

**Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und
Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger**

**Vergleich der Propofoldosen während der
endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie
in unterschiedlichen Applikationsformen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Derya Seyitoglu

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstguachter: Prof Dr. med. Abdurrahman Sagir
Zweitgutachter: PD Dr. med. Christian Vollmer

Meinen Eltern, meinem Bruder Muhammet, meinem Ehemann Rifat in Dankbarkeit gewidmet.

Zusammenfassung

Aufgrund des steigenden Alters der westlichen Bevölkerung spielt die gastrointestinale Gesundheitsversorgung älterer Patienten eine immer größere Rolle. Vor allem weniger invasive Eingriffe für diagnostische, aber insbesondere für therapeutische endoskopische Eingriffe rücken in den Mittelpunkt. Eine zentrale Rolle bei Endoskopien spielt der Einsatz verschiedener Sedativa, um die Patientenzufriedenheit und Compliance des Patienten zu steigern.

Die endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) wird häufig zur Diagnostik und Therapie von Gallengangs- und Pankreasgangerkrankungen angewandt. Weil diese invasive Untersuchung komplex, langwierig und unangenehm ist, wird sie in Analgosedierung mit einem starken Hypnotikum durchgeführt. Weltweit wird dafür Propofol oder ein Propofol-Midazolam-Kombinationsschema angewandt.

Die vorliegende, retrospektive Studie untersuchte Propofoldosen in Abhängigkeit ihrer Applikationsform bei Patienten, die sich zwischen Januar 2014 und Juli 2015 am akademischen Lehrkrankenhaus Bethesda Duisburg in der Medizinischen Klinik II zu einer ERCP vorstellten. Insgesamt wurden 121 Patienten (63 männliche, 58 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 67,9 Jahren eingeschlossen. Diese wurden entsprechend der Applikationsform einer Bolus- und einer Perfusorgruppe zugeteilt. Unter Berücksichtigung verschiedener die Propofoldosis beeinflussender Faktoren wurde der Gesamtpropofolverbrauch sowie die gewichtsabhängige Propofolverabreichung pro Untersuchungsminute beider Gruppen miteinander verglichen.

Die Gesamtmenge der verabreichten Propofoldosis in der Perfusorgruppe war signifikant höher als jene in der Bolusgruppe ($352,1 \pm 27,8$ mg vs. $264,3 \pm 162,9$ mg; $p = 0,015$). Auch die Untersuchungsdauer zwischen den beiden Gruppen unterschied sich signifikant (Perfusorgruppe $48,3 \pm 27,8$ min vs. $36,7 \pm 21,9$ min Bolusgruppe, $p = 0,038$).

In der Perfusor- sowie in der Bolusgruppe wurde eine nahezu gleiche Propofoldosis pro Untersuchungsminute ($8,2 \pm 2,9$ mg vs. $8,3 \pm 5,9$ mg) und pro kg/Körpergewicht ($0,119 \pm 0,054$ mg vs. $0,103 \pm 0,055$ mg) verabreicht. Nebenwirkungen und Medikamenteneinflüsse auf die Patientenmerkmale wurden nicht untersucht. Diese Befunde zeigen keinen Unterschied in der Propofoldosis bezogen auf die körpergewichtsadaptierte Untersuchungsminute. Die Hypothese, dass eine kontinuierliche Applikation von Propofol über ein Perfusorsystem einen konstanten

Propofolspiegel im Blut erzielt und dadurch weniger Propofol in der Perfusorgruppe appliziert wird, konnte nicht bestätigt werden.

ABSTRACT

Background: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is a complex, lengthy, and uncomfortable procedure. Therefore, deep sedation is required for its successful completion. Generally, a combination of midazolam and propofol is used, with propofol being administered as a continuous infusion or an intermittent bolus.

Aim: In this retrospective study, we compared propofol use in patients receiving a continuous infusion with those receiving an intermittent bolus.

Methods: Of the 121 included patients, 87 received an intermittent bolus application (bolus group) and 34 received a continuous infusion (perfusor group) of propofol. An initial dose of 2.5 mg midazolam was applied to all patients to induce deep sedation, in addition to an initial dose of propofol that depended on body weight, blood pressure, and oxygen saturation. Procedure duration and total propofol dose were determined. Weight-adapted propofol dosage per minute of procedure was calculated.

Results: Total propofol dose was significantly correlated with procedure duration ($r = 0.685$; $p < 0.001$). Total propofol dose was significantly higher in the perfusor group than in the bolus group (352.1 ± 27.8 mg vs. 264.3 ± 162.9 mg, respectively; $p = 0.015$). Procedure duration was significantly longer in the perfusor group than in the bolus group (48.3 ± 27.8 min vs. 36.7 ± 21.9 min, respectively; $p = 0.038$). Propofol dosage (8.2 ± 2.9 mg/min vs. 8.3 ± 5.9 mg/min; $p = 0.89$) and weight-adjusted propofol dosage (0.119 ± 0.054 mg/min/kg vs. 0.103 ± 0.055 mg/min/kg; $p = 0.31$) were not significantly different between the two groups.

Conclusion: Both sedation regimens resulted in nearly identical propofol dosage, even when adjusted for body weight. There was no propofol dose reduction when propofol was administered as an infusion.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie
EPBD	Endoskopische papilläre Ballondilatation
EPT	Endoskopische Papillotomie
EUS	Endoskopische Ultraschalluntersuchung
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopanktretiographie
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PRIS	Propofol-Infusions-Syndrom
RAAS	Richmond Agitation Sedation Scale
SOD	Sphinkter-Oddi-Dysfunktion
SpO₂	Pulsoxymetrie
Z. n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Zusammenfassung	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Entwicklung und Geschichte der endoskopischen Untersuchung.....	2
1.2 ERCP	3
1.3 Anwendungsgebiete der ERCP	5
1.3.1 Indikation zur ERCP.....	5
1.3.2 Kontraindikationen zur ERCP	7
1.4 Komplikationen der ERCP	7
1.4.1 Post-ERCP-Pankreatitis	8
1.4.2 Blutungen.....	8
1.4.3 Perforation	8
1.4.4 Cholangitis	9
1.5 Sedierung während der ERCP	9
1.5.1 Propofol	13
1.5.2 Benzodiazepine	15
1.6 Sedierungstiefe und Ziele der Sedierung.....	16
2 Ziel der Arbeit	19
3 Patienten und Methodik	20
3.1 Untersuchungsdesign.....	20
3.2 Patientenkollektiv	20
3.3 Methodik.....	20
3.4 Statistische Verfahren.....	21
4 Ergebnisse	22
4.1 Patienten	22
4.1.1 Anzahl, Geschlecht, Alter	22
4.1.2 Interventionen	23
4.1.3 Gruppeneinteilung	24
4.2 Untersuchungsergebnisse	25
4.1.4 Untersuchungsdauer.....	25
4.1.5 Gesamtpropofoldosis	25
4.1.6 Propofoldosis pro Eingriffsminute.....	26
4.1.7 Propofoldosis pro kg/Körpergewicht/min	27
4.1.8 Midazolam-Dosis.....	28
5 Diskussion und Schlussfolgerung	30
6 Literaturverzeichnis.....	37

1 Einleitung

Die hier beschriebene retrospektive Studie untersucht zwei unterschiedliche Propofol-Applikationsformen während der endoskopisch-retrograden Cholangiopankreatikografie (ERCP). Im Folgenden soll zuerst ein Überblick über das endoskopische Verfahren und dessen Anwendungsgebiete und anschließend der derzeit übliche Standard zur Patientensedierung gegeben werden.

Die retrospektive Studie wurde durchgeführt, um die Propofoldosen bei Patienten, die eine ERCP erhielten in unterschiedlichen Applikationsformen zu vergleichen. Die eine Gruppe erhielt Propofol als Bolus und die zweite Gruppe bekam Propofol kontinuierlich über ein Perfusorsystem verabreicht. Die ERCP stellt ein unangenehmes und komplexes endoskopisches Verfahren dar, das neben der ausreichenden Sedierung auch eine Patientenüberwachung voraussetzt, wodurch auch die Bedingungen für den Untersucher verbessert werden können (Garewal *et al.*, 2013).

Bezüglich der Sedierung im Rahmen der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts kann eine Vielzahl von Medikamenten verwendet werden. Hierzu zählen unter anderem Diazepam, Midazolam, Fentanyl und Propofol, wobei die Kombination aus Midazolam und Propofol am häufigsten verwendet wird. Der Zweck des Beruhigungsmittels und der Analgetika ist die Linderung der Angstgefühle, des Schmerzleidens, die Verbesserung der Untersuchungsergebnisse und auch die Reduzierung der Erinnerung an das Ereignis (Fanti *et al.*, 2011).

Propofol ist ein kurzzeitig agierendes und intravenös verabreichtes hypnotisches Mittel, welches häufig in der Endoskopie verwendet wird. Da Propofol kein spezielles Gegenmittel besitzt, wurde die Sicherheit der Propofolsedierung bei endoskopischen Eingriffen mehrmals untersucht (Ong *et al.*, 2007; Akyuz *et al.*, 2010). Im klinischen Alltag wird Propofol unter Verwendung von intermittierenden Bolus-Systemen oder durch kontinuierliche Infusion mit der Infusionspumpe verabreicht. Beide Anwendungsformen sind sicher.

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass eine kontinuierliche Infusion von Propofol eine nachhaltigere sedative Wirkung ausüben könnte, indem eine voreingestellte Propofolkonzentration im Blut und Gehirn aufrechterhalten wird und somit die notwendige Gesamtdosis von Propofol verringert werden kann.

1.1 Entwicklung und Geschichte der endoskopischen Untersuchung

Mit der primitiven Konstruktion der endoskopischen Instrumente begannen die Menschen bereits im Alten Griechenland und im Römischen Reich. Aber erst Anfang des 19. Jahrhunderts erfand der Arzt Philipp Bozzini (1779–1809) ein Endoskop, das die Grundlage der modernen Endoskopie bildete (Reuter, 2006) (siehe Abb. 1).

Somit gilt er als erster Gründer des endoskopischen Verfahrens zur Untersuchung des Gastrointestinaltrakts. Zu seiner Zeit entwickelte er ein röhrenartiges Instrument, um mithilfe eines Lichtleiters die Körperhöhlen und die inneren Vorgänge des menschlichen Körpers zu beobachten (Engel, 2003).

Bozzini bezeichnete seine Konstruktion als „Lichtleiter“, da das Licht durch Röhren geleitet wurde, und publizierte 1804 die erste Beschreibung seiner Konstruktion (Roediger, 1972). Die Fortschritte auf dem Gebiet der Endoskopie, die seit der Konstruktion des Lichtleiters entstanden sind, basieren alle auf den Prinzipien von Bozzini, der als Vater der modernen Endoskopie gilt (Fanti *et al.*, 2011; Ramai *et al.*, 2018).

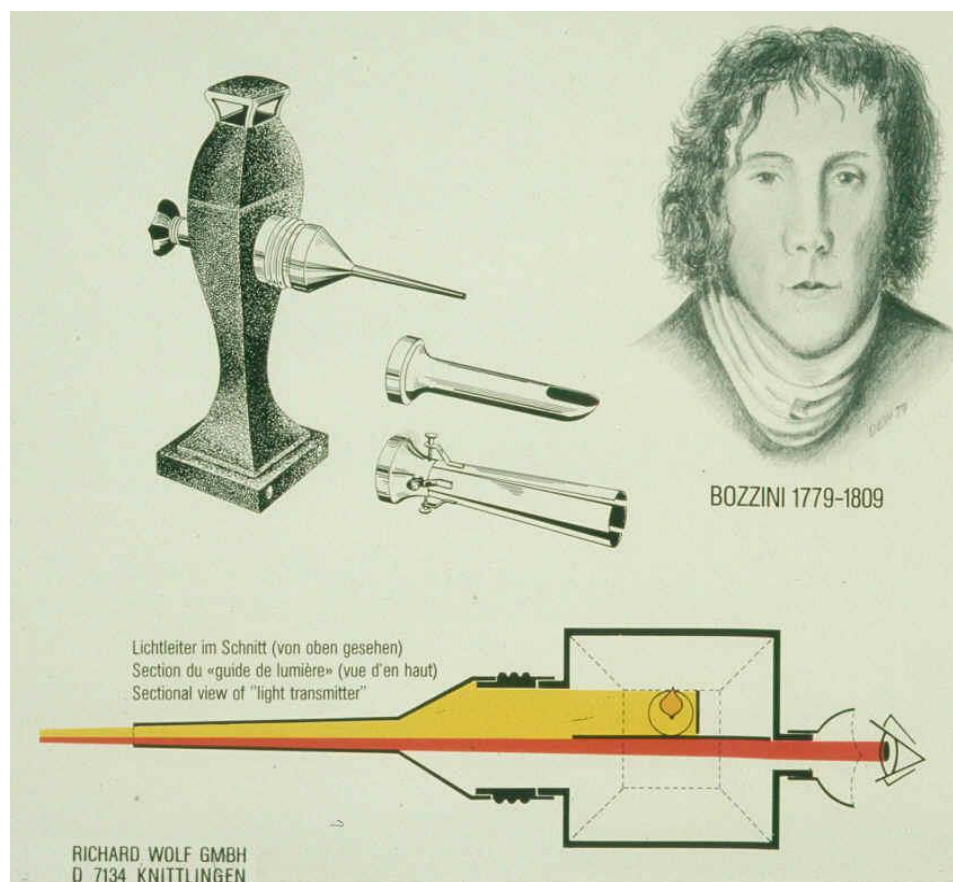


Abb. 1: Frankfurter Arzt Bozzini und sein neues Instrument „Lichtleiter“ (Stelter, 04.12.2018)

Als Weiterentwickler gilt der Pariser Chirurg Desmoseux, der 1824 mit einer neuen Lichtquelle eine bessere Sicht in die Körperhöhle schaffte (Spaner und Warnock, 1997). Der Chirurg Johann von Mikulicz-Radecki (1850–1904) konstruierte das erste Gastroskop (Zajackowski, 2008). Mehrere Jahrzehnte später wurde durch die Entwicklung des Fiberendoskops eine neue Ära in der Geschichte der Endoskopie erreicht. Dem südafrikanischen Arzt Basil Hirschowitz gelang es im Jahre 1958, ein neues vollflexibles Fiberendoskop mit distaler Lichtquelle zu entwickeln, um die Sichtverhältnisse in den Körperhöhlen deutlich zu verbessern (Edmonson, 1991). Die erste Darstellung der Papilla vateri erfolgte mit dem neu konstruierten Instrument von McCune (McCune *et al.*, 1968; Kasugai *et al.*, 1971).

Außerhalb Japans kamen die ersten Darstellungen durch Classen und Demling (1974) aus Deutschland. Zusätzlich führten die beiden eine neue Behandlungsmöglichkeit ein, um die Gallenwegs- und Pankreaswegerkrankung darzustellen, nämlich die endoskopische Papillotomie (EPT) (Classen und Demling, 1974). Mit der Entwicklung der endoskopischen Papillotomie wurde eine neue Ära in der Behandlung der Choledochussteine und der Papillenstenose erreicht (Frühmorgen, 1998; Wehrmann, 1999).

Seitdem hat sich die ERCP als wichtiges diagnostisches und therapeutisches Verfahren zur Behandlung von malignen und benignen Gallenwegserkrankungen etabliert (Hartmann *et al.*, 2004).

1.2 ERCP

Die ERCP ist ein weitentwickeltes endoskopisches Verfahren, das zur diagnostischen und therapeutischen Untersuchung der Gallen- und Pankreasgänge dient. Neben der Diagnostik verschiedener neoplastischer Veränderungen oder Obstruktionen der Gallen- und Bauchspeicheldrüsenengängen, die durch Tumoren oder Entzündungen verursacht werden können, bietet dieses Verfahren gleichzeitig auch Therapiemöglichkeiten an (Schäfer, 1999; Hartmann *et al.*, 2003).

Mithilfe eines oral eingeführten Endoskops werden zunächst das Duodenum und die Papilla duodeni major intubiert, in welche der gemeinsame Ausführungsgang von Ductus choledochus und Ductus pancreaticus mündet. Nach Sondierung der Vaterschen Papille (Papilla duodeni major) und Kontrastmittelapplikation können unter röntgenologischer Durchleuchtung die Pankreas- und Gallengänge dargestellt werden (Scherer, 1990; Pott und Schrameyer, 1992).

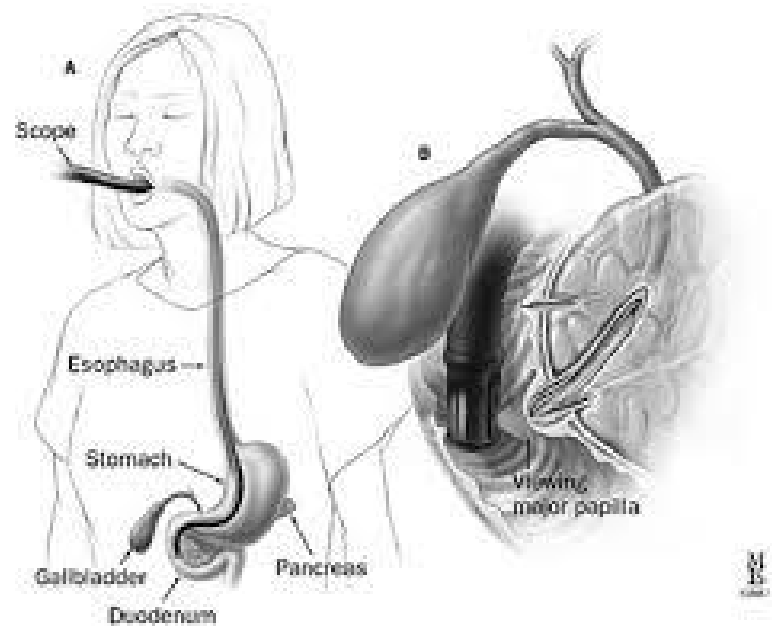


Abb. 2: Schematische Darstellung einer ERCP
(Quelle: Technische Universität München)

Diese Untersuchungsmethode ist vor allem bei Verdacht auf Gallengangsteine oder obstruktive Gallenwegserkrankungen indiziert. Hier kann man beispielsweise durch Spaltung der Papille, sogenannte endoskopische Papillotomie (EPT), und durch Einlage eines Stents Obstruktionen überwinden. Der Stent besteht entweder aus einem Kunststoff oder einem Metall, das zum Offenhalten der verengten Gänge eingesetzt wird (Classen und Demling, 1974; Schwarz, 2000). Darüber hinaus können Steine in den Gallengängen mittels verschiedener Techniken wie Zertrümmerung oder mittels eines Körbchens entfernt werden (Classen und Demling, 1974).

Der Vorteil dieses endoskopischen Verfahrens liegt darin, dass im Rahmen der Untersuchung mit diversen Techniken therapeutische Eingriffe durchgeführt werden können. Jedoch erfordert diese therapeutische Endoskopie eine besondere Patienten- und Untersuchungsvorbereitung. In einem gemeinsamen Arzt-Patienten-Gespräch wird detailliert über mögliche Risiken und Komplikationen der Untersuchung gesprochen. Dabei können abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten unterschiedliche Komplikationen auftreten. Eine erhöhte Blutungsneigung zeigen vor allem Patienten, die zusätzlich ein Blutverdünnungsmedikament einnehmen müssen. Vor der Untersuchung sollte unbedingt der Gerinnungsstatus des Patienten überprüft werden, um das Risiko der Nachblutungen zu reduzieren. Eventuell sollte ein Pausieren der oralen Antikoagulanzen bei besonderen Patientengruppen überlegt werden. Auch ein minimales Risiko stellt die Verletzung der benachbarten Organe wie Luftröhre, Speiseröhre, der Magen- und

Darmwand dar (Amelsberg und Fölsch, 1997). Einige Patienten können eventuell auf das verabreichte Kontrastmittel oder Narkosemittel allergische Reaktionen zeigen.

Die ERCP kann gewisse Risiken mit sich bringen, jedoch ist der Benefit für viele Patienten groß. Um die Untersuchungsbedingungen zu optimieren und Angstzustände zu verringern, wird zur Beruhigung der Patienten ein hypnotisches Mittel verwendet. Der Zweck von Beruhigungsmitteln und Analgetika ist die Linderung der Angstgefühle und Beschwerden der betroffenen Patienten und die Reduzierung der Erinnerung an das Ereignis (Fanti *et al.*, 2011).

1.3 Anwendungsgebiete der ERCP

Die Technik der ERCP gewann im fortgeschrittenen Zeitalter zunehmend an Bedeutung. Sie bildete die Grundlage für viele diagnostische und therapeutische Eingriffe im Bereich der Gallenwegs- und Pankreasgangerkrankungen. Trotz des routinemäßigen Einsatzes der ERCP erfordert die Untersuchung eine strenge Indikationsstellung. Zur Vermeidung unnötiger Post-ERCP-Komplikationen ist eine genauere Patientenselektion im Rahmen einer Vordiagnostik mittels nicht invasiver Untersuchungsverfahren wie endoskopische Ultraschall (EUS) und Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) erforderlich (Cotton, 2010). Die genauere Indikation zur ERCP stellt sich jedoch nach Vorliegen der laborchemischen Befunde, der klinischen Symptomatik und der Ergebnisse der bildgebenden Voruntersuchungen (Cotton, 2006).

1.3.1 Indikation zur ERCP

Folgende Gallenwegserkrankungen stellen eine Indikation zur ERCP dar:

- Choledocholithiasis (Seifert, 1992)
- Ikterus unklarer Genese mit Anstieg des Bilirubin und der Cholestaseparameter (Demling *et al.*, 1979)
- Benigne oder maligne Stenose im Papillenbereich
- Akute eitrige Cholangitis (Demling *et al.*, 1979; Braun, 1999)
- Cholangiozelluläres Karzinom und Papillenkarzinom (Braun, 1999)
- Sphinkter-Oddi-Dysfunktion (SOD) (Braun, 1999)
- Anlage einer biliodigestiven Anastomose (Demling *et al.*, 1979)
- Postcholezystektomie-Syndrom (Demling *et al.*, 1979; Seifert, 1992)
- Gallengangsleckagen

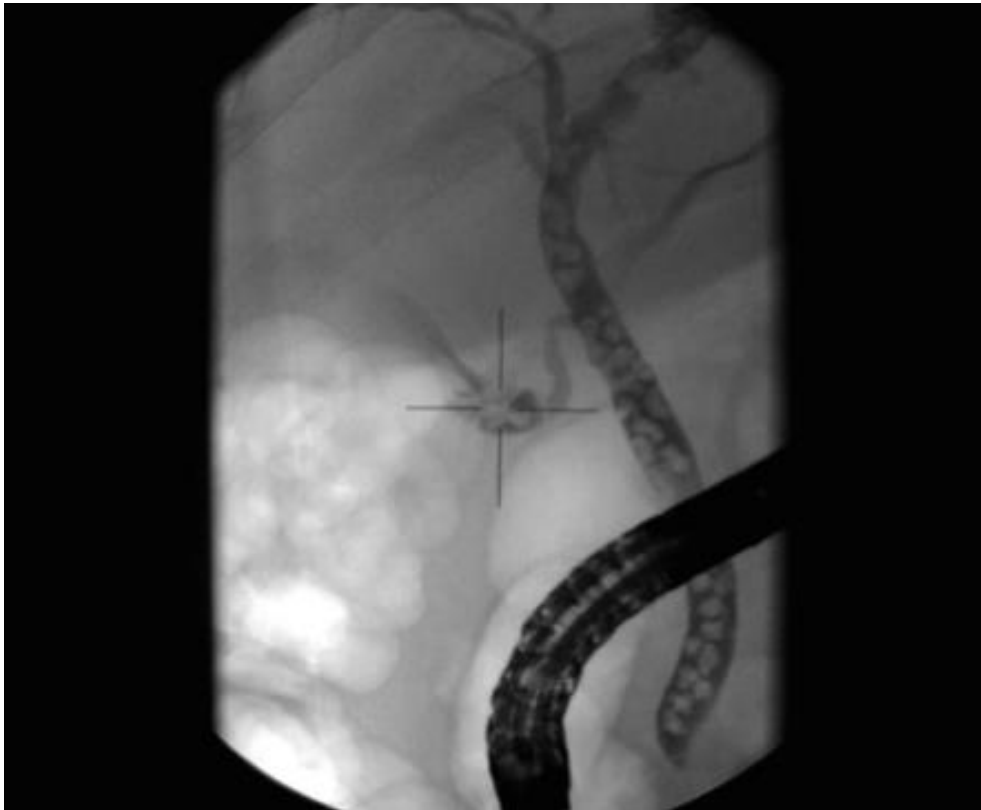


Abb. 3: Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie: Multiple Gallengangsteine
(Quelle: http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Datei:ERCP_Roentgen.jpg&filetimestamp=20070625144327)

Indikationen zur ERCP bei Pankreasgangerkrankungen:

- Akute und chronische Pankreatitis (Steine, Strikturen, Pseudozysten) (Bertullies *et al.*, 1999; Braun, 1999)
- Pankreastumoren jeglicher Art (Demling *et al.*, 1979)
- Traumatische und postoperative Pankreasläsionen (Pankreas anulare und Pankreas divisum) (Demling *et al.*, 1979)
- Z. n. Pankreasoperationen und persistierenden Beschwerden (Oelckers und Wurbs, 1992)

Sonstige Indikationen:

- Endoskopische Pankreas- und Gallengangdrainage (Braun, 1999)
- Sphinkterektomie (Seifert, 1992)
- Gewinnung von Galle- und Pankreassaft (Lankisch *et al.*, 1990)

1.3.2 Kontraindikationen zur ERCP

- Incompliant Patient
- Keine Patienteneinwilligung vorhanden
- Schlechter Gerinnungsstatus und erhöhte Blutungsneigung
- Gravidität (relative Kontraindikation)
- Nicht nüchterner Patient

1.4 Komplikationen der ERCP

Mithilfe der fortgeschrittenen Technik und der Erfahrung des Untersuchers ist die Komplikationsrate der interventionellen/therapeutischen ERCP deutlich geringer geworden (Masci *et al.*, 2001).

In den ersten veröffentlichten Studien wurde bei der therapeutischen ERCP eine Komplikationsrate von ca. 15 % beschrieben (Bilbao *et al.*, 1976). Bei unerfahrenen Untersuchern war die Komplikationsrate jedoch auf das Zweifache erhöht (Bilbao *et al.*, 1976). Die akute Pankreatitis stellt mit 3–10 % die häufigste Komplikation dar, gefolgt von Cholangitis mit 1 %, Blutung mit 1,2 % und Perforation mit 0,2 % (Masci *et al.*, 2001; Anderson *et al.*, 2012).

Abb. 4 gibt einen Überblick über diese häufigsten Komplikationen im Rahmen der ERCP.

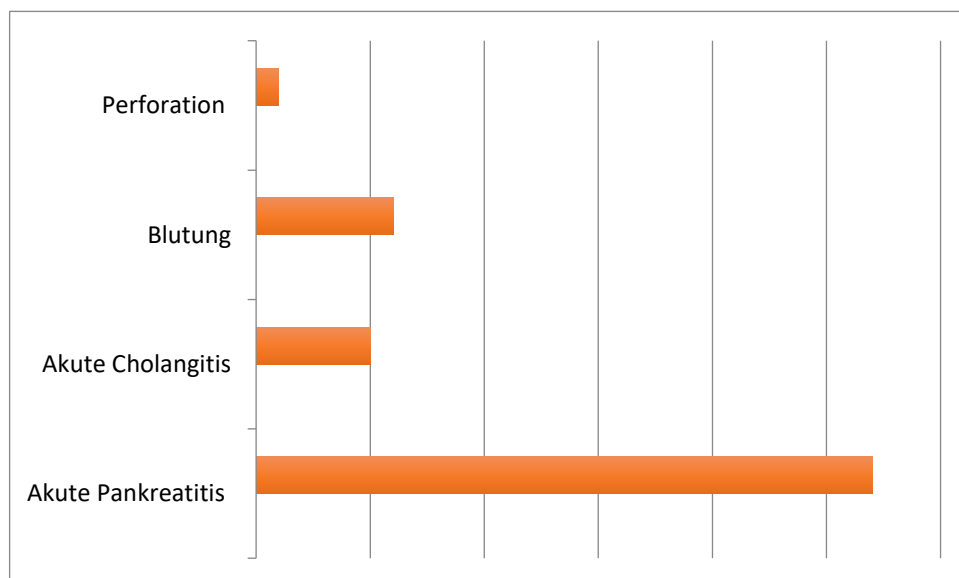


Abb. 4: Komplikationen bei der ERCP

1.4.1 Post-ERCP-Pankreatitis

Die Post-ERCP-Pankreatitis (PEP) ist die häufigste Komplikation der ERCP. Die Inzidenz von PEP liegt zwischen 3 und 10 % (Freeman *et al.*, 1996). Die Rate der PEP ist steigend, wenn einige Risikofaktoren und Ursachen vorhanden sind. Die häufigsten Risikofaktoren einer PEP sind ein Papillentrauma durch eine schwierige Intubation der Vaterschen Papille oder durch intramurale Kontrastmittelinjektion (Shih *et al.*, 2019). Weitere Risikofaktoren der PEP können in drei Kategorien unterteilt werden (Shih *et al.*, 2019).

1. **Patientenbedingte Risikofaktoren:** Akute rezidivierende Pankreatitis in der Vorgeschichte, SOD, weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und normaler Bilirubin-Spiegel im Serum (Freeman *et al.*, 2001).
2. **Verfahrensbedingte Risikofaktoren:** Schwierige Kanülierung (mehrere Versuche oder längere Dauer vor der erfolgreichen Kanülierung, Versuche > 5 oder Dauer > 5–10 min) des Pankreasganges, Pankreassphinkterektomie, endoskopische Papillektomie und endoskopische papilläre Ballondilatation (EPBD) (Freeman *et al.*, 2001; Chandrasekhara *et al.*, 2017).
3. **Untersucherbedingte Risikofaktoren:** Unerfahrene Endoskopiker und geringe Fallzahl in der Klinik (Shih *et al.*, 2019).

1.4.2 Blutungen

Die Inzidenz der Blutungen liegt zwischen 0,8 und 1,2 % (Masci *et al.*, 2001). Die meisten ERCP-assoziierten Blutungen treten intraluminal im Zusammenhang mit der Sphinkterektomie auf (Anderson *et al.*, 2012). Andere wichtige Risikofaktoren für die Entstehung der Hämorrhagien sind die Verwendung von Antikoagulanzen innerhalb von 72 Std. nach der Sphinkterektomie, das Vorliegen einer akuten Cholangitis oder papillären Stenose sowie eine geringe Erfahrung und Fallzahl des Endoskopikers (Anderson *et al.*, 2012).

1.4.3 Perforation

Die Perforationsraten bei der ERCP liegen zwischen 0,1 und 0,6 % (Freeman *et al.*, 1996; Masci *et al.*, 2001). Die Risikofaktoren für die Perforation umfassen die Durchführung einer Sphinkterektomie, die Billroth-II-Anatomie, die intramurale Kontrastmittelinjektion, die verlängerte Dauer des Eingriffs, die Dilatation der Gallengänge und SOD (Anderson *et al.*, 2012).

1.4.4 Cholangitis

Die Rate der Post-ERCP-Cholangitis beträgt 1 % oder weniger (Freeman *et al.*, 1996; Masci *et al.*, 2001). Als signifikante Risikofaktoren werden die Verwendung kombinierter perkutan-endoskopischer Verfahren, die Platzierung von Stents in malignen Strikturen, das Vorhandensein einer Gelbsucht und die primär sklerosierende Cholangitis gezählt (Anderson *et al.*, 2012).

1.5 Sedierung während der ERCP

Um die Untersuchungsbedingungen für den Untersucher und den Patienten zu optimieren, wird bei endoskopischen Eingriffen auf eine ausreichende Prämedikation besonderer Wert gelegt. Das häufigste benutzte Hypnotikum, das Propofol, findet auch dort seinen Stellenwert (Carlsson und Grattidge, 1995) wieder.

Propofol ist ein Beruhigungsmittel, das üblicherweise zur Sedierung bei der Magen-Darm-Endoskopie verwendet wird (McQuaid und Laine, 2008). Seine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften machen Propofol zu einem idealen Medikament, um die gewünschte Sedierungstiefe auch bei komplexen gastrointestinalen Eingriffen zu erreichen und aufrechtzuerhalten (Wehrmann, 1999; Patel *et al.*, 2005). Verglichen mit anderen Beruhigungsmitteln führt Propofol zu einer besseren Zufriedenheit von Patienten und Endoskopikern und kürzeren Erholungszeiten. Gleichzeitig ist es im Vergleich zu herkömmlichen Beruhigungsmitteln in vielen Bereichen überlegen (Jung *et al.*, 2000; Cohen, 2010; Stogiannou *et al.*, 2018).

Die Kombination von Propofol mit anderen Beruhigungsmitteln (häufig mit Benzodiazepinen) führt insgesamt zu einem niedrigen Propofolverbrauch, um die angestrebte Sedierung zu erreichen (Paspatis *et al.*, 2008). Kleine Dosen von Midazolam potenzieren die Wirkung von Propofol und können dem Patienten unter der Leitung eines Gastroenterologen sicher und effektiv verabreicht werden (Cohen *et al.*, 2003).

Die Sicherheit von Propofol wurde in mehreren Studien belegt, in denen unerwünschte Ereignisse sehr selten auftraten (VanNatta und Rex, 2006). Trotzdem ist die Anwendung von Propofol durch Nichtanästhesisten in vielen Ländern nicht erlaubt. In Ländern, wo dies erlaubt ist, muss ein strukturierter Lehrplan mit klinischer Ausbildung erfolgreich abgeschlossen werden. Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass die Verabreichung von Propofol durch einen Anästhesiologen in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit mit der Verabreichung durch einen Nichtanästhesisten durchaus vergleichbar

ist (Riphaus *et al.*, 2016). So gilt die Applikation von Propofol durch ausgebildetes Krankenpflegepersonal mit sorgfältiger Überwachung und unter Aufsicht des Gastroenterologen als sichere Methode und ist geeignet für eine Sedierung während endoskopischer Eingriffe im gastrointestinalen Bereich (Heuss *et al.*, 2003; Heuss *et al.*, 2005; Rex, 2006). Trotz der Tatsache, dass es ausreichende Sicherheitsdaten zur Verabreichung von Propofol durch Nichtanästhesisten gibt, sollte das geschulte Pflegepersonal die Atemweg-Management-Techniken beherrschen, um im Falle eines Atemstillstandes des Patienten adäquat zu handeln (Paspatis *et al.*, 2008).

Die Kombinationstherapie von Propofol mit Benzodiazepinen wies im Vergleich zur Mono-Sedierung mit Midazolam – ohne erheblichen Verlust der Patientenzufriedenheit – eine kürzere Erholungszeit und somit eine kürzere postendoskopische Überwachungsphase auf (VanNatta und Rex, 2006). Die Verwendung von Propofol in Kombination mit Midazolam scheint jedoch nur dann möglich zu sein, wenn die Patienten sorgfältig klinisch beobachtet und ihre Vitalfunktionen während des Eingriffs überwacht werden (Akyuz *et al.*, 2010). Die *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* fordert eine genaue Überwachung des Bewusstseinsniveaus der Patienten, des Beatmungs- und Sauerstoffstatus sowie der hämodynamischen Vitalparameter während einer gemäßigten und tiefen Sedierung (Patel *et al.*, 2005). Diese Parameter sollten in einer Häufigkeit aufgezeichnet werden, die von der Art und der Menge der verabreichten Medikamente, der Länge des Verfahrens und dem Allgemeinzustand des Patienten abhängt (Patel *et al.*, 2005).

Jedoch nicht bei allen endoskopischen Eingriffen ist eine Sedierung obligat, vielmehr hängt es von der Art, Dauer und Komplexität der Untersuchung ab, z. B. ist bei interventionellen ERCP-Untersuchungen mit Stentwechsel und Drainageverfahren eine moderate Sedierung sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten von Vorteil (Riphaus *et al.*, 2016).

Während sich in den USA und Großbritannien 88 % der Patienten für eine Sedierung während eines endoskopischen Verfahrens entschieden, lag die Sedierungsrate in Deutschland Anfang der 90er-Jahre nur bei 9 %, wobei die Zahl mit der Invasivität der Untersuchung zunimmt (Keeffe und O'Connor, 1990; Daneshmend *et al.*, 1991; Fruhmorgen und Kriel, 1998). Aktuell liegt die Sedierungsrate in Deutschland bei 90 % (Riphaus *et al.*, 2013).

Die Vorteile der Sedierung liegen in vielen Bereichen: Erstens können die Patienten unangenehme Eingriffe besser tolerieren, indem Angstzustände, Beschwerden oder

Schmerzen durch ausreichende Sedierung gelindert werden. Zweitens kann bei Kindern und nicht kooperativen Erwachsenen die Sedierung/Analgesie die Durchführung von Verfahren beschleunigen, indem sich der Patient nicht bewegt (Gross *et al.*, 2002). Zusätzlich verbessert eine ausreichende Sedierung die Untersuchungsbedingungen sowie die Patientenzufriedenheit (Nayar *et al.*, 2010).

Es ist wichtig, die Sedierungstiefe optimal auszuwählen, um die Komplikationsrate zu minimieren (Fanti *et al.*, 2011; Kapoor, 2011). Idealerweise sollten die Schutzreflexe (Schluck- und Hustenreflex) des Patienten während des gesamten invasiven Eingriffes aufrechterhalten werden, um Aspiration zu vermeiden (Riphaus *et al.*, 2016).

Es sind vier Sedierungsstadien beschrieben, die von minimaler (Anxiolyse), mäßiger (bewusster Sedierung), tiefer Anästhesie und bis in die Vollnarkose reichen (Gross *et al.*, 2002). Obwohl viele Patienten eine Endoskopie mit mäßiger Sedierung vertragen, benötigen manche Patienten eine tiefe Sedierung. Die Kenntnis der pharmakologischen Profile von Sedierungsmitteln ist notwendig, um das gewünschte Sedierungsniveau zu erreichen. Nichtsdestotrotz unterscheiden sich Patienten in ihrer Reaktion auf die Sedierung, z. B. kann ein Patient tiefer sediert werden als das beabsichtigte Niveau. Daher sollte das Fachpersonal über die Fähigkeiten verfügen, notwendige Maßnahmen einzuleiten, falls der Sedierungsgrad tiefer liegt als geplant (Gross *et al.*, 2002).

Derzeit werden Sedierung und Analgesie von vielen Gastroenterologen als integraler Bestandteil der endoskopischen Untersuchung angesehen (Riphaus *et al.*, 2016). Die Sedierung soll in erster Linie die Ängste und Beschwerden eines Patienten verringern und damit deren Verträglichkeit und Zufriedenheit für das Verfahren verbessern (Bell, 1990; McQuaid und Laine, 2008). Die endoskopische Sedierung minimiert außerdem das Verletzungsrisiko des Patienten während einer Untersuchung, bietet dem Endoskopiker eine ideale Umgebung für eine gründliche Untersuchung und erlaubt dem Patienten zusätzlich eine komplette schmerzfreie Untersuchung mit einer kürzeren Aufwachzeit (Subramanian *et al.*, 2005; Riphaus *et al.*, 2016). Trotz der Vorteile der Sedierung bleibt die Verwendung problematisch. Die Sedierung verzögert die Genesung und Entlassung des Patienten, erhöht die Gesamtkosten eines endoskopischen Eingriffs und erhöht das Risiko für kardiopulmonale Komplikationen aufgrund der Nebenwirkungen der eingesetzten Sedativa. Trotz dieser Überlegungen nimmt die Verwendung von Sedierung während der Endoskopie weltweit weiter zu (Campo *et al.*, 2004; Heuss *et al.*, 2005).

Die ERCP-Untersuchung ist ein komplexes und invasives Endoskopieverfahren, das neben der Kooperationsbereitschaft des Patienten auch eine angemessene Sedierung voraussetzt (Patel *et al.*, 2005). Die Sedierung der Patienten während der ERCP ist aufgrund von Schmerzen und vasovagalen Reaktionen obligat. Dadurch werden auch die Bedingungen für den Untersucher verbessert (Garewal *et al.*, 2012; Garewal *et al.*, 2013).

Bezüglich der Sedierung in der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes liegen Studien vor, in denen gezeigt wurde, dass eine Vielzahl von Medikamenten in Verwendung ist, unter anderem sind das Propofol, Fentanyl, Diazepam und Midazolam (Whitwam and McCloy, 1998). Propofol und Midazolam werden bei der ERCP am häufigsten verwendet (Ong *et al.*, 2007; Akyuz *et al.*, 2010; Poulos *et al.*, 2013).

Die Ergebnisse einzelner Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit einer Propofolsedierung nach der ERCP ein besseres Erholungsprofil haben als nach der Sedierung mit den alten traditionellen Verfahren (Opioide plus Benzodiazepine) (Garewal *et al.*, 2012). Da die verabreichten Medikamente auch mit einigen Nebenwirkungen verbunden sind, sollte vor der Medikamentenapplikation eine Risikoklassifikation des Patienten nach der ASA-Klassifikation (ASA: *American Society of Anesthesiologists*) (siehe Tab. 1) erfolgen (Dripps *et al.*, 1961; Riphaus *et al.*, 2016).

Grad	Risikobeschreibung
Grad I	Kein Risiko
Grad II	Leichte Erkrankung ohne Leistungseinschränkung
Grad III	Schwere Erkrankung mit Leistungseinschränkung
Grad IV	Lebensbedrohliche Erkrankung
Grad V	Moribund, Tod binnen einem Tag zu erwarten

Tab. 1: ASA-Klassifikation

Die klinische Beurteilung des Patienten soll die Aspekte der Krankengeschichte und körperlichen Untersuchung offenbaren, die das Ergebnis einer endoskopischen Sedierung beeinträchtigen könnten (Gross *et al.*, 2002).

Zu den wesentlichen Elementen der Krankengeschichte gehören laut Riphaus *et al.* (2016):

- signifikante Herz- oder Lungenerkrankungen
- neurologische Erkrankungen oder Anfallsleiden
- Stridor, Schnarchen oder Schlafapnoe

- unerwünschte Reaktion auf Sedierung oder Anästhesie
- aktuelle Medikamenten- und Nahrungsmittelallergien
- Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Zeitpunkt der letzten oralen Nahrungsaufnahme

Patienten mit ASA-Klasse I-III sind geeignete Kandidaten für die Verabreichung einer Sedierung durch einen Endoskopiker (Riphaus *et al.*, 2016). Die Unterstützung durch einen Anästhesisten sollte für ASA-Patienten der Klassen IV und V in Betracht gezogen werden, bei denen eine Sedierung mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden ist (Riphaus *et al.*, 2016).

1.5.1 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein schnelles und kurz wirkendes Anästhetikum, das Ende der Achtzigerjahre zum Einsatz gekommen ist (Heuss und Inauen, 2004). Es wurde lange Zeit vor allem zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Vollnarkose eingesetzt (White, 1997). Die klinischen Anwendungen von Propofol haben sich in den letzten Jahren erweitert und umfassen jetzt die Sedierung auf Intensivstationen und für ambulante Eingriffe im endoskopischen Bereich (Ganapathy *et al.*, 1997; Dell und Cloothe, 1998).

Seine hohe Lipidlöslichkeit führt zu einem sehr schnellen Wirkungseintritt (30–60 s) (Niemann und Gropper, 2002). Nach einem anfänglichen Propofolbolus wird die Wirkung durch eine schnelle Umverteilung der Substanz in weniger gut durchblutete Gewebe und eine sofortige Leberkonjugation abgebrochen (Heuss und Inauen, 2004). Trotzdem gibt es eine weitgehend extrahepatische Clearance ohne aktive Metaboliten, wodurch die Substanz auch für Patienten mit Lebererkrankungen geeignet ist (Gray *et al.*, 1992).

Die Plasmahalbwertszeit von Propofol ist mit 1,3–4,1 min (im Vergleich zu 30 min für Midazolam) sehr kurz (Heuss und Inauen, 2004). Dies führt zu einem raschen Abfall der Propofolkonzentrationen und ermöglicht ein schnelles Aufwachen auch nach längerer Verabreichung (Heuss und Inauen, 2004). Die Pharmakokinetik von Propofol ermöglicht die intravenöse Verabreichung entweder in Bolusdosen (in der Regel in Schritten von 10–20 mg, je nach klinischer Wirkung) oder durch kontinuierliche Infusion, mit der unterschiedliche Sedierungstiefen bei einer Änderung der Dosis leicht erreicht werden können (Dubois *et al.*, 1988).

Bei erheblicher Variabilität zwischen den Patienten muss die Dosierung sorgfältig nach dem klinischen Zustand des einzelnen Patienten verabreicht werden (Heuss und Inauen, 2004). Das Alter ist ein wichtiges Kriterium für die erforderliche Dosierung; die Dosis von Propofol muss mit zunehmendem Alter wesentlich reduziert werden (Heuss *et al.*, 2003). Andere unabhängige Parameter, die die Dosierung beeinflussen, umfassen die ASA-Klassifizierung, die Patientengröße, die Dauer des Eingriffs und das Gewicht des Patienten (Heuss *et al.*, 2003).

Das kurzwirksame Hypnotikum Propofol mit einer Wirkdauer von 7 bis 8 min und einer Eliminationszeit von 30–60 min ist aufgrund der kurzen Aufwachzeit bei gleicher Patiententoleranz anderen Sedativa überlegen (Bell, 1990; Patterson *et al.*, 1991; Riphaut *et al.*, 2006).

Seine hypnotische Wirkung resultiert aus der Potenzierung von γ -Aminobuttersäure (GABA), einem endogenen Botenstoff, durch den GABAA-Rezeptor auf ähnliche Weise wie bei Benzodiazepinen (Shafer *et al.*, 1988). Die Sedierungstiefe nimmt dosisabhängig zu. Der Serumspiegel von Propofol sollte mehr als 1 $\mu\text{g/ml}$ betragen, um den Schlaf zu erzeugen. Die derzeitige Formulierung von Propofol enthält 1 % Propofol (10 mg/ml), 10 % Sojabohnenöl, 2,25 % Glycerol und 1,2 % gereinigtes Eiphasphatid (Moon, 2014). Daher ist Propofol bei Patienten mit Allergien gegen Eier oder Sojabohnen kontraindiziert (Riphaut *et al.*, 2016).

Der Wirkung von Propofol tritt bereits nach 30–60 Sekunden ein (Moon, 2014). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit gilt das Propofol als gut steuerbar, jedoch verfügt das Hypnotikum über keine analgetische Wirkung und es gibt kein Antidot (Riphaut *et al.*, 2016). Die wichtigsten Nebenwirkungen von Propofol sind Apnoe, Hypotonie, Hypoxämie, Bradykardie und lokale Schmerzen bei der Injektion (Bell, 1990; Külling *et al.*, 2003). Die Hypotonie resultiert aus den kardiovaskulären Wirkungen von Propofol, zu denen ein verringertes Herzzeitvolumen und ein verringerter systemischer Gefäßwiderstand gehören. Bei Überdosierung geht eine Atemdepression im Allgemeinen einer klinisch signifikanten Hypotonie voraus (Rex, 2006). Lokale Schmerzen während der Injektion von Propofol treten bei 30 % der Patienten auf (Moon, 2014). Da es keinen pharmakologischen Antagonisten gibt, sollte bei der Sedierung mit Propofol eine Reanimationsbereitschaft zur Verfügung stehen (Külling *et al.*, 2003).

Das Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) ist ein seltenes Krankheitsbild, das kurz nach der Verabreichung von Propofol auftreten kann (Riphaut *et al.*, 2016). Zu den

wesentlichen Symptomen des PRIS gehören Herzrhythmusstörungen und eine CK-Erhöhung (Kreatininkinase) infolge der Rhabdomyolyse, die mit hoher Letalität verbunden sind (Motsch und Roggenbach, 2004).

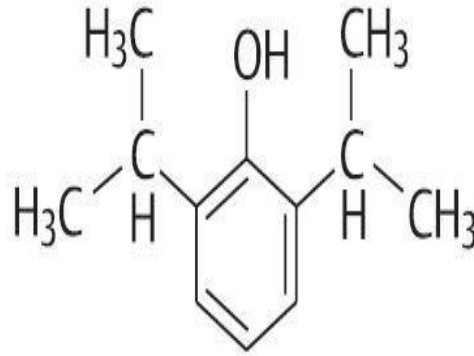


Abb. 5: Strukturformel von Propofol. Aufgrund seiner lipophilen Molekülstruktur überwindet Propofol die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell, der Wirkeintritt erfolgt bereits nach 30–45 Sekunden.
Quelle: http://www.thieme.de/viamedici/medizin/wissenschaft/propofol_bild2.jpg, 05.10.2010, 19:30 h.

1.5.2 Benzodiazepine

Benzodiazepine haben mehrere pharmakologische Wirkungen, die die Sedierung in der Endoskopie durch Wechselwirkungen mit dem GABA-Rezeptor erleichtern. Durch Bindung an den Rezeptortyp A des GABA-Rezeptors (GABAA-Rezeptor) innerhalb des Großhirns und der Kleinhirnrinde erhöhen sie die Bindungsaffinität für GABA (inhibitorische Neurotransmitter) und fördern deren Hemmwirkung auf das Zentralnervensystem (Horn und Nesbit, 2004; Cohen *et al.*, 2007).

Benzodiazepine haben eine angstlösende, euphorisierende, sedativ-hypnotische, amnestische (anterograde), antikonvulsive und muskelentspannende Wirkung (Reves *et al.*, 1985). Die für die endoskopische Sedierung häufig verwendeten Benzodiazepine sind Midazolam und Diazepam, wobei Midazolam aufgrund der kürzeren Wirkungsdauer und des besseren pharmakokinetischen Profils im Vergleich zu Diazepam das Benzodiazepin der Wahl ist (Horn und Nesbit, 2004; Triantafillidis *et al.*, 2013). Die Wirkung von Midazolam ist ungefähr doppelt so stark wie jene des Diazepams und die anterograde amnestische Wirkung von Midazolam ist der von Diazepam deutlich überlegen (Bell, 1990; Cohen *et al.*, 2007).

Midazolam ist ein wasserlösliches Benzodiazepin, das parenteral verfügbar ist und eine pH-abhängige Löslichkeit zeigt. In einer sauren Lösung ($\text{pH} < 3\text{--}4$) ist Midazolam wasserlöslich. Nach der intravenösen Verabreichung wird Midazolam bei physiologischem pH (7,4) einer intramolekularen Rekonfiguration unterzogen, um die klassische lipophile Benzodiazepin-Struktur zu erhalten (Horn und Nesbit, 2004; Cohen *et al.*, 2007).

Die hohe Lipophilie von Midazolam führt zu einer schnellen Verteilung über die Blut-Hirn-Schranke an seinen Wirkort, dem zentralen Nervensystem. Midazolam wird in der Leber durch oxidativen und konjugativen Stoffwechsel metabolisiert, und seine Metaboliten werden von der Niere ausgeschieden (Hyland *et al.*, 2009). Der Wirkungseintritt für Midazolam beträgt 1–2,5 Minuten, die maximale Wirkung zeigt Midazolam bereits nach 3 bis 4 Minuten und die Wirkungsdauer beträgt 15 bis 80 Minuten. Die Dauer der Wirkung von Midazolam hängt von der Dauer der Verabreichung ab (Triantafillidis *et al.*, 2013). Die Clearance von Midazolam ist bei älteren Menschen, Adipösen und bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion reduziert (Cohen *et al.*, 2007).

Die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Atemdepression, Apnoe und Hypotonie (Zakko *et al.*, 1999; Jantzen, 2009). Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen ist dosisabhängig und resultiert aus der Unterdrückung der Reaktion des zentralen Atemzentrums auf Hypoxie und Hyperkapnie (Jantzen, 2009). Bei Benzodiazepinen wurde über paradoxe Reaktionen, einschließlich hyperaktivem oder aggressivem Verhalten, berichtet (Triantafillidis *et al.*, 2013). Durch die Verabreichung von Flumazenil (einem Benzodiazepin-Antagonisten) können Sedierung, psychomotorische Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust und Atemdepression aufgehoben und die postendoskopische Überwachungszeit von 23,5 min auf 8,3 min reduziert werden (Bell, 1990). Da die Benzodiazepine hepatisch metabolisiert werden, sollte eine Dosisanpassung bei fortgeschrittener Lebererkrankung erfolgen (Pentikäinen *et al.*, 1989). Als unerwünschte Nebenwirkungen gelten die Verminderung der Atemfrequenz und des Atemzugsvolumens, eine Hypotension sowie ein starkes Sucht- und Abhängigkeitspotenzial.

1.6 Sedierungstiefe und Ziele der Sedierung

Damit sich eine komplexe Untersuchung wie die ERCP für den Untersucher und Patienten angenehm gestalten lässt, ist eine Sedierung obligat. Dadurch verbessern sich

die Untersuchungsbedingungen und gleichzeitig steigt die Patientenzufriedenheit (Riphaus *et al.*, 2016). Folgende Aspekte werden bei der Sedierung berücksichtigt: ausreichende Analgesie, Amnesie, Areflexie bzw. Relaxation (Riphaus *et al.*, 2016).

Da Propofol keine analgetische Wirkkomponente besitzt, ist eine erweiterte Sedierung mit einem der Benzodiazepine sinnvoll. Die Stufe der Sedierung wurde in Abhängigkeit mit der ASA-Klassifizierung bestimmt: minimale, mäßige, starke Sedierung und Allgemeinanästhesie (Riphaus *et al.*, 2012).

Bei der minimalen Sedierung kann der Patient adäquat auf verbale Ansprache reagieren, obwohl die kognitive Funktion eingeschränkt ist. Moderate Sedierungstiefe bezeichnet Bewusstseinsstörung mit gezielter Reaktion auf verbale Ansprache. Spontanatmung und kardiovaskuläre Funktion sind erhalten. In tiefer Sedierung zeigen Patienten eine Reaktion auf Schmerzreize und die Spontanatmung kann erschwert sein. Bei der Narkose ist aufgrund der verminderten Spontanatmung und eingeschränkter neuromuskulärer Funktion eine Beatmung erforderlich (Riphaus *et al.*, 2016).

Während bei einfachen endoskopischen Untersuchungen wie ÖGD und Koloskopie auf eine Sedierung verzichtet werden kann, ist bei komplexeren Eingriffen eine ausreichende Sedierung obligat. Mitte der 90er-Jahre war die Sedierungsfrequenz in Deutschland und Schweiz mit 9 % sehr gering, wobei in den aktuellen Studien „S3-Leitlinie in der Endoskopie“ bereits eine Sedierungsfrequenz von ca. 90 % erreicht wurde (Riphaus *et al.*, 2016). Der Einsatz der Sedativa hängt vor allem von der angestrebten Untersuchungsdauer, der Invasivität und Komplexität der Untersuchung und von dem Patientenwunsch ab (Riphaus *et al.*, 2016).

In der Gastroenterologie/Endoskopie erfolgt die Einteilung der verschiedenen Sedierungsstadien nach der *American Society of Anesthesiologists* (Riphaus *et al.*, 2016) (siehe Tab. 2). Sedierung und Analgesie umfassen ein Kontinuum von Zuständen, das von einer minimalen Sedierung (Anxiolyse) bis zur Vollnarkose reicht (Gross *et al.*, 2002).

	Minimal	Moderat	Tief	Narkose
Reaktion auf Ansprache	Pat. reagiert adäquat auf verbale Kommandos	Bewusstseinstörung, Reaktion auf lautere Kommandos ggf. mit zusätzlicher taktiler Stimulation	Bewusstseinstörung, schwer erweckbar, reagiert zielgerichtet auf wiederholte taktile Stimulation und Schmerzreize	Pat. nicht erweckbar, selbst nicht auf Schmerzreize
Spontanatmung	Unbeeinflusst	Adäquat	Respiratorische Funktion kann inadäquat sein; eine assistierte Atemwegssicherung kann erforderlich sein	Inadäquat, ITN oder Larynxmaske erforderlich

Tab. 2: Stadien der Sedierung
(modifiziert nach der American Society of Anesthesiologists, 2002)

2 Ziel der Arbeit

Die ERCP stellt in der Behandlung von Gallengangs- und Pankreaserkrankungen eine wichtige therapeutische und diagnostische Methode dar. Um die Qualität der interventionellen Eingriffe zu steigern und die Patientenzufriedenheit und Untersuchungsbedingungen zu verbessern, spielt der Einsatz der geeigneten Sedativa eine große Rolle. Für das Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe wird eine Kombination aus Midazolam und Propofol bevorzugt. Bei der Propofol-Applikationsform wird zwischen der Bolus-Gabe und kontinuierlichen Propofol-Perfusorgabe unterschieden.

In dieser Arbeit werden die Gesamtpropofol-Dosen in zwei Applikationsgruppen bei der ERCP miteinander verglichen. Eine Gruppe erhielt Propofol in Bolusform, während die zweite Gruppe dieses als kontinuierliche Infusion mittels Perfusor erhielt. Die Hypothese der vorliegenden Studie war, dass die Patienten in der Perfusor-Gruppe aufgrund der kontinuierlichen Propofolapplikation einen konstanten Propofolspiegel im Blut erreichen, so dass diese im Vergleich mit den Patienten der Bolusgruppe während des Eingriffs weniger Propofol benötigten.

3 Patienten und Methodik

3.1 Untersuchungsdesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie über den Einsatz von Propofol im Bolus- bzw. Perfusorverfahren bei der ERCP. Dafür wurden Daten von Patienten erhoben, die im Zeitraum von Januar 2014 bis Juli 2015 am akademischen Lehrkrankenhaus Bethesda Duisburg eine ERCP erhielten. Es wurden in diesem Zeitraum insgesamt 134 ERCPs durchgeführt. Dabei erhielten einige Patienten mehrfach eine ERCP, sodass es sich insgesamt um 121 Patienten handelt, die in diese Studie eingeschlossen wurden.

Die vorliegende retrospektive Studie mit der Studiennummer (5663) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität geprüft und genehmigt.

3.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 121 Patienten, davon 63 Männer und 58 Frauen in die Studie inkludiert. Folgende Merkmale der Patienten wurden vor Untersuchungsbeginn erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht und Körpergröße
- Body-Mass-Index (BMI)
- Transaminasen (GOT, GPT, GGT)
- Leukozyten
- CRP
- Intervention

3.3 Methodik

Die 121 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. 87 dieser Patienten wurde Propofol in Form intermittierender Boli („Bolus-Gruppe“) verabreicht und bei 34 Patienten in Form einer kontinuierlichen Infusion („Perfusor-Gruppe“).

Die therapeutischen ERCPn wurden von drei erfahrenen Endoskopikern durchgeführt. Der Endoskopiker wurde durch einen weiteren Arzt und zwei Krankenschwestern begleitet. Die Stufe der Sedierung wurde in Abhängigkeit mit der ASA-Klassifizierung

bestimmt: minimale, mäßige, starke Sedierung und Allgemeinanästhesie. Bei der therapeutischen ERCP war die starke Sedierung das Ziel.

Allen Patienten wurde zunächst eine Initialdosis von 2,5 mg Midazolam verabreicht. Zusätzlich zum verabreichten Midazolam wurde je nach Körpergewicht, Blutdruck- und Sauerstoffsättigungswert der Patienten eine Initialdosis von Propofol verabreicht. Die Anfangsdosis von Propofol war abhängig vom Ausgangsblutdruck und Körpergewicht der Patienten. Die Propofol-Dosen (20–40 mg) wurden nach Anweisungen des Endoskopikers verabreicht. In der Gruppe der kontinuierlichen Propofol-Infusion variierte die Basisdosis je nach Körpergewicht des Patienten zwischen 30 und 50 ml/h. Die Patientenüberwachung umfasste die nicht invasive Blutdruckmessung alle 3 Minuten, Pulsoxymetrie (SpO₂) und Elektrokardiografie. Zusätzlich wurde nasaler Sauerstoff (4L/min) verabreicht. Evaluiert wurden Untersuchungsdauer, die Gesamtmenge an Propofol, die Propofoldosis pro Eingriffsminute, die gewichtsabhängige Propofolverabreichung pro Minute sowie die Midazolamdosis.

3.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 21.0 Inc., München, Deutschland). Der χ^2 bzw. Fisher's exact Test (F-test) wurde für die Analyse von kategorischen Variablen benutzt. Für die Analyse von kontinuierlichen Variablen wurde der Mann–Whitney Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $P < 0,05$ gewählt. Für die Korrelationsanalyse wurde der Pearson's Test angewendet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Anzahl, Geschlecht, Alter

In der gastroenterologischen Abteilung des akademischen Lehrkrankenhauses Bethesda Duisburg wurden im Zeitraum zwischen 01/2014 und 07/2015 bei 121 Patienten therapeutische ERCP durchgeführt. Von den 121 untersuchten Patienten waren 63 (52 %) männlich und 58 (48 %) weiblich (siehe Abb. 6).

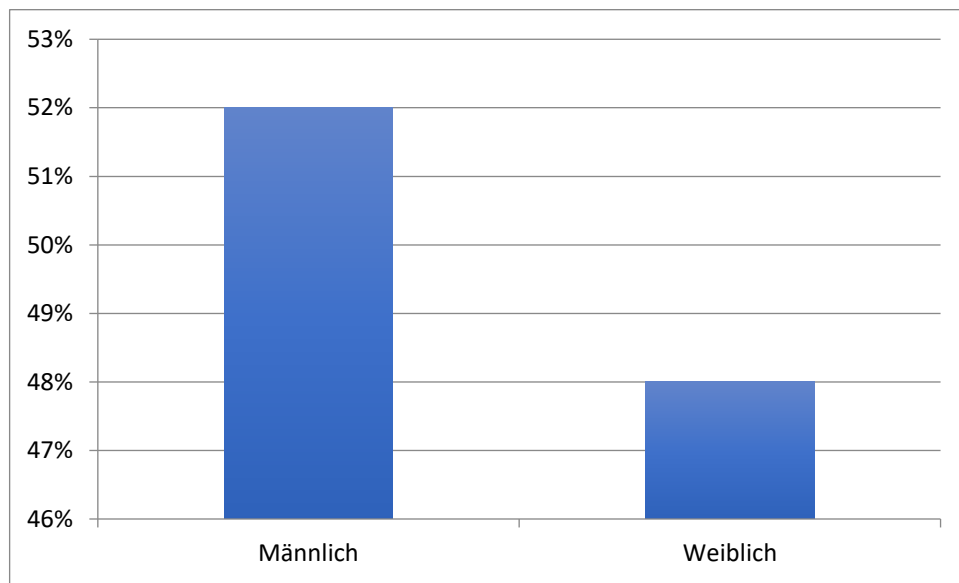


Abb. 6: Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs (n = 121)

Das Durchschnittsalter lag bei 67,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 15,2 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 25 Jahre und der älteste 89 Jahre alt (siehe Abb. 7).

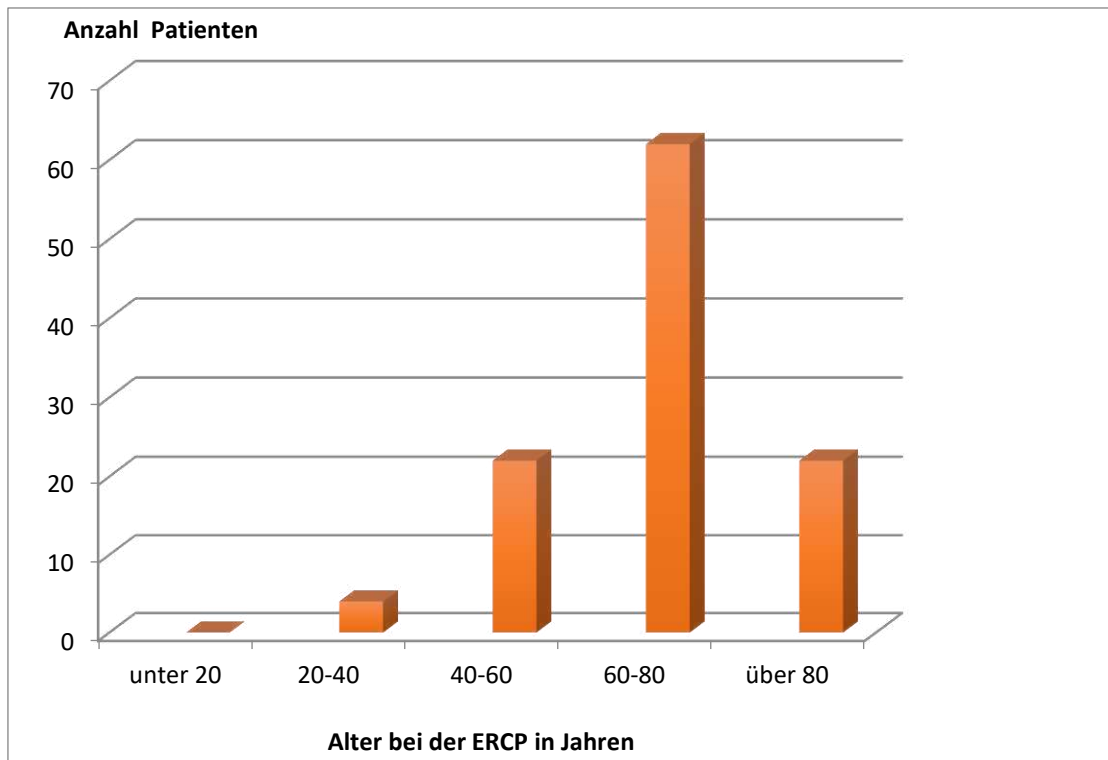


Abb. 7: Altersverteilung des Studienkollektivs (n = 121)

4.1.2 Interventionen

Bei einigen der 121 Patienten wurden mehrere Interventionen während der ERCP durchgeführt, sodass in dem genannten Zeitraum insgesamt 180 Interventionen registriert wurden. Am häufigsten erfolgte eine EPT (n=59) gefolgt von der Einlage eines Stents (n=51), der Steinentfernung (n=45) und dem Stentwechsel (n=30). Die Häufigkeiten der Interventionen sind in Abb. 8 dargestellt.

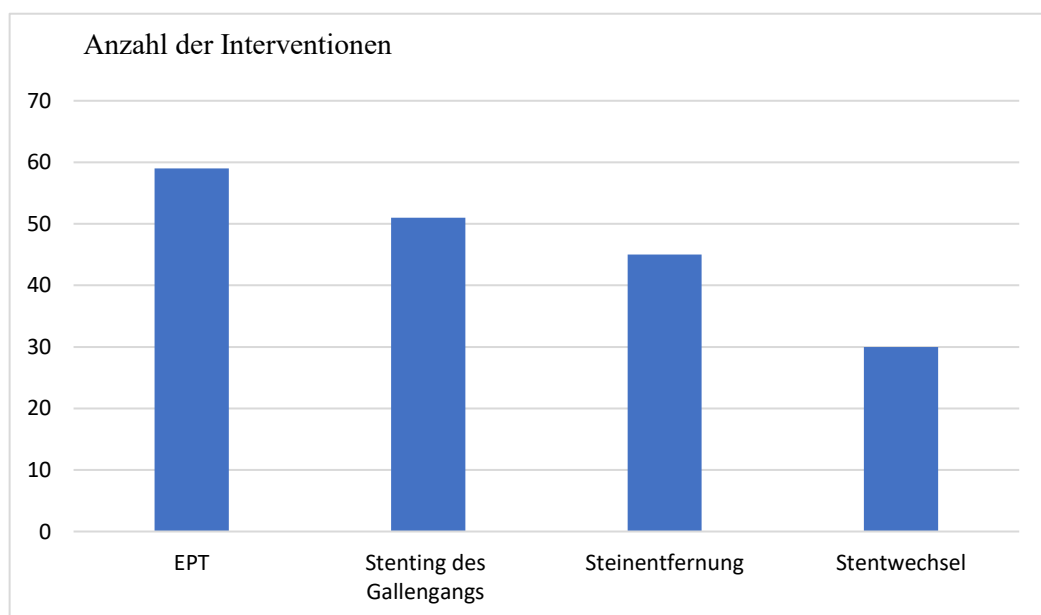


Abb. 8: Häufigkeit und Art des endoskopischen Eingriffs (n = 180)

4.1.3 Gruppeneinteilung

Die Patienten (n = 121) wurden je nach Applikationsart des Propofols in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Bolus-Gruppe waren 87 Patienten und in der Perfusor-Gruppe 34 Patienten (siehe Abb. 9):

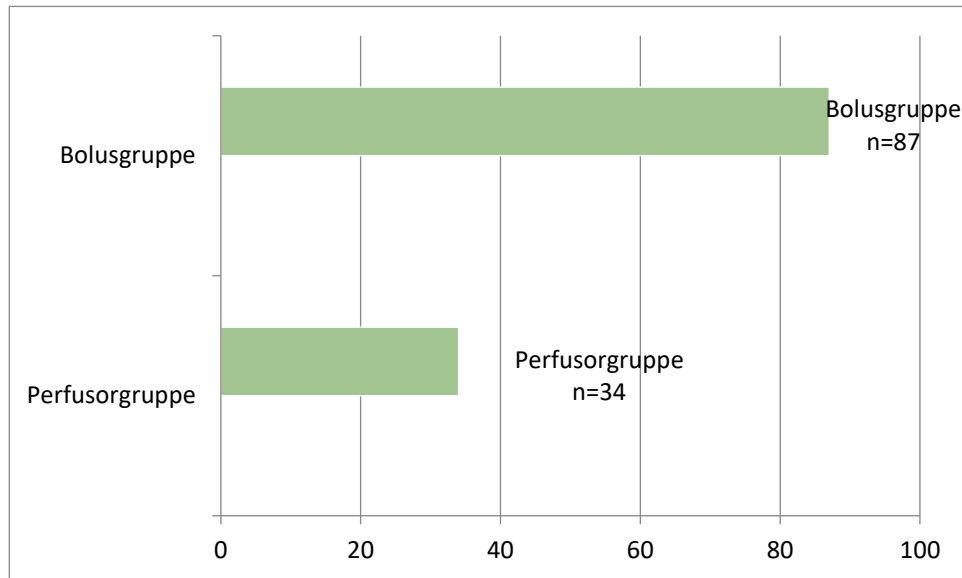


Abb. 9: Anzahl der Patienten in den beiden Untersuchungsgruppen (n = 121)

Folgende Tabelle zeigt die Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Applikationsform des Propofols. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientenmerkmalen und der Interventionen in beiden Gruppen.

	Perfusorgruppe (n = 34)	Bolusgruppe (n = 87)	P
Geschlecht (männlich) n (%)	20 (58)	43 (49)	0,15
Alter	64,3 ± 17,3	69,3 ± 14,0	0,103
Gewicht (kg)	73,2 ± 17,7	76,5 ± 18,3	0,37
Größe (m)	1,69 ± 0,08	1,68 ± 0,09	0,46
BMI (kg/m ²)	24,9 ± 4,9	26,7 ± 6,1	0,13
GOT (IU/ml)	69,9 ± 67,7	92,3 ± 125,2	0,33
GPT (IU/ml)	87,9 ± 118,8	104,9 ± 132	0,52
GGT (IU/ml)	419,2 ± 534,8	479,1 ± 548,3	0,59
Bilirubin (mg/dl)	2,54 ± 5,35	3,55 ± 5,74	0,38
AP (IU/ml)	244,4 ± 209,7	311,5 ± 351,9	0,30
Leukozytose/nl	9,5 ± 4,2	8,8 ± 5,2	0,47
CRP (mg/dl)	5,31 ± 6,5	5,1 ± 7,3	0,83

Interventionen			
Endosk. Papillotomie n (%)	15 (44,2)	44 (50,6)	0,52
Steinentfernung n (%)	9 (26,5)	36 (41,4)	0,127
Stenteinlage, n (%)	15 (44,2)	36 (41,4)	0,784
Stentwechsel, n (%)	11 (32,4)	19 (21,8)	0,229

Tab. 3: Charakteristika der Patienten in Abhängigkeit der Verabreichungsform des Propofols (Bolus- bzw. Perfusorgruppe)

4.2 Untersuchungsergebnisse

4.1.4 Untersuchungsdauer

Die Untersuchungsdauer in den beiden Gruppen war unterschiedlich. Die mittlere Untersuchungsdauer betrug bei der Perfusorgruppe 48,3 min mit einer Standardabweichung von 27,8 min, während in der Bolusgruppe die Untersuchungsdauer mit einem Mittelwert von 36,7 min und einer Standardabweichung von 21,9 min deutlich kürzer war. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,038$). Die Abb. 10 gibt die unterschiedliche Untersuchungsdauer in beiden Gruppen wieder.

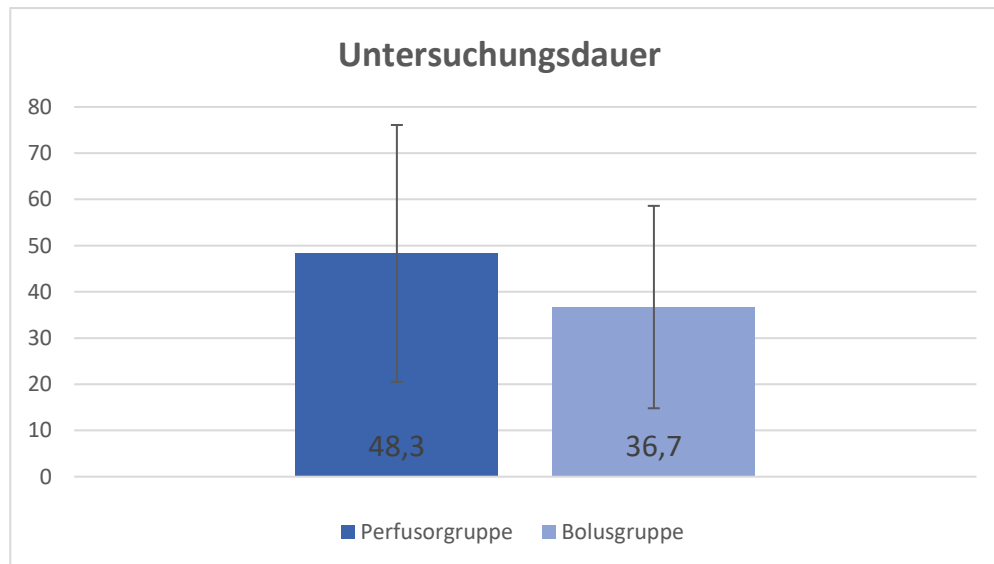


Abb. 10: Untersuchungsdauer in Abhängigkeit der Applikationsform des Propofols ($p = 0,038$)

4.1.5 Gesamtpropofoldosis

Die Patienten in der Perfusorgruppe erhielten signifikant ($p = 0,015$) mehr Propofol während der ERCP ($352,1 \pm 27,8$ mg) als die Bolusgruppe mit $264,3 \pm 162,9$ mg (siehe Abb. 11). Die durchschnittliche Propofol-Basisdosis in der Perfusorgruppe betrug 33,4 ml/h.

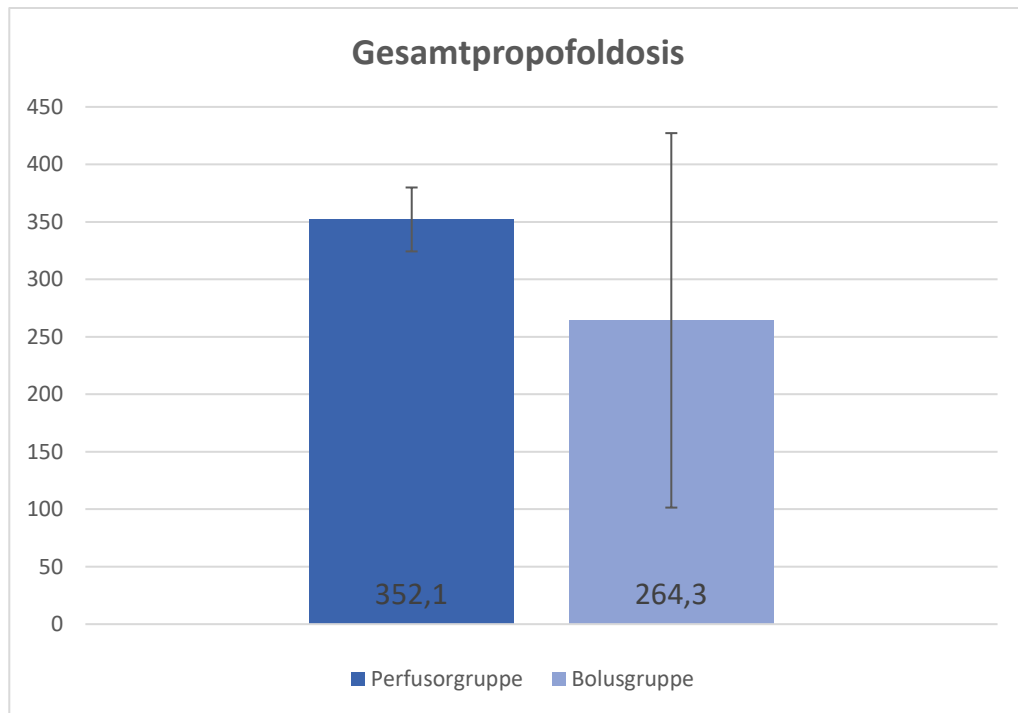


Abb. 11: Vergleich der Gesamtpropofol in (mg) in beiden Gruppen ($p = 0,015$)

4.1.6 Propofoldosis pro Eingriffsminute

Da die Untersuchungsdauer und die Gesamtpropofoldosis in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich war, wurde die Propofoldosis pro Eingriffsminute ermittelt. Hiefür wurde das applizierte Propofol pro Untersuchung durch die Untersuchungsdauer dividiert. In der Propofoldosis pro Eingriffsminute zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf ($p = 0,89$). In der Perfusorgruppe betrug die Dosis von Propofol $8,2 \pm 0,6$ mg pro min, während diese in der Bolusgruppe bei $8,3 \pm 5,9$ mg pro min lag (siehe Abb. 12).

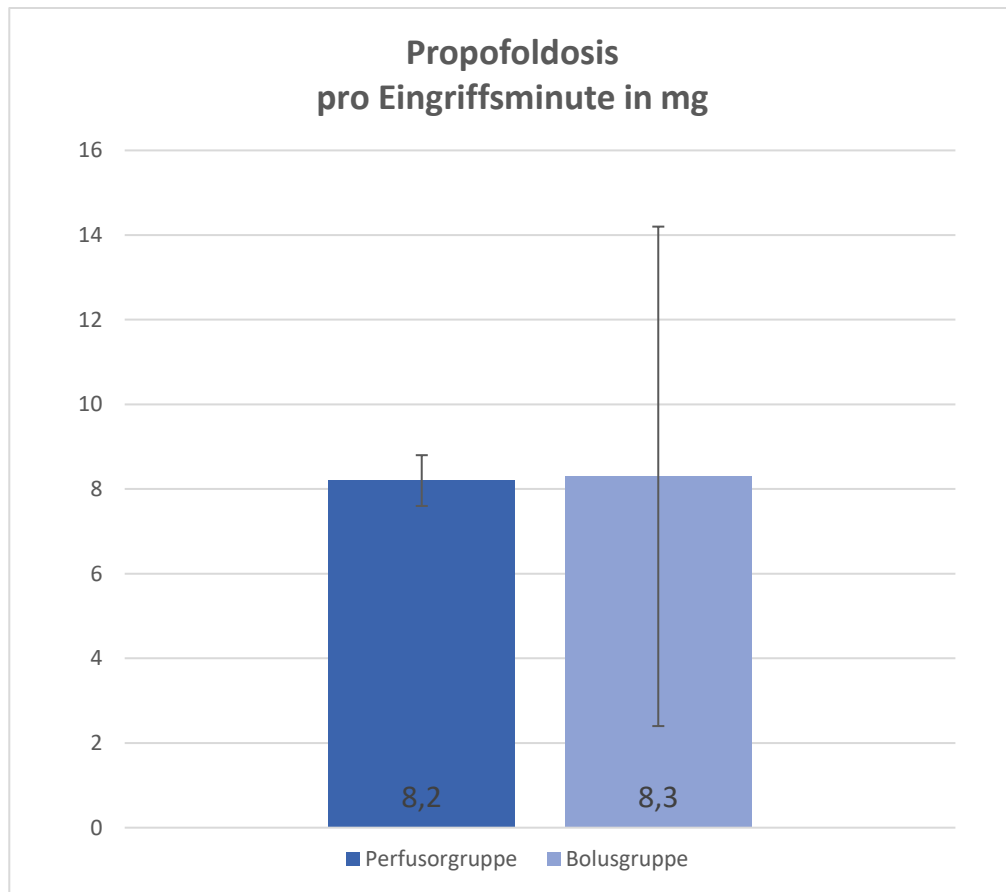


Abb. 12: Propofoldosis pro Eingriffsminute in mg in Abhängigkeit der Applikationsform ($p = 0,89$)

4.1.7 Propofoldosis pro kg/Körpergewicht/min

Um das Körpergewicht als möglich Einflussfaktor zu eliminieren wurden die Propofoldosis pro Untersuchungsminute durch das Körpergewicht (in kg) geteilt. Die Propofoldosis pro Minute pro kg Körpergewicht lag in der Perfusorgruppe bei $0,119 \pm 0,054$ mg Propofol pro kg/Körpergewicht/min im Vergleich zu $0,103 \pm 0,055$ mg Propofol pro kg/Körpergewicht/min in der Bolusgruppe. Dieser Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,31$) (siehe Abb. 13).

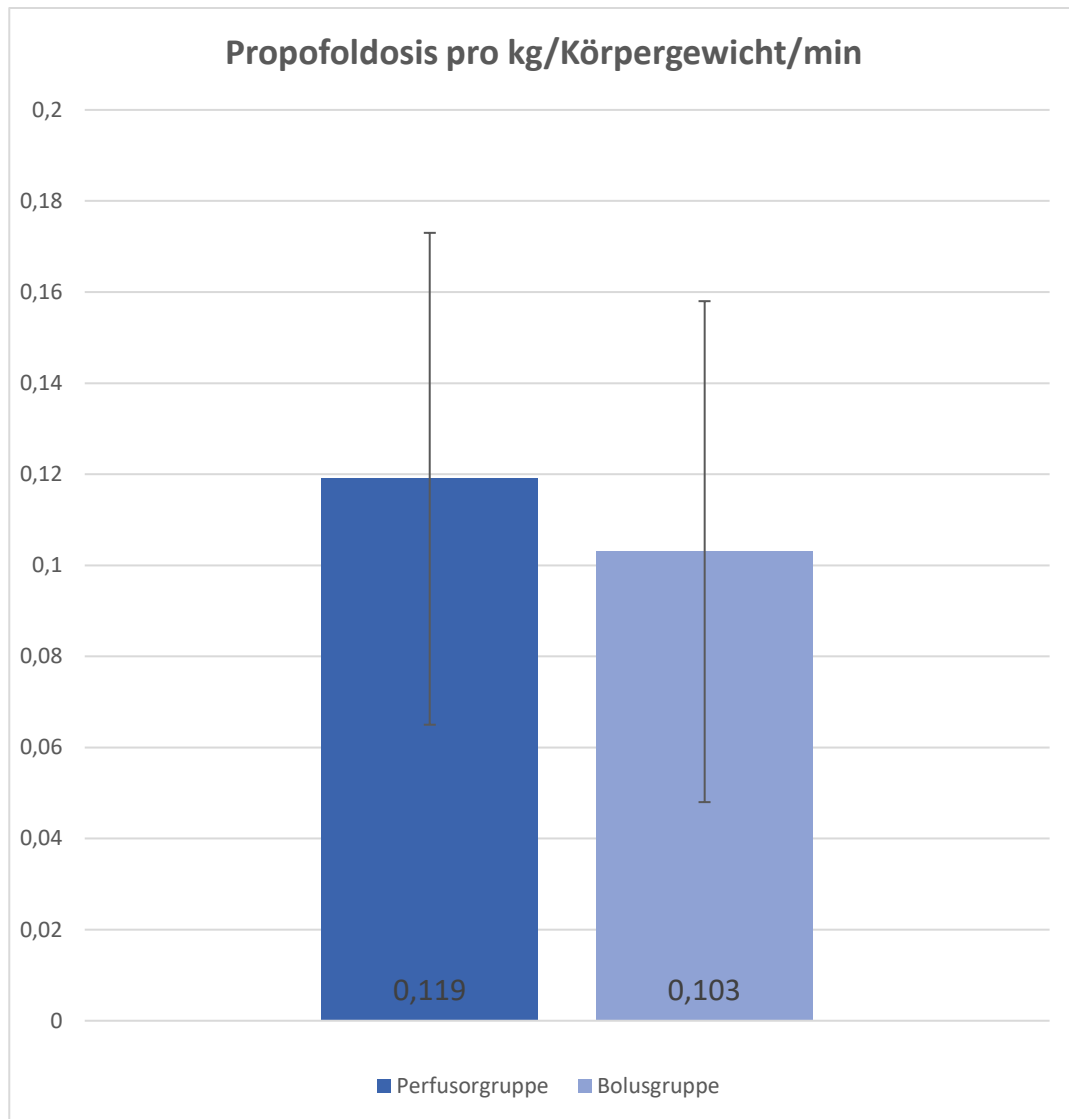


Abb. 13: Propofoldosis pro kg/Körpergewicht pro Eingriffsminute ($p = 0,31$)

4.1.8 Midazolam-Dosis

Die durchschnittliche Midazolamdosis in der Perfusorgruppe ($2,54 \pm 0,6$ mg) zeigte im Vergleich zur Bolusgruppe ($2,54 \pm 0,3$ mg) ebenfalls keinen Unterschied ($p = 0,78$; siehe Abb. 14).

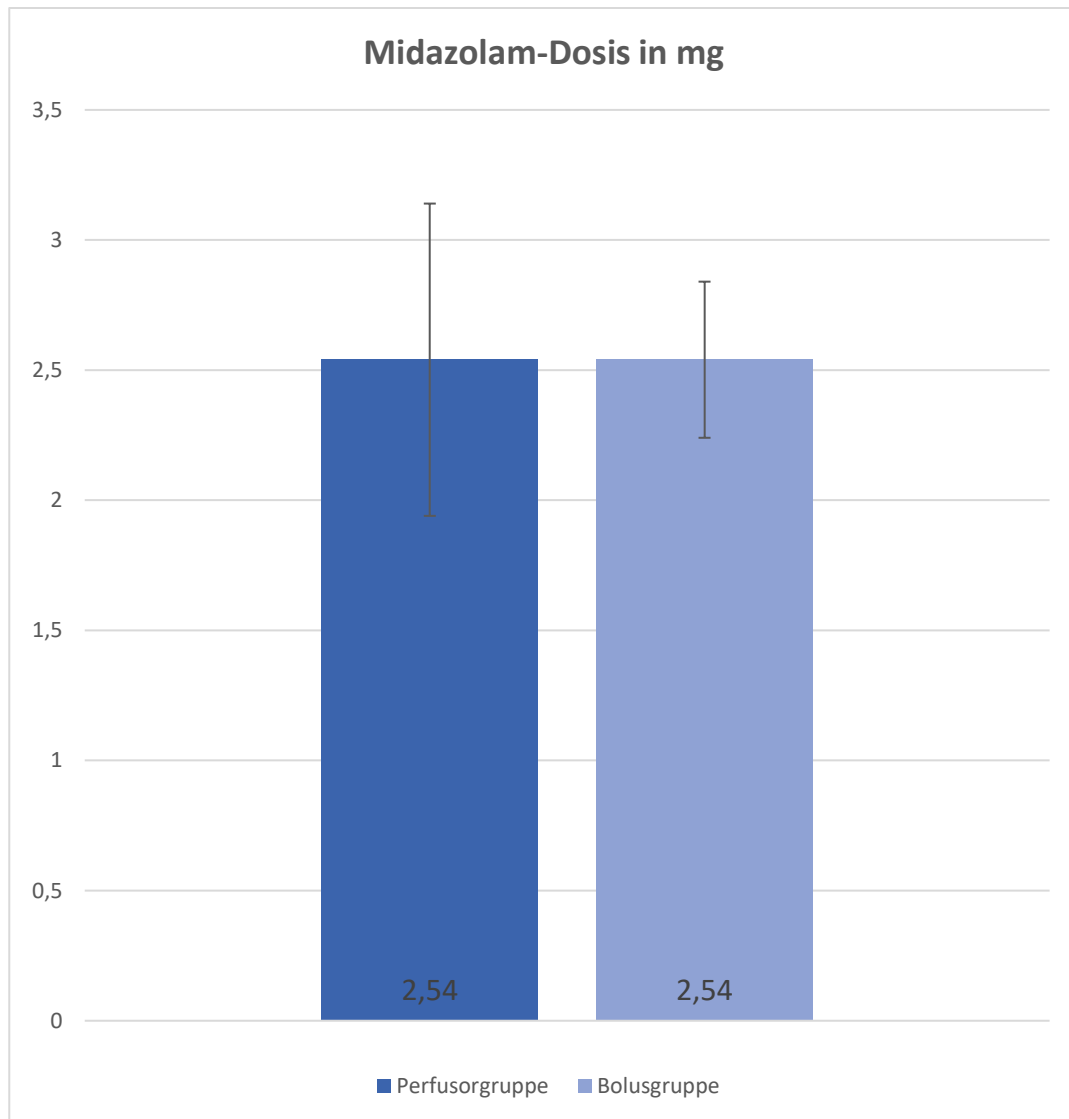


Abb. 14: Midazolamdosis in beiden Untersuchungsgruppen ($p = 0,78$)

5 Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie vergleicht zwei verschiedene Applikationsformen (Bolusgabe versus Perfusorgabe) von Propofol hinsichtlich der nötigen Dosis während der ERCP. Durch den demografischen Wandel und den Anstieg des Durchschnittsalters in der westlichen Bevölkerung hat der Bedarf an endoskopischen Interventionen wie therapeutische ERCP stark zugenommen (Riphaus *et al.*, 2013). Die ERCP hat sich in der Behandlung und Diagnostik verschiedener Gallengangs- und Pankreaserkrankungen etabliert. Die ERCP ist ein invasives und komplexes Verfahren, das selbst bei mäßiger Sedierung für die Patienten unangenehm ist (Riphaus *et al.*, 2016). Gelegentlich dauert eine therapeutische ERCP eine Stunde oder länger, daher ist eine adäquate Sedierung das Ziel für viele Untersucher (Paspatis *et al.*, 2008). Derzeit besteht unter Endoskopikern ein großes Interesse, ein sicheres und wirksames Sedierungssystem für die ERCP zu etablieren (Patterson *et al.*, 1991).

Die Entwicklung der Endoskopie und die steigende Nachfrage an minimal-invasiven Eingriffen haben zu einem steigenden Bedarf an Sedierungstechniken geführt (Crespo und Teran, 2018). Während man sich am Anfang der endoskopischen Ära auf nicht invasive diagnostische Verfahren konzentrierte, stehen heute mehr therapeutische und invasive Untersuchungen im Vordergrund (Riphaus, 392-397). Mit der Entwicklung invasiver Untersuchungstechniken in der Endoskopie hat die Bedeutung des Einsatzes der Sedativa zugenommen. Unter Betrachtung dieser angeführten Aspekte benötigt man für die interventionellen Eingriffe ein starkes und effektives Beruhigungsmittel, was den Komfort und die Untersuchungsbedingungen sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten erheblich verbessert (Bell, 1990).

In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedene Medikamente unterschiedlicher Wirkgruppen entwickelt. Mit der Einführung neuer Sedativa sowie dem Wunsch nach verbesserter Patientenzufriedenheit und höherer Effizienz haben sich die Ziele der endoskopischen Sedierung verändert (Cohen *et al.*, 2006). Das Hypnotikum Propofol wird derzeit am meisten eingesetzt (McQuaid und Laine, 2008). Die Zufriedenheit der Endoskopiker mit der Sedierung war bei denjenigen, die Propofol verwendeten, größer als bei den Alternativ-Sedativa (Cohen *et al.*, 2006). Aufgrund der schnell einsetzenden Wirkung und nachgewiesener Patienten- und Untersucherzufriedenheit hat im letzten Jahrzehnt die Anwendung von Propofol bei vielen endoskopischen Eingriffen stark zugenommen (Paspatis *et al.*, 2008).

Jedoch ist die Anwendung von Propofol mit einigen Nebenwirkungen und Komplikationen verbunden. Im Vergleich zu anderen Beruhigungsmitteln ist Propofol mit einer relativ höheren Häufigkeit von Atemdepression, Apnoe und Blutdruckabfall verbunden (Searle und Sahab, 1993; Wehrmann, 1999; Paspatis *et al.*, 2008). Tatsächlich verursacht Propofol eine schwerwiegendere kardiorespiratorische Depression als Midazolam und es gibt keinen Antagonisten dafür (Rex, 2003). Mit der Zunahme der ASA-Klassifikation des Patienten steigt auch das Risiko für kardiopulmonale Ereignisse (Vargo *et al.*, 2006). Zudem wurde in einigen Studien berichtet, dass Midazolam und Propofol synergistisch wirken, und dass die kombinierte Anwendung dieser beiden Arzneimittel zu einer signifikanten Verringerung der erforderlichen Gesamt-Propofoldosis führt (Short und Chui, 1991; McClune *et al.*, 1992). Jüngste Daten empfehlen die synergistische Sedierung mit Midazolam und Propofol in endoskopischen Verfahren, um die Dosis beider Medikamente zu reduzieren (Seifert *et al.*, 2000; Cohen *et al.*, 2003; Paspatis *et al.*, 2008). Eine Verringerung dieser Dosen kann zur Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen führen. VanNatta und Rex (2006) haben in ihrer Studie gezeigt, dass Propofol in Kombination mit niedrigen Midazolam-Dosen erfolgreich bei Koloskopien verabreicht werden kann, um eine moderate Sedierung ohne Verlust der Zufriedenheit und mit kürzeren Erholungszeiten im Vergleich zu Monosedierung mit Propofol zu erreichen (VanNatta und Rex, 2006).

Das hauptsächliche Ziel der Sedierung ist eine sichere, effektive und gut verträgliche Variante zu gewährleisten (Sieg *et al.*, 2014). Während die Sedierung mit Propofol alleine im Vergleich zur Kombination von Propofol mit Midazolam mit geringeren Nebenwirkungen verbunden ist, gaben die Patienten, die mit Propofol plus Midazolam sediert waren, ein verringertes Schmerzempfinden und verbesserte Symptome von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Patienten mit Propofol-Monosedation an (Sieg *et al.*, 2014). Im Vergleich zu den traditionell eingesetzten Medikamenten mit Benzodiazepinen und Opioiden unterstützen die aktuellen Richtlinien die propofolbasierte Sedierung, welche in der Regel eine höhere Patienten- und Endoskopiker Zufriedenheit bietet und die Zeit des Eingriffs verringert, ohne dabei die Rate der unerwünschten Komplikationen zu erhöhen (McQuaid und Laine, 2008; Qadeer *et al.*, 2005). Das kurzwirksame hypnotische Propofol mit einer Plasmahalbwertszeit von 7–8 Minuten hat den Vorteil, dass die Erholungszeit bei gleicher Patiententoleranz deutlich kürzer ist. Darüber hinaus erholt sich der Patient psychomotorisch schneller.

Grundsätzlich sollte jedem Patienten das Recht gegeben werden, die Untersuchung stress- und schmerzfrei hinter sich zu bringen.

Insbesondere bei schwierigen langen endoskopischen Eingriffen (z. B. ERCP, schwierige Resektions- oder Drainageverfahren) ist es wichtig, eine ungewollte Bewegung des Patienten zu vermeiden und optimale Untersuchungsbedingungen für alle Beteiligten zu schaffen (Jung *et al.*, 2000; Mandel *et al.*, 2008).

Die Auswahl der Sedativa und der Dosierung hängt von der Dauer der Untersuchung, Komplexität, Invasivität und der individuellen Merkmale des Patienten ab. Durch verschiedene Studien konnte belegt werden, dass sich mit einer ausreichenden Sedierung der endoskopische Eingriff sowohl für den Untersucher als auch für den Patienten komfortabler gestalten lässt. Dies gilt insbesondere für komplexe therapeutische Interventionen (Yamagata *et al.*, 2011). Während der 90er-Jahre war der Einsatz von Sedativa in Deutschland wenig von Bedeutung. Jedoch konnte in kürzlich durchgeführten Studien ein deutlicher Anstieg der Sedierungshäufigkeit bei endoskopischen Eingriffen gezeigt werden, die jetzt in etwa 90 % der Fälle gegeben ist (Riphaus *et al.*, 2016). Dies ist auf die deutliche Zunahme der interventionellen Verfahren und auch auf die Präferenzen und den Sedierungswunsch der Patienten zurückzuführen (Nayar *et al.*, 2010).

Die Verbesserung des endoskopischen Ultraschalls und der Magnet-Resonanz-Cholangiopankreatikografie änderte den Fokus der ERCP von der diagnostischen Untersuchung hin zu einem interventionellen Verfahren. Die ERCP entwickelte sich zu einer komplexen, zeitaufwendigen, diagnostischen und therapeutischen endoskopischen Technik, welche ein hohes Maß an Patientenmitarbeit und Präzision des Endoskopikers erfordert, um den Eingriff zu erleichtern.

Im Vergleich zu den traditionellen Sedierungsverfahren (Opioide plus Benzodiazepine) wird durch die Kombination von Propofol mit Midazolam eine starke Sedierung erreicht. Die endoskopische Sedierung in der ERCP bietet eine bessere Verträglichkeit und Zufriedenheit des Patienten und schafft für den Untersucher bessere Untersuchungsbedingungen unter Überwachung der Kreislaufsituation des Patienten (Singh *et al.*, 2008).

Propofol ist ein ultrakurzwirkendes Sedativum ohne analgetische Eigenschaften, das sedierende und amnestische Eigenschaften liefert. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Verabreichung von Propofol während des endoskopischen Eingriffs etabliert. Verglichen mit der traditionellen Sedierung (Opioide plus Benzodiazepine) weist die nicht

anästhesiologische Applikation von Propofol ähnliche Raten von Nebenwirkungen auf, bietet höhere Patientenzufriedenheit nach dem Eingriff, verringert die Zeit bis zum Wirkeintritt und die Genesungszeiten (Gonzalez-Santiago *et al.*, 2013).

Die intermittierende Verabreichung von Propofolboli ist das derzeit übliche Verabreichungsverfahren in der ERCP (Vargo, 2008). Ein Anfangsbolus von Propofol (Dosis angepasst an Gewicht, Alter, Komorbiditäten) wird intravenös verabreicht, gefolgt von wiederholten Boli entsprechend der gewünschten Sedierungstiefe und dem Patientenzustand.

In der vorliegenden retrospektiv durchgeführten Studie wurde bei 121 Patienten Propofol entweder als intermittierende Bolusapplikation oder in Form von kontinuierlichen Infusionssystemen verabreicht. Es zeigten sich in den Patientencharakteristika keine Unterschiede in beiden Gruppen. Ein Faktor, der einen Einfluss auf die notwendige Propofoldosis hat, ist das Alter. Dies konnte in der Studie von Shafer *et al.* gezeigt werden (Shafer *et al.*, 1998). Das mittlere Alter war in der Bolusgruppe mit $69,3 \pm 14,0$ im Vergleich zu $64,3 \pm 17,3$ tendenziell höher, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p=0,103$). Somit waren beide Gruppe gut vergleichbar. Die weiteren Patientencharakteristika waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Zusätzlich erhielten die Patienten in beiden Gruppen eine Standarddosis von Midazolam (2,5 mg). Nach dem sichergestellt war, dass beide Patientengruppe keine Unterschiede in ihren Charakteristika aufwiesen erfolgte die weitere Untersuchung.

Im ersten Schritt wurde die Untersuchungsdauer und Gesamtpropofoldosis untersucht. Hier konnten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der Applikationsform des Propofols nachgewiesen werden. Die Untersuchungsdauer war in der Perfusorgruppe mit $48,3 \pm 27,8$ min deutlich länger als in der Bolusgruppe $36,7 \pm 27,21$ min. ($p=0,038$). Die Gesamtpropofoldosis lag in der Perfusorgruppe mit $352,1 \pm 27,8$ mg im Vergleich zu in der Bolusgruppe ($264,3 \pm 162,9$ mg) ebenfalls signifikant höher ($p=0,015$). Der Zusammenhang einer höheren Gesamtpropofoldosis bei längerer Untersuchungsdauer erscheint nachvollziehbar. Jedoch kann die Notwendigkeit einer längeren Untersuchungsdauer in der Perfusorgruppe nicht begründet werden. Ein möglicher Grund wären unterschiedliche Interventionen in beiden Gruppen. Jedoch zeigt sich in den Interventionen kein signifikanter Unterschied, so dass die Gründe für die längere Untersuchungsdauer und die damit verbundenen Gesamtpropofoldosis nicht erklärt werden können.

Da sich die Untersuchungsdauer und die Gesamtpropoldosis in beiden Gruppen signifikant unterschieden wurde im nächsten Schritt die Propofoldosis pro Untersuchungsminute evaluiert. Dazu wurde die Gesamtpropofoldosis der einzelnen Untersuchungen durch die Untersuchungsdauer dividiert. Hier wies die Propofolanwendung mit kontinuierlichen Infusionssystemen im Vergleich zur Bolus-Applikation keinen Unterschied auf ($8,2 \pm 2,9$ mg vs. $8,3 \pm 5,9$ mg; $p = 0,89$).

Obwohl sich in den Patientencharakteristika kein Unterschied im mittleren Körpergewicht der Patienten in beiden Gruppen zeigte (Perfusorgruppe $73,2 \pm 17,7$ kg vs. $76,5 \pm 18,3$ kg in der Bolusgruppe; $p=0,37$) sollte auch dieser Faktor untersucht werden. Um den Einfluss des Körpergewichts auf die Propoldosis zu untersuchen, wurde die Propofoldosis pro Eingriffsminute durch das Körpergewicht in kg dividiert. Diese Analyse ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen (Perfusorgruppe $0,119 \pm 0,054$ mg vs. $0,0103 \pm 0,055$ mg in der Bolusgruppe; $p = 0,31$).

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien (Riphaus *et al.*, 2012; Gonzalez-Santiago *et al.*, 2013). Gonzales Santiago *et al.* (2013) verglichen eine intermittierende Bolusapplikation von Propofol mit dem kontinuierlichen Infusionsverfahren über den Perfusor bei der Koloskopie. Sie konnten im Vergleich zur Bolusgruppe in der kontinuierlichen Infusion eine deutlich höhere Gesamtpropofoldosis beobachten (185 mg vs. 157 mg; $p = 0,003$). Die durchschnittliche Dauer des Verfahrens betrug in der Bolusgruppe 19 Minuten und in der Perfusorgruppe 21 Minuten. Sie untersuchten jedoch nicht die Propofoldosis pro Untersuchungsminute oder pro kg Körpergewicht. Im Weiteren wurde in jener Studie die Sedierung nur mit Propofol durchgeführt; eine gemäßigte Sedierung, die für eine Darmspiegelung ausreichend ist. In der vorliegenden Studie war jedoch eine tiefere Sedierung mittels der Kombination aus Propofol und Midazolam nötig, weshalb die Ergebnisse jener Studie nur in begrenztem Maße auf unsere Studie übertragbar sind.

In einer prospektiven Studie untersuchten Riphaus *et al.* (2012) die intermittierende Bolusgabe vs. kontinuierliche Infusion von Propofol für die starke Sedierung bei der interventionellen Endoskopie. So wie in der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten eine Kombination aus Propofol und Midazolam. Sechzig Patienten wurden der ERCP unterzogen und 40 Patienten dem endoskopischen Ultraschall. Die gesamte Propofoldosis in der Perfusorgruppe (343 ± 123 mg) konnte mit dem Wert der Bolus-Gruppe (305 ± 155 mg) verglichen werden. Bei der Untersuchungsdauer gab es zwischen beiden

Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($31,4 \pm 11,3$ min in der Bolusgruppe vs. $30,7 \pm 12,1$ min in der Perfusorgruppe). Die Propofoldosis pro Eingriffsminute und kg Körpergewicht wurden nicht untersucht. Die Absicht beider Studien war die Ermittlung der Sicherheit und der Qualität der Sedierung.

Die hier durchgeführte retrospektive Studie hat mehrere Einschränkungen. Auf Grund des retrospektiven Charakters sind einzelne eventuell interessante Aspekte nicht berücksichtigt oder auch nicht untersuchbar. So ist zum Beispiel die Patientenzufriedenheit oder Zeit bis zum Aufwachen nicht dokumentiert und daher auch nicht untersuchbar. Zum einen wurde der Einfluss von Propofol auf das Alter, Gewicht und die Komorbiditäten des Patienten nicht berücksichtigt. Zum anderen wurden die Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion vor der Sedierung mit Propofol nicht gesondert untersucht. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Propofolapplikation eine Verschlechterung der Nieren- und Leberfunktionen hervorrufen kann (Motsch und Roggenbach, 2004). In dieser Studie wurde kein Patient aufgrund einer Leber- und Nierenfunktion ausgeschlossen. Interessant wäre die Nachbeobachtung dieser Patienten nach der Untersuchung in Hinblick auf die Retentionswerte und Leberfunktionswerte, die jedoch in der Routineuntersuchung nach der ERCP nicht erhoben werden.

Auch das Alter des Patienten spielt bei der Gabe von Propofol eine zentrale Rolle, weshalb die Propofoldosis stets dem Alter angepasst werden sollte. Im höheren Lebensalter nimmt das Gesamtvolumen von schnell perfundiertem Gewebe ab (Shafer *et al.*, 1988). Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung war es nicht möglich, Nebenwirkungen des Medikamentes bei einzelnen Patientengruppen zu analysieren. Dies könnte im Hinblick auf verschiedene Beruhigungsmittel interessant sein. Ebenfalls stellt die Komedikation einen Einflussfaktor auf die Propofoldosis dar, wobei diese in unsere Studie nicht berücksichtigt wurde.

Die vorliegende Studie erfolgte in einer Klinik. Ebenfalls kann eine Studie, die in mehreren Institutionen durchgeführt wird, mehr Einblick hinsichtlich der Untersuchungsdauer und der Medikamentendosierung bieten.

Des Weiteren wurde für die verschiedenen Beruhigungsmittel die Zufriedenheit der Patienten, des Krankenpflegepersonals oder der Endoskopiker mit der Sedierung nicht untersucht. Riphaut *et al.* (2016) zeigten vergleichbare Zufriedenheitsraten für Patienten, Krankenpflegepersonal und Endoskopiker in beiden Gruppen. Die Hypothese, dass eine

kontinuierliche Infusion von Propofol über den Perfusor eine länger anhaltende sedierende Wirkung erzielt, indem die gegenwärtige Konzentration von Propofol im Blut und Gehirn aufrechterhalten bleibt und somit eine höhere Patientenzufriedenheit bietet, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass die verabreichte Propofoldosis pro Untersuchungsminute und kg Körpergewicht in beiden Applikationsformen keinen signifikanten Unterschied ergibt. Beide Anwendungsformen können verwendet werden, auch wenn die meisten Erfahrungen für die Bolusapplikation vorliegen (Reuter, 2006).

6 Literaturverzeichnis

- Akyuz, U., Pata, C., Senkal, V., Erzin, Y. (2010). Is propofol sedation with midazolam induction safe during endoscopic procedures without anesthesiologist? Hepatogastroenterology **57**(101): 685–687.
- Amelsberg, A., Fölsch, U. R. (1997). Komplikationen bei der endoskopischen Papillotomie. Z Gastroenterol **35**: 1111–1114.
- Anderson, M. A., Fisher, L., Jain, R., Evans, J. A., Appalaneni, V., Ben-Menachem, T., et.al (2012). Complications of ERCP. Gastrointest Endosc **75**(3): 467–473.
- Bell, G. D. (1990). Review article: premedication and intravenous sedation for upper gastrointestinal endoscopy. Aliment Pharmacol Ther **4**(2): 103–122.
- Bertullies, M., Drossel, R., Schulz, H. J. (1999). Erschweren juxtapapilläre Duodenaldivertikel die ERCP bei Patienten nach Magenresektion (Billroth II)? Endoskopie heute **4**: 14–16.
- Bilbao, M., Dotter, C., Lee, T., Katon, R. (1976). Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10,000 cases. Gastroenterology **70**(3): 314–320.
- Braun, U. E. (1999). Indikationen und Komplikationen der Endoskopischen Papillotomie. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Campo, R., Brullet, E., Junquera, F., Puig-Divi, V., Vergara, M., Calvet, X., Marco, J., et.al. (2004). [Sedation in digestive endoscopy. Results of a hospital survey in Catalonia (Spain)]. Gastroenterol Hepatol **27**(9): 503–507.
- Carlsson, U., Grattidge, P. (1995). Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. Endoscopy **27**(03): 240–243.
- Chandrasekhara, V., Khashab, M. A., Muthusamy, V. R., Acosta, R. D., Agrawal, D., Bruinin et al. (2017). Adverse events associated with ERCP. Gastrointest Endosc **85**(1): 32–47.
- Classen, M., Demling, L. (1974). Endoskopische Sphinkterotomie der Papilla vateri und Steinextraktion aus dem Ductus choledochus. Dtsch Med Wochenschr **99**: 496–497.
- Cohen, L. B. (2010). Redefining quality in endoscopic sedation. Dig Dis Sci **55**: 2425–2427.
- Cohen, L. B., Delegge, M. H., Aisenberg, J., Brill, J. V., Inadomi, J. M., Kochman et al. (2007). AGA Institute review of endoscopic sedation. Gastroenterology **133**(2): 675–701.
- Cohen, L. B., Dubovsky, A. N., Aisenberg, J., Miller, K. M. (2003). Propofol for endoscopic sedation: a protocol for safe and effective administration by the gastroenterologist. Gastrointest Endosc **58**(5): 725–732.

- Cohen, L. B., Wechsler, J. S., Gaetano, J. N., Benson, A. A., Miller, K. M., Durkalski, V., et. al. (2006). Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. Am J Gastroenterol **101**(5): 967–974.
- Cotton, P. B. (2006). Analysis of 59 ERCP lawsuits; mainly about indications. Gastrointest Endosc **63**(3): 378–382; quiz 464.
- Cotton, P. B. (2010). Twenty more ERCP lawsuits: why? Poor indications and communications. Gastrointest Endosc **72**(4): 904.
- Crespo, J., Teran, A. (2018). Endoscopy and sedation: an inseparable binomial for the gastroenterologist. Rev Esp Enferm Dig **110**(4): 250–252.
- Daneshmand, T. K., Bell, G. D., Logan, R. F. (1991). Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. Gut **32**(1): 12–15.
- Dell, R. G., Cloote, A. H. (1998). Patient-controlled sedation during transvaginal oocyte retrieval: an assessment of patient acceptance of patient-controlled sedation using a mixture of propofol and alfentanil. Eur J Anaesthesiol **15**(2): 210–215.
- Demling, L., Koch, H., Rösch, W. (1979). Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie: ERCP. Demling, Ludwig [Hrsg.]; ERCP Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart.
- Dripps, R. D., Lamont, A., Eckenhoff, J. E. (1961). The role of anesthesia in surgical mortality. Jama **178**: 261–266.
- Dubois, A., Balatoni, E., Peeters, J., Baudoux, M. (1988). Use of propofol for sedation during gastrointestinal endoscopies. Anaesthesia **43**: 75–80.
- Edmonson, J. M. (1991). History of the instruments for gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc **37**: 27–56.
- Engel, R. M. (2003). Philipp Bozzini – the father of endoscopy. J Endourol **17**(10): 859–862.
- Fanti, L., Agostoni, M., Gemma, M., Radaelli, F., Conigliaro, R., Beretta, L., Rossi, G., et. al. (2011). Sedation and monitoring for gastrointestinal endoscopy: A nationwide web survey in Italy. Dig Liver Dis **43**(9): 726–730.
- Freeman, M. L., DiSario, J. A., Nelson, D. B., Fennerty, M. B., Lee, J. G., Bjorkman, D. J., et. al. (2001). Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc **54**(4): 425–434.
- Freeman, M. L., Nelson, D. B., Sherman, S., Haber, G. B., Herman, M. E., Dorsher, P. J., Moore, et. al. (1996). Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med **335**(13): 909–919.
- Fruhmorgen, P., Kriel, L. (1998). [Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Guidelines for endoscopic colorectal polypectomy with the sling. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]. Z Gastroenterol **36**(2): 117–119.

- Frühmorgen P. (1998). ERCP-Untersuchung. In: Frühmorgen, P. (Hrsg.), Gastroenterologische Endoskopie, ein Leitfaden zur Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag, Heidelberg, 38–42.
- Ganapathy, S., Herrick, I. A., Gelb, A. W., Kirkby, J. (1997). Propofol patient-controlled sedation during hip or knee arthroplasty in elderly patients. Can J Anaesth **44**(4): 385.
- Garewal, D., Powell, D., Milan, S. J., Nordmeyer, J., Waikar, P. (2012). Sedative techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Cochrane Database Syst Rev (6): CD007274.
- Garewal, D., Vele, L., Waikar, P. (2013). Anaesthetic considerations for endoscopic retrograde cholangio-pancreatography procedures. Curr Opin Anaesthesiol **26**(4): 475–480.
- Gonzalez-Santiago, J. M., Martin-Noguerol, E., Vinagre-Rodriguez, G., Hernandez-Alonso, M., Duenas-Sadornil, C., Perez-Gallardo, B., et. al. (2013). Intermittent boluses versus pump continuous infusion for endoscopist-directed propofol administration in colonoscopy. Rev Esp Enferm Dig **105**(7): 378–384.
- Gray, P., Park, G., Cockshott, I., Douglas, E., Shuker, B., Simons, P. (1992). Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. Xenobiotica **22**(1): 105–114.
- Gross, J. B., Bailey, P. L., Connis, R. T., Coté, C. J., Davis, F., Epstein, B., et. al (2002). Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Anesthesiology **96**(4): 1004–1017.
- Hartmann, D., Jakobs, R., Schilling, D., Riemann, R. F. (2003). [Endoscopic and radiological interventional therapy of benign and malignant bile duct stenoses]. Zentralbl Chir **128**(11): 936–943.
- Hartmann, D., Schilling, D., Bassler, B., Adamek, H. E., Layer, G., Riemann, J. et al. (2004). ERCP and MRCP in the differentiation of pancreatic tumors. Dig Dis **22**(1): 18–25.
- Heuss, L. T., Froehlich, F., Beglinger, C. (2005). Changing patterns of sedation and monitoring practice during endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. Endoscopy **37**(2): 161–166.
- Heuss, L. T., Inauen, W. (2004). The dawning of a new sedative: propofol in gastrointestinal endoscopy. Digestion **69**(1): 20–26.
- Heuss, L., Schnieper, P., Drewe, J., Pflimlin, E., Beglinger, C. (2003a). Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation. Aliment Pharmacol Ther **17**(12): 1493–1501.
- Heuss, L. T., Schnieper, P., Drewe, J., Pflimlin, E., Beglinger, C. (2003b). Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. Gastrointest Endosc **57**(6): 664–671.

- Horn, E., Nesbit, S. A. (2004). Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. Gastrointest Endosc Clin N Am **14**(2): 247–268.
- Hyland, R., Osborne, T., Payne, A., Kempshall, S., Logan, Y. R., Ezzeddine, K., et. al. (2009). In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. Br J Clin Pharmacol **67**(4): 445–454.
- Jantzen, T. (2009). Klinische Pharmakologie und Anwendung von Morphin, Ketamin und Midazolam. Notarzt **25**(01): 11–16.
- Jung, M., Hofmann, C., Kiesslich, R., Brackertz, A. (2000). Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. Endoscopy **32**(03): 233–238.
- Kapoor, H. (2011). Anaesthesia for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Acta Anaesthesiol Scand **55**(8): 918–926.
- Kasugai, T., Kuno, N., Aoki, I., Kizu, M., Kobayashi, S. (1971). Fiberduodenoscopy: analysis of 353 examinations. Gastrointest Endosc **18**(1): 9–16.
- Keeffe, E. K., O'Connor, W. (1990). 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. Gastrointest Endosc **36**(3 Suppl): 13–18.
- Külling, D., Rothenbühler, R., Inauen, W. (2003). Safety of nonanesthetist sedation with propofol for outpatient colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. Endoscopy **35**(08): 679–682.
- Lankisch, P. G., Staritz, M., Freise, J. (1990). Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis. Z Gastroenterol **28**: 253–258.
- Mandel, J. E., Tanner, J. W., Lichtenstein, G. R., Metz, D. C., Katzka, D. A., Ginsberg, G. G., et. al. (2008). A randomized, controlled, double-blind trial of patient-controlled sedation with propofol/remifentanyl versus midazolam/fentanyl for colonoscopy. Anesth Analg **106** (2): 434–439, table of contents.
- Masci, E., Toti, G., Mariani, A., Curioni, S., Lomazzi, A., Dinelli, M., Minoli et. al. (2001). Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. American J Gastroenterol **96**(2): 417.
- McClune, S., McKay, A. C., Wright, P. M., Patterson, C. C., Clarke, R. S. (1992). Synergistic interaction between midazolam and propofol. Br J Anaesth **69**(3): 240–245.
- McCune, W. S., Shorb, P. E., Moschowitz, H. (1968). Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. Ann Swg **167**: 752.
- McQuaid, K. R., Laine, L. (2008). A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. Gastroint Endosc **67**(6): 910–923.
- Moon, S. H. (2014). Sedation regimens for gastrointestinal endoscopy. Clin Endosc **47**(2): 135–140.

- Motsch, J., Roggenbach, J. (2004). [Propofol infusion syndrome]. Anaesthesist **53**(10): 1009–1022; quiz 1023–1004.
- Nayar, D. S., Guthrie, W. G., Goodman, A., Lee, Y., Feuerman, M., Scheinberg, L., et. al. (2010). Comparison of propofol deep sedation versus moderate sedation during endosonography. Dig Dis Sci **55**(9): 2537–2544.
- Niemann, C., Gropper, M. A. (2002). Pharmacology of conscious sedation. In: Gropper, M. A., Wiener-Kronish, J. P. (Hrsg.), *Conscious Sedation*. Philadelphia, Hanley & Belfus: 1–16.
- Ong, W. C., Santosh, D., Lakhtakia, S., Reddy, D. N. (2007). A randomized controlled trial on use of propofol alone versus propofol with midazolam, ketamine, and pentazocine "sedato-analgesic cocktail" for sedation during ERCP. Endoscopy **39**(9): 807–812.
- Oelckers, M., Wurbs, D. (1992). Einsatz der ERCP bei Pankreaserkrankungen. Z Gastroenterol **30**: 379–384.
- Paspatis, G. A., Manolaraki, M. M., Vardas, E., Theodoropoulou, A., Chlouverakis, G. (2008). Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. Endoscopy **40**(4): 308–313.
- Patel, S., Vargo, J. J., Khandwala, F., Lopez, R., Trolli, P., Dumot, J. A., Conwell, D. L., et. al. (2005). Deep Sedation Occurs Frequently During Elective Endoscopy with Meperidine and Midazolam. American J Gastroenterol **100**(12): 2689.
- Patterson, K., Casey, P., Murray, J., O'boyle, C., Cunningham, A. (1991). Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. Br J Anaesth **67**(1): 108–111.
- Pentikäinen, P., Välisalmi, L., Himberg, J. J., Crevoisier, C. (1989). Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. J Clin Pharmacol **29**(3): 272–277.
- Poulos, J. E., Kalogerinis, P. T., Caudle, J. N. (2013). Propofol compared with combination propofol or midazolam/fentanyl for endoscopy in a community setting. AANA J **81**(1): 31–36.
- Pott, G., Schrameyer, B. (Hrsg) (1992). *ERCP-Atlas*, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York: 3–15.
- Qadeer, M.A., Vargo, J. J., Khandwala, F., Lopez, R., Zuccaro, G. (2005). Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol **3**: 1049–1056.
- Ramai, D., Zakhia, K., Etienne, D., Reddy, M. (2018). Philipp Bozzini (1773–1809): The earliest description of endoscopy. J Med Biogr **26**(2): 137–141.
- Reuter, M. (2006). [Philipp Bozzini (1773-1809): The endoscopic idealist]. Urologe A **45**(9): 1084–1088, 1090–1081.

- Reves, J. G., Fragen, R. J., Vinik, H. R., Greenblatt, D. J. (1985). Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology **62**(3): 310–324.
- Rex, D. K. (2006). Review article: moderate sedation for endoscopy: sedation regimens for non-anaesthesiologists. Aliment Pharmacol Ther **24**(2): 163–171.
- Rex, D. K., Overley, C. A., Walker, J. (2003). Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? Rev Gastroenterol Disord **3**: 70–80.
- Riphaus, A., Geist, C., Schrader, K., Martchenko, K., Wehrmann, T. (2012). Intermittent manually controlled versus continuous infusion of propofol for deep sedation during interventional endoscopy: A prospective randomized trial. Scand J Gastroenterol **47**(8–9): 1078–1085.
- Riphaus, A., Geist, F., Wehrmann, T. (2013). Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: re-evaluation from the first nationwide survey 3 years after the implementation of an evidence and consent based national guideline. Z Gastroenterol **51**(9): 1082–1088.
- Riphaus, A., Gstettenbauer, T., Frenz, M. B., Wehrmann, T. (2006). Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. Endoscopy **38**(07): 677–683.
- Riphaus, A., Wehrmann, T., Hausmann, J., Weber, B., von Delius, S., Jung, M., Tonner et. al. (2016). Update S3-guideline: sedation for gastrointestinal endoscopy 2014 (AWMF-register-no. 021/014). Z Gastroenterol **54**(1): 58–95.
- Roediger, E. (1972). Der Frankfurter Arzt Philipp Bozzini, der Erfinder des Lichtleiters, 1773–1809. Medizinhist J **7**: 204–217.
- Schäfer, M., Krähenbühl, L., Büchler, M. W. (1999). Diagnose und Behandlung der Choledocholithiasis: eine aktuelle Übersicht und das Berner Konzept. Schweiz Med Wochenschr **129**: 624–630.
- Scherer, U. (1990). Indikationen zur endoskopischen Papillotomie. Schweiz Med Wochenschr **9**, 287–294.
- Schwarz, M., Isenmann, R., Beger, H. G. (2000). Stenting bei chronischer Pankreatitis – Fehler und Limitationen. Z Gastroenterol **38**: 367–374.
- Searle, N. R., Sahab, P. (1993). Propofol in patients with cardiac disease. Can J Anaesth **40**(8): 730–747.
- Seifert E. (1992). Einsatz der ERCP bei der Choledocholithiasis. Z Gastroenterol **30**: 571–572.
- Seifert, H., Schmitt, T. H., Gultekin, T., Caspary, W. F., Wehrmann, T. (2000). Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized study. Aliment Pharmacol Ther **14**(9): 1207–1214.

- Shafer, A., Doze, V. A., Shafer, S. L., White, P. F. (1988). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. Anesthesiology **69**(3): 348–356.
- Shih, H. Y., Hsu, W. H., Kuo, C. H. (2019). Postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Kaohsiung J Med Sci **35**(4):195–201.
- Short, T. G., Chui, P. T. (1991). Propofol and midazolam act synergistically in combination. Br J Anaesth **67**(5): 539–545.
- Sieg, A., Beck, S., Scholl, S. G., Heil, F. J., Gotthardt, D. N., Stremmel, W., et. al. (2014). Safety analysis of endoscopist-directed propofol sedation: a prospective, national multicenter study of 24 441 patients in German outpatient practices. J Gastroenterol Hepatol **29**(3): 517–523.
- Singh, H., Poluha, W., Cheung, M., Choptain, N., Baron, K. I., Taback, S. P. (2008). Propofol for sedation during colonoscopy. Cochrane Database Syst Rev **8**(4):CD006268.
- Spaner, S. J., Warnock, G. L. (1997). A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery. J Laparoendosc Adv Surg Tech A **7**(6): 369–373.
- Stogiannou, D., Protopapas, A., Tziomalos, K. (2018). Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy? Acta Gastroenterol Belg **81**(4): 520–524.
- Stelter, W. J. (04.12.2018). Die Laparoskopische Cholezystektomie – Historie. Verfügbar unter <http://www.chirurgie-ffm-hoechst.de/chirurgischeklinik/spezialitäten/endoskopie/lapche2006geschichte.htm>.
- Subramanian, S., Liangpunsakul, S., Rex, D. K. (2005). Preprocedure patient values regarding sedation for colonoscopy. J Clin Gastroenterol **39**(6): 516–519.
- Triantafillidis, J. K., Merikas, E., Nikolakis, D., Papalois, A. E. (2013). Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues. World J Gastroenterol **19**(4): 463–481.
- VanNatta, M. E., Rex, D. K. (2006). Propofol alone titrated to deep sedation versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. Am J Gastroenterol **101**(10): 2209–2217.
- Vargo, J. J. (2008). See one, do one, teach one. Gastrointest Endosc **67**: 419–421.
- Vargo, J. J., Holub, J. L., Faigel, D. O., Lieberman, D. A., Eisen, G. M. (2006). Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther **24**(6): 955–963.
- Wehrmann, T., Lembcke, B. (1999). Komplikationen der ERCP. In: Wehrmann, T. (Hrsg.), Die gastrologische Endoskopie – eine Einführung. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck, 126–129.
- Wehrmann, T., Kokabpick, S., Lembcke, B., Caspary, W. F., Seifert, H. (1999). Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. Gastrointest Endosc **49**(6): 677–683.

- White, P. F. (1997). Propofol. In: White, P. F. (Hrsg.), Textbook of Intravenous Anesthesia. Baltimore, Williams & Wilkins, 111–152.
- Whitwam, J. G., McCloy, R. (1998). Principles and practice of sedation, 2nd Edition; Oxford-London, Blackwell Science.
- Yamagata, T., Hirasawa, D., Fujita, N., Suzuki, T., Obana, T., Sugawara, T., et. al. (2011). Efficacy of propofol sedation for endoscopic submucosal dissection (ESD): Assessment with prospective data collection. Intern Med **50**: 1455–1460.
- Zajackowski, T. (2008). Johann Anton von Mikulicz-Radecki (1850-1905) – a pioneer of gastroscopy and modern surgery: his credit to urology. World J Urol **26**(1): 75–86.
- Zakko, S. F., Seifert, H. A., Gross, J. B. (1999). A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. Gastrointest Endosc **49**(6): 684–689.

Danksagung

Ich danke meiner Familie für die tolle Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation. Zudem bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Sagir bei der Erstellung der Doktorarbeit. Ohne seine stete Unterstützung und ausgezeichnete Betreuung wäre das Erstellen der Doktorarbeit unvorstellbar.