziert.

Vorliegende Studie identifizierte erstmals auch die Gesamtdosis des zusätzlich zu Propofol applizierten Ketamin sowie den Verzicht auf eine zusätzliche kapnographische Überwachung, d.h. die Anwendung einer bloßen „Standard-Überwachung“ als neue Risikofaktoren für periinterventionelle Hypoxie.

Während alle Opioide dosisabhängig atemdepressiv wirken und zu Hypoventilation führen, bewirkt Ketamin als Monohypnotikum in der üblichen Dosierung keine klinisch relevante Atemdepression ^{2,39}. Eine mögliche Interpretation dafür, dass Ketamin ein Hypoxierisikofaktor ist, könnte folgender Befund sein: In der zugrunde liegenden Studie erhielten die Patienten, die Ketamin bekamen, auch höhere Mengen an Propofol. Somit ergibt sich möglicherweise eine Scheinkorrelation, da die eigentliche atemdepressive Wirkung auf Propofol beruht.

Schlafapnoe in der Patientenvorgeschichte ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten von Apnoe im Rahmen von Sedierungen ¹⁰⁵. Obwohl Schlafapnoe ein Risikofaktor für Apnoe im Rahmen von Sedierungen ist, haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass Schlafapnoe kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen im Rahmen prozeduraler Sedierungen darstellt ^{106,107}.

Mador et al. ¹⁰⁶ untersuchten in einer prospektiven Studie bei 904 Patienten, ob Schlafapnoe in der Patienten-Vorgeschichte ein Risikofaktor für Komplikationen im Rahmen prozeduraler Sedierung darstellt. Die Patienten unterzogen sich entweder einer Koloskopie, einer Gastroskopie oder einer kombinierten Untersuchung. Vor der Untersuchung wurden die Patienten durch den Berlin-Fragebogen (Schlafapnoe-Einschätzungsbogen) ¹⁰⁸ in eine Gruppe mit geringem Risiko und in eine Gruppe mit hohem Risiko für Apnoe eingeteilt. Nach der Untersuchung wurde ausgewertet, ob die Patienten leichte kardiovaskuläre Komplikationen (Bradykardie, Tachykardie, Hyper- und Hypotension, Bradypnoe) oder schwere kardiovaskuläre Komplikationen (Arrhythmien, veränderte Psyche, Bewusstlosigkeit, Myokardinfarkt) hatten. Es stellte sich heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen für leichte kardiovaskuläre Komplikationen (10,56 % bei Patienten mit geringem Risiko für Apnoe vs. 10,63%) und schwere kardiovaskuläre Komplikationen gab (3,25% vs. 1,9%).

Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der hier dargestellten Studie überein. Die Patienten wurden in der vorliegenden Studie nicht nach den Berlin-Kriterien eingeteilt, sondern es wurde anamnestisch ermittelt, ob Schlafapnoe in der Krankengeschichte bestand (3% der Patienten in der Kapnographie- und 4% in der Standard-Überwachungsgruppe). Nichtsdestotrotz traten in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten schwere kardiovaskuläre Komplikationen auf. Dies spricht dafür, dass Apnoe in der Vorgeschichte bei Sedierungen ohne Verwendung von Opioiden – wie in unserer Studie - nicht mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen einhergeht und daher nicht als Ausschlussfaktor für eine opioidfreie Sedierung gesehen werden sollte.

Alleinige Standard-Überwachung blieb auch nach Berücksichtigung anderer Risikofaktoren (Alter, Sedierung, BMI, etc.) in der vorliegenden Studie ein unabhängiger Risikofaktor für Hypoxie. Dies ist dadurch erklärbar, dass die Hypoxie den Endpunkt einer Kaskade von pathophysiologischen Ereignissen darstellt: Die der Hypoxie zu Grunde liegende Hypoventilation (Abnahme der Atemfrequenz und des Tidalvolumens) wird mittels der Kapnographie natürlich wesentlich früher detektiert. Der Verzicht auf diese frühere Möglichkeit der Detektion stellt daher einen Risikofaktor für das Entstehen einer Hypoxie da.

In unserer Studie bestanden relevante Unterschiede zwischen den beiden Studienzentren hinsichtlich Sedierung und Auftreten von Hypoxie. In der Praxis wurde die Sedierung stets durch Anästhesisten durchgeführt: In 98 % der Fälle wurde die Sedierung mit Propofol in Kombination mit Midazolam und/oder Ketamin durchgeführt, in nur 2 % der Fälle kam eine Propofol-Mono-Sedierung zur Anwendung. Propofol wurde zu 64% kontinuierlich mittels Spritzenpumpe verabreicht und die Gesamtdosis war im Vergleich zur Universitätsklinik wesentlich höher. In der Universitätsklinik wurde die Sedierung mit Propofol entweder durch NAPS oder Internisten mit notfallmedizinischer Erfahrung durchgeführt. Propofol wurde ausschließlich als Bolus und nur in 32% der Fälle in Kombination mit Midazolam und/oder Ketamin verabreicht. Obwohl die Patienten in der Universitätsklinik eine höhere ASA-Klassifikation aufwiesen und eine niedrigere Ausgang-Sauerstoffsättigung hatten, traten Hypoxien unter diesem Regime seltener auf. Die Gesamtdosis an Propofol war im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe mittels Spritzenpumpe deutlich geringer, wenn ausschließlich Bolusinjektionen gegeben wurden und die Sedierung durch Nicht-Anästhesisten erfolgte.

In der multivariaten Analyse war das Studienzentrum kein unabhängiger Risikofaktor für Hypoxie, wohl aber die Gesamtdosis an Propofol. Die höheren Gesamt-Dosen an Propofol (384mg vs. 268mg, $p < 0,00001$), die von Anästhesisten gegeben wurden, sind die plausibelste Erklärung für das häufigere Auftreten von Hypoxien in der Praxis im Vergleich zur Universitätsklinik. Die kontinuierliche Gabe von Propofol mittels Spritzenpumpe, wie sie ausschließlich von Anästhesisten angewandt wurde, war im Vergleich zur ausschließlichen Bolusgabe von Propofol mit signifikant höheren Gesamtdosen an Propofol assoziiert (402mg vs. 298mg, $p < 0,000001$). Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Riphaut et al.¹⁰⁹, die bei 100 Patienten im Rahmen von ERCPs und Gastroskopien die kontinuierliche Applikation mit einer Bolusgabe von Propofol verglichen¹⁰⁹. Hier betrug die Gesamtdosis an Propofol in der Bolus Gruppe 305 ± 155 mg und in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusion 343 ± 123 mg ($p=0,5$), ein Dosisunterschied der klinisch nicht relevant ist. Ein weiterer Unterschied zwischen der hier dargestellten Studie und der Studie von Riphaut et al. ist, dass in letzterer in beiden Gruppen eine tiefe Sedierung erreicht wurde, wohingegen in unserer Studie die Patienten, die von Anästhesisten sediert wurden, im Durchschnitt tiefer sediert waren als die Patienten in der Universitätsklinik ($p < 0,000001$)¹⁰⁹.

Obwohl die Hypoxie-Inzidenz in der Universitätsklinik geringer war, waren die Patienten in der Praxis tiefer sediert, was zu besseren Untersuchungsbedingungen für die Endoskopiker beitrug.

Die Kapnographie hat sich in der vorliegenden Studie als eine Überwachungsmethode ohne großen strukturellen, personellen und zeitlichen Mehraufwand erwiesen. Die modifizierte Nasenbrille wurde von dem Patienten und den Endoskopiker genauso wie die sonst im endoskopischen Alltag verwendete Nasensonde akzeptiert; das Tragen

wurde seitens der Patienten nicht als störend empfunden. Obwohl das Anlegen der Nasensonde und der Messbeginn der Kapnographie sich problemlos gestalteten, kam es in einigen Fällen zu einem kurzzeitigen Verrutschen der Nasensonde und dadurch zu kurzen Störungen der Kapnographieableitung. Ähnliche Messstörungen traten durch Verlegen des Probenschlauchs mit Flüssigkeit oder Blut auf, was zu Fehlern in der Kapnographieableitung geführt haben kann. So traten bei Verlegen der Nasenbrille durch Interaktion mit dem Endoskop im Rahmen der Gastroskopie oder durch Filterblockaden falsche Apnoemeldungen auf. Das Einführen des Endoskops und den damit verbundenen Schluckakt beschrieben Vargo et al. bereits als Quelle für Apnoe-Fehlalarme⁹⁵. Auch Beitz et al. berichteten von Apnoefehlmeldungen und falsch positiven Atemwegsalarmlen⁶³. Qadeer et al. beschrieben, dass bei 35 von 236 Patienten (13%) trotz Nulllinienkapnographie von mindestens 50 Sekunden regelmäßige Thoraxexkursionen ohne Abfall der Sauerstoffsättigung zu beobachten waren und somit die Nulllinienkapnographie fehlerhaft war⁶². Die Autoren vermuteten, dass die Behinderung des Luftstroms durch Flüssigkeit im Schlauchsystem und verengte oropharyngeale Verhältnisse ursächlich für die Fehlalarme waren. Lightdale et al. berichteten in ihrer Studie von Kapnographie-Fehlalarmen beim Reden, Weinen oder Bewegen der Patienten⁸¹. Die Filterblockaden hatten jedoch in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf den primären Endpunkt der Studie, da die Fehlermeldungen vom Personal wahrgenommen wurden und dann durch Richten der Nasensonde beziehungsweise Entfernen der Flüssigkeit aus dem Messschlauch behoben und nicht als Hypoxie gewertet wurden.

Eine Limitation der hier dargestellten Studie ist das zwischen den Studienzentren unterschiedliche Arzneiregime. Vorherige Studien, die eine Kombination aus Propofol und Midazolam mit oder ohne zusätzliches Fentanyl anwendeten, berichten unterschiedliche Resultate: einige Studien fanden niedrigere Komplikationsraten im Vergleich zur Propofol-Mono-Sedierung^{111,112}, andere erhöhte Komplikationsraten bei der Kombination von Propofol mit Midazolam, Ketamin und Pentazocine^{40,113}. In der vorliegenden Studie war die Kombination von Propofol mit einer Dosis Midazolam oder Ketamin über 1mg mit einem erhöhten Risiko für Hypoxie assoziiert. Dies könnte allerdings daran liegen, dass die kombinierte Sedierung immer mit höheren Dosierungen von Propofol verbunden war. Demzufolge kann keine Aussage getroffen werden, ob in der vorliegenden Studie Hypoxie mit der hohen Propofol-Gesamtosis

oder mit der kombinierten Anwendung von Propofol und Midazolam und/oder Ketamin assoziiert ist. Es sei aber darauf hingewiesen, dass die Sedierungsregime in beiden Gruppen gleich verteilt waren. Unser Hauptergebnis, dass die zusätzliche Kapnometrie-Überwachung die Hypoxie-Inzidenz vermindert, wird somit durch die unterschiedlichen Sedierungsregime nicht infrage gestellt.

Die Patienten der Standard-Überwachungsgruppe waren signifikant älter als die der Kapnographie-Überwachungsgruppe (55 vs. 52 Jahre, $p=0,012$) und das Alter war ein unabhängiger Risikofaktor für Hypoxie. In der multivariaten Analyse ist jedoch die Standard-Überwachung ein unabhängiger Risikofaktor für Hypoxie geblieben. Demzufolge erklären die Gruppenunterschiede bezüglich des Alters nicht die Unterschiede im primären Endpunkt unserer Studie.

In der vorliegenden Studie wurde keine einheitliche Skala zur Einschätzung der Sedierungstiefe angewandt; es wurde ausschließlich zwischen flacher und tiefer Sedierung differenziert. Weder Vargo et al.⁹⁵, Qadeer et al.⁶², Beitz et al.⁶³, Lightdale et al.⁸¹ noch Slagelse et al.¹⁰³ benutzen eine validierte Skala, um die Sedierungstiefe der Patienten einzuschätzen. Die Sedierungstiefe sollte in weiteren Studien durch eine einheitliche Skala wie zum Beispiel dem RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)⁶⁴, welcher Sedierungstiefen in einer zehnstufigen Skala differenziert, von einem unabhängigen Beobachter beurteilt werden.

Weitere Limitationen des Studiendesigns waren, dass weder das Endoskopie-Team noch die Personen, welche die Sedierung durchführten, noch die Patienten bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindet waren. Es war auch keine verblindete Kapnographie-Gruppe verfügbar. Apnoe trat bei 69% der Patienten der Kapnographie-Überwachungsgruppe auf. In der Standard-Überwachungsgruppe konnten Apnoe, Bradypnoe und pathologische Atmungsformen nicht ausgewertet oder dokumentiert werden, da keine kapnographischen Daten erhoben wurden. In der Kapnographie-Überwachungsgruppe folgte bei 23% der Patienten nach der Apnoephase eine Hypoxie-Episode; nur 4% der Hypoxien traten ohne vorherige Bradypnoe oder Apnoe auf. Dieser Befund stützt die Aussage, dass die frühe Entdeckung von Apnoe mittels Kapnographie und die daraufhin initiierten Interventionen zur Wiederherstellung der Atmung einer Hypoxie wirkungsvoll vorbeugen. Die Früherkennung von Apnoe ist die wahre Stärke der zusätzlichen Kapnographie-Überwachung.

Zuletzt wurde in der vorliegenden Studie der Sauerstoff-Sättigungsabfall als Surrogatmarker verwendet, da dauerhafte Behinderung (Invalidität) nur sehr selten im

Rahmen von Sedierungen bei endoskopischen Eingriffen auftreten¹¹⁰ und die Letalität sehr niedrig ist. In der vorliegenden Studie traten keine schwerwiegenden und unerwünschten Ereignisse auf und kein Patient verstarb.

5 Fazit

Die zunehmende Frequenz der unter Sedierung durchgeführten endoskopischen Untersuchungen erfordert eine sichere und professionelle Überwachung, welche die Patientensicherheit während der Sedierung gewährleisten soll. Die vorliegende Studie belegt die Effektivität der zusätzlichen kapnographischen Überwachung zur Verminderung von Hypoxie bei Propofol-Sedierungen im Rahmen von endoskopischen Untersuchungen. Die Kapnographie wurde mit einem einfachen und preiswerten Gerät durchgeführt, welches leicht zu bedienen ist und Episoden von Apnoe früh und zuverlässig erfasst.

Für die Zukunft wichtig scheint, die in der vorliegenden und in anderen Studien festgestellten Probleme der Kapnographie bezüglich Fehlalarmen weiter zu untersuchen und zu beseitigen. Ein routinierter Umgang mit der Kapnographie und ihren Fehlerquellen ist unabdingbar, um die kapnographische Überwachung langfristig als Mittel zur Steigerung der Patientensicherheit in der Endoskopie zu etablieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams HA, Buzello W, Kochs E, Krier C. *Anästhesiologie*. 2., Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008.
2. Riphaut A, Wehrmann T, Weber B, et al. S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008 (AWMF-Register-Nr. 021 / 014). *Z Gastroenterol*. 2008;46(11):1298-1330. doi:10.1055/s-2008-1027850.
3. Daneshmand TK, Bell GD, Logan RF. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut*. 1991;32(1):12-15.
4. Keeffe EB, O'Connor KW. 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointest Endosc*. 1990;36(3 Suppl):S13-8.
5. Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. *Endoscopy*. 1994;26(2):231-234. doi:10.1055/s-2007-1008949.
6. Fruhmorgen P, Kriel L. Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Guidelines for endoscopic colorectal polypectomy with the sling. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol*. 1998;36(2):117-119.
7. Riphaut A, Rabofski M, Wehrmann T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: results from the first nationwide survey. *Z Gastroenterol*. 2010;48(3):392-397. doi:10.1055/s-0028-1109765.
8. Riphaut A, Geist F, Wehrmann T. Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland Re-Evaluation der ersten bundesweiten Evaluation 3 Jahre nach Implementierung der S3-Leitlinie zur Sedierung. *Z Gastroenterol*. 2012;50(08). doi:10.1055/s-0032-1324205.
9. Probert CS, Jayanthi V, Quinn J, Mayberry JF. Information requirements and sedation preferences of patients undergoing endoscopy of the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 1991;23(4):218-219. doi:10.1055/s-2007-1010661.
10. Early DS, Saifuddin T, Johnson JC, King PD, Marshall JB. Patient attitudes toward undergoing colonoscopy without sedation. *Am. J. Gastroenterol*. 1999;94(7):1862-1865. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01219.x.
11. Ladas SD, Aabakken L, Rey J, et al. Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion*. 2006;74(2):69-77. doi:10.1159/000097466.
12. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):967-974. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x.

13. Harris JK, Vader J, Wietlisbach V, Burnand B, Gonvers J, Froehlich F. Variations in colonoscopy practice in Europe: a multicentre descriptive study (EPAGE). *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(1):126-134. doi:10.1080/00365520600815647.
14. Vargo JJ, Cohen LB, Rex DK, Kwo PY. Position statement: nonanesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009;70(6):1053-1059. doi:10.1016/j.gie.2009.07.020.
15. Dumonceau J, Riphaus A, Beilenhoff U, et al. European Curriculum for Sedation Training in Gastrointestinal Endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA). *Endoscopy*. 2013;45(06):496-504. doi:10.1055/s-0033-1344142.
16. Carlsson U, Grattidge P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy*. 1995;27(3):240-243. doi:10.1055/s-2007-1005678.
17. Patterson KW, Casey PB, Murray JP, O'Boyle CA, Cunningham AJ. Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. *Br J Anaesth*. 1991;67(1):108-111.
18. Riphaus A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T. Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy*. 2006;38(7):677-683. doi:10.1055/s-2006-925244.
19. Vargo JJ, Zuccaro G, JR, Dumot JA, et al. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology*. 2002;123(1):8-16.
20. Koshy G, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni C. Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterology*. 2000;95(6):1476-1479. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02080.x.
21. Mackenzie N, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia*. 1987;42(1):3-6.
22. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2004 ; [+ Markierung der Prüfungsfakten des 1. und 2. Staatsexamens bis 03/03 + Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften + umfassende Dosierungen]*. 12. Aufl. Pulheim: [Selbstverl.]; 2004.
23. Rex DK, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(2):70-80.

24. American Society of Anesthesiologists Task Force. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96(4):1004-1017.25. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983-2991. doi:10.1001/jama.289.22.2983.
26. Külling D, Rothenbühler R, Inauen W. Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy*. 2003;35(8):679-682. doi:10.1055/s-2003-41518.
27. Cantor DS, Baldrige ET. Premedication with meperidine and diazepam for upper gastrointestinal endoscopy precludes the need for topical anesthesia. *Gastrointest. Endosc.* 1986;32(5):339-341.
28. Lavies NG, Creasy T, Harris K, Hanning CD. Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: influence of sedation and operator experience. *Am. J. Gastroenterol.* 1988;83(6):618-622.
29. Ishiguro T, Ishiguro C, Ishiguro G, Nagawa H. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy: comparison between the states of patients in partial and complete amnesia. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(44):438-440.
30. Green SM, Li J. Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med*. 2000;7(3):278-281.
31. Weston BR, Chadalawada V, Chalasani N, et al. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(11):2440-2447. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.08668.x.
32. Roseveare C, Seavell C, Patel P, et al. Patient-controlled sedation and analgesia, using propofol and alfentanil, during colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Endoscopy*. 1998;30(9):768-773. doi:10.1055/s-2007-1001419.
33. Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA, et al. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;1(6):425-432.
34. Cordruwisch W, Doroschko M, Wurbs D. Tiefe Sedierung bei gastroenterologisch-endoskopischen Eingriffen: Sicherheit und Nutzen einer Kombination aus Midazolam und Propofol. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2000;125(20):619-622. doi:10.1055/s-2007-1024386.
35. VanNatta ME, Rex DK. Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101(10):2209-2217. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00760.x.
36. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56(2):119-136.

37. Aggarwal A, Ganguly S, Anand VK, Patwari AK. Efficacy and safety of intravenous ketamine for sedation and analgesia during pediatric endoscopic procedures. *Indian Pediatr.* 1998;35(12):1211-1214.
38. Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL, Spearman G, Wilsey MJ, Zayat MN. Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2004;59(6):659-663.
39. Rösing C, Trinkl W, Rösing K, Gebhardt B. Midazolam plus Ketamin zur Prämedikation für Koloskopien. Eine doppelblinde, randomisierte Studie. *Med. Klin. (Munich).* 1991;86(4):190-193.
40. Ong WC, Santosh D, Lakhtakia S, Reddy DN. A randomized controlled trial on use of propofol alone versus propofol with midazolam, ketamine, and pentazocine "sedato-analgesic cocktail" for sedation during ERCP. *Endoscopy.* 2007;39(9):807-812. doi:10.1055/s-2007-966725.
41. Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology.* 2005;129(5):1384-1391. doi:10.1053/j.gastro.2005.08.014.
42. Hassan C, Rex D, Cooper G, Benamouzig R. Endoscopist-directed propofol administration versus anesthesiologist assistance for colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy.* 2012;44(05):456-464. doi:10.1055/s-0032-1308936.
43. Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, et al. Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(8):1744-1750. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07605.x.
44. Heuss LT, Drewe J, Schnieper P, Tapparelli CB, Pflimlin E, Beglich muinger C. Patient-controlled versus nurse-administered sedation with propofol during colonoscopy. A prospective randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(3):511-518. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04088.x.
45. Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. *Gastrointest. Endosc.* 2003;57(6):664-671. doi:10.1067/mge.2003.191.
46. Rex DK, Overley C, Kinser K, et al. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(5):1159-1163. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05683.x.
47. Tohda G, Higashi S, Wakahara S, Morikawa M, Sakumoto H, Kane T. Propofol sedation during endoscopic procedures: safe and effective administration by registered nurses supervised by endoscopists. *Endoscopy.* 2006;38(4):360-367. doi:10.1055/s-2005-921192.

48. Riphaut A, Wehrmann T. Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie. *Gastroenterologie*. 2010;5(2):143-155. doi:10.1007/s11377-009-0388-x.
49. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest. Endosc.* 2001;53(6):620-627.
50. Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 1991;37(4):421-427.
51. Sieg A, Theilmeyer A. Ergebnisse der Vorsorge-Koloskopie 2005--Internet-basierte Dokumentation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006;131(8):379-383. doi:10.1055/s-2006-932528.
52. Yano H, Iishi H, Tatsuta M, Sakai N, Narahara H, Omori M. Oxygen desaturation during sedation for colonoscopy in elderly patients. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(24):2138-2141.
53. Behrens A, Labenz J, Schuler A, et al. Wie sicher ist die Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie? Eine multizentrische Auswertung von 388 404 Endoskopien und Auswertung der Daten aus prospektiv geführten Komplikationsregistern von Mitgliedern der Arbeitsgemeinschaft leitender Gastroenterologen im Krankenhaus (ALGK). *Z Gastroenterol.* 2013;51(05):432-436. doi:10.1055/s-0032-1325524.
54. Striebel HW. *Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis*. 2., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2015:406-407
55. Clinical Practice Guidelines: Safety and Sedation During Endoscopic Procedures. *Gut*. 2003. http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/sedation.doc.
56. Stufe 1 Leitlinie Sedierung und Analgesie (Analgosedierung) von Patienten durch Nicht-Anästhesisten. http://www.dgai.de/06pdf/13_573-Leitlinie.pdf, <http://intranet/awmf11/001-011.html>.
57. Hofmann, C., Jung M. Sedierung und Überwachung bei endoskopischen Eingriffen. <http://www.dgvs.de>.
58. Joint statement of a Working from the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological (AGA), and the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Recommendations on the administration of sedation for the performance of endoscopic procedures. www.gi.org/physicians/nataffairs/trisociety.asp.
59. Froehlich F, Harris JK, Wietlisbach V, Burnand B, Vader J, Gonvers J. Current sedation and monitoring practice for colonoscopy: an International Observational Study (EPAGE). *Endoscopy*. 2006;38(5):461-469. doi:10.1055/s-2006-925368.

60. Gerstenberger PD. Capnography and patient safety for endoscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(5):423-425. doi:10.1016/j.cgh.2010.02.024.
61. Waugh JB, Epps CA, Khodneva YA. Capnography enhances surveillance of respiratory events during procedural sedation: a meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2011;23(3):189-196. doi:10.1016/j.jclinane.2010.08.012.
62. Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, et al. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology.* 2009;136(5):1568-76; quiz 1819-20.
63. Beitz A, Riphaut A, Meining A, et al. 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.* 2012;107(8):1205-1212. doi:10.1038/ajg.2012.136.
64. Oczenski W. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik.* 9., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2012:65,462-479
65. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie.* 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013:99-102
66. Nagler J, Krauss B. Capnography: a valuable tool for airway management. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2008;26(4):881-97, vii. doi:10.1016/j.emc.2008.08.005.
67. Kramme R. *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung.* *Medizintechnik.* 2011:674-721
68. Swedlow D. Capnometry and capnography: The anesthesia disaster early warning system. *Seminars in Anesthesia.* 1986;(3):195-205.
69. Gravenstein JS. *Capnography.* 2nd ed. Cambridge, New York: Cambridge University Press; 2011.
70. Waring J, Baron TH, Hirota WK, et al. Guidelines for Conscious Sedation and Monitoring During Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2003;58(3):317-322. doi:10.1067/S0016-5107(03)00001-4.
71. American Society of Anesthesiologists. Basic Standards for Preanesthesia Care. <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/32.html>.
72. Casati A, Fanelli G, Cappelleri G, et al. Arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference in anaesthetized adults mechanically ventilated via a laryngeal mask or a cuffed oropharyngeal airway. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16(8):534-538.
73. Ivens D, Verborgh C, Phan Thi, H P, Camu F. The quality of breathing and capnography during laryngeal mask and facemask ventilation. *Anaesthesia.* 1995;50(10):858-862.

74. Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 1988;318(10):607-611. doi:10.1056/NEJM198803103181005.
75. Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med*. 1985;13(11):907-909.
76. Krauss B. Capnography as a rapid assessment and triage tool for chemical terrorism. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(8):493-497.
77. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):172-181. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.10.016.
78. Hart LS, Berns SD, Houck CS, Boenning DA. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(3):189-193.
79. Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad Emerg Med*. 2002;9(4):275-280.
80. Burton JH, Harrah JD, Germann CA, Dillon DC. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? *Acad Emerg Med*. 2006;13(5):500-504. doi:10.1197/j.aem.2005.12.017.
81. Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1170-8. doi:10.1542/peds.2005-1709.
82. 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? *SMedJ*. 2013:212-215. doi:10.11622/smedj.2013075.
83. Hutton P, Clutton-Brock T. The benefits and pitfalls of pulse oximetry. *BMJ*. 1993;307(6902):457-458.
84. Davidson JA, Hosie HE. Limitations of pulse oximetry: respiratory insufficiency--a failure of detection. *BMJ*. 1993;307(6900):372-373.
85. Fu ES, Downs JB, Schweiger JW, Miguel RV, Smith RA. Supplemental oxygen impairs detection of hypoventilation by pulse oximetry. *Chest*. 2004;126(5):1552-1558. doi:10.1378/chest.126.5.1552.
86. Larsen R. *Anästhesie*. 10. Aufl. s.l: Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke; 2012. http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/480705.

87. Oridion Medical 1987 Ltd. Operator's Manual, Portable Bedside Capnograph.
<http://www.covidien.com/imageServer.aspx/doc255427.pdf?contentID=34527&contenttype=application/pdf>.
88. Microcap Capnograph, EtCO₂, Portable Handheld.
<https://www.boundtree.com/microcap-capnograph-npb75-pharm-12005-113.aspx>.
89. Smart CapnoLine O₂ Plus O₂/CO₂ Oral Nasal Cannula.
<http://www.medsurplusonline.com/productDetails.php?prodId=5153>.
90. Aken, Hugo Karel van. *Intensivmedizin*. 2., überarb. Aufl. Stuttgart: G. Thieme; 2007:101-102
91. Ackermann H. *Biometrie*. 2. Aufl. Hochheim [u.a.]: Epsilon-Verl; 1997.
92. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(2):89-95. doi:10.1093/jnci/djp436.
93. Schäfer M, Altenhofen L, Stillfried, Dominik Graf von. Darmkrebsprävention: Teilnahmeraten stagnieren – mehr Information erforderlich. *Deutsches Ärzteblatt*. 2012;(109(11)):520-530.
94. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Standards of Practice Committee. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2008;68(5):815-826. doi:10.1016/j.gie.2008.09.029.
95. Vargo JJ, Zuccaro G, Dumot JA, Conwell DL, Morrow JB, Shay SS. 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.* 2002;55(7):826-831.
96. Godwin SA, Caro DA, Wolf SJ, et al. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2005;45(2):177-196. doi:10.1016/j.annemergmed.2004.11.002.
97. Wang CY, Ling LC, Cardosa MS, Wong AK, Wong NW. Hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation and the effect of pre-oxygenation on oxygen saturation. *Anaesthesia*. 2000;55(7):654-658.
98. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, Garmo P de, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007;66(1):27-34. doi:10.1016/j.gie.2006.12.040.
99. Cacho G, Pérez-Calle JL, Barbado A, Lledó JL, Ojea R, Fernández-Rodríguez CM. Capnography is superior to pulse oximetry for the detection of respiratory depression during colonoscopy. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2010;102(2):86-89.

100. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2006;119(8):624-638. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.039.
101. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;3(11):1049-1056.
102. Singh H, Poluha W, Cheung M, Choptain N, Baron KI, Taback SP. Propofol for sedation during colonoscopy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006268. doi:10.1002/14651858.CD006268.pub2.
103. Slagelse C, Vilmann P, Hornslet P, Jørgensen HL, Horsted TI. The role of capnography in endoscopy patients undergoing nurse-administered propofol sedation: a randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(10):1222-1230. doi:10.3109/00365521.2013.830327.
104. Qadeer MA, Rocio Lopez A, Dumot JA, Vargo JJ. Risk Factors for Hypoxemia During Ambulatory Gastrointestinal Endoscopy in ASA I–II Patients. *Dig Dis Sci.* 2009;54(5):1035-1040. doi:10.1007/s10620-008-0452-2.
105. Coté GA, Hovis CE, Hovis RM, et al. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010;8(8):660-665.e1. doi:10.1016/j.cgh.2010.05.015.
106. Mador MJ, Nadler J, Mreyoud A, et al. Do patients at risk of sleep apnea have an increased risk of cardio-respiratory complications during endoscopy procedures? *Sleep Breath.* 2012;16(3):609-615. doi:10.1007/s11325-011-0546-5.
107. Khiani VS, Salah W, Maimone S, Cummings L, Chak A. Sedation during endoscopy for patients at risk of obstructive sleep apnea. *Gastrointest. Endosc.* 2009;70(6):1116-1120. doi:10.1016/j.gie.2009.05.036.
108. Thurtell MJ, Bruce BB, Rye DB, Newman NJ, Biousse V. The Berlin questionnaire screens for obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society.* 2011;31(4):316-319. doi:10.1097/WNO.0b013e31821a4d54.
109. Riphaus 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.* 2012;47(8-9):1078-1085. doi:10.3109/00365521.2012.685758.
110. Rex DK, Deenadayalu VP, Eid E, et al. Endoscopist-directed administration of propofol: a worldwide safety experience. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1229-37; quiz 1518-9. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.042.
111. Disma N, Astuto M, Rizzo G, et al. Propofol sedation with fentanyl or midazolam during oesophagogastroduodenoscopy in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(11):848-852. doi:10.1017/S0265021505001432.

112. Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy*. 2008;40(4):308-313. doi:10.1055/s-2007-995346.
113. Yarchi D, Cohen A, Umansky T, Sukhotnik I, Shaoul R. Assessment of end-tidal carbon dioxide during pediatric and adult sedation for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 2009;69(4):877-882. doi:10.1016/j.gie.2008.05.054.