

Aus dem Klinikum Region Hannover GmbH  
Krankenhaus Siloah  
Medizinische Klinik I  
(Chefarzt Prof. Dr. med. T. Wehrmann)

**Sedierung mit Propofol während der Endoskopie bei Patienten mit  
Leberzirrhose zur Vermeidung der vorübergehenden Exazerbation einer  
minimalen hepatischen Enzephalopathie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereiches Medizin der Johann Wolfgang von Goethe- Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Izabela Lechowicz  
aus Warschau, Polen

Frankfurt, Oktober 2009

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. T. Wehrmann

Korreferent: Prof. Dr. K.-D. Zacharowski

Tag der mündlichen Prüfung: 22. April 2010

## INHALTSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
1. Einleitung	2
1.1. Leberzirrhose	2
1.2. Hepatische Enzephalopathie	8
1.2.1. Minimale hepatische Enzephalopathie	9
1.3. Endoskopie und Sedierung von Patienten mit Leberzirrhose	13
1.3.1. Midazolam	14
1.3.2. Propofol	17
1.3.3. Sedierung in der gastro-intestinalen Endoskopie: Vergleich des Einsatzes von Midazolam und Propofol	20
1.4. Fragestellung der vorliegenden Studie	22
2. Patienten und Methoden	23
2.1. Patienten	23
2.2. Methoden	25
2.2.1. Der PSE-Syndrom-Test	25
2.2.2. Durchführung der psychometrischen Tests und der Endoskopie	33
2.4. Statistik	36
3. Ergebnisse	37
4. Diskussion	46
5. Zusammenfassung	51
6. English Summary	52
7. Verwendete Abkürzungen	53
8. Tabellenverzeichnis	55
9. Abbildungsverzeichnis	56
10. Literatur	57
11. Einzelergebnisse in Tabellenform	70
12. Anhang	76
- Danksagung	76
- Ehrenwörtliche Erklärung	77
- Tabellarischer Lebenslauf	78

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Leberzirrhose

#### *Definition und Einteilung*

Die Leber, das größte Organ des erwachsenen Menschen, spielt eine zentrale Rolle im menschlichen Stoffwechsel<sup>1</sup>, wie beispielsweise bei der nahrungsabhängigen Speicherung, Umwandlung und Freisetzung von Kohlenhydraten, Lipiden und Vitaminen, der Bildung von Aminosäuren, Proteinen (z.B. Gerinnungsfaktoren) und Gallenflüssigkeit sowie beim Abbau und der Ausscheidung körpereigener und medikamentöser Giftstoffe.

Chronische Schädigungen der Leber führen zunächst zur Leberfibrose, einer Bindegewebsbildung durch Verkapslung und/oder Ersatz von gesundem Lebergewebe durch kollagenes Bindegewebe. Bei anhaltender Schädigung führt diese Fibrose zur irreversiblen Leberzirrhose mit Zerstörung der lobulären und vaskulären Leberarchitektur und einer daraus resultierenden veränderten hepatischen Funktion<sup>2</sup>.

Die klinischen Konsequenzen dieser Veränderungen sind zum einen eine verminderte Syntheseleistung und damit auch eine verminderte metabolische Funktion der Leber, zum anderen eine Reduktion der hepatischen Durchblutung durch Zunahme des intrahepatischen Gefäßwiderstandes. Hieraus resultieren schließlich Leberinsuffizienz und portale Hypertension<sup>3-5</sup>.

Je nach Ausmaß der Funktionsstörung wird die Leberzirrhose durch die Child-Turcotte-Pugh- („Child“-) Klassifikation in 3 Schweregrade (Child-Stadien, Tab. 1., S. 3) eingeteilt. Diese Nomenklatur wurde ursprünglich durch Child und Turcotte zur Abschätzung des operativen Risikos in der Chirurgie porto-systemischer Shunts verwendet<sup>6</sup>. Sie wurde später durch Pugh modifiziert und im Sinne eines Score-Systems auch als prognostisches Instrument zur Beurteilung der Langzeitüberlebensraten bei Leberzirrhose eingesetzt<sup>7</sup>. Heute fließen in die Bestimmung des Child-Stadiums das Serumalbumin, das Serumbilirubin, die Thromboplastinzeit (sog. „Quick-Wert“) bzw. die „International Normalized Ratio“ (INR), das Ausmaß des eventuell vorhandenen Aszites sowie der Grad der hepatischen Enzephalopathie (siehe Kapitel 1.2.) ein. Insgesamt können zwischen 5 und 15 Punkten vergeben werden, deren Summe der sog. Child-Score darstellt. Eine Summe des Child-Scores von 5-6 Punkten entspricht hierbei dem Child-Stadium A, 7-9 Punkte dem Stadium B und 10-15 Punkte dem schweren Stadium C. Die Ein- bis

Zweijahresüberlebensrate wird im Stadium A mit 100-85 %, im Stadium B mit 80-60 % und im Stadium C mit 45-35 % angegeben<sup>3</sup>.

Die Verwendung der Child-Klassifikation hat sich in Deutschland im klinischen Alltag durchgesetzt und wird auch für gutachterliche Stellungnahmen verwendet.

Tab. 1.: Child-Pugh-Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Aszites	Kein	Mäßig	Viel
Bilirubin (mg/dl)	≤ 2	2- 3	> 2
(μmol/l)	≤ 34	34- 51	> 51
Albumin (g/dl)	> 3,5	2,8- 3,5	< 2,8
TPZ (in %)	>70	40- 70	< 40
oder INR	< 1,7	1,8- 2,3	>2,3
Enzephalopathie	Keine	Grad I- II	Grad III- IV

TPZ: Thromboplastinzeit, INR: International Normalized Ratio.

In den letzten Jahren fand ein weiteres Score-System Verwendung, der sog. MELD-Score (MELD= Model of End-Stage Liver Disease). Er ist ein in der Mayo-Klinik in Rochester/USA gut validiertes und statistisch ausgewogenes Instrument, das gegenüber der Child-Klassifikation einige Vorteile aufweist<sup>8</sup>. Zum einen wird die renale Funktion als eines der prognostischen Kriterien der Leberzirrhose<sup>9</sup> berücksichtigt, zum anderen ist der MELD-Score ein objektiveres Verfahren, welches nicht untersucherabhängig ist, wie beispielsweise die Bestimmung des Enzephalopathie-Grades bei der Verwendung der Child-Pugh-Klassifikation. In die Berechnung mit Hilfe einer Formel fließen hier das Serumkreatinin, das Serumbilirubin und der INR-Wert ein. Der errechnete Wert kann im MELD-Score von 6 (leichte Erkrankung) bis 40 Punkten (schwere Erkrankung) reichen. Der Score dient zur Abschätzung der Mortalität im Endstadium einer Leberzirrhose und wird in der Transplantationsmedizin unter anderem für die Zuteilung von Spenderlebern eingesetzt. In einer Studie von Wiesner et al.<sup>10</sup> wiesen Patienten mit einem Score < 9 eine 3-Monats-Mortalität von 1,9 % auf, während ein Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 71,3 % behaftet war.

### *Prävalenz*

Die Prävalenz der Leberzirrhose in der westlichen Welt wird je nach Autorenangabe zwischen 0 und 15 % angegeben, in Autopsiestudien wird von einer Prävalenz von ca. 10 % berichtet<sup>11, 12</sup>. Allerdings geht man von einer viel höheren Zahl von unerkannten Leberzirrhosen aus.

Jährlich sterben weltweit knapp 800.000 Menschen an den Folgen der Leberzirrhose, davon allein ca. 170.000 Personen in Europa<sup>13</sup>. Allerdings nimmt die Sterblichkeit in den letzten Jahren ab, was möglicherweise mit den verbesserten Therapiemöglichkeiten der Komplikationen zusammenhängt<sup>14</sup>.

Die derzeit einzige kurative Behandlungsmöglichkeit einer Leberzirrhose im Endstadium stellt die Lebertransplantation dar<sup>15</sup>.

### *Ätiologie und Pathogenese*

Die Ätiologie der Leberzirrhose ist vielfältig. In Industrieländern wie z.B. in Mitteleuropa und Nordamerika sind Hepatitis C und Alkoholabusus die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose<sup>16, 17</sup>, in den meisten Teilen Asiens und Afrikas ist es hingegen die Hepatitis B. Die Tab. 2. (auf der folgenden Seite) bietet einen Überblick über die Ursachen der Leberzirrhose.

Epidemiologische Studien haben darüber hinaus Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose bei bestehender chronischer Hepatitis C und nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) identifiziert. Bei Vorliegen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion sind ein bereits moderater Alkoholkonsum, männliches Geschlecht, sowie ein Lebensalter > 50 Jahre Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose<sup>18</sup>. Höheres Lebensalter, Adipositas, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie (metabolisches Syndrom) sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose aus einer NASH<sup>19, 20</sup>.

Tab. 2.: Ursachen der Leberzirrhose

Autoimmun	Autoimmunhepatitis
Viral/ infektiös	Hepatitis B (und ggf. Hepatitis D) Hepatitis C Schistosomiasis
Toxisch	Alkohol Medikamente Organische Lösungsmittel
Hereditär/ stoffwechselbedingt	Hämochromatose M. Wilson Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) Alpha-1-Antitrypsinmangel Sarkoidose Zystische Fibrose Abetalipoproteinämie Porphyria cutanea tarda Hereditäre Fruktoseintoleranz Hereditäre Tyrosinämie Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC; Byler-Krankheit) Galaktosämie Glykogenspeicherkrankheiten (Typ I und IV)
Cholestatisch	Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Gallengangsatresie Sekundäre biliäre Zirrhose
Vaskulär/ zirkulatorisch	Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva Budd-Chiari-Syndrom Lebervenenverschluss

Modifiziert nach Gerok W et al. <sup>21</sup> und Schmidt E et al. <sup>5</sup>

Die Pathogenese der Fibrosierung des Lebergewebes ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. Heute geht man davon aus, dass die Leberfibrose eine Variante der Wundheilung ist und infolge chronischer Leberschädigungen auftritt.

Man geht davon aus, dass ein Prozess chronischer und anhaltender Entzündung mit schwerer Schädigung der Hepatozyten einhergeht und eine daraus folgende stetige Regeneration und Gewebeumwandlung die zentrale Rolle spielen. Lokale und periphere Entzündungszellen, sowie Gewebsfibroblasten (hauptsächlich hepatische Sternzellen, auch Ito-Zellen genannt) werden zu Myofibroblasten aktiviert, die vermehrt eine qualitativ veränderte Extrazellulärmatrix produzieren. Diese wird vorwiegend perisinusoidal abgelagert und verlängert so die Diffusionsstrecke zu den Hepatozyten und steigert den Gefäßwiderstand auf sinusoidaler Ebene<sup>22-24</sup>. Dieser Prozess führt zur Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur mit Ausbildung fibrotischer Septen und Regeneratknoten. Hieraus resultieren eine hepato-zelluläre Insuffizienz und die portale Hypertension mit porto-systemischen Kollateralkreisläufen<sup>4</sup>.

#### *Klinik und Diagnostik*

Die Leberzirrhose verläuft indolent, lange asymptomatisch und bleibt häufig bis zur klinischen Manifestation von Komplikationen (hepatische Dekompensation) unentdeckt. Eine asymptomatische Leberzirrhose wird diagnostiziert, wenn klinische Befunde, bildgebende Verfahren (Ultraschall) und/oder entsprechende pathologische Laborwerte Hinweise auf eine Lebererkrankung ergeben und anschließend eine weiterführende Diagnostik eingeleitet wird.

Die Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung gilt als „Goldstandard“ für die Diagnosesicherung der Leberzirrhose in nicht eindeutigen Fällen. Neben der perkutanen Leberpunktion kommt auch eine transjuguläre oder mini-laparoskopische Biopsie in Frage, was auch bei hepatischer Dekompensation mit Gerinnungsstörung und Ascites, teilweise nach vorheriger Substitution von Gerinnungsfaktoren, möglich ist. Eine Leberbiopsie ist nicht erforderlich, wenn klinische, sonographische und laborchemische Befunde eindeutig auf eine Leberzirrhose hinweisen.

Klinische Zeichen einer Lebererkrankung sind beispielsweise Aszites oder eine Hepatosplenomegalie bei der abdominellen Untersuchung, eine atrophische Zunge (Lackzunge), Spider naevi, Palmarerythem, Verlust der männlichen Sekundärbehaarung (Bauchglatze), Caput medusae, Hodenatrophie, Amenorrhoe, Gynäkomastie, Ödeme und weitere.



Unter den bildgebenden Verfahren steht die Sonographie des Abdomens (wegen der nahezu ubiquitären Verfügbarkeit in westlichen Industrieländern) im Vordergrund der routinemäßigen Leberzirrhose-Diagnostik. Charakteristisch sind hierbei beispielsweise ein knotiges und inhomogenes Leberparenchym, eine höckerige Leberoberfläche, die Rarefizierung der Lebervenen mit Kalibersprüngen sowie gegebenenfalls Aszites bei der hepatischen Dekompensation.

Typische Laborveränderungen einer Lebersyntheseeinschränkung bei der Leberzirrhose ist der Abfall des Albumins, der Cholinesterase, sowie der Thromboplastinzeit (TPZ, sog. „Quick-Wert“). Eine Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP), der Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), sowie des Bilirubins ist häufig, die Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) sind meist nur leicht erhöht oder normal. Charakteristisch ist weiterhin eine Zunahme der Konzentration der  $\gamma$ -Globuline. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose werden häufig eine Hyponatriämie, sowie Veränderungen im Blutbild, wie Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie festgestellt.

Das Spektrum der Komplikationen (hepatische Dekompensation) beinhaltet die Varizenblutung, Aszites, die spontan-bakterielle Peritonitis (SBP), das hepato-renale und das hepato-pulmonale Syndrom, die hepatische Enzephalopathie, die porto-pulmonale Hypertension und das hepato-zelluläre Karzinom<sup>3-5, 25, 26</sup>.

Im Kapitel 1.3. wird insbesondere auf die Ösophagusvarizenblutung noch näher eingegangen.

## 1.2. Hepatische Enzephalopathie

### *Definition*

Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung neigen unabhängig von der Genese der Erkrankung dazu, neuropsychiatrische Funktionsstörungen zu entwickeln, die sog. hepatische Enzephalopathie (HE), im deutschsprachigen Raum auch porto-systemische Enzephalopathie (PSE) genannt. Dieses potentiell reversible Krankheitsbild beinhaltet Veränderungen bzw. Beeinträchtigungen der Vigilanz, der intellektuellen Funktionen, des Verhaltens bzw. der Persönlichkeit sowie neuromuskulärer Funktionen (z.B. Asterixis) unterschiedlicher Schweregrade<sup>27,28</sup>.

Gemäß den Empfehlungen der vom 11. Weltkongress für Gastroenterologie beauftragten Arbeitsgruppe<sup>29</sup> wird die HE nach Art der Manifestation episodische (früher akute), persistierende (früher chronische) und minimale (früher subklinische) HE eingeteilt. In Anhängigkeit von der Lebererkrankung wird die HE in Typ A (mit akutem Leberversagen assoziiert), Typ B (mit porto-systemischem Shunt assoziiert) und Typ C (mit Leberzirrhose assoziiert) eingeteilt<sup>29,30</sup>. Die HE wird nach den West Haven - Kriterien in vier klinische Stadien eingeteilt, die von Konzentrationsstörungen bis hin zum tiefen Koma reichen (Tab. 3.)<sup>29,31,32</sup>.

Tab. 3.: West Haven - Kriterien

Grad I	Euphorie oder Ängstlichkeit, Aufmerksamkeitsdefizit, Schwierigkeiten zu addieren
Grad II	Lethargie, Apathie, minimale Desorientierung zu Zeit und Raum, subtile Persönlichkeitsveränderungen, unangepasstes Verhalten, Schwierigkeiten zu subtrahieren
Grad III	Somnolenz bis Stupor, Reaktion auf verbale Stimuli, Verwirrtheit, Desorientierung zu Zeit und Raum
Grad IV	Koma, keine Reaktion auf verbale Reize oder Schmerzstimulation

### **1.2.1. Minimale hepatische Enzephalopathie**

#### *Definition*

Vor der klinischen Manifestation einer HE kann ein Stadium einer klinisch inapparenten Beeinträchtigung der zerebralen Funktionen vorliegen. Dieses Stadium wurde zunächst als subklinische HE (SHE) und heute als minimale HE (mHE) definiert. Die früher gebräuchliche Bezeichnung subklinische hepatische Enzephalopathie wird heute nicht mehr verwendet, da der Begriff subklinisch eine fehlende klinische Relevanz suggeriert, was aber nicht zutreffend ist <sup>33</sup>. Dieses Stadium entzieht sich der Einteilung nach den West Haven - Kriterien.

Die mHE zeigt keine pathologischen Befunde des geistigen und neurologischen Zustandes in der klinischen Untersuchung, weist aber quantifizierbare neuro-psychiatrische und/oder neuro-physiologische Funktionsstörungen auf, die nur mittels spezieller Testverfahren detektierbar sind <sup>29, 34-38</sup>.

Aufgrund der subjektiv unterschiedlichen, da untersucherabhängigen, klinischen Einstufung der HE in Grad I oder Grad II wird der Nutzen der Einteilung der HE nach den West Haven - Kriterien in Frage gestellt. Ebenso werden die psychometrischen Tests wegen Ungenauigkeiten in der exakten Bestimmung der mHE oder der HE Grad I kritisiert, so dass kürzlich eine Einteilung der HE in niedriggradige („low-grade“) HE (mHE und HE Grad I-II) und hochgradige („high-grade“) HE (HE Grad III-IV) vorgeschlagen wurde <sup>39</sup>.

Auch bei Vorliegen einer mHE können bereits motorische Fähigkeiten gestört sein. So haben Untersuchungen gezeigt, dass die Feinmotorik und die motorische Geschwindigkeit der Patienten insgesamt herabgesetzt sind <sup>40, 41</sup>. Dies kann Tätigkeiten des täglichen Lebens <sup>42, 43</sup> oder auch die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen, beeinträchtigen <sup>44</sup> und damit die Lebensqualität der Patienten mindern. Somit besitzt bereits die mHE eine Relevanz für die Betroffenen im Alltagsleben.

#### *Pathogenese*

Die Pathogenese der HE ist komplex und noch nicht gänzlich geklärt.

Heute wird angenommen, dass eine Astrozytenschwellung, Störungen der Funktion von Neurotransmitter-Systemen, sowie Störungen des zerebralen Metabolismus, die vor allem mit erhöhten Ammoniakspiegeln einhergehen, verantwortlich für die klinische Manifestation der HE sind. Man geht davon aus, dass eine Schwellung von Astrozyten mit Ausbildung eines geringgradigen chronischen Gliedödem ohne klinische Zeichen erhöhten Hirndruckes maßgeblich an der Entstehung der HE beteiligt ist <sup>45</sup>. Ammoniak spielt dabei eine Schlüsselrolle

<sup>46, 47</sup>. Zum einen ist der Abbau von Ammoniak in der Leber bei Vorliegen einer Leberzirrhose eingeschränkt, zum anderen ist Ammoniak mit dem glutaminergen Neurotransmittersystem eng gekoppelt <sup>46</sup>. Die zerebrale Akkumulation sowohl von unverstoffwechseltem Ammoniak, aber auch von intrazellulärem Glutamin führt durch Erzeugung von oxidativem Stress zum Gliödem und umgekehrt <sup>48</sup>. Die Folge ist eine Vielzahl von Veränderungen der Astrozytenfunktion sowie Funktionsstörungen in Neurotransmitter-Systemen, z.B. dem Glutamat-Glutamin-System <sup>46</sup> oder dem inhibitorischen Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-System <sup>49, 50</sup>, was letztlich durch veränderte neuronale Funktion die klinische Manifestation der HE zur Folge hat <sup>51, 52</sup>. Die Korrelation zwischen der Höhe des Ammoniakspiegels im Blut und der Schwere der HE wird kontrovers diskutiert <sup>47, 53</sup>, zumal auch andere Faktoren, wie z.B. Elektrolytstörungen, insbesondere Hyponatriämie, inflammatorische Zytokine <sup>54</sup> oder Benzodiazepine eine HE verursachen oder aggravieren können, ohne dass weiter steigende Ammoniak-Spiegel nachgewiesen werden <sup>45</sup>.

Häufige Auslöser einer HE sind gastro-intestinale Blutungen, Traumen, eine hohe orale Proteinzufuhr, Infektionen, Sedativa, Diuretika, Elektrolytentgleisungen oder eine Azidose.

### *Prävalenz*

Untersuchungen zur Prävalenz der mHE haben in den vergangenen Jahren sehr variable Ergebnisse erbracht. In Abhängigkeit von der diagnostischen Methode (psychometrisches vs. neurophysiologisches Verfahren <sup>55, 56</sup>), der Schwere der Lebererkrankung und der untersuchten Population <sup>38, 57, 58</sup> liegt die Prävalenz zwischen 22 % und 84 % <sup>44, 59-61</sup>. So sind beispielsweise psychometrische Schreibtests beeinflusst vom Lebensalter der Patienten, von ihrem Bildungsgrad, sowie von der Schwere der Lebererkrankung <sup>42, 57</sup>. Dagegen sind objektive technische Messverfahren teilweise aufwendig und wurden als nicht sensitiv genug eingestuft <sup>62, 63</sup>.

Mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung, quantifiziert nach der Child-Klassifikation, ist eine zunehmende Häufigkeit der Entwicklung einer mHE beschrieben <sup>42, 57</sup>, wobei dieser Zusammenhang in der Literatur kontrovers diskutiert wird. <sup>36, 60</sup>

Groeneweg et al. beschreiben beispielsweise eine Korrelation der mHE mit einer alkohol-toxischen Genese der Leberzirrhose <sup>42</sup>. Diese konnte jedoch von Koch et al. nicht bestätigt werden <sup>57</sup>.

### *Diagnostik*

Die diagnostischen Methoden zur Detektion einer mHE sind nicht standardisiert. Psychometrische Papier- und Bleistifttests spielen jedoch bei der Diagnostik eine entscheidende Rolle, da sie einfach, schnell und sowohl in der Klinik, als auch in der ärztlichen Praxis, ohne großen technischen Aufwand durchführbar sind. Hierbei handelt es sich um unterschiedliche Schreibaufgaben, die der Patient zu lösen hat, woraus dann quantitativ das Ausmaß einer eventuell vorhandenen mHE ermittelt werden kann. Nachdem zunächst nur der Zahlenverbindungstest als diagnostische Maßnahme galt<sup>36,64</sup>, wird heute die Anwendung eines einzigen psychometrischen Tests als unzureichend angesehen, eine mHE zuverlässig zu diagnostizieren. So wird aktuell die Durchführung mindestens zweier psychometrischer Tests empfohlen<sup>29</sup>. Daher wurden Testeinheiten entwickelt, die sich aus mehreren psychometrischen Einzeltests zusammensetzen, wie beispielsweise der PSE-Syndrom-Test<sup>65</sup>, der eine gute Quantifizierung der mHE mit hoher Sensitivität erlaubt. Eine ausführliche Erläuterung dieses Tests erfolgt in Kapitel 2.2.

Einige Autoren postulieren, dass die Kombination neuropsychologischer und neurophysiologischer Verfahren wie beispielsweise die Elektroenzephalographie (EEG), für die sichere Diagnostik am besten geeignet zu sein scheint<sup>29, 35, 37, 38</sup>. Neurophysiologische Verfahren wie beispielsweise das EEG, visuell, akustisch und somatosensibel evozierte Potentiale, die P300-Welle sowie die Magnetresonanztomographie als alleiniges diagnostisches Verfahren wurden ebenfalls eingesetzt<sup>62, 66, 67</sup>. Objektive Verfahren werden nicht beeinflusst von Altersunterschieden, dem Bildungsgrad der Patienten oder Lerneffekten bei Testwiederholung. Die Ergebnisse zeigen jedoch in Untersuchungen weniger diagnostische Sensitivität als psychometrische Verfahren<sup>62, 63</sup>. Darüber hinaus erfordern diese Verfahren einen größeren technischen Aufwand, wodurch die diagnostischen Möglichkeiten an Zentren ohne diese entsprechenden Verfahren stark eingeschränkt sind.

In jüngerer Zeit angewandte objektivere Methoden zur Quantifizierung der mHE, wie beispielsweise die Bestimmung der kritischen Flimmerfrequenz (CFF; die Frequenz, bei der eine Folge von Lichtblitzen als kontinuierliches Licht erkannt wird) zeigen viel versprechende Ergebnisse<sup>55</sup>. Die aufwendigeren computergestützten Psychometrietests, wie der so genannte Inhibitory Control Test (ICT) werden derzeit hinsichtlich ihrer Aussagekraft bei Patienten mit Leberzirrhose evaluiert. Die Ergebnisse einer Studie von Bajaj et al.<sup>68</sup> an haben gezeigt, dass der ICT eine gute Spezifität und Sensitivität für die Diagnose der mHE aufweist und hinsichtlich der

Vorhersagbarkeit der Entwicklung einer HE mit der Verwendung einer psychomotorischen Standardtest-Serie vergleichbar ist.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass bis heute kein „Goldstandard“ zur Diagnostik der minimalen hepatischen Enzephalopathie entwickelt wurde.

### **1.3. Endoskopie und Sedierung von Patienten mit Leberzirrhose**

Endoskopische Untersuchungen wie die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und insbesondere interventionelle Eingriffe während einer ÖGD (z.B. Ösophagusvarizenligatur), sind für Patienten mit Leberzirrhose von großer Relevanz.

Ösophagusvarizen kommen bei 30 % der Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose und bei 60 % der Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose vor<sup>69</sup>. Ösophagusvarizen gehen mit einem Risiko von 25-35 % für eine akute Blutung pro Jahr einher, jedes Blutungsereignis mit einer Mortalität von 20-50 %<sup>70, 71</sup>. Für unbehandelte Varizen wird eine Rezidivblutungsrate von 70 % innerhalb eines Jahres angegeben<sup>72</sup>.

Jeder Patient mit einer neu diagnostizierten Leberzirrhose sollte einer ÖGD zum Screening auf Ösophagus- oder Fundusvarizen unterzogen werden<sup>34, 73, 74</sup>. Für Patienten mit stabiler Erkrankung werden Endoskopien alle 2 Jahre empfohlen, bei Zeichen einer Verschlechterung einmal jährlich<sup>75, 76</sup>.

Obwohl eine ÖGD ohne Sedierung zum Screening auf das Vorhandensein und die Größe etwaiger Varizen von vielen Patienten durchaus toleriert werden kann<sup>77</sup>, werden diese Untersuchungen, meistens unter Sedierung durchgeführt, um die Toleranz der Untersuchung durch die Patienten und die Patientenzufriedenheit zu steigern<sup>78-81</sup>. Therapeutische und interventionelle Eingriffe (z.B. Ösophagusvarizenligatur) werden routinemäßig unter Sedierung durchgeführt.

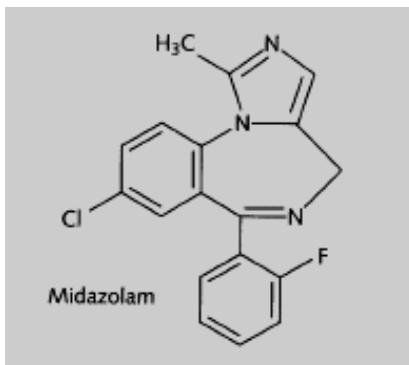
Das bisher gebräuchlichste Regime der Sedierung für die ÖGD in der westlichen Welt ist die alleinige Sedierung mit Midazolam oder in Kombination mit einem Opioid-Analgetikum, meist Pethidin.<sup>82, 83</sup>

Eine Alternative bietet das bereits in der Anästhesie gut bewährte Hypnotikum Propofol, welches sich durch eine kürzere Halbwertszeit und raschere Aufwachphase gegenüber dem Midazolam auszeichnet. Propofol ist zur Kurzzeitsedierung im Rahmen einer ÖGD ebenfalls gut geeignet und wurde diesbezüglich in mehreren Studien validiert<sup>84-87</sup>.

### 1.3.1. Midazolam

Das wasserlösliche Benzodiazepinderivat Midazolam (8-Chlor-6-[2-fluorphenyl-1-methyl]-4-Himidazo-benzodiazepin) wurde 1984 als Dormicum<sup>®</sup>-Injektionslösung auf dem deutschen Markt zugelassen.

Abb. 1.: Strukturformel von Midazolam



#### *Wirkmechanismus*

Der Hauptangriffsort der Benzodiazepine ist der Hippokampus im limbischen System. Midazolam entfaltet seine Wirkung durch Aktivierung von GABA- Rezeptoren und eine dadurch verursachte Dämpfung des „Wachsystems“ in der Formatio reticularis. GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS). Die Wirkung von GABA wird über zwei verschiedene GABA-Rezeptorklassen vermittelt: GABA<sub>A</sub>-, GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. Benzodiazepine binden an die  $\gamma$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, an den sog. „Benzodiazepin-Rezeptor“. Nach Bindung von GABA/Benzodiazepinen an den Rezeptor öffnen sich Chloridkanäle in der postsynaptischen Membran für den Einstrom von Chloridionen mit nachfolgender Hyperpolarisation der Zelle und verminderter neuronaler Erregbarkeit und damit Dämpfung der Gehirnaktivität<sup>88-91</sup>.

#### *Pharmakokinetik und Pharmakodynamik*

Midazolam hat aufgrund seiner Lipophilie bei physiologischem pH-Wert eine gute Biomembrangängigkeit<sup>88</sup>. Durch die kurze Verteilungs-Halbwertszeit (HWZ) von 7-15 Minuten diffundiert es nach intravenöser Injektion rasch ins ZNS und weist damit einen raschen Wirkungseintritt von ca. 1-3 Minuten auf, das Wirkungsmaximum ist nach 3-4 Minuten erreicht. Die Wirkdauer beträgt trotz des relativ schnellen Wirkungseintritts 15-80 Minuten<sup>92</sup>.



Midazolam wird durch hepatische Metabolisierung rasch abgebaut, was eine relativ kurze Wirkdauer im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen bewirkt<sup>88, 93</sup>. Es wird in der Leber durch den Subtyp CYP3A4 des Cytochrom-P450-Systems zunächst zu teilweise aktiven Metaboliten (Hydroxymidazolam) hydroxyliert. Anschließend wird es, ebenfalls in der Leber, zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert, wodurch eine verbesserte Wasserlöslichkeit und damit eine rasche renale Ausscheidung ermöglicht wird. Die aktiven Metaboliten kumulieren nicht, da sie ähnlich rasch wie die Ausgangssubstanz eliminiert werden. Die Eliminations-HWZ von Midazolam einschließlich seiner aktiven Metaboliten beträgt 2-4 Stunden<sup>88, 89</sup>.

Die hohe Eiweißbindung (94-96 %) bedingt individuelle Unterschiede im Ansprechen auf Midazolam. Bei Niereninsuffizienz vermindert sich der Anteil der eiweißgebundenen Substanz auf 93 %. Eine Änderung der Eiweißbindung induziert eine unverhältnismäßige Änderung des freien Wirkstoffes<sup>93, 94</sup>. Auch zählen Adipositas und hohes Lebensalter zu Faktoren, die die Wirkdauer von Midazolam beeinflussen können.

#### *Anwendung, Wirkungen und Nebenwirkungen*

Midazolam hat sedativ-hypnotische, anxiolytische, amnesio gene, muskel-relaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Es wird zur Prämedikation, zur Narkoseeinleitung bei Risikopatienten, Supplementierung anderer intravenöser Anästhetika, zur Sedierung bei Regionalanästhesien und kurzen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen (Endoskopie, Koronarangiographie, Kardioversion etc.) sowie als Antikonvulsivum verwendet. In der Intensivmedizin wurde es zur Langzeitsedierung eingesetzt.

Bei langsamer Injektion in üblichen Dosierungen (1-5 mg) werden respiratorische Funktionen und Herz-Kreislauffunktionen nur selten beeinträchtigt. Abhängig von der Dosis und Injektionsgeschwindigkeit kann es zu einer zentralen Atemdepression und zur vorübergehenden Apnoe kommen. Der maximale atemdepressorische Effekt tritt innerhalb von 3-5 Minuten auf und hält insgesamt ca. 60-120 Minuten an. Bei Hypovolämie, Vasokonstriktion, Anämie, koronarer Herzerkrankung oder höhergradiger Herzinsuffizienz sollte zur Vermeidung einer respiratorischen Insuffizienz und von Blutdruckabfällen eine Dosisreduktion erfolgen<sup>89</sup>.

Nach Verwendung von Midazolam kommt es nicht selten zu so genannten „hang-over“-Effekten. Diese äußern sich in einer vorübergehenden Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit, Störungen motorischer Funktionen und Verminderung kognitiver Fähigkeiten. Insbesondere bei älteren Menschen treten häufiger Verwirrtheit und paradoxe Reaktionen mit Aggressivität und Unruhe auf. In seltenen Fällen zeigen sich manische Reaktionen, Halluzinationen, Singultus,

Hyperventilation, Laryngo- und Bronchospasmus, Überempfindlichkeitsreaktionen oder Phlebitiden.

Nach Gabe hoher Dosen und auch nach Langzeittherapie wurden reversible Artikulationsstörungen, Ataxien und Sehstörungen mit Auftreten von Doppelbildern und Nystagmus beobachtet<sup>88,95</sup>. Bei Langzeittherapie (länger als 14 Tage) tritt eine Gewöhnung ein, die sich in Abschwächung der hypnotischen Wirkung äußert. In solchen Fällen muss auch mit psychischer und physischer Abhängigkeit gerechnet werden. Nach monatelanger Einnahme kann es nach dem Absetzen zu einer Entzugssymptomatik mit Angst- und Spannungszuständen, vermehrtem Träumen, Erregung, Muskelzittern und Ruhelosigkeit bis hin zu Psychosen kommen. Eine Herabsetzung der Krampfschwelle und ein Delirium tremens sind möglich. Abruptes Absetzen kann ein Rebound-Phänomen mit Hyposomnie, Angstzuständen, Schwindel und Schwächegefühl auslösen<sup>88,89,95</sup>.

Die Wirkung von Midazolam kann durch den benzodiazepin-spezifischen Antagonisten Flumazenil aufgehoben werden<sup>96</sup>. Die Halbwertszeit von Flumazenil ist kürzer als die von Midazolam, die Dauer des antagonisierenden Effektes beträgt durchschnittlich 60 Minuten. Da die sedierende Wirkung von Midazolam bis zu 80 Minuten andauern kann, ist nach Flumazenil-Gabe eine längere Überwachung notwendig, da es aufgrund der längeren Wirkdauer des Midazolam zu einer erneuten Re-Sedierung kommen kann, welche dann evtl. wiederholte Flumazenil-Gaben notwendig werden lässt. Daher wird der routinemäßige Einsatz von Flumazenil zum Zwecke der Verkürzung der Aufwachphase des Patienten nicht empfohlen<sup>97</sup>.

#### *Midazolam und Leberzirrhose*

Bei Patienten mit einer nachgewiesenen Leberzirrhose liegt die Bioverfügbarkeit von Midazolam aufgrund eines verminderten first-pass-Effektes mit 76 % deutlich höher als bei Lebergesunden, bei denen sie mit 30-70 % angegeben wird<sup>98</sup>. Der Abbau von Midazolam ist abhängig von der Leberperfusion und der Enzymkapazität des Cytochrom-P450-Systems. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist infolge einer erniedrigten hepatischen Perfusion und einer verminderten hepatischen Enzymaktivität die systemische Clearance und damit die Elimination herabgesetzt<sup>99,100</sup>. Auch eine erhöhte Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Midazolam wird bei Patienten mit einer Leberzirrhose beschrieben<sup>98,99,101,103</sup>. In einer Studie von Bakti et al.<sup>101</sup> wurde die Wirkung von Triazolam bei Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Im Vergleich zur Kontroll-Gruppe waren die Serumspiegelverläufe von Triazolam auch bei den Zirrhose-Patienten ähnlich, jedoch

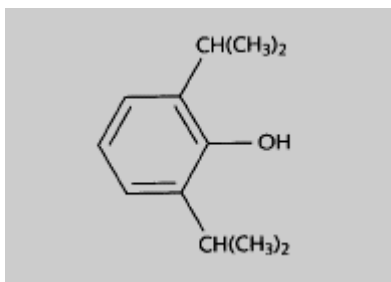
ergaben psychometrische Tests pathologische Ergebnisse bei den Leberzirrhosepatienten. Die Autoren folgerten, dass eine spezielle Hypersensitivität für die verlängerte Wirkdauer von Triazolam und damit auch die verzögerte Aufwachzeit bei Leberzirrhosepatienten verantwortlich sein könnte.

Aus den genannten Gründen können Benzodiazepine die Exazerbation einer minimalen hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit einer Leberzirrhose auslösen<sup>102, 103</sup>.

### 1.3.2. Propofol

Propofol wurde 1988 auf dem deutschen Markt mit dem Handelsnamen Disoprivan<sup>®</sup> zugelassen. Das schwach saure Propofol ist als alkyliertes Phenol (2,6-Di-isopropylphenol) praktisch wasserunlöslich und liegt daher zur intravenösen Anwendung als 1 %-ige und 2 %-ige isotone Öl-in-Wasser-Emulsion mit Sojaöl vor.

Abb. 2.: Strukturformel von Propofol



#### *Wirkmechanismus*

Propofol ist ein kurzwirksames Hypnotikum ohne Verwandtschaft zu anderen bekannten Anästhetika.

Der Wirkmechanismus von Propofol ist bis heute nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird zum einen eine dämpfende Wirkung durch Kumulation von GABA durch eine verminderte Dissoziation des GABA-Rezeptors. Zum anderen soll ähnlich wie bei den Benzodiazepinen die anästhetische Wirkung über Bindung an die  $\beta$ -Untereinheit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt werden, über dann vermehrten Chlorideinstrom in die neuronale Zelle und damit Verstärkung der dämpfenden Wirkung auf das ZNS<sup>89</sup>. Vermutet wird ebenfalls eine Hemmung des glutamatabhängigen NMDA-Rezeptors, der nach dem gleichfalls wirksamen selektiven Agonisten N-Methyl-D-Aspartat benannt wurde<sup>89</sup>. Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter im ZNS. Glutamat bindet gemeinsam mit Glycin an den NMDA-Rezeptor,

wodurch es spannungsabhängig zum Kalziueinstrom in die Zelle kommt. Kalzium setzt in der Folge als „second messenger“ Signalkaskaden in der Zelle in Gang. Propofol soll den Kalziueinstrom modulieren, wodurch es durch Hemmung des erregenden Glutamat-Systems zur hypnotischen Wirkung kommt.

Auch wird eine unspezifische Wirkung auf die Lipidmembranen vermutet, so ist beispielsweise ein Einfluss auf die Natrium- und Kaliumkanäle des ZNS nachgewiesen worden <sup>104</sup>.

### *Pharmakokinetik und Pharmakodynamik*

Propofol zeichnet sich insgesamt durch einen raschen Wirkeintritt, fehlende aktive Metaboliten und eine rasche hepatische Metabolisierung bei gleichzeitiger starker Umverteilung aus, was zu einer raschen Aufwachphase und guten Steuerbarkeit führt.

Nach intravenöser Gabe kommt es in Abhängigkeit von der Injektionszeit innerhalb von 30-40 Sekunden zu einem Bewusstseinsverlust, der nach 90 Sekunden sein Maximum erreicht und im Mittel bei einmaliger Injektion 4-8 Minuten beträgt <sup>89</sup>. Propofol hat eine Verteilungs-HWZ von 1-8 Minuten, und eine terminale Eliminations-HWZ von 4-7 Stunden. Es wird zu 88 % in der Leber durch das Cytochrom-P450-System zunächst hydroxyliert. Nach anschließender Konjugation mit Glucuronsäure werden die inaktiven Metaboliten renal ausgeschieden <sup>88, 104</sup>. Ca. 10-20 % der applizierten Dosis werden durch Glucuronidierung im Dünndarm eliminiert <sup>105</sup>, während ca. 0,3 % der applizierten Dosis unverändert im Stuhl ausgeschieden werden <sup>106</sup>. Propofol wird zu 98 % an Serumproteine gebunden, im Wesentlichen an Albumin. Die Serum-Albuminkonzentration beeinflusst die zur Narkoseeinleitung notwendige Dosis <sup>104, 107</sup>. Die Pharmakokinetik von Propofol kann ebenfalls durch Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht, Körpergewicht und Begleiterkrankungen verändert sein, nicht jedoch durch eine Nieren- und Leberinsuffizienz <sup>108</sup>.

Das Erwachen erfolgt gewöhnlich rasch, weil selbst nach langer Infusionszeit eine Umverteilung von Propofol aus dem ZNS in die schlechter durchbluteten peripheren Kompartimente bei gleichzeitiger Metabolisierung stattfindet <sup>109</sup>.

Nach längerfristiger, kontinuierlicher Gabe (z.B. Dauerinfusion > 60 Minuten) kommt es zu einer gewissen Kumulation, so dass mit einer deutlich verlängerten Aufwachphase gerechnet werden muss <sup>89</sup>. Selten tritt auch eine Re-Sedierung nach längerfristiger Propofol-Gabe auf <sup>89, 110</sup>. Dieses ist zum Teil durch Rückverteilungsphänomene aus Fett- und Muskeldepots zu erklären.

### *Anwendung, Wirkungen und Nebenwirkungen*

Propofol ist ein intravenöses Hypnotikum, das zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung eingesetzt wird. Im Rahmen einer total-intravenösen Anästhesie (TIVA) wird es unter anderem in Kombination mit Opioid-Analgetika verabreicht. Zunehmend findet es Verwendung zur Sedierung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen (z.B. Endoskopie, Kardioversion etc.), bei Regionalanästhesien sowie als Sedativum in der Intensivmedizin.

Es besitzt hypnotische, amnesogene, pro- aber auch antikonvulsive Eigenschaften, jedoch keine analgetische Wirkung<sup>89,111</sup>.

Die Nebenwirkungen des Propofol sind insgesamt vergleichsweise selten. Durch eine Venenreizung sind Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle möglich, selten kommt es zu Phlebitiden oder Thrombosen. Allergische und anaphylaktische Reaktionen, insbesondere bei Überempfindlichkeit gegenüber Sojaöl können auftreten.

Propofol senkt vor allem durch periphere Vasodilatation den systemischen arteriellen Blutdruck um ca. 30 % mit der Folge einer reflektorischen Tachykardie<sup>89,112,113</sup>. Auch Bradykardien können auftreten<sup>104</sup>. Eine Studie von Graber et al. beschreibt eine Abnahme der kardialen Kontraktilität<sup>114</sup>. Auch hier sollte bei Hypovolämie, Anämie, koronaren und zerebralen Durchblutungsstörungen, höhergradiger Herzinsuffizienz und in höherem Lebensalter zur Vermeidung von Blutdruckanfällen eine Dosisreduktion und nur langsame Injektion erfolgen<sup>113</sup>.

Bei langsamer Injektion ist das Risiko eines Atemstillstandes gering, allerdings ist eine ca. 30-60 Sekunden dauernde Apnoe nach rascher intravenöser Injektion möglich, in der Folgezeit sind Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen sowie der Atemtrieb reduziert. Der zerebrale Blutfluss, der zerebrale Stoffwechsel und der intrakranielle Druck werden reduziert.

Berichte über Krampfanfälle, Opisthotonus oder Exzitationssymptome (unwillkürliche Bewegungen, Muskelzuckungen) in der Ein- und Ausleitungsphase liegen vor<sup>89,113</sup>, es wurden aber auch Krampfanfälle bis zu 6 Stunden nach Propofolgabe beschrieben<sup>115</sup>.

Insbesondere in der Aufwachphase treten gelegentlich Übelkeit, Schwindel, Arrhythmien, Husten Erbrechen, Kopfschmerzen, Kältezittern sowie eine Euphorie auf<sup>104</sup>. In Einzelfällen wurde nach Propofolgabe von Halluzinationen und unangenehmen Träumen, zum Teil sexuellen Phantasien berichtet<sup>89,116</sup>. Aus der Türkei wurde 2003 von einem Fall eines reversiblen Mutismus berichtet.

Es handelte sich um eine 56-jährige Patientin, die in TIVA mit Propofol und Fentanyl (sowie Vecuronium) an einer Schenkelhalsfraktur operiert wurde. Nach komplikationsloser Operation konnte die Patientin postoperativ zwar Kommandos befolgen, jedoch nicht sprechen. Der Mutismus bestand etwa für fünf Tage postoperativ, anschließend erholte sich die Patientin

sukzessive vollständig<sup>117, 118</sup>. Als Ursachen für den Mutismus wurden von anderen Autoren jedoch ebenfalls das anticholinerge Syndrom<sup>119</sup> und Mikroembolisationen, die im Rahmen von Frakturen von Röhrenknochen vorkommen<sup>120</sup>, diskutiert.

Sehr selten wurde eine Hypertriglyceridämie und eine Pankreatitis beobachtet<sup>89, 104</sup>, auch kann es sehr selten zu einer Bakteriämie bis hin zur Sepsis bei unsachgemäßer Lagerung kommen<sup>121</sup>.

Nach längerer Infusionsdauer (> 48 Stunden) und in hohen Dosen (> 4 mg/kg/Std.) wird vom Propofol-Infusions-Syndrom berichtet. Es zeichnet sich durch eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Nieren- und Herzversagen, teils mit letalem Ausgang aus<sup>122</sup>. Betroffen sind hier überwiegend pädiatrische und Intensiv-Patienten<sup>123</sup>, nach Propofol-Anwendung in der Endoskopie wurde ein Propofol-Infusions-Syndrom bisher nicht berichtet.

Für Propofol steht kein spezifischer Antagonist zu Verfügung. Bei der Verwendung von Propofol zur Sedierung muss jeder Arzt in der Lage sein, eine eventuell auftretende passagere Apnoe oder respiratorische und zirkulatorische Insuffizienz zu beherrschen.

#### *Propofol und Leberzirrhose*

Es zeigte sich, dass eine eingeschränkte Leberfunktion die Metabolisierung von Propofol nicht beeinflusst<sup>124, 125</sup>. Die extrahepatische Metabolisierung scheint in diesen Fällen die reduzierte Leberfunktion zu kompensieren. Auch findet sich kein Unterschied in der Serum-Proteinbindungskapazität von Propofol bei leberzirrhotischen Patienten, so dass keine übersteigerte pharmakologische Reaktion zu erwarten ist<sup>126</sup>.

Allerdings beeinflusst die Serum-Albuminkonzentration die zur Narkoseeinleitung notwendige Dosis<sup>107</sup>, so dass bei Hypoalbuminämie im Rahmen einer Leberzirrhose eine Dosisreduktion vorgenommen werden muss.

### **1.3.3. Sedierung in der gastro-intestinalen Endoskopie: Vergleich des Einsatzes von Midazolam und Propofol**

Grundsätzlich sollte jedem Patienten eine Sedierung vor Durchführung einer gastro-intestinalen Endoskopie angeboten werden. Die Sedierung erhöht den Patientenkomfort und somit auch die Akzeptanz der endoskopischen Untersuchung. Eine Sedierung für einen endoskopischen Eingriff wird von ca. 40-60 % der Patienten gewünscht<sup>127</sup>. Eine Sedierung beispielsweise bei der ÖGD kann die Patientenakzeptanz und -zufriedenheit steigern und somit Wiederholungs-

untersuchungen vermeiden<sup>81</sup>. Insbesondere bei länger dauernden interventionellen und diffizilen Eingriffen (wie z.B. auch Ösophagusvarizenligatur) steigt mit adäquater Sedierung die technische Durchführbarkeit durch Vermeidung von Spontanbewegungen des Patienten und damit auch die Sicherheit der Untersuchung und die Untersucherzufriedenheit. Eine Sedierung für interventionelle Eingriffe kann daher gemäß der aktuellen Leitlinie empfohlen werden<sup>97</sup>.

Die Frequenz einer Sedierung bei endoskopischen Eingriffen liegt mittlerweile auch in Deutschland bei bis zu 88 %<sup>78, 79, 128</sup>.

Insgesamt ist das Risiko einer Sedierung zur gastro-intestinalen Endoskopie bei den verfügbaren Substanzen niedrig. So wurde die Häufigkeit kardiopulmonaler Komplikationen beispielsweise lediglich mit 0,1 % angegeben<sup>97</sup>. Selbst bei der interventionellen Endoskopie zeigte eine Risikofaktoren-Analyse von Wehrmann und Riphhaus<sup>129</sup> an 9547 Fällen, dass lediglich in 1,4 % der Fälle ein Abbruch der Untersuchung notwendig war, in 0,4 % der Fälle erfolgte eine assistierte Maskenbeatmung, in 0,09 % der Fälle musste eine endotracheale Intubation erfolgen. Die Mortalitätsrate lag bei 0,03 %.

Midazolam ist als kurzwirksames Benzodiazepin für Endoskopien das bisher am meisten verwendete Sedativum<sup>83, 130</sup>. Es führt zu einer hohen Patientenzufriedenheit<sup>131</sup>, wobei festgestellt wurde, dass Würge- und Brechreiz während einer ÖGD unter Midazolam vorkommen können, die z.T. vom Untersucher nicht erkannt werden<sup>132</sup>. Deshalb kann eine Midazolam-Sedierung auch zu einer Unzufriedenheit seitens des Untersuchers führen<sup>133</sup>. In einer Studie von Laluna et al.<sup>134</sup> wurde eine signifikant verbesserte Untersucherzufriedenheit lediglich durch die Verwendung einer Kombination von Midazolam mit einem Opioid erzielt. Durch die jedoch erhöhte Inzidenz einer respiratorischen Insuffizienz oder Atemwegsobstruktion konnte kein klarer Vorteil dieser Kombinationstherapie dokumentiert werden<sup>135</sup>.

Propofol ist zur Sedierung in der gastro-intestinalen Endoskopie ebenfalls eine gut geeignete Substanz. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von McQuaid et al.<sup>135</sup> konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz einer Hypoxämie, Hypotonie, sowie in der Patientenakzeptanz zwischen einer Sedierung mit Midazolam und Propofol festgestellt werden. Auch die Untersucherzufriedenheit wurde als sehr hoch eingestuft<sup>136, 137</sup>. Andere Studien ermittelten für Propofol im Gegensatz zu Midazolam eine höhere Patientenzufriedenheit<sup>136, 138</sup>.

Die vergleichenden Daten zu den Komplikationen wurden in einer Metaanalyse von Quadeer et al.<sup>139</sup> aus 12 randomisierten Studien zusammengestellt. Hier wurde das relative Risiko einer Sedierung mit Propofol gegenüber Benzodiazepinen beschrieben. Hierbei war der Einsatz von

Propofol bei der Koloskopie mit signifikant weniger Nebenwirkungen assoziiert. Bei anderen endoskopischen Eingriffen (ÖGD, ERCP) war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Trotz der fehlenden analgetischen Eigenschaften von Propofol wurde nicht von signifikant höherem Schmerzempfinden berichtet<sup>136, 137</sup>. Trotz vorhandener Erinnerung an die Prozedur haben Patienten eine hohe Zufriedenheit mit der Sedierung bekundet. So war unter Propofol der Anteil der Patienten, die eine Erinnerung an die Prozedur hatten, im Vergleich zu Midazolam sogar niedriger, und die Patientenzufriedenheit der Sedierung mit Propofol höher<sup>135</sup>. Die entscheidenden klinischen Vorteile von Propofol sowohl für Patienten als auch für Untersucher liegen hierbei insbesondere im schnellen Wirkungseintritt, der kurzen Wirkdauer und der kürzeren Erholungszeit der Patienten, was möglicherweise auch die Effizienz endoskopischer Abteilungen zu erhöhen vermag<sup>140, 141</sup>. Die aktuelle Datenlage<sup>84-86, 136, 138, 142-145</sup> legt aufgrund dieser Eigenschaften den bevorzugten Gebrauch von Propofol für die gastro-intestinale Endoskopie nahe.

Insgesamt kann man sagen, dass es kein „optimales“ Sedierungsregime gibt, sondern jeder Patient hinsichtlich seines Risikoprofils individuell untersucht und evaluiert werden muss, um die für ihn zur Sedierung geeignete Substanz oder Substanzkombination auszuwählen.

#### **1.4. Fragestellung der vorliegenden Studie**

Bisher stellte Midazolam alleine oder in Kombination mit einem Opioid die gebräuchlichste Sedierungsform im Rahmen endoskopischer Interventionen dar, insbesondere im ambulanten Bereich. Die Verwendung von Midazolam bei der Sedierung von Patienten mit Leberzirrhose kann zur Exazerbation einer minimalen hepatischen Enzephalopathie führen<sup>102, 103</sup>, da die Eliminations-HWZ bzw. Clearance sowohl von Midazolam als auch von Opioiden bei Patienten mit Leberzirrhose herabgesetzt ist<sup>99, 100, 146, 147</sup>.

Um dies zu vermeiden, ist ein alternatives Sedierungsregime für diese Patienten wünschenswert. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und der Pharmakokinetik wäre Propofol hier eine geeignete Substanz. Untersuchungen hierzu haben gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Propofol bei leichter bis mittelgradiger Leberzirrhose im Vergleich zu Lebergesunden nicht merklich beeinflusst wird<sup>124, 125</sup>.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es daher zu untersuchen, ob die Verwendung von Propofol als kurzwirksames Sedativum als Alternative zum Standard-Sedierungsregime für die gastro-intestinale Endoskopie die transiente Exazerbation einer mHE bei Patienten mit einer Leberzirrhose vermeiden kann.



## 2. PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1. Patienten

#### *Ein- und Ausschlusskriterien*

Zwischen Dezember 2005 und August 2006 wurden insgesamt 65 Patienten mit einer bekannten Leberzirrhose, die zur oberen Intestinoskopie in therapeutischer Intention (beabsichtigte Ösophagusvarizenligatur) zugewiesen wurden, in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden stationär aufgenommen und verblieben nach der Untersuchung für mindestens weitere 24 Stunden in stationärer Behandlung.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die älter als 18 Jahre waren, und eine durch anamnestische Angaben, klinische, klinisch-chemische, sonographische und z.T. leberbiopsische Untersuchungen gesicherte Leberzirrhose aller Child-Stadien aufwiesen. Weitere Einschlusskriterien waren eine fehlende psycho- und neurotrope Begleitmedikation (z.B. Benzodiazepine oder Antiepileptika), sowie fehlende Zeichen einer klinisch manifesten hepatischen Enzephalopathie. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde in den vorangegangenen 6 Monaten eine klinische Dekompensation der Leberzirrhose dokumentiert.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem körperlichen Allgemeinzustand nach dem ASA-Status IV oder V <sup>89, 148</sup> (Tab. 4.). Patienten mit einer aktiven gastrointestinalen Blutung, mit aktuell bekanntem Alkoholkonsum, Drogenkonsum oder Einnahme psycho- oder neurotroper Medikamente innerhalb der letzten 4 Wochen (Benzodiazepine, Antiepileptika, sowie alle anderen Sedativa und Pharmaka, die eine Interaktion mit Midazolam aufweisen könnten). Auch Patienten mit klinischen Zeichen einer manifesten hepatischen Enzephalopathie und Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung, Patienten mit Einschränkungen der Sehfähigkeit oder des geistigen Zustandes, welche somit unfähig waren, die psychometrische HE-Testeinheit (den PSE-Syndrom-Test, siehe unten) zu absolvieren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Tab. 4.: ASA-Klassifikation des körperlichen Allgemeinzustandes

ASA I	keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens, gesund
ASA II	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungsminderung
ASA III	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung
ASA IV	lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung
ASA V	moribunder Patient, der ohne Operation 24 h voraussichtlich nicht überleben wird
ASA VI	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

ASA: American Society of Anesthesiologists

#### *Randomisierung der Patienten*

Ein unabhängiger, nicht an den Untersuchungen beteiligter Arzt war dafür verantwortlich, dass die Patienten randomisiert in Gruppen von je fünf Patienten, entweder mittels Propofol oder Midazolam im Verhältnis 2:1 sediert wurden. Von den 65 geeigneten Patienten mussten 5 Personen ausgeschlossen werden, da 3 Patienten aufgrund einer Sprachbarriere die Instruktionen zur Durchführung des PSE-Syndrom-Tests nicht verstanden und 2 Patienten die wiederholte Testdurchführung verweigerten. Letztlich wurden insgesamt 20 Patienten der Sedierung mit Midazolam und 40 Patienten der Sedierung mit Propofol unterzogen. Die Randomisierung in die Propofol- bzw Midazolam-Gruppe von 2:1 wurde gewählt, da der signifikante nachteilige Effekt von Midazolam auf die mHE bei Vorliegen einer Leberzirrhose bereits bekannt und besser erforscht ist. In dieser Studie sollten insbesondere die Effekte von Propofol evaluiert werden.

Die „Kontroll-Gruppe“ wurde aus 20 Probanden unter Berücksichtigung des Geschlechts und des Alters gebildet. Die Patienten hatten keine bekannt vorbestehende Lebererkrankung und normale Befunde bei der klinischen, klinisch-chemischen und sonographischen Untersuchung der Leber bei Aufnahme. Diese Gruppe absolvierte zweifach die psychometrischen Tests (innerhalb eines Zeitintervalls von 2 Stunden, siehe weiter unten) ohne sich einer ÖGD oder Sedierung zu unterziehen. Dieser Studienarm wurde gebildet, um das Ausmaß des bekannten Lerneffektes bei mehrfacher Absolvierung des PSE-Syndrom-Tests zu beurteilen. Ein statistischer Vergleich mit den beiden Sedierungs-Gruppen war nicht beabsichtigt.

Die demographischen und klinischen Daten der Leberzirrhose-Patienten und der gematchten Lebergesunden sind detailliert im Ergebnisteil in Tab. 7. auf S. 38 dargestellt.

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Der PSE-Syndrom-Test

Beim PSE-Syndrom-Test handelt es sich um ein psycho-diagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung und Objektivierung neuropsychischer Störungen bei Leberinsuffizienz, insbesondere zur quantitativen Erfassung der (minimalen) hepatischen Enzephalopathie. Dieser Test hat sich als adäquate Methode zur Diagnostik der mHE erwiesen und erlaubt eine gute Quantifizierung der mHE mit hoher Sensitivität<sup>65, 149</sup>. Die Komponenten des PSE-Syndrom-Tests sind in der Neurologie zur Beurteilung der psycho-motorischen Fertigkeiten gut etabliert. Der Test ist im Format DIN A 4 abgedruckt und kann auch bei einem bettlägerigen Patienten unter Schaffung entsprechender Voraussetzungen (Schreibunterlage) durchgeführt werden. Die psychometrischen Tests wurden in dieser Studie bei allen Patienten unter gleichen Rahmenbedingungen durchgeführt (ruhiger Raum, Patient am Tisch sitzend). Durch standardisierte Instruktionen zur Durchführung, detaillierte Auswertungshinweise und beigelegte standardisierte Schablonen, sowie eine Altersanpassung wird bei der Auswertung eine hohe Objektivität erreicht.

Der PSE-Syndrom-Test ist aus fünf Untertests zusammengesetzt: dem Zahlensymboltest (ZS, Abb. 3., S. 26), den beiden Zahlenverbindungstests A und B (ZVT-A, Abb. 5., S. 27 und ZVT-B, Abb. 6., S. 28), dem Test „Kreise punktieren“ (KP, Abb. 7., S. 29) sowie dem Linien-Nachfahr-Test (LN, Abb. 9., S. 30; alle Abbildungen der Tests sind verkleinert). Bei der ersten Bearbeitung der jeweiligen Tests ist die Durchführung von Übungsaufgaben zum besseren Verständnis obligat. Eine Ausnahme bildet der ZVT-B (Zahlenverbindungstest B), dessen Durchführung schon im Vortest des ZVT-A geübt wird.

Die Bearbeitung der fünf Tests erfolgt nach folgendem Prinzip: Anweisung des Patienten und Überprüfung des Verständnisses, Bearbeitung der Übungsaufgaben, Kontrolle und ggf. Diskussion der Übungsaufgaben zusammen mit dem Patienten und letztlich Bearbeitung des Tests. Die Testdurchführung und Auswertung erfolgte durch eine Person, welche nicht in die Endoskopie eingebunden war und daher hinsichtlich des gewählten Sedierungsregimes verblindet war.

#### *Zahlensymboltest (ZS)*

Beim Zahlensymboltest (ZS) werden dem Patienten zunächst neun Kästchen gezeigt. Im oberen Teil der Kästchen befinden sich Zahlen und im unteren Teil zur jeweiligen Zahl gehörende



Abb. 4.: Richtige und falsche Lösungen beim ZS

---

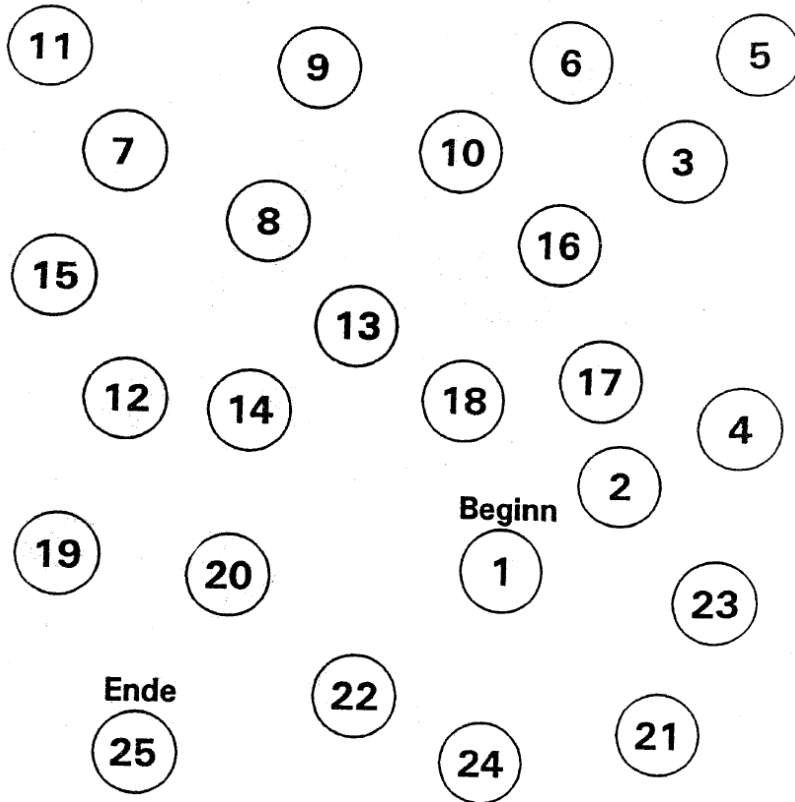
Beispiel:					
Vorgabe:	□	Richtig:	□ ] □		
		Falsch:	□ > □		
Vorgabe:	┌	Richtig:	┌ ┌ ┌		
		Falsch:	┌ ┌ >		

---

*Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)*

Der Zahlenverbindungstest A (ZVT-A) besteht aus den Zahlen 1 bis 25, die ungeordnet auf einem Blatt verteilt sind (Abb. 5.). Die Zahlen sollen so schnell wie möglich der Reihe nach aufsteigend von 1 bis 25 miteinander verbunden werden. Der Patient hat zunächst auf einem Übungsblatt die Gelegenheit, die Testdurchführung auszuprobieren. Der eigentliche Test enthält eine andere Verteilung der Zahlen auf dem Blatt. Die für das Verbinden aller Zahlen erforderliche Zeit wird vom Ansetzen des Stiftes bis zum Erreichen der Zahl 25 gemessen. Fehler bei der Durchführung werden während des Tests berichtet. Die benötigte Zeit wird auf ganze Sekunden aufgerundet und stellt das Testergebnis dar.

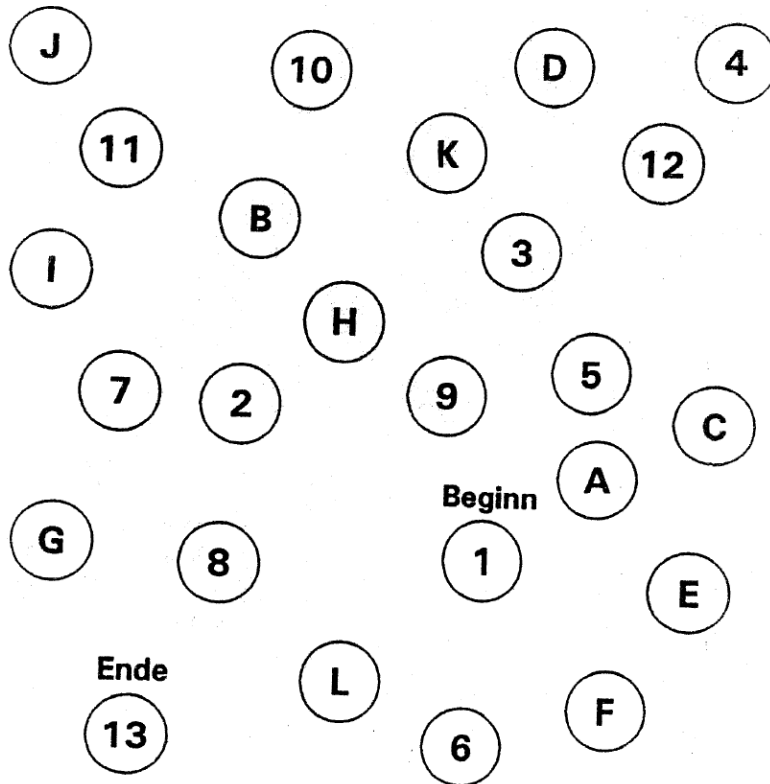
Abb. 5.: Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)



*Zahlenverbindungstest B (ZVT-B)*

Der Zahlenverbindungstest B (ZVT-B, Abb. 6.) wird ohne erneute Übung durchgeführt. Im Gegensatz zum ZVT-A befinden sich hier wiederum ungeordnet auf dem Blatt verteilt die Zahlen von 1 bis 25 zusätzlich aber die Buchstaben A bis L. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen der Reihe nach aufsteigend und die Buchstaben der alphabetischen Reihenfolge nach abwechselnd miteinander zu verbinden. Es wird mit der 1 begonnen, dann weiter mit A, dann 2, B, 3 usw. Die dafür erforderliche Zeit in Sekunden bildet das Testergebnis.

Abb. 6.: Zahlenverbindungstest B (ZVT-B)



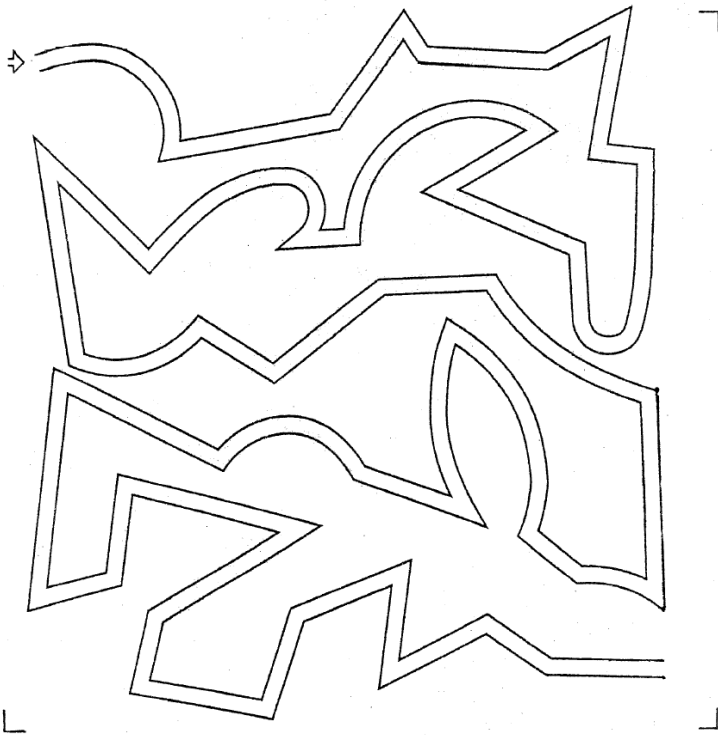
*Kreise punktieren (KP)*

Beim Test „Kreise punktieren“ (KP) legt der Untersucher dem Patienten ein Blatt mit 100 (10 x 10) Kreisen vor, die einen Durchmesser von 1 cm haben (Abb. 7.). Die Aufgabe besteht darin, möglichst schnell und möglichst genau in die Mitte der Kreise einen Punkt zu setzen und zwar in jeder Zeile von links nach rechts. Zunächst werden die ersten zwei Zeilen auf dem Blatt als Übungsaufgabe ohne Zeitmessung bearbeitet. Bei dem eigentlichen Test wird wiederum die zur Bearbeitung benötigte Zeit gestoppt, die das Testergebnis in Sekunden darstellt.

Abb. 7.: Kreise punktieren (KP)

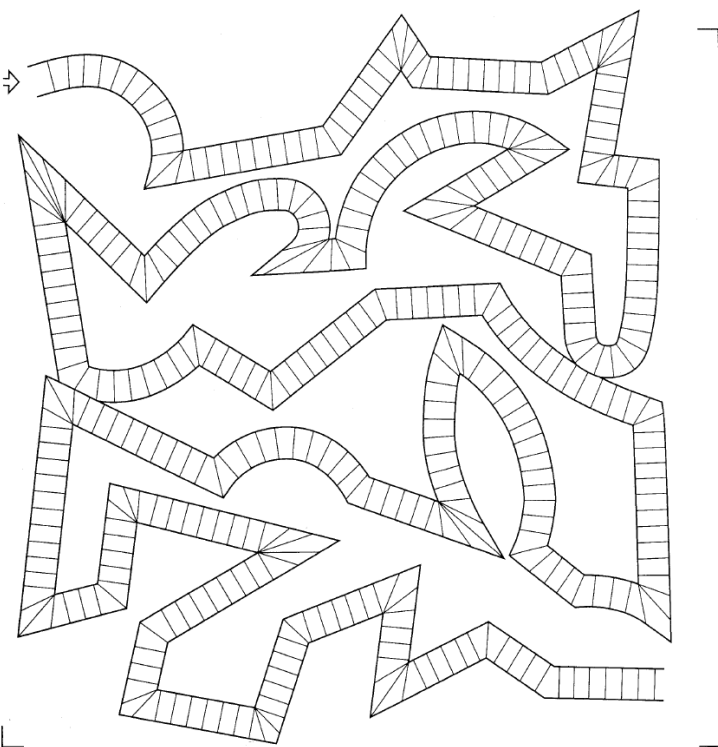






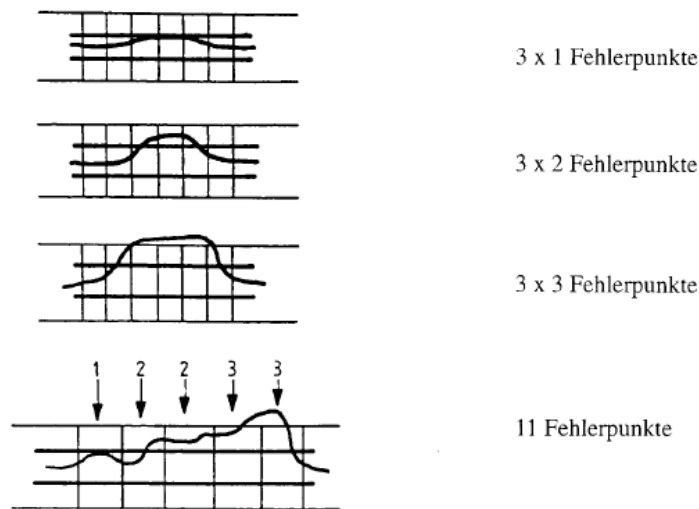
Zur Auswertung des LN wird die in Abb. 10. abgebildete auf durchsichtiger Folie gedruckte Schablone mit dem dargestellten Raster verwendet. Die Schablone wird mit Hilfe der Eckmarkierungen auf den bearbeiteten Test gelegt und die Fehlerrückmeldung vorgenommen.

Abb. 10.: Auswertungsschablone LN



Beim Berühren und/oder Überschreiten der vorgegebenen Linien werden Fehlerpunkte (FP) vergeben. Ein FP wird beim Berühren, aber nicht Überschreiten der vorgezeichneten Linie vergeben, zwei FP beim Überschreiten der vorgezeichneten Begrenzungslinie, ohne Überschreiten der Rasterbegrenzung, drei FP beim Überschreiten der Rasterbegrenzung der Schablone. Die Fehlerbestimmung wird für jedes Rasterfeld getrennt vorgenommen. Abb. 11. verdeutlicht an einigen Beispielen die Fehlerzählung und -gewichtung.

Abb. 11.: Fehlerzählung und -gewichtung beim LN



### *Interpretation der Testergebnisse*

Die in dieser Untersuchung ermittelten Rohergebnisse der einzelnen Untertests (die Anzahl der Symbole beim ZST, die Bearbeitungszeiten der restlichen Tests in Sekunden, sowie zusätzlich die ermittelten Fehlerpunkte beim LN) werden in Wertepunkte (WP) umgewandelt. Hierzu dienen die vorhandenen Normtabellen aus dem Anhang des Auswertungsheftes (Beispiel in Abb. 12. auf der folgenden Seite). Die Normtabellen wurden bei der Entwicklung des PSE-Syndrom-Tests mittels einer Kontroll-Gruppe von 150 gesunden Patienten im Alter zwischen 15 und 80 Jahren ermittelt. Die von der Kontroll-Gruppe erreichten Leistungen dienen als Referenz für die Bestimmung der WP. Leistungen, die im Bereich zwischen – und + einer Standardabweichung lagen, wird ein WP von 0 zugeordnet, Testwerte unterhalb der einfachen, zweifachen und dreifachen Standardabweichungen führen zu –1, –2 bzw. –3 WP. Testwerte oberhalb der einfachen Standardabweichung werden mit +1 WP gewichtet. Die Summe der auf diese Weise ermittelten WP entspricht dem PSE-Score. Insgesamt können zwischen +6 und –18 WP erreicht werden. Als pathologisch gilt ein Score unterhalb von –4 WP <sup>150</sup>.

Abb. 12.: Beispiel einer Normtabelle anhand des Zahlensymboltests (ZS)

ZS					
	+1 WP	0 WP	-1 WP	-2 WP	-3 WP
Alter (Jahre)	+1 SD	Norm	-1 SD	-2 SD	-3 SD
15	80	66	55	45	37
16	79	65	54	45	37
17	78	65	54	44	37
18	77	64	53	44	36
19	77	63	52	43	36
20	76	63	52	43	36
21	75	62	51	43	35
22	74	62	51	42	35
23	74	61	50	42	34
24	73	60	50	41	34
25	72	60	49	41	34
26	72	59	49	40	33
27	71	59	48	40	33
28	70	58	48	40	33
29	69	57	47	39	32
30	69	57	47	39	32
31	68	56	47	38	32
32	67	56	46	38	32
33	67	55	46	38	31
34	66	55	45	37	31
35	65	54	45	37	31
36	65	54	44	37	30
37	64	53	44	36	30
38	63	52	43	36	30
39	63	52	43	36	29
40	62	51	43	35	29
41	62	51	42	35	29
42	61	50	42	34	29
43	60	50	41	34	28
44	60	49	41	34	28
45	59	49	40	33	28
46	59	48	40	33	27
47	58	48	40	33	27
48	57	47	39	32	27
49	57	47	39	32	27
50	56	47	38	32	26
51	56	46	38	32	26
52	55	46	38	31	26
53	55	45	37	31	26
54	54	45	37	31	25
55	54	44	37	30	25
56	53	44	36	30	25
57	52	43	36	30	25
58	52	43	36	29	24
59	51	43	35	29	24
60	51	42	35	29	24
61	50	42	34	29	24
62	50	41	34	28	23
63	49	41	34	28	23
64	49	40	33	28	23
65	48	40	33	27	23
66	48	40	33	27	22
67	47	39	32	27	22
68	47	39	32	27	22
69	47	38	32	26	22
70	46	38	32	26	22
71	46	38	31	26	21
72	45	37	31	26	21
73	45	37	31	25	21
74	44	37	30	25	21
75	44	36	30	25	21
76	43	36	30	25	20
77	43	36	29	25	20
78	43	35	29	24	20
79	42	35	29	24	20
80	42	34	29	24	20

### 2.2.2. Durchführung der psychometrischen Tests und der Endoskopie

Vor Sedierung und Endoskopie wurden bei jedem Patienten die Basisdaten der psychomotorischen Fähigkeiten mittels erster Durchführung des PSE-Syndrom-Tests erhoben<sup>150</sup>. Danach wurden die Patienten zur Endoskopie vorbereitet. Die Vorbereitung beinhaltete das Legen einer intravenösen Verweilkanüle, sowie das Anlegen des in unserer Klinik üblichen Standard-Monitorings (Pulsoxymetrie, automatische, nicht-invasive Blutdruckmessung alle 3 min, EKG). Alle Patienten erhielten während der Endoskopie prophylaktisch Sauerstoff (2 l/min) über eine Nasensonde.

Sowohl der Untersucher des PSE-Syndrom-Tests als auch die im Aufwachraum tätige Pflegekraft waren bezüglich der Randomisierung der Patienten nicht im Vorfeld informiert (verblindet) und waren nicht an der Durchführung der Endoskopie beteiligt. Der endoskopische Untersucher sowie die dabei assistierende Pflegekraft kannten hingegen das verwendete Sedierungsregime. Die Sedierung wurde von einem nicht in die endoskopische Prozedur involvierten Arzt - mit Kenntnissen in Intensiv- und Notfallmedizin - vorgenommen.

In beiden Gruppen wurde als Sedierungstiefe eine moderate Sedierung angestrebt. Die Sedierungstiefe wurde anhand des sog. Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation - Score (MOAA/S-Score<sup>151</sup>, Tab. 5.) alle 3 Minuten überprüft und dokumentiert. Hierbei werden die Reaktionen eines sedierten Patienten beobachtet und jeder Reaktionsart ein Punktwert (Score) zugeordnet.

Tab. 5.: Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation - Score (MOAA/S-Score)

<b>Reaktion</b>	<b>Punkte=Score</b>
Agitierter Patient	6
Adäquate Reaktion/Antwort auf normale Ansprache (wach)	5
Reaktion verzögert/undeutlich auf normale Ansprache	4
Reaktion nur auf laute und/oder wiederholte Ansprache	3
Reaktion auf leichten taktilen Stimulus (Schulter schütteln)	2
Keine Reaktion auf leichten taktilen Stimulus (Schulter schütteln)	1
Keine Reaktion auf starken taktilen Stimulus (Schmerzreiz)	0

In der Midazolam-Gruppe erfolgte die Einleitung der Sedierung mit einem initialen Bolus von 2,5 mg Midazolam (Midazolam-ratiopharm, Ratiopharm GmbH, Blaubeuren). Um eine adäquate Sedierungstiefe zu erreichen wurden im Bedarfsfall Wiederholungsgaben verabreicht, mit einer maximalen Gesamtdosierung von 7,5 mg.

Die Einleitung der Sedierung in der Propofol-Gruppe erfolgte mit einem initialen Bolus von 40 mg Propofol (Propofol 1 %, Fresenius-Kabi GmbH & Co. KG, Bad Homburg) bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $< 70$  kg bzw. mit 60 mg Propofol bei Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 70$  kg. Wiederholte Gaben von 10-20 mg wurden als repetitive Bolusgaben, falls erforderlich, zur Aufrechterhaltung der Sedierung im Verlauf der Untersuchung verabreicht.

Die für die Endoskopie benötigte Zeit wurde in Minuten dokumentiert. Die bis zum vollständigen Wiedererlangen des Bewusstseins benötigte Zeit wurde als Aufwachzeit in Minuten dokumentiert.

Dreißig Minuten nach der Endoskopie wurde durch die Pflegekraft im Aufwachraum der von Kankaria et al. <sup>96</sup> übernommene sog. „Post-Anesthesia Recovery Score“ (PARS) bestimmt. Hierbei wurden zwischen 0 und 2 Punkten für unterschiedliche Reaktionen in den fünf Kategorien Bewegung, Atmung, Kreislauf, Bewusstsein und Hautkolorit vergeben. Komplettes Aufwachen war somit durch den maximalen Punktwert von 10 gekennzeichnet. Tabelle 6 zeigt die Punkteverteilung zur Ermittlung des PARS.

Tab. 6.: Post-Anesthesia Recovery Score (PARS) nach Kankaria et al. <sup>96</sup>

Kategorie	Reaktion	Punkte
Bewegung	keine Extremitätenbewegung	0
	Bewegung von 2 oder 4 Extremitäten ohne Kommando	1
	Bewegung von 2 oder 4 Extremitäten mit Kommando	2
Atmung	Apnoe	0
	Beeinträchtigung der Atmung	1
	Normal	2
Kreislauf	Blutdruck im Vergleich zum Blutdruck vor Sedierung $\pm 50\%$	0
	$\pm 20\%$ bis $50\%$	1
	$\pm 20\%$	2
Bewusstsein	Bewusstlos	0
	Somnolent	1
	Wach	2
Hautkolorit	Zyanotisch	0
	Gerötet	1
	Normal	2

Zwei Stunden nach Beendigung der Endoskopie wurde mit den Patienten erneut der PSE-Syndrom-Test durchgeführt. Das zweistündige Intervall wurde gewählt, da es dem üblichen Zeitraum bis zu der Entlassung aus dem Krankenhaus oder der ärztlichen Praxis nach ambulanter Endoskopie entspricht.

Die „Kontroll-Gruppe“ der lebergesunden Patienten absolvierte zweifach den PSE-Syndrom-Test innerhalb eines Zeitintervalls von 2 Stunden ohne sich einer ÖGD und Sedierung zu unterziehen.

Alle Patienten erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur endoskopischen Untersuchung und zur Durchführung des PSE-Syndrom-Tests. Eine Genehmigung der Studie durch das lokale Ethik-Komitee wurde eingeholt, die Studie wurde nach den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

## 2.4. Statistik

Die ermittelten Basisdaten der psychomotorischen Fähigkeiten aller Patienten (sedierte Patienten und unsedierte „Kontroll-Gruppe“) wurden mit den Daten aus den Wiederholungstests nach 2 Stunden statistisch verglichen. Ein statistischer Vergleich mit der „Kontroll-Gruppe“ erfolgte nicht.

Der primäre Endpunkt der Studie war es, den Einfluss von Propofol bzw. Midazolam auf das Ergebnis des PSE-Syndrom-Tests zu ermitteln und miteinander zu vergleichen. Da ein signifikanter Einfluss von Midazolam auf die mHE bei der Endoskopie in der Literatur gut belegt ist<sup>102, 103</sup> erfolgte die Randomisierung der Patienten in die Propofol- bzw. Midazolam-Gruppe im Verhältnis 2:1.

Von psychometrischen Tests ist bekannt, dass es durch einen Lerneffekt zu einer Verbesserung der Testergebnisse um ca. 10 % kommt (in dieser Studie zudem durch das Mitführen einer „Kontroll-Gruppe“ überprüft). Damit ein Anstieg des PSE-Scores um 10 % 2 Stunden nach Sedierung mit Propofol detektiert werden kann, werden 40 Patienten benötigt (mit einer Teststärke von 0,8, einem Fehler 1. Ordnung von 0,05 und einem Fehler 2. Ordnung von 0,2).

Alle parametrischen Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben, während die nicht-parametrischen Daten, d.h. Nominalwerte (z.B. der PSE-Score), als Mediane mit Streubreiten angegeben wurden.

Für den statistischen Vergleich wurden der „Wilcoxon-Signed-Rank“-Test oder der „Mann-Whitney“-Rangsummen-Test verwendet, je nachdem ob gepaarte oder ungepaarte Daten verglichen wurden. Prinzipiell wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt, durch eine Korrektur nach der Bonferroni-Methode wegen multipler statistischer Vergleiche gilt jedoch nur ein  $p < 0,01$  als signifikant. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe einer handelsüblichen PC-Software (Instat<sup>®</sup>, Graph Pad, San Diego, Kalifornien, USA) vorgenommen.

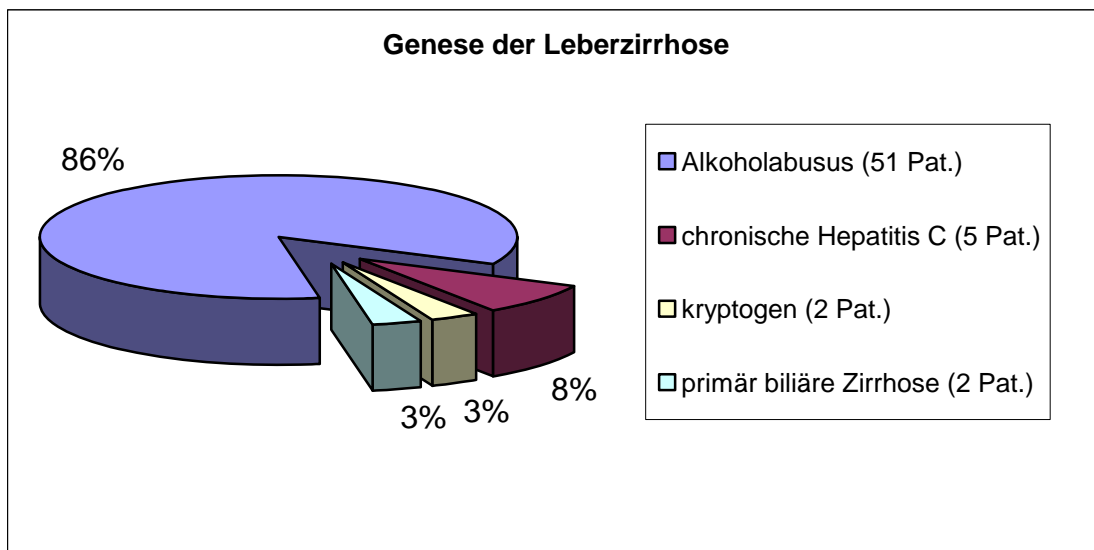
### 3. ERGEBNISSE

Es wurden 60 Patienten vollständig evaluiert. 40 Patienten erhielten eine Sedierung mit Propofol und 20 Patienten eine Sedierung mit Midazolam und absolvierten innerhalb eines Zeitintervalls von 2 Stunden die PSE-Syndrom-Testeinheit.

#### *Demographische und klinische Daten der Patienten*

Die zugrunde liegende Ätiologie der Leberzirrhose war in 51 Fällen ein chronischer Alkoholabusus, in 5 Fällen eine chronische Hepatitis-C-Infektion, in 2 Fällen war der Ursprung unbekannt (kryptogen) und 2 der Patienten litten an einer primär biliären Zirrhose.

Abb. 13.: Ätiologie der Leberzirrhose



Die beiden Sedierungs-Gruppen und die „Kontroll-Gruppe“ waren vergleichbar hinsichtlich ihrer demographischen und klinischen Daten, die detailliert in Tab. 7. dargestellt sind und im Folgenden beschrieben werden.



Tab. 7.: Demographische und klinische Daten der Patienten

	Propofol-Gruppe n = 40	Midazolam-Gruppe n = 20	„Kontroll-Gruppe“ n = 20
Alter (Jahre) *	62,6 ± 11,4	61,5 ± 10,3	60,2 ± 10,8
Geschlecht (n) m/w	23 m/17w	11 m/9w	12 m/8w
ASA I (n)	-	-	5
ASA II (n)	20	12	10
ASA III (n)	20	8	5
Child-Score (Punkte) *	6,4 ± 2,5	6,2 ± 2,0	-
Child A (n)	13	25	-
Child B (n)	5	11	-
Child C (n)	2	4	-
Serum-Albumin < 3,5 mg/dl (n)	12	23	-
Sonographisch vorhandener Ascites bei Studieneintritt (n)	11	29	-
Histologisch gesicherte Leberzirrhose (n)	8	17	-

\* Mittelwert ± Standardabweichung.

m: männlich, w: weiblich, ASA: American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation), Child: Child-Pugh-Score, ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie.

Alle Unterschiede zwischen der Propofol- und der Midazolam-Gruppe sind nicht signifikant.

Das Patientenalter betrug in der Propofol-Gruppe im Durchschnitt  $62,6 \pm 11,4$  Jahre und in der Midazolam-Gruppe  $61,5 \pm 10,3$  Jahre. Bei den lebergesunden Patienten lag das Alter bei durchschnittlich  $60,2 \pm 10,8$  Jahren (siehe Tab. 7.).

In der Propofol-Gruppe waren 57 % männliche und 43 % weibliche Probanden vertreten, während es in der Midazolam-Gruppe 55 % männliche und 45 % weibliche Patienten waren. Insgesamt ergab sich eine vergleichbare Verteilung von 57 % männlichen und 43 % weiblichen Probanden. Auch in der „Kontroll-Gruppe“ war die Verteilung vergleichbar: 60 % männliche und 40 % weibliche Probanden.

Bezüglich der ASA-Klassifikation waren die Sedierungs-Gruppen vergleichbar. In der Propofol-Gruppe wiesen jeweils 50 % der Patienten das ASA-Stadium II oder III auf, in der Midazolam-Gruppe 60 % das ASA-Stadium II und 40 % das ASA-Stadium III. Insgesamt lag bei 53 % der Patienten das ASA-Stadium II und in 47 % das Stadium III vor.

Zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose wurde die Child-Pugh-Klassifikation zugrunde gelegt <sup>7</sup>. Der Child-Score in den beiden Sedierungs-Gruppen war vergleichbar, so ergibt sich für die Patienten in der Propofol-Gruppe ein durchschnittlicher Child-Score von  $6,4 \pm 2,5$  und in der Midazolam-Gruppe ein Score von  $6,2 \pm 2,0$  Punkten. Die genaue Verteilung der Child-Stadien ist in Tab. 7. aufgeführt.

In der Propofol-Gruppe wiesen 23 Patienten eine Serum-Albumin-Konzentration von  $<3,5$  mg/dl auf, in der Midazolam-Gruppe waren es 12 Patienten. Ascites war sonographisch in der Propofol-Gruppe bei Studieneintritt bei 29 Patienten nachweisbar, in der Midazolam-Gruppe hingegen bei 11 Patienten.

Die Leberzirrhose war in der Propofol-Gruppe in 17 Fällen histologisch gesichert, in der Midazolam-Gruppe in 8 Fällen.

#### *Endoskopische Parameter und Dosierungen der Sedativa*

Die Art der durchgeführten Endoskopien (diagnostisch oder therapeutisch, z.B. mit Gummibandligatur) war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. In der Propofol-Gruppe wurden 28 diagnostische und 12 therapeutische ÖGD durchgeführt, in der Midazolam-Gruppe 14 diagnostische und 6 therapeutische ÖGD.

Die endoskopische Untersuchung dauerte 4-18 min (im Mittel  $9,8 \pm 3,7$  min) in der Propofol-Gruppe und 4-16 min (im Mittel  $9,5 \pm 2,3$  min) in der Midazolam-Gruppe (n.s.).

Die verabreichte Dosis von Propofol bei den 40 untersuchten Patienten betrug 50-320 mg (im Mittel  $161 \pm 69$  mg). In der Midazolam-Gruppe wurden bei 20 untersuchten Patienten Dosen von 2,5-7,5 mg (im Mittel  $5,3 \pm 1,7$  mg) appliziert (n.s.).

### *Komplikationen*

Mittels der aufgezeichneten Vitalparameter zeigten sich keine klinisch relevanten Komplikationen während oder nach der Endoskopie oder der Sedierung. So sank in der Propofol-Gruppe die Sauerstoffsättigung in 3 Fällen unter 90 %, während es in der Midazolam-Gruppe bei 2 Patienten der Fall war (n.s.). Die Hypoxämie konnte bei allen Patienten durch Steigerung der Sauerstoff-Flussrate auf 4-6 l/min und Aufforderung des Patienten, tief einzuatmen, behoben werden. Bei keinem der Patienten war eine Maskenbeatmung erforderlich.

Der systolische Blutdruck wurde in der Propofol-Gruppe in 3 Fällen unter 90 mmHg gemessen, in 2 Fällen in der Midazolam-Gruppe. Die Blutdruckabfälle waren jeweils nach dem initialen Medikamenten-Bolus zu beobachten, danach normalisierte sich der Blutdruck bei allen Personen spontan.

Die Herzfrequenz wurde sowohl in der Propofol-Gruppe als auch in der Midazolam-Gruppe in jeweils 3 Fällen mit unter 50/min dokumentiert. Der Abfall der Herzfrequenz war auch hier jeweils nach dem ersten Sedierungsbolus zu beobachten, dann von nur kurzer Dauer und spontan auf die Ausgangswerte rückläufig.

Der mediane MOAA/S-Score erreichte vergleichbare Werte, sowohl in der Propofol-Gruppe als auch in der Midazolam-Gruppe mit einem Wert von 3 (Streuung jeweils 2-6). Dies bedeutet, dass die Tiefe der Sedierung im Durchschnitt in beiden Gruppen gleich war.

Die oben beschriebenen Daten sind für beide untersuchten Gruppen zusammengefasst in der folgenden Tab. 8. dargestellt.

Tab. 8.: Parameter der Endoskopie und Sedierung

	Propofol-Gruppe n = 40	Midazolam-Gruppe n = 20
Propofol-Dosis (mg)	161 ± 69 (50-320)	-
Midazolam-Dosis (mg)	-	5,3 ± 1,7 (2,5-7,5)
ÖGD diagnostisch (n)	28	14
ÖGD therapeutisch (Ligatur) (n)	12	6
Dauer der Endoskopie (min)	9,8 ± 3,7 (4-18)	9,5 ± 2,3 (4-16)
SpO <sub>2</sub> < 90 %	3	2
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	3	2
Herzfrequenz < 50/min	3	3
MOAA/S-Score (Punkte)	3 (2-6)	3 (2-6)

ÖGD: Ösophagogastroduodenoskopie, SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung, MOAA/S-Score: Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation – Score (Beurteilung der Sedierungstiefe, alle 3 min während Endoskopie ermittelt).

Alle parametrischen Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung mit Streubreite (in Klammern) wiedergegeben. Keiner der Unterschiede ist signifikant.

#### *Vergleich der Aufwachzeit und Aufwachqualität*

Die Aufwachzeit betrug in der Propofol-Gruppe 3-14 min (im Mittel 7,75 ± 2,85 min) und in der Midazolam-Gruppe 0-28 min (im Mittel 18,38 ± 6,69 min). Die Aufwachzeit war in der Propofol-Gruppe somit signifikant kürzer ( $p = 0,001$ ).

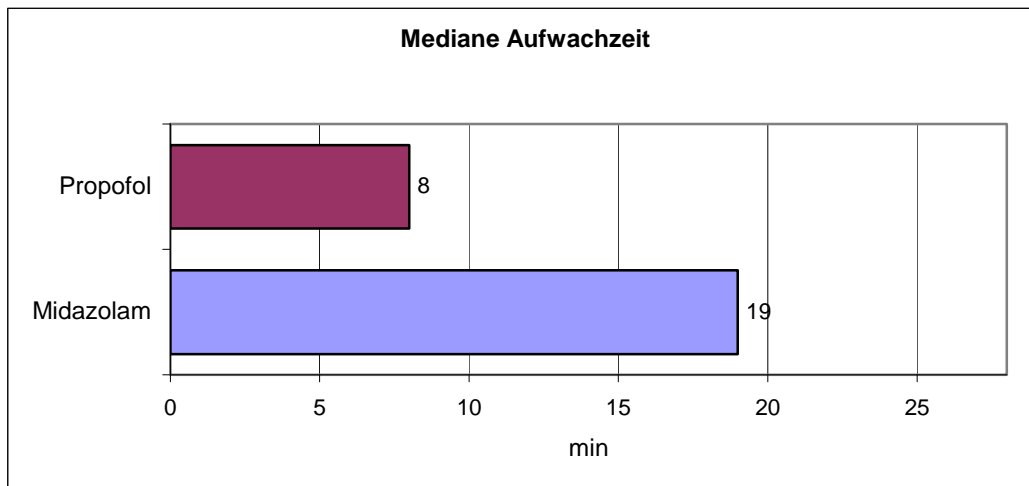
Darüber hinaus war die Qualität des Aufwachens in der Propofol-Gruppe gegenüber der Midazolam-Gruppe verbessert. Dies spiegelte sich in dem in der Propofol-Gruppe höheren PARS als in der Midazolam-Gruppe wider ( $p < 0,001$ ). Zu den Details siehe die in Tab. 9. aufgeführten Daten, sowie die Darstellung in Abb. 14.

Tab. 9.: Ergebnisse der Aufwachparameter: Aufwachzeit und PARS

	Propofol-Gruppe n = 40	Midazolam-Gruppe n = 20
Aufwachzeit (min)	7,75 ± 2,85 (3-14)	18,38 ± 6,69 (0-28)
PARS (Punkte)	8,2 ± 1,3 (6-10)	6,1 ± 1,1 (5-8)

PARS: Post-Anesthesia Recovery Score (30 min nach der Endoskopie ermittelt).  
Die Daten sind in Mittelwerten ± Standardabweichungen mit Streubreiten (in Klammern) wiedergegeben.  
 $p < 0,001$  zwischen den beiden Gruppen, signifikant.

Abb. 14.: Mediane Aufwachzeit



$p < 0,001$

#### *Vergleich der psychometrischen Testergebnisse*

Der Zahlenverbindungstest A wurde als einziger Einzeltest der gesamten PSE-Syndrom-Testeinheit zusätzlich separat verglichen, da er in früheren, publizierten Studien hinsichtlich des Einflusses einer Sedierung mit Midazolam als einziges diagnostisches Kriterium zur Verlaufsbeurteilung des Schweregrades der HE herangezogen wurde<sup>102, 103</sup>.

Die Patienten mit Leberzirrhose zeigten bereits vor Sedierung bei der Durchführung der PSE-Syndrom-Testeinheit pathologische Ergebnisse im Vergleich zur „Kontroll-Gruppe“ der Lebergesunden, sowohl bei der Durchführung des ZVT-A allein als auch beim PSE-Score. Dagegen waren die PSE-Scores vor Sedierung in der Midazolam-Gruppe (n = 20, Median –10

Punkte, Streubreite –2 bis –18 Punkte) und in der Propofol-Gruppe (n = 40, Median –9 Punkte, Streubreite 0 bis –18 Punkte) nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,64$ ).

Aufgrund des bekannten Lerneffektes, der hier anhand der „Kontroll-Gruppe“ veranschaulicht wurde, verbesserte sich die mediane Zeit der Durchführung des ZVT-A in der „Kontroll-Gruppe“ signifikant ( $p = 0,006$ ) um 23 % von 48 auf 37 Sekunden. Entsprechend hat sich auch in der Propofol-Gruppe die mediane Zeit der Durchführung des ZVT-A vor und nach Sedierung signifikant ( $p = 0,001$ ) um 13 % von 76 auf 66 Sekunden verbessert. Solch eine Verbesserung konnte nicht in der Midazolam-Gruppe dokumentiert werden, dort blieb die mediane Durchführungszeit des ZVT-A vor und nach Sedierung mit 87,5 Sekunden gleich.

Detaillierte Angaben zu den Ergebnissen des ZVT-A befinden sich in Tab. 10.

Tab. 10.: Ergebnisse der psychometrischen Tests: ZVT-A

	Propofol-Gruppe n = 40	Midazolam-Gruppe n = 20	„Kontroll-Gruppe“ n = 20
Ergebnis ZVT-A (Sekunden) vor Sedierung	95,3 ± 68,3 (30-395)	85,8 ± 40,5 (27-188)	48,25 ± 25,4 (14-111)
Ergebnis ZVT-A (Sekunden) 2 h nach Sedierung	85,6 ± 62,7 (30-380)	93,2 ± 50,3 (29-205)	40,4 ± 20,1 (14-88)
<i>p</i> -Wert *	0,001	0,11	0,006

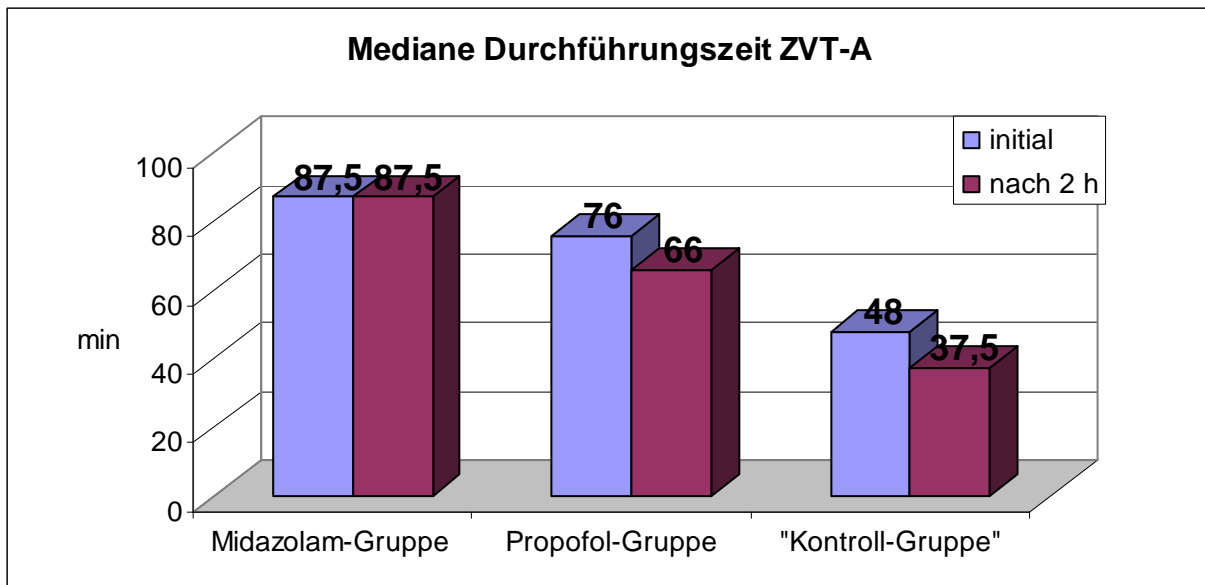
ZVT-A: Zahlenverbindungstest A

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung mit Streubreite (in Klammern) angegeben.

\* die Unterschiede sind in der Propofol- und „Kontroll-Gruppe“ signifikant

Die folgende Abb. 15. stellt die Medianwerte der Durchführung des ZVT-A graphisch dar.

Abb. 15.: Mediane Durchführungszeit ZVT-A in Sekunden (Sek.)



ZVT-A: Zahlenverbindungstest A

Propofol-Gruppe:  $p = 0,001$ , „Kontroll-Gruppe“:  $p = 0,006$ , die Unterschiede sind signifikant

Ähnliche Ergebnisse wurden beim PSE-Score erzielt. Während in der Propofol-Gruppe der Leberzirrhose-Patienten eine signifikante Verbesserung des PSE-Score gefunden wurde (medianer PSE-Score initial -9, nach 2 h -7,  $p = 0,0006$ ), ebenso in der „Kontroll-Gruppe“ der Lebergesunden (medianer Score initial -1, nach 2 h 0,  $p = 0,001$ ), verschlechterte sich der Score nach Sedierung mit Midazolam von initial -10 auf -11 Punkte nach 2 h.

Die erzielten Ergebnisse beim PSE-Score der drei untersuchten Gruppen sind in der folgenden Tab. 11. dargestellt.

Tab. 11.: Ergebnisse der psychometrischen Tests: PSE-Score

	Propofol-Gruppe n = 40	Midazolam-Gruppe n = 20	„Kontroll-Gruppe“ n = 20
PSE-Score (Punkte) vor Sedierung	-9 (0 bis -18) [-10 bis -7]	-10 (-2 bis -18) [-11 bis -7]	-1 (0 bis -6) [-3 bis -1]
PSE-Score (Punkte) 2 h nach Sedierung	-7 (+1 bis -18) [-9 bis -6]	-11 (0 bis -18) [-12 bis -8]	0 (+1 bis -5) [-1 bis 0]
$p$ -Wert *	0,0006 *	0,2	0,001 *

PSE: Porto-systemische Enzephalopathie

Diese nicht-parametrischen Daten sind in Medianen, Streubreiten (in Klammern) und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) [in eckigen Klammern] wiedergegeben.

\*  $p$ -Werte sind signifikant

Um die Unterschiede der Ergebnisse des ZVT-A und des PSE-Scores vor und nach Sedierung mit Propofol bzw. mit Midazolam genauer hervorzuheben, wurde eine zusätzliche Analyse der individuellen Differenzen der Testergebnisse (sog. „Delta-Wert“) zwischen beiden Sedierungs-Gruppen durchgeführt. Hier zeigt sich, dass sowohl die mediane Delta-Zeit der Durchführung des ZVT-A wie auch der medianen Delta-PSE-Score sich in beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheiden (Tab. 12.). Das unterstreicht nochmals die unterschiedlichen Effekte der Sedierung mit Propofol im Vergleich zu Midazolam an unseren Studienpatienten.

Tab. 12.: Mediane Delta-Werte der Ergebnisse des ZVT-A und des PSE-Scores

	Propofol-Gruppe	Midazolam-Gruppe	<i>p</i> -Wert
Mediane Delta-Werte ZVT-A (sec)	-9,5 (-15,7 bis -4,6)	11 (-1,2 bis 16,1)	0,0021 *
Mediane Delta-Werte PSE-Score	1 (0,5 bis 1,5)	-1 (-1,5 bis 0,2)	0,0009 *

ZVT-A: Zahlenverbindungstest A, PSE: Porto-systemische Enzephalopathie.

Die Daten sind in Medianen der Delta-Werte und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) (in Klammern) wiedergegeben.

\* *p*-Werte sind signifikant

Bemerkenswert ist ebenfalls, dass bereits ein hoher Anteil der initial ermittelten PSE-Scores bei den Leberzirrhose-Patienten im pathologischen Bereich unterhalb -4 WP lag. So haben sowohl in der Propofol-Gruppe 80 % der Patienten einen pathologischen PSE-Score gezeigt (32 Pat. pathologisch, 8 Pat. normaler Score) als auch in der Midazolam-Gruppe 80 % (16 Pat. pathologisch, 4 Pat. normal). Somit kann man von einer hohen Inzidenz der mHE bei den hier untersuchten Leberzirrhose-Patienten ausgehen.



#### 4. DISKUSSION

Die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist bei Patienten mit einer Leberzirrhose häufig indiziert, entweder zum Screening oder zur Therapie der Komplikationen einer Leberzirrhose und bestehenden portalen Hypertension, wie z.B. der Diagnostik oder Ligaturtherapie von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen.

Die vorliegende Studie bestätigt zunächst die Ergebnisse früherer Untersuchungen, in denen bei Leberzirrhosepatienten, die sich einer ÖGD unterziehen, eine hohe Inzidenz einer minimalen hepatischen Enzephalopathie (mHE) ermittelt wurde<sup>60, 102, 103, 152</sup>. So zeigten 80 % aller in dieser Studie untersuchten Leberzirrhosepatienten, bereits bei der initialen psychometrischen Testung vor Sedierung und Endoskopie, pathologische Werte des PSE-Scores unterhalb von -4 WP.

Zudem zeigt die vorliegende Studie, wie andere Untersuchungen auch<sup>102, 103</sup>, dass das bisher gebräuchlichste Sedierungsregime zur ÖGD mit Midazolam eine Verschlechterung psychomotorischer Funktionen bei Patienten mit Leberzirrhose und mHE verursachen kann. Die vorliegende Studie bestätigt darüber hinaus die kürzlich publizierten Ergebnisse einer Studie von Amorós et al.<sup>153</sup>, dass eine Sedierung mit Propofol keine vorübergehende Exazerbation einer mHE bei Patienten mit einer Leberzirrhose verursacht, insbesondere im Vergleich mit Midazolam, was in dieser Studie erstmalig gezeigt wurde.

Die Hauptursachen der Exazerbation einer mHE bei Patienten mit Leberzirrhose durch das sonst kurzwirksame Midazolam liegen in der erhöhten Bioverfügbarkeit der Substanz sowie in einer verminderten Clearance, einem verzögerten Metabolismus und letztlich einer erheblich verlängerten HWZ des Medikamentes bei Leberinsuffizienz<sup>98-100</sup>. Darüber hinaus wird spekuliert, dass eine Hypersensitivität des Benzodiazepinrezeptors bei Vorliegen einer Leberzirrhose existiert und diese ebenfalls an der Verlängerung der Medikamentenwirkung beteiligt ist<sup>101, 103</sup>. Im Gegensatz zu früheren Studien<sup>102, 103</sup> konnte die vorliegende Untersuchung keine signifikante Verlängerung der zur Durchführung des Zahlenverbindungstests A (ZVT-A) benötigten Zeit ermitteln, genauso wenig eine signifikante Verschlechterung des PSE-Scores. Dadurch, dass bei der Wiederholung psychometrischer Tests ein Lerneffekt bekannt ist, sind diese Ergebnisse auch als ausbleibender Lerneffekt bei den mit Midazolam sedierten Leberzirrhosepatienten zu werten. Der fehlende Nachweis eines signifikanten Unterschieds könnte durch die Tatsache begründet sein, dass die in dieser Studie untersuchte Anzahl von 20 Patienten in der Midazolam-Gruppe zu gering bemessen ist, um solch eine Signifikanz zu detektieren. Allerdings ist in

diesem Zusammenhang bemerkenswert, dass in einer Studie von Assy et al.<sup>102</sup> bei lediglich 10 Patienten mit einer Leberzirrhose eine signifikante Verlängerung der Durchführungszeiten des ZVT-A ermittelt wurde, bei geringeren zur Sedierung verwendeten Midazolam-Dosierungen von lediglich  $2,0 \pm 1,2$  mg (anstatt wie bei der vorliegenden Studie von  $5,3 \pm 1,7$  mg Midazolam). Darüber hinaus sind die Untersuchungszeiträume (vor und 2 h nach Sedierung) sowie das Alter der untersuchten Patienten in beiden Studien nahezu gleich. Allerdings wiesen die Patienten in der Studie von Assy et al.<sup>102</sup> einen höheren durchschnittlichen Child-Score von  $7,2 \pm 1,5$  Punkten auf, im Vergleich zum mittleren Child-Score der vorliegenden Studie von  $6,2 \pm 2,0$  Punkten. Allerdings wurde nachgewiesen, dass auch andere Faktoren, wie beispielsweise das Bildungsniveau der Patienten, das in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, auch die Ergebnisse der Durchführung des ZVT-A beeinflussen können<sup>34</sup>.

Um die unerwünschten Auswirkungen einer Benzodiazepin-Sedierung auf Patienten mit einer Leberzirrhose zu vermeiden, schlagen einige Autoren die unsedierter Endoskopie für diese Patientengruppe vor<sup>77, 154</sup>. Dieses steht jedoch im Gegensatz zu der Forderung, dass insbesondere bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine adäquate Sedierung erwünscht ist. Zum einen möchte man hier die Patiententoleranz und Durchführbarkeit der Untersuchung insbesondere bei therapeutisch-interventionellen Eingriffen (wie die Ösophagusvarizenligatur) sicherstellen. Zum anderen dient eine adäquate Sedierung der Verbesserung der Akzeptanz gegenüber einer ÖGD seitens der Patienten, da aufgrund häufig notwendiger Wiederholungsuntersuchungen zur Nachsorge oder zur mehrfachen Ösophagusvarizenligatur diese Toleranz der Patienten bzgl. einer ÖGD wichtig ist<sup>73, 79, 80</sup>.

In der vorliegenden Studie konnte eindeutig eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse der Durchführung des ZVT-A alleine, als auch des gesamten PSE-Scores nach Sedierung mit Propofol nachgewiesen werden. Daher stellt die Sedierung mit dem ultra-kurzwirksamen Propofol eine vorteilhafte Alternative dar.

Obwohl Propofol hepatisch metabolisiert wird, ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung erforderlich<sup>155</sup>, so dass die Verwendung von Propofol insbesondere bei dieser Patientengruppe vorteilhaft sein könnte<sup>125</sup>.

Auch wenn sich die Verwendung von Propofol bei diagnostischen Endoskopie des Gastrointestinaltraktes als sichere Substanz zur Sedierung herausgestellt hat<sup>156-160</sup>, gibt es Untersuchungen, die nahe legen, dass kardio-respiratorische Komplikationen häufiger vorkommen und dass eine assistierte Maskenbeatmung insbesondere bei Sedierung während

länger dauernden interventionellen endoskopischen Eingriffen notwendig werden kann<sup>129, 142, 144, 161-164</sup>. In der vorliegenden Studie haben 3 von 40 untersuchten Patienten in der Propofol-Gruppe einen passageren, kurz dauernden Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung auf Werte unter 90% erlitten. Diese vorübergehende Beeinträchtigung konnte durch Erhöhung der Sauerstoffflussrate durch die nasale Sauerstoffsonde in allen Fällen vollständig beseitigt werden. Eine assistierte Maskenbeatmung (beispielsweise mit einem Beatmungsbeutel) war in keinem der Fälle notwendig und die kurzfristigen hypoxischen Episoden waren sämtlich ohne jedwede klinische Relevanz. Die Frequenz einer notwendigen Maskenbeatmung unter Propofol-Sedierung wird bei der vorliegenden Datenlage mit ca. 0,2 % für diagnostische endoskopische Eingriffe<sup>142, 144, 161-164</sup> angegeben, für therapeutisch-interventionelle Eingriffe mit ca. 0,4 %<sup>129</sup>. Im Hinblick auf diese Daten war die Anzahl der endoskopisch untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie zu gering bemessen, um derartige Differenzen zwischen den beiden Untersuchungs-Gruppen zu ermitteln. Dieser Aspekt war jedoch auch nicht das Ziel der vorliegenden Untersuchung.

Propofol besitzt ebenso potentiell nachteilige Effekte auf das kardio-vaskuläre System (wie beispielsweise eine arterielle und venöse Vasodilatation und eine verminderte kardiale Kontraktilität<sup>114</sup>), die sich in kardio-vaskulären Komplikationen wie Blutdruckabfall und Bradykardie, insbesondere bei hämodynamisch durch Volumenmangel und Anämie beeinträchtigten Patienten auswirken können<sup>165</sup>. So haben Studien einen Abfall des systemischen Blutdruckes während einer gastrointestinalen Endoskopie um 90 mmHg bei 12,6 % bis 17,4 % der untersuchten Patienten nachweisen können<sup>166, 167</sup>. Die Ergebnisse einer Untersuchung von Riphaut et al.<sup>164</sup> zeigten allerdings eine weitaus niedrigere Frequenz von 8 % bei älteren Hochrisikopatienten, hauptsächlich aufgrund einer routinemäßigen intravenösen Volumen-Substitution mit isotoner Kochsalzlösung. Diese kardio-vaskulären Auswirkungen waren in den zitierten Studien jedoch ohne wesentliche klinische Relevanz für die betroffenen Patienten<sup>144, 157-160, 166, 168</sup>. In der vorliegenden Untersuchung ist die Patientenzahl zu niedrig bemessen um derartige Unterschiede zwischen der untersuchten Propofol- und Midazolam-Gruppe zu detektieren. Aber auch dieser Aspekt ist nicht Ziel der Untersuchung gewesen.

Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und kurzen Wirkdauer hat eine Sedierung mit Propofol zusätzlich zu dem Effekt der Vermeidung einer Exazerbation einer mHE eine kürzere Aufwachzeit und auch eine verbesserte Patientenerholung zur Folge als eine Sedierung mit Midazolam<sup>136, 144, 162, 164</sup>. Dieser Effekt wurde bereits durch Weston et al.<sup>138</sup> untersucht und wird in der vorliegenden Studie ebenfalls bestätigt. Darüber hinaus konnte in einer Untersuchung an

lebergesunden Patienten unter Verwendung eines Fahrsimulators gezeigt werden, dass Propofol im Vergleich zu Midazolam und Pethidin zwei Stunden nach der Sedierung keine Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktionen verursacht <sup>145</sup>. Ob dies auch für Leberzirrhosepatienten zutrifft bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Ein interessanter Aspekt in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse einer Studie von Sun et al. <sup>169</sup>, die mittels einer Positronen-Emissions-Tomographie die Wirkung von Propofol auf den zerebralen Glucose-Stoffwechsel bildlich dargestellt haben. Es wurde gezeigt, dass im gesamten Gehirn der Glucose-Stoffwechsel während einer Propofol-Anästhesie reduziert war. Unter niedrigen Propofol-Dosierungen wurde dieser Effekt initial in den kortikalen Anteilen des Gehirns beobachtet (bei Gabe von 1,5 µg/ ml Propofol mittels der sog. Target Controlled Infusion (TCI), der zielgerichteten Infusion verabreicht), hat sich jedoch später bei Dosiserhöhung auf subkortikale Anteile der Gehirns, insbesondere die Thalamus- und Hippokampus-Region ausgeweitet (Gabe von 2,5µg/ml mittels TCI). Dies deutet darauf hin, dass diese Regionen wichtige Ziele sind, auf die Propofol Einfluss nehmen kann. Demnach könnte der Hippokampus, der unter anderem für die kognitiven Funktionen verantwortlich ist, durch Propofol beeinflusst werden.

Da in der vorliegenden Studie die psychometrische Testung vor und 2 Stunden nach Beendigung der Sedierung stattfand, kann nicht entschieden werden, ob es eine längerfristige Wirkung (z.B. eine Woche oder länger nach Sedierung) von Propofol bei der Verwendung im Rahmen einer gastrointestinalen Endoskopie auf die zerebralen Funktionen gibt.

Die vorliegende Studie demonstriert allerdings erstmalig, dass die Exazerbation einer mHE zwei Stunden nach ÖGD, die nach Sedierung mittels Midazolam auftritt, nach einer Sedierung mit Propofol nicht beobachtet wird. Die Ergebnisse der Durchführung des ZVT-A und der gesamten PSE-Scores haben sich 2 h nach Sedierung mit Propofol im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Sedierung signifikant verbessert. Dies ist zum einen mit einem bekannten Lerneffekt erklärbar <sup>149</sup>, was in unserer Studie durch die Gruppe der lebergesunden Patienten, die sich keiner Sedierung unterzogen, nachgewiesen werden konnte.

Darüber hinaus sind die signifikant verkürzte Aufwachzeit und die verbesserte Qualität des Aufwachens (anhand des PARS dargestellt) sowie die verbesserte psychomotorische Erholung (anhand des ZVT-A und des PSE-Scores dargestellt) nach Sedierung mit Propofol bedeutsame Argumente für die Favorisierung einer Sedierung mit Propofol bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

Man könnte argumentieren, dass eine Antagonisierung des Effektes von Midazolam mit Flumazenil ähnliche Auswirkungen haben kann wie eine Sedierung mit Propofol. Die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie von Norton et al.<sup>170</sup>, die die Anwendung von Midazolam und dessen nachfolgende Antagonisierung mit Flumazenil mit der Anwendung von Propofol für eine Anästhesie vergleicht, haben gezeigt, dass die Kombination Midazolam/Flumazenil die Ergebnisse psychometrischer Testeinheiten zu verbessern vermag. Allerdings war die raschere Aufwachzeit nach der Propofol-Anästhesie mit noch besseren psychometrischen Testergebnissen und einer geringeren Beeinträchtigung des psychischen Zustandes assoziiert als die Kombination Midazolam/Flumazenil.

Auch ist es wichtig anzumerken, dass die Halbwertszeit von Flumazenil geringer ist, als die von Midazolam, so dass es trotz der initialen Sicherheit für den Patienten zu einer verzögerten Atemdepression bei nachlassender Flumazenil-Wirkung kommen kann, wodurch längere Überwachungszeiten des Patienten unabdingbar sind. Auch eine verzögerte Beeinträchtigung der kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten kann auftreten, so dass eine routinemäßige Anwendung von Flumazenil nicht empfohlen wird<sup>171</sup>.

Zusammenfassend belegt die vorliegende Untersuchung, dass eine Sedierung mit Propofol während der gastrointestinalen Endoskopie bei Patienten mit Leberzirrhose und mHE vorteilhaft gegenüber einer Sedierung mit Midazolam ist, insbesondere hinsichtlich der Veränderung der psychomotorischen Funktionen, der Aufwachzeit und -qualität nach der Sedierung.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund und Fragestellung:** Die Studie untersucht den Einfluss von Propofol im Vergleich zu Midazolam als Sedativum bei der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) im Hinblick auf die psychomotorischen Funktionen von Patienten mit Leberzirrhose und einer minimalen hepatischen Enzephalopathie (HE).

**Patienten und Methoden:** Patienten mit einer Leberzirrhose ohne Zeichen einer klinisch manifesten HE wurden einer ÖGD in therapeutischer Absicht (Ösophagusvarizenligatur) unterzogen. Insgesamt 60 Patienten wurden randomisiert, entweder um Propofol (n = 40) oder Midazolam (n = 20) als Sedativum für die Endoskopie zu erhalten. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts und des Child-Stadiums der Leberzirrhose vergleichbar. Alle Patienten absolvierten zweifach eine psychometrische Testung, den sog. PSE-Syndrom-Test (der u.a. einen Zahlenverbindungstests (ZVT) beinhaltet), einmal vor und 2 Stunden nach Beendigung der Endoskopie. Die Art (diagnostisch/therapeutisch) und Dauer der Endoskopie waren ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar. Die zur Durchführung der Testbatterie benötigten Zeiten als auch der ermittelte PSE-Score wurden dokumentiert. Die Basisdaten vor Endoskopie wurden mit den nach der Endoskopie erzielten Ergebnissen verglichen. Die Aufwachzeit und -qualität nach der Sedierung wurden mit dem sog. Post-Anesthesia Recovery Score (PARS) ermittelt und dokumentiert. Zum Vergleich wurden die psychometrischen Tests auch bei einer „Kontroll-Gruppe“ von 20 lebergesunden Patienten erhoben, welche ebenfalls im Abstand von 2 Stunden evaluiert wurden, ohne sich jedoch einer Endoskopie oder Sedierung zu unterziehen.

**Ergebnisse:** Sowohl die Unterschiede der Zeiten der Durchführung des ZVT-A vor und nach Sedierung (mediane delta-Zeit Propofol-Gruppe, -9,5 sec [95 % KI, -15,7 bis -4,6 sec] und Midazolam-Gruppe, 11 sec [95 % KI, -1,2 bis 16,1 sec],  $p = 0,0021$ ), und auch der mediane delta-PSE-Score (Propofol-Gruppe, 1 [95% KI, 0,5 bis 1,5] und Midazolam-Gruppe, -1 [95 % KI, -1,5 bis 0,2],  $p = 0,0009$ ) waren in der Propofol-Gruppe signifikant besser.

Darüber hinaus war die Aufwachzeit und -qualität bei der Propofol-Gruppe im Vergleich zur Midazolam-Gruppe signifikant günstiger ( $7,8 \pm 2,9$  min, vs.  $18,4 \pm 6,7$  min; PARS  $6,1 \pm 1,1$  vs.  $8,2 \pm 1,3$ ; beide  $p < 0,001$ ).

**Folgerungen:** Der Gebrauch von Propofol im Rahmen der endoskopischen Sedierung ist mit gewissen Gefahren, wie z.B. kardio-respiratorischen Nebenwirkungen, assoziiert und macht ein intensives Monitoring erforderlich. Allerdings verursacht Propofol keine akute Verschlechterung der psychomotorischen Funktionen bei Patienten mit Leberzirrhose und minimaler hepatischer Enzephalopathie. Darüber hinaus ist die Aufwachzeit verkürzt und die

Qualität des Aufwachens bzw. der Erholung nach der Sedierung signifikant verbessert. Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte Propofol daher bevorzugt gegenüber Midazolam zur Sedierung verwendet werden.

## 6. ENGLISH SUMMARY

**Objective:** The study assesses the use of short acting propofol as sedative for gastrointestinal endoscopy to avoid the exacerbation of minimal hepatic encephalopathy (mHE) in patients with liver cirrhosis.

**Patients and Methods:** Patients with liver cirrhosis without clinical overt HE underwent upper gastrointestinal endoscopy for therapeutic purposes (intended variceal band ligation). 60 patients were randomly assigned into two groups to receive propofol (n = 40) and midazolam (n = 20) as sedative for the endoscopy. The groups matched with respect to age, gender and Child Pugh's score. All patients completed psychometric testing with the portosystemic encephalopathy (PSE) - syndrome test (including a number connection test, NCT) before and two hours after the endoscopic procedure. Time needed to fulfil the tests was documented, as well as the PSE-Score. Baseline results of the psychomotor test batteries were compared with the post-interventional evaluation. Recovery time and quality (using the Post-Anesthesia Recovery Score, PARS) were evaluated. Data of the psychomotor test battery were also compared with the results of a healthy control group (n = 20) who did not undergo endoscopy or sedation.

**Results:** The differences of the NCT-times before and after sedation (median delta NCT, propofol group, -9,5 sec [95 % confidence interval (CI), -15,7 to 4,6 sec] vs. midazolam group, 11 sec [95% CI, -1,2 to 16,1],  $p = 0,0021$ ) and of the PSE scores (median delta PSE, propofol group, 1 [95 % CI, 0,5 to 1,5] vs. midazolam group, -1 [95 % CI -1,5 to 0,2],  $p = 0,0009$ ) significantly improved in the propofol group.

In addition, the recovery time and quality in patients sedated with propofol were significantly better compared to the midazolam group ( $7,8 \pm 2,9$  min, vs.  $18,4 \pm 6,7$  min; PARS  $6,1 \pm 1,1$  vs.  $8,2 \pm 1,3$ ; both  $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** The use of propofol for endoscopic sedation is associated with cardiorespiratory depressive side effects, therefore an intensive monitoring is needed. However propofol sedation for upper gastrointestinal endoscopy does not cause acute deterioration of minimal hepatic encephalopathy and is associated with an improved recovery in patients with liver cirrhosis. Sedation with propofol should be the first choice during endoscopy in these patients.

## 7. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartat-Aminotransferase
CFF	Critical Flicker Frequency = kritische Flimmerfrequenz
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreastographie
FP	Fehlerpunkte
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HE	hepatische Enzephalopathie
HWZ	Halbwertszeit
ICT	Inhibitory Control Test
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KP	Kreise punktieren
l	Liter
LN	Linien nachfahren
LNF	Linien nachfahren, Fehlerpunkte
LNZ	Linien nachfahren, Zeit
mg	Milligramm
mHE	minimale hepatische Enzephalopathie
mmHg	Druckeinheit: Millimeter Quecksilbersäule
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation
n	Anzahl
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n.s.	nicht signifikant



ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PARS	Post-Anesthesia Recovery Score
Pat.	Patienten
PSE	porto-systemische Enzephalopathie
SBP	spontan-bakterielle Peritonitis
SHE	subklinische hepatische Enzephalopathie
SpO <sub>2</sub>	periphere Sauerstoffsättigung
Std.	Stunden
Tab.	Tabelle
TCI	Target Controlled Infusion = zielgerichtete Infusion
TPZ	Thromboplastinzeit
TIVA	total-intravenöse Anästhesie
vs.	versus
WP	Wertepunkte
ZNS	zentrales Nervensystem
ZS	Zahlensymboltest
ZVA/ZVT-A	Zahlenverbindungstest A
ZVB/ZVT-B	Zahlenverbindungstest B

## 8. TABELLENVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Tab. 1. Child-Pugh-Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose	3
Tab. 2. Ursachen der Leberzirrhose	5
Tab. 3. West Haven - Kriterien	8
Tab. 4. ASA-Klassifikation des körperlichen Allgemeinzustandes	24
Tab. 5. Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation - Score (MOAA/S-Score)	33
Tab. 6. Post-Anesthesia Recovery Score (PARS) nach Kankaria et al. <sup>96</sup>	35
Tab. 7. Demographische und klinische Daten der Patienten	38
Tab. 8. Parameter der Endoskopie und Sedierung	41
Tab. 9. Ergebnisse der Aufwachparameter: Aufwachzeit und PARS	42
Tab. 10. Ergebnisse der psychometrischen Tests: ZVT-A	43
Tab. 11. Ergebnisse der psychometrischen Tests: PSE-Score	44
Tab. 12. Mediane delta-Werte der Ergebnisse des ZVT-A und des PSE-Scores	45
- Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Propofol-Gruppe	70
- Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der Propofol-Gruppe	71
- Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Midazolam-Gruppe	72
- Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der Midazolam-Gruppe	73
- Ergebnisse der psychomotorischen Tests der „Kontroll-Gruppe“	74
- Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der „Kontroll-Gruppe“	75

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	<i>Seite</i>
Abb. 1. Strukturformel von Midazolam	14
Abb. 2. Strukturformel von Propofol	17
Abb. 3. Zahlensymboltest (ZST)	26
Abb. 4. Richtige und falsche Lösungen beim ZST	27
Abb. 5. Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)	27
Abb. 6. Zahlenverbindungstest B (ZVT-B)	28
Abb. 7. Kreise punktieren (KP)	29
Abb. 8. Linien nachfahren (LN), Übungsaufgabe	29
Abb. 9. Linien nachfahren (LN), Test	30
Abb. 10. Auswertungsschablone Test LN	30
Abb. 11. Fehlerzählung und -gewichtung beim LN	31
Abb. 12. Beispiel einer Normtabelle anhand des Zahlensymboltests (ZS)	32
Abb. 13. Ätiologie der Leberzirrhose	37
Abb. 14. Mediane Aufwachzeit	42
Abb. 15. Mediane Durchführungszeit ZVT-A	44

## 10. LITERATUR

1. **Gressner AM**. Leber und Gallenwege. In: Gressner AM, Greiling H (Hrsg.). Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie. Stuttgart, New York: Schattauer 1995.
2. **Friedman SL**. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: S38-S53.
3. **Caspary WF**, Leuschner U, Zeuzem S (Hrsg.). Therapie von Leber- und Gallekrankheiten, 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2001.
4. **Schiff ER**, Sorrell MF, Maddrey EC (eds.). Schiff's diseases of the liver, 10<sup>th</sup> edn. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins 2003.
5. **Schmidt E**, Schmidt FW, Manns MP (Hrsg.). Lebererkrankungen: Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verl.-Ges. 2000.
6. **Child CG**, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1: 1-85
7. **Pugh RNH**, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transaction of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br j Surg* 1973; 60: 646-649
8. **Kamath PS**, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
9. **Fernández-Esparrach G**, Sánchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol* 2001; 34: 46-52.
10. **Wiesner RH**, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580.
11. **Schubert GE**, Bethke-Bedürftig BA, Bunjoch AW, Diem A. Die Leberzirrhose im Autopsiegut von 48 Jahren. *Z Gastroenterol* 1982; 20: 213-220.
12. **National Insitute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases**. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact. Publication number 94-1447. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1994.
13. **WHO**. The World health report 2004. Geneva 2004: 124-125, ([http://www.who.int/whr/2004/en/report04\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2004/en/report04_en.pdf)).
14. **Saadatmand F**, Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. Liver cirrhosis mortality in the United States 1970-1997. *Surveillance Report #54*. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, 2000.
15. **Benyon RC**, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut* 2000; 46: 443-446.

16. **Almdal TP**, Sørensen TI. Incidence of parenchymal liver diseases in Denmark, 1981 to 1985: analysis of hospitalization registry data. The Danish Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 1991; 13: 650-655.
17. **Henrion J**, Libon E, De Maeght S, Schapira M, Ghilain JM, Maisin JM, Heller FR. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 5-9.
18. **Bellentani S**, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, Saveria Crocè L, Sasso F, Pozzato G, Christianini G, Brandi G. Drinking habits and cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; 41: 845-850.
19. **Clark JM**. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: S5-S10.
20. **Farrell GC**, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112.
21. **Gerok W**, Blum HE (Hrsg.). *Hepatology*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1995.
22. **Henderson NC**, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progress and resolution. *Clin Sci* 2007; 112: 265-280.
23. **Friedman SL**. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250.
24. **Bataller R**, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18. Erratum in: *J Clin Invest* 2005; 115: 1100.
25. **Schuppan D**, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851.
26. **Dong MH**, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 2008; 54: 445-456.
27. **Butterworth RF**. Pathogenesis and treatment of portal-systemic encephalopathy: an update. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 321-327.
28. **Häussinger D**, Blei AT. Hepatic encephalopathy. In: Rodes J et al (eds.). *The Oxford textbook of hepatology*. Oxford: Blackwell 2007.
29. **Ferenci P**, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
30. **Córdoba J**, Mínguez B. Hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 70-80.
31. **Parsons-Smith BG**, Summerskill WH, Dawson AM, Sherlock S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 1957; 273: 867-871.

32. **Opolon P**, Rapin JR, Huguet C, Granger A, Delorme ML, Boschat M, Sausse A. Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis (HD). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 701-710.
33. **Lockwood AH**. "What's in a name?" Improving the care of cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 859-861.
34. **Gitlin N**. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988;83:8-11.
35. **Blei AT**. Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 959-974.
36. **Rikkers L**, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978; 75: 462-469.
37. **Mullen KD**, Gacad R. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterologist* 1996; 4: 188-202
38. **Schomerus H**, Schreiegg J. Prevalence of latent portosystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. Zusammenfassung auf Deutsch. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 231-234
39. **Kircheis G**, Fleig WE, Görtelmeyer R, Grafe S, Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J Hepatol* 2007; 47: 642-650.
40. **Schomerus H**, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 37-41.
41. **Mechtcheriakov S**, Graziadei IW, Rettenbacher M, Schuster I, Hinterhuber H, Vogel W, Marksteiner J. Diagnostic value of fine motor deficits in patients with low-grade hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2777-2780.
42. **Groeneweg M**, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJC, Essink-bot ML, Hop WCJ, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-49.
43. **Bajaj JS**. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3609-3615.
44. **Wein C**, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-745.
45. **Häussinger D**, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000; 32: 1035-1038.
46. **Norenberg MD**. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 245-253.
47. **Ong JP**, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen

- KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114: 188-193.
48. **Schliess F**, Görg B, Häussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol Chem* 2006; 387: 1363-1370.
49. **Basile AS**, Jones EA. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1997; 25: 1303-1305
50. **Ahboucha S**, Layrargues GP, Mamer O, Butterworth RF. Increased brain concentrations of a neuroinhibitory steroid in human hepatic encephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 169-170.
51. **Häussinger D**, Schliess F. Pathogenetic mechanism of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165.
52. **Timmermann L**, Gross J, Butz M, Kircheis G, Häussinger D, Schnitzler A. Mini-asterixis in hepatic encephalopathy induced by pathologic thalamo-motor-cortical coupling. *Neurology* 2003; 61: 689-692.
53. **Lockwood AH**. Blood ammonia levels in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 345-349.
54. **Blei AT**. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004; 40: 327-330.
55. **Kircheis G**, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35: 357-366.
56. **Weissenbrorn K**. Minimal hepatic encephalopathy: a permanent source of discussion. *Hepatology* 2002; 35: 494-496
57. **Koch H**, Schauder P, Schäfer G, Dahme B, Ebel W, Vahldiek B, König F, Henning H. Untersuchungen zur Diagnose und Prävalenz der latenten hepatischen Encephalopathie. *Z Gastroenterol*. 1990; 28: 610-615.
58. **Quero JC**, Hartmann IJ, Meulstee J, Hop WCJ, Schalm SW. The diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis using neuropsychological tests and automated electroencephalogram analysis. *Hepatology* 1996; 24: 556-560.
59. **Hartmann IJC**, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW. The Prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2029-2034.
60. **Gitlin N**, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 75-82.

61. **Moore JW**, Dunk AA, Crawford JR, Deans H, Besson JA, De Lacey G, Sinclair TS, Mowat NA, Brunt PW. Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis. A controlled study. *J Hepatol* 1989; 9: 319-325.
62. **Kullmann F**, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1995; 22: 101-110.
63. **Weissenborn K**, Scholz M, Hinrichs H, Wiltfang J, Schmidt FW, Künkel H. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Elektroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 289-295.
64. **Gilberstadt SJ**, Gilberstadt H, Zieve L, Buegel B, Collier RO Jr, McClain CJ. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med* 1980; 140: 519-521.
65. **Weissenborn K**, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768-773.
66. **Lockwood AH**, Weissenborn K, Butterworth RF. An image of the brain in patients with liver disease. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 525-533.
67. **Davies MG**, Rowan MJ, Feely J. EEG and event related potentials in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1991; 6: 175-186.
68. **Bajaj JS**, Saeian K, Verber MD, Hirschke D, Hoffmann RG, Franco J, Varma RR, Rao SM. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 754-760.
69. **D'Amico G**, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22: 332-354.
70. **Grace ND**. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1081-1091
71. **McCormick PA**, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. *Gut* 2001; 49: 682-685.
72. **Graham DY**, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809
73. **Zaman A**, Becker T, Lapidus J, Benner K. Risk factors for the presence of varices in cirrhotic patients without a history of variceal hemorrhage. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2564-2570.



74. **Pascal JP**, Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317: 856-861. Erratum in: *N Engl J Med* 1988; 318: 994.
75. **Triantos CK**, Burroughs AK. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 31-42.
76. **D'Amico G**, Garcia-Tsao G, Cales P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, Caletti G, Zoli M. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In: De Francis R (Hrsg.). *Portal Hypertension III. Proceedings of the third Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies*. Blackwell Sciences Ltd. Oxford. 2001: 36-63.
77. **Darwin P**, Zangara J, Heller T, Haluszka O, Laurin J. Unsedated esophagoscopy for the diagnosis of esophageal varices in patients with cirrhosis. *Endoscopy* 2000; 32: 971-973.
78. **Daneshmend TK**, Bell GD, Logan RF. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut* 1991; 32: 12-15.
79. **Keeffe EB**, O'Connor KW. 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S13-S18.
80. **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: 231-234.
81. **Abraham NS**, Fallone CA, Mayrand S, Huang J, Wiczorek P, Barkun AN. Sedation versus no sedation in the performance of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a Canadian randomized controlled cost- outcome study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1692-1699.
82. **Froehlich F**, Harris JK, Wietlisbach V, Burnand B, Vader JP, Gonvers JJ; EPAGE Study Group. Current sedation and monitoring practice for colonoscopy: in International Observational Study (EPAGE). *Endoscopy* 2006; 38: 461-469.
83. **Cohen LB**, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, Aisenberg J. Endoscopic sedation in the United States: result from an nationwide survey. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 967-974.
84. **Carlsson U**, Grattidge P. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy* 1995; 27: 240-243.
85. **Hofmann C**, Kiesslich R, Brackertz A, Jung M. Propofol zur Sedierung bei Gastroskopien - ein randomisierter Vergleich mit Midazolam. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 589-595.
86. **Koshy G**, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni CS. Propofol versus midazolam and

- meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1476-1479.
87. **Dubois A**, Balatoni E, Peeters JP, Baudoux M. Use of propofol for sedation during gastrointestinal endoscopies. *Anaesthesia* 1988; 43: 75-80.
88. **Aktorics K**, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier 2005.
89. **Larsen R**. *Anästhesie* (8. Aufl.). München: Urban & Fischer Verlag bei Elsevier 2006.
90. **Mullen KD**, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 255-264.
91. **Wilkinson SP**. GABA, benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 323-324.
92. **Klotz U**. Klinische Pharmakologie von Midazolam. *Anaesthesiol Reanim* 1989; 14: 347-354.
93. **Garzone PD**, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 337-364
94. **Vinik HR**, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 390-394.
95. **Produktmonographie Dormicum**, Fa. Hoffmann-La Roche AG 1997: 37-54.
96. **Kankaria A**, Lewis JH, Ginsberg G, Gallagher J, al-Kawas FH, Nguyen CC, Fleischer DE, Benjamin SB. Flumazenil reversal of psychomotor impairment due to midazolam or diazepam for conscious sedation for upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 416-421.
97. **Riphaus A**, Wehrmann T, Weber B, et al. S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008(AWMF-Register-Nr.021/014). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1298-1330.
98. **Pentikäinen PJ**, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 272-277.
99. **MacGilchrist AJ**, Birnie GG, Cook A, Scobie G, Murray T, Watkinson G, Brodie MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986; 27: 190-195.
100. **Rinetti M**, Ascalone V, Colombi Zinelli L, Cisternino M. A pharmacokinetic study on midazolam in compensated liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 405-411.
101. **Bakti G**, Fisch HU, Karlaganis G, Minder C, Bircher J. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology*

- 1987; 7: 629-638.
102. **Assy N**, Rosser BG, Grahame GR, Minuk GY. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 690-694.
103. **Vasudevan AE**, Goh KL, Bulgiba AM. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1717-1721.
104. **Produktmonographie Propofol**, Fa. Fresenius Kabi GmbH 2003: 5-12.
105. **Takizawa D**, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related liver donor. *Br J Anaesth* 2005; 95: 643-647.
106. **Simons PJ**, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of an subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol. *Xenobiotica* 1988; 18: 429-440.
107. **Smith I**, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-1043.
108. **Hedera P**, Stanton M, Flöer B, Wald JJ. Prolonged coma after continuous sedation with propofol. *Eur Neurol* 1999; 41: 116-117
109. **McCleane GJ**, Fogarty DF, Watters CH. Factors that influence the induction dose of propofol. *Anaesthesia* 1991; 46: 59-61.
110. **Morcós WE**, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ("Diprovan") compared in normal and renal failure patients. *Postgrad Med J* 1985; 61: 62-63.
111. **Mackenzie N**, Grant IS. Propofol for intravenous sedation. *Anaesthesia* 1987; 42: 3-6.
112. **Rouby JJ**, Andreev A, Léger P, Arthaud M, Landault C, Vicaut E, Maistre G, Eurin J, Gandjbakch I, Viars P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology* 1991; 75: 32-42.
113. **Hardman JG**, Limbird LE (eds.). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9<sup>th</sup> edn). The McGraw-Hill Companies Inc., Columbus, 2001.
114. **Graber RG**. Propofol in the endoscopy suite: an anesthesiologist's perspective. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 803-806.
115. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Verzögert auftretende Krampfanfälle nach Propofol - Vorsicht besonders beim ambulanten Operieren! *Dtsch Ärztebl* 1994; 91: 666.
116. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Sexuelle Phantasien bei

- kurzen Eingriffen unter Narkose. Dtsch Ärztebl 1998; 95: 691.
117. **Kati I**, Demirel CB, Anlar O, Hüseyinoglu UA, Silay E, Elcicek K. An unusual complication of total intravenous anesthesia: mutism. *Anesth Analg* 2003; 96: 168-170.
118. **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**. Mutismus nach Propofol. *Dtsch Ärztebl* 2004; 101: 1279.
119. **Srinivasa V**, Gerner P, Eappen S. Mutism as a complication of total intravenous anesthesia by propofol. *Anesth Analg* 2003; 97: 292.
120. **Karaca S**. Mutism as a complication of total intravenous anesthesia by propofol. *Anesth Analg* 2003; 97: 1854-1855.
121. **Rex DK**, Overley CA, Walker J. Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3: 70-80.
122. **Motsch J**, Roggenbach J. Propofol-Infusionssyndrom. *Anaesthesist* 2004; 53: 1009-1022.
123. **Fodale V**, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008; 31: 293-303.
124. **Servin F**, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988; 69: 887-891.
125. **Servin F**, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 177-183.
126. **Costela JL**, Jiménez R, Calvo R, Suárez E, Carlos R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 741-745.
127. **Olithselvan A**, McIntyre AS, Gorard DA. Are patients' sedation preferences at gastroscopy influenced by preceding patients' decisions? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 989-992.
128. **Riphaus A**, Rabofski M, Wehrmann T. Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 782 [Abstract].
129. **Wehrmann T**, Riphaus A. Sedation with propofol for interventional endoscopic procedures: a risk factor analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 368-374.
130. **Ladas SD**, Aabakken L, Rey JF 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: 69-77.
131. **Mui LM**, Teoh AY, Ng EK, Lee JT, Au Yeung AC, Chan YL, Lau JY, Chung SC.

- Premedication with orally administered midazolam in adults undergoing diagnostic upper endoscopy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 195-200.
132. **Walmsley RS**, Montgomery SM. Factors affecting patient tolerance of upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 253-255.
133. **von Delius S**, Hollweck R, Schmid RM, Frimberger E. Midazolam-pain, but one cannot remember it: a survey among Southern German endoscopists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 465-470.
134. **Laluna L**, Allen ML, Dimarino AJ Jr. The comparison of midazolam and topical lidocaine spray versus the combination of midazolam, meperidine, and topical lidocaine spray to sedate patients for upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 289-293.
135. **McQuaid KR**, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910- 923.
136. **Sipe BW**, Rex DK, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, Kareken D. Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 815-825.
137. **Ulmer BJ**, Hansen JJ, Overley CA, Symms MR, Chadalawada V, Liangpunsakul S, Strahl, E, Mendel AM, Rex DK. Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 425-432.
138. **Weston BR**, Chadalawada V, Chalasani N, Kwo P, Overley CA, Symms M, Strahl E, Rex DK. Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2440-2447.
139. **Qadeer MA**, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1049-1056.
140. **Faulx AL**, Vela S, Das A, Cooper G, Sivak MV, Isenberg G, Chak A. The changing landscape of practice patterns regarding unsedated endoscopy and propofol use: an national Web survey. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 9-15.
141. **Aisenberg J**, Brill JV, Ladabaum U, Cohen LB. Sedation for gastrointestinal endoscopy: new practices, new economics. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 996-1000.
142. **Vargo JJ**, Zuccaro G Jr, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, Trolli PA, Maurer WG. Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam

- for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 2002; 123: 8-16.
143. **Wehrmann T**, Grotkamp J, Stergiou N, Riphaut A, Kluge A, Lembcke B, Schultz A. Elektroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:817-824.
144. **Wehrmann T**, Kokabpik S, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 677-683.
145. **Riphaut 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: 677-683.
146. **Pond SM**, Tong TG, Benowitz NL, Jacob P, Rigod J. Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clin Pharmacol Therap* 1981; 30: 183-188.
147. **Tegeder I**, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 17-40.
148. **Mark PH**, Campbell RC, Irwin MG; American Society of Anesthesiologists. The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. *American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 633-640.
149. **Weissenborn K**, Ennen JC, Rückert N et al. The PSE- Test: an attempt to standardize neuropsychological assessment of latent portosystemic encephalopathy (PSE). In: Record C, Al-Mordini H, eds. *Advances in hepatic encephalopathy and metabolism in liver disease*. Newcastle upon Tyne: Medical Faculty of the University of Newcastle upon Tyne, 1997: 489-494.
150. **Schomerus H**, Weissenborn K, Hamster W, Rückert N, Hecker H. Der PSE- Syndrom-Test. Frankfurt, Swets Test Services, 1999.
151. **Cohen LB**, DeLegge MH, Aisenberg G, Brill JV, Inadomi JM, Kochman ML, Piorkowski JD Jr; AGA Institute. AGA Institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology* 2007; 133: 675-701
152. **Schomerus H**, Hamster W, Blunck H, Reinhard U, Mayer K, Dölle W. Latent portosystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 622-630.
153. **Amorós A**, Aparicio JR, Garmendia M, Casellas JA, Martínez J, Jover R. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper

- endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 262-268.
154. **Mosca S**, Balzano A. Is routine topical anesthesia or conscious sedation necessary in upper endoscopy, especially in patients with liver cirrhosis? *Endoscopy* 2001; 33: 639-640.
155. **Bryson HM**, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50: 513-559.
156. **Rex DK**, Overley C, Kinser Coates M, Lee A, Goodwine BW, Strahl E, Lemler S, Sipe B, Rahmani E, helper D. Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1159- 1163.
157. **Hansen JJ**, Ulmer BJ, Rex DK. Technical performance of colonoscopy in patients sedated with nurse administered propofol. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 52-56.
158. **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: 664-671.
159. **Heuss LT**, Drewe J, Schnieper P, Tapparelli CB, Pflimlin E, Beglinger C. Patient-controlled versus nurse-administered sedation with propofol during colonoscopy. A prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 511-518.
160. **Rex DK**, Heuss LT, Walker JA, Qi R. Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 129: 1384-1391.
161. **Jung M**, Hofmann, C, Kiesslich R, Brackertz A. Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy* 2000; 32: 233-238.
162. **Seifert H**, Schmitt TH, Gültekin T, Caspary WF, Wehrmann T. Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Therap* 2000; 14: 1207-1214.
163. **Krugliak P**, Ziff B, Rusabrov Y, Rosenthal A, Fich A, Gurman GM. Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study. *Endoscopy* 2000; 32: 677-682.
164. **Riphaus A**, Stergiou N, Wehrmann T. Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1957-1963.
165. **Barr J**. Propofol: a new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33: 131-154.

166. **Heuss LT**, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C. Safety of propofol for conscious sedation during endoscopic procedures in high-risk patients - a prospective, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1751-1757.
167. **Wong RC**. The menu of endoscopic sedation: All-you-can-eat, combination set, a la carte, alternative cuisine, or go hungry. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 122-126.
168. **Walker J**. NAPS. Nurse Administered Propofol Sedation. 2004; [www.drnap.org](http://www.drnap.org).
169. **Sun X**, Zhang H, Gao C, Zhang G, Xu L, Lv M, Chai W. Imaging the effects of propofol on human cerebral glucose metabolism using positron emission tomography. *J Int Med Res* 2008; 36: 1305-1310.
170. **Norton AC**, Dundas CR. Induction agents for day-case anaesthesia. A double-blind comparison of propofol and midazolam antagonised by flumazenil. *Anaesthesia* 1990; 45: 198-203.
171. **American Society of Anesthesiologists Task Force**. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002; 96: 1004-1017.



## 11. EINZELERGEBNISSE IN TABELLENFORM

Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Propofol-Gruppe

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZV-A 1	ZV-A 2	ZV-B 1	ZV-B 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2
1	48	51	33	36	56	58	65	61	60	52	0	0
2	22	25	46	61	357	132	79	68	146	143	0	3
3	27	24	56	66	157	155	72	57	96	96	1	10
4	19	19	129	98	263	239	147	157	124	115	19	30
5	20	24	55	50	142	116	183	158	186	170	25	31
6	2	3	395	380	1086	954	138	125	359	361	188	260
7	31	38	50	42	75	89	104	84	97	71	18	40
8	24	21	55	72	177	143	168	238	178	212	3	1
9	25	25	111	97	248	145	90	77	102	85	47	55
10	23	21	108	96	224	269	106	81	100	98	28	30
11	19	15	102	64	240	197	77	90	73	89	111	208
12	31	29	77	74	141	139	78	80	71	75	63	65
13	26	32	67	44	147	144	80	81	76	63	57	42
14	14	15	180	183	581	499	119	124	138	158	138	255
15	20	28	68	62	155	151	74	93	91	96	8	8
16	19	28	48	54	100	146	60	68	100	104	31	31
17	45	48	39	30	101	71	72	77	65	74	13	9
18	29	29	43	39	78	72	52	51	94	71	0	11
19	25	29	60	52	85	68	72	88	48	81	41	21
20	19	16	151	130	168	200	64	108	28	83	96	93
21	22	29	74	70	181	170	68	59	74	70	45	54
22	13	23	128	116	296	312	223	184	79	68	78	103
23	28	36	51	39	72	74	65	62	95	75	0	18
24	30	30	74	60	193	133	86	73	106	105	1	4
25	43	41	33	39	91	85	48	52	54	58	7	5
26	21	27	80	73	167	178	92	80	183	166	13	28
27	17	18	256	199	402	378	174	150	159	144	92	113
28	24	25	82	79	239	203	99	85	110	73	59	73
29	37	35	75	60	131	106	60	60	76	65	19	25
30	20	19	121	130	227	195	80	82	147	166	76	64
31	18	25	78	59	392	343	95	80	76	60	47	50
32	16	17	169	152	400	376	150	113	172	160	98	59
33	27	30	52	40	65	64	79	80	100	94	18	41
34	33	45	30	37	90	46	96	72	80	70	11	13
35	28	34	82	68	164	155	63	69	69	57	44	47
36	26	24	77	59	150	151	73	62	74	80	35	52
37	13	13	169	117	388	236	83	72	96	90	134	120
38	7	17	128	81	277	260	128	143	96	81	31	16
39	1	11	125	148	227	346	141	126	277	256	222	154
40	22	25	65	66	220	120	98	80	100	83	46	86

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest (Anzahl Symbole), ZV-A: Zahlenverbindungs-Test A (sec), ZV-B: Zahlenverbindungstest B (sec), KP: Kreise punktieren (sec), LNZ: Linien nachfahren Zeit (sec), LNF: Linien nachfahren Fehler (Anzahl Fehlerpunkte)

Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der Propofol-Gruppe

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZV-A 1	ZV-A 2	ZV-B 1	ZV-B 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2	PSE 1	PSE 2
1	0	0	0	0	1	1	-2	-2	0	0	1	1	0	0
2	-2	-2	0	0	-3	0	-3	-2	-2	-2	1	1	-9	-5
3	-2	-2	0	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	1	-5	-5
4	-3	-3	-3	-2	-2	-2	-3	-3	-1	-1	1	0	-11	-11
5	-3	-3	-1	0	-1	0	-3	-3	-3	-3	0	0	-11	-9
6	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-18	-18
7	-1	0	0	0	1	0	-3	-3	-1	0	1	0	-3	-3
8	-2	-3	0	-1	-1	0	-3	-3	-3	-3	1	1	-8	-9
9	-2	-2	-3	-2	-2	0	-3	-3	-1	0	0	0	-11	-7
10	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-3	-3	-1	-1	0	0	-9	-10
11	-3	-3	-2	-1	-2	-1	-3	-3	0	0	-1	-3	-11	-11
12	-1	-1	-1	-1	0	0	-3	-3	0	0	0	0	-5	-5
13	-2	-1	-1	0	-1	-1	-3	-3	0	0	0	0	-7	-5
14	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-2	-2	-3	-16	-17
15	-3	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-3	0	-1	1	1	-6	-6
16	-3	-1	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	0	0	-5	-4
17	0	0	-1	0	-1	0	-3	-3	0	0	1	1	-4	-2
18	-1	-1	0	0	1	1	0	0	-1	0	1	1	0	1
19	-2	-2	0	0	1	1	-2	-3	1	0	0	1	-2	-3
20	-3	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	1	0	-1	-1	-9	-12
21	-2	-1	-1	-1	-1	0	-2	-1	0	0	0	0	-6	-3
22	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	0	0	-1	-1	-13	-13
23	-2	-1	-1	0	0	0	-2	-2	-1	0	1	1	-5	-2
24	-3	-3	-3	-2	-3	-2	-3	-3	-2	-2	1	1	-13	-11
25	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	1	1	0	1
26	-3	-2	-2	-2	-1	-1	-3	-3	-3	-3	1	0	-11	-11
27	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-2	-1	-1	-15	-15
28	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-3	-3	-1	0	0	0	-10	-8
29	0	0	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	1	0	-1	-2
30	-3	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	-2	0	1	-13	-12
31	-3	-1	-1	0	-3	-2	-3	-3	0	0	0	0	-10	-6
32	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-1	0	-16	-14
33	-3	-2	-1	0	0	0	-3	-3	-1	-1	1	0	-7	-6
34	-1	0	0	0	0	1	-3	-3	0	0	1	1	-3	-1
35	-2	-1	-2	-1	-1	-1	-2	-2	0	0	0	0	-7	-5
36	-2	-2	-1	0	0	0	-2	-1	0	0	0	0	-5	-3
37	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-3	-2	0	0	-2	-2	-14	-12
38	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-3	-1	0	0	1	-13	-10
39	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-18	-18
40	-3	-3	-2	-2	-3	-1	-3	-3	-1	-1	0	-1	-12	-11

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest, ZV-A: Zahlenverbindungstest A, ZV-B: Zahlenverbindungstest B, KP: Kreise punktieren, LNZ: Linien nachfahren Zeit, LNF: Linien nachfahren Fehler, PSE: PSE-Score (porto-systemische Enzephalopathie)

Ergebnisse der psychomotorischen Tests der Midazolam-Gruppe

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZV-A 1	ZV-A 2	ZV-B 1	ZV-B 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2
1	13	7	106	129	291	358	108	96	110	116	17	10
2	28	27	45	47	111	91	93	94	149	158	7	22
3	16	15	51	76	230	313	67	96	154	193	45	38
4	17	15	94	127	208	198	147	131	181	147	28	12
5	15	14	100	81	205	235	109	130	119	149	49	69
6	20	21	28	29	124	97	69	69	66	78	55	68
7	10	12	120	138	606	415	67	76	94	131	176	152
8	27	35	45	37	70	57	62	61	65	56	25	23
9	28	32	51	41	76	132	88	70	69	63	47	70
10	12	20	76	60	378	372	83	85	49	85	185	45
11	7	6	188	205	517	654	135	173	241	203	424	399
12	14	15	88	109	186	211	74	85	134	121	23	38
13	31	32	78	52	132	142	57	56	77	69	7	10
14	13	16	99	115	334	369	85	81	64	66	34	81
15	11	3	147	188	492	567	187	213	158	194	104	187
16	26	35	59	53	111	73	107	81	60	47	23	26
17	20	21	112	134	192	255	87	77	76	97	20	22
18	23	21	87	94	185	203	89	78	72	83	66	59
19	22	21	114	107	195	168	140	123	94	99	22	21
20	47	48	27	42	87	57	59	63	60	51	18	25

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest (Anzahl Symbole), ZV-A: Zahlenverbindungs-Test A (sec), ZV-B: Zahlenverbindungstest B (sec), KP: Kreise punktieren (sec), LNZ: Linien nachfahren Zeit (sec), LNF: Linien nachfahren Fehler (Anzahl Fehlerpunkte)

Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der Midazolam-Gruppe

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZV-A 1	ZV-A 2	ZV-B 1	ZV-B 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2	PSE 1	PSE 2
1	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-1	1	1	-11	-12
2	-3	-2	0	-1	0	0	-3	-3	-3	-3	1	0	-8	-9
3	-3	-3	0	-1	-2	-3	-2	-3	-2	-3	0	0	-9	-13
4	-3	-3	-2	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-2	0	1	-12	-11
5	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-3	0	-1	-14	-16
6	-3	-3	1	1	0	0	-2	-2	0	0	0	0	-4	-4
7	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	-2	0	-1	-3	-2	-12	-14
8	-2	0	0	0	1	1	-1	-1	0	0	0	0	-3	0
9	-3	-2	-2	-1	0	-2	-3	-3	0	0	0	-1	-8	-9
10	-3	-2	-1	0	-3	-3	-3	-3	1	0	-1	0	-10	-8
11	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-18	-18
12	-3	-3	-2	-3	-2	-2	-3	-3	-2	-2	0	0	-12	-13
13	-2	-2	-3	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	1	1	-6	-4
14	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-3	-3	0	0	0	-1	-11	-13
15	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	-3	-2	-3	-16	-18
16	-1	0	0	0	0	1	-3	-3	0	1	1	0	-3	-1
17	-3	-3	-3	-3	-1	-2	-3	-3	0	-1	1	1	-9	-11
18	-3	-3	-2	-3	-2	-2	-3	-3	0	0	0	0	-10	-11
19	-2	-3	-2	-2	-1	0	-3	-3	0	-1	1	1	-7	-8
20	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	0	0	-2	-3	-2	-5

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest, ZV-A: Zahlenverbindungstest A, ZV-B: Zahlenverbindungstest B, KP: Kreise punktieren, LNZ: Linien nachfahren Zeit, LNF: Linien nachfahren Fehler, PSE: PSE-Score (porto-systemische Enzephalopathie)

Ergebnisse der psychomotorischen Tests der „Kontroll-Gruppe“

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZVA- 1	ZVA- 2	ZVB- 1	ZVB- 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2
1	47	65	15	23	51	28	26	26	37	22	15	160
2	58	62	23	18	60	42	40	32	48	41	6	5
3	46	56	22	14	33	28	44	33	56	38	15	32
4	60	72	14	15	20	20	37	29	31	29	17	32
5	48	51	35	23	87	81	45	33	35	34	43	16
6	35	39	27	27	81	63	44	35	40	26	77	149
7	28	34	32	39	103	65	67	38	64	49	0	17
8	46	48	52	38	118	66	36	32	39	36	28	22
9	43	47	62	67	215	100	46	41	54	58	5	6
10	37	42	84	39	239	64	35	36	45	54	59	19
11	30	27	44	37	138	49	74	71	71	66	31	25
12	19	20	52	61	145	139	98	85	94	92	25	21
13	33	27	111	54	87	93	76	69	164	104	0	9
14	27	43	54	36	127	90	52	43	57	39	32	33
15	34	39	39	37	95	71	48	57	97	87	7	5
16	31	39	53	38	272	198	76	68	127	113	67	78
17	23	26	91	76	135	161	70	56	126	67	7	12
18	32	29	39	31	142	100	58	60	83	59	24	26
19	16	21	64	88	308	271	50	51	56	50	42	31
20	35	37	52	48	179	158	59	56	96	75	9	17

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest (Anzahl Symbole), ZV-A: Zahlenverbindungs-Test A (sec), ZV-B: Zahlenverbindungstest B (sec), KP: Kreise punktieren (sec), LNZ: Linien nachfahren Zeit (sec), LNF: Linien nachfahren Fehler (Anzahl Fehlerpunkte)

Wertepunkte der Testergebnisse und PSE-Scores der „Kontroll-Gruppe“

Pat.	ZS 1	ZS 2	ZVA- 1	ZVA- 2	ZVB- 1	ZVB- 2	KP 1	KP 2	LNZ 1	LNZ 2	LNF 1	LNF 2	PSE 1	PSE 2
1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-3	5	2
2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	3
3	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	2	4
4	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	3	5
5	0	0	0	0	-1	0	0	1	1	1	0	0	0	2
6	-1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	-1	-2	-1	-1
7	-2	-1	0	0	0	1	-1	0	0	1	1	1	-2	0
8	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	2	3
9	0	0	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	1	1	-2	0
10	0	0	-2	0	-3	1	1	1	1	0	0	1	-3	0
11	-1	-1	0	1	0	0	-2	-2	0	0	0	1	-3	-1
12	-3	-2	0	0	0	0	-3	-3	0	0	0	0	-6	-5
13	0	-1	-3	0	1	0	-2	-2	-2	-1	1	1	-5	-3
14	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-1	0
15	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	3	3
16	0	0	-1	-1	-2	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	-6	-5
17	-2	-1	-1	-1	0	0	-2	0	-1	0	1	1	-5	-1
18	0	0	1	1	0	1	-1	-1	0	0	1	1	1	2
19	-3	-2	0	-1	-2	-2	0	0	0	1	0	0	-5	-4
20	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	1	1	0	1

Pat.: Patient, 1: vor Sedierung, 2 nach Sedierung, ZS: Zahlensymboltest, ZV-A: Zahlenverbindungstest A, ZV-B: Zahlenverbindungstest B, KP: Kreise punktieren, LNZ: Linien nachfahren Zeit, LNF: Linien nachfahren Fehler, PSE: PSE-Score (porto-systemische Enzephalopathie)

## 12. ANHANG

### **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Till Wehrmann für die freundliche Überlassung des Themas und für seine zahlreichen kritischen und hilfreichen Hinweise, sowie seine stetige Diskussionsbereitschaft bei der Durchführung und Niederschrift dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Andrea Riphaut für die Durchführung der überwiegenden Zahl der endoskopischen Untersuchungen. Auch danke ich ihr für die fortwährende Unterstützung und ihren aufmunternden Zuspruch während der Zusammenstellung der für die Studie erforderlichen Daten und das Korrekturlesen der Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei dem Pflegepersonal der Endoskopieabteilung der Medizinischen Klinik I für die Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Ein besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Andreas Prager, seine überaus hilfreiche Aufmunterung während der Niederschrift der Arbeit und die Entbehrungen, die er in dieser Zeit auf sich nehmen musste. Ich danke ihm ebenfalls für seine außergewöhnliche Geduld mit der er bei Formulierungsfragen zur Seite gestanden hat, sowie für das mehrfache Korrekturlesen der Arbeit.

Auch danke ich Jana Prager für das abschließende Korrekturlesen der Arbeit und ihre hilfreichen Tipps zu Formulierungen.

Meinen Eltern Genowefa und Stanislaw danke ich, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben und dass sie es in Zeiten des Zweifels nie an Zuspruch haben fehlen lassen.

Und nicht zuletzt danke ich all meinen Freunden, insbesondere Anita, Jenni und Holger, die bei all den kleinen und größeren Problemen stets ein offenes Ohr hatten.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Sedierung mit Propofol während der Endoskopie bei Patienten mit Leberzirrhose zur Vermeidung der vorübergehenden Exazerbation einer minimalen hepatischen Enzephalopathie**

in der Medizinischen Klinik I des Klinikums Region Hannover GmbH, Krankenhaus Siloah

unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. T. Wehrmann

mit Unterstützung durch Frau Dr. A. Riphaut

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät, bzw. keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde im folgenden Publikationsorgan veröffentlicht:

Riphaut A, Lechowicz I, Frenz MB, Wehrmann T. Propofol sedation for upper gastrointestinal endoscopy in patients with liver cirrhosis as an alternative to midazolam to avoid acute deterioration of minimal encephalopathy: a randomized, controlled study. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009; 44(10):1244-51.

Hannover, April 2010



## **Tabellarischer Lebenslauf**

Name: Izabela Lechowicz  
Geburtsdatum: 03.09.1975                      Geburtsort:                      Warschau (Polen)  
Staatsangehörigkeit: deutsch                      Familienstand:                      ledig

### Schulbildung:

1982- 1986                      Grundschule Nr. 68 namens Lucjan Szenwald, Warschau  
August 1986                      Einreise nach Deutschland  
1986- 1987                      Gottfried- Keller- Schule, Hannover, Förderklasse für Aussiedler  
1987- 1988                      Orientierungsstufe Nackenberger Straße, Hannover  
1988- 1995                      Gymnasium Bismarckschule, Hannover  
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

1995- 1996                      Studium der Sozialwissenschaften, Universität Hannover  
1996- 2003                      Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover  
Abschluss: Staatsexamen

### Beruflicher Werdegang:

01.12.2003- 30.09.2004                      AIP, Klinikum Hannover Siloah, Medizinische Klinik I,  
Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie,  
Chefarzt Prof. Dr. T. Wehrmann  
01.10.2004- 31.12.2004                      Facharztweiterbildung, Klinikum Hannover Siloah,  
Medizinische Klinik I  
01.01.2006- 31.12.2006                      Facharztweiterbildung, Klinikum Region Hannover, Krankenhaus  
Siloah, Med. Klinik II, Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie,  
Internistische Intensivstation, Chefarzt Prof. Dr. E. – R. v. Leitner,  
Komm. Chefarzt Dr. T. Fürste  
ab 01.01.2007                      Facharztweiterbildung, Krankenhaus Siloah, Med. Klinik I (seit  
01.01.2009 Chefarzt PD. Dr. A. Madisch)

Hannover, 6. Oktober 2009