Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Kardiologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Stephan Baldus

Sedierung während der transösophagealen Echokardiographie: Ist Midazolam sicherer als Propofol?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Thomas W. Boekels

aus Geldern

promoviert am 14.05.2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2019

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III Kardiologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus

Sedierung während der transösophagealen Echokardiographie: Ist Midazolam sicherer als Propofol?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Thomas W. Boekels

aus Geldern

promoviert am 14.05.2019

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. G. Michels
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Annecke

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Herr Professor Dr. med. Guido Michels	(Klinik III für Innere Medizin)
Herr Dr. rer. medic. Jeremy Franklin	(Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie)
Herr Bernhard Steffens-Klings	(Stabsabteilung Controlling)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift stehen.,

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

T. Boekels

Köln, den 15.11.2018 (Thomas Boekels)

Die Datenerfassung, auf der diese Arbeit basiert, wurde nach Planung mit Hr. Prof. Dr. med. G. Michels (Klinik III für Innere Medizin) selbstständig von mir durchgeführt.

Die Untersuchung, bei der die Daten erhoben wurden, wurden von den Stationsärzten Hr. Dr. Dumitrescu, Dr. ten Freyhaus, Hr. Dr. Friedrichs, Hr. Dr. Gerhardt, Fr. Gkepoplou, Hr. Dr. Krausgrill, Fr. Dr. Seuthe und Hr. Dr. Sparwel im Echokardiographielaber der Klinik III für Innere Medizin durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde von Hr. Dr. rer. medic J. Franklin (Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie) betreut und begleitet.

Die Kostenanalyse wurde von Hr. B. Steffens-Klings (Stabsabteilung Controlling) erstellt und uns zur Verfügung gestellt.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis 6
1. EINLEITUNG 8
1.1 Sedierung in der Endoskopie 8
1.2 Leitlinien für den Umgang mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten 8
1.2.1 Monitoring während der TEE 10
1.2.2 Indikationen der TEE 10
1.3 Medikamente zur Sedierung 11
1.3.1 Pharmakokinetik 11
1.3.1.1 Midazolam 11
1.3.1.2 Propofol 12
1.4 Überwachung der Sedierung / Überwachungsinstrumente 13
1.4.1 Neuromonitoring 15
1.4.2 BIS Algorithmus 16
1.5 Fragestellung 18
2. METHODIK 19
2.1 Studiendesign und Studienzulassung 19
2.1.1 Einschlusskriterien 19
2.1.2 Ausschlusskriterien 19
2.1.3 ASA-Einstufung 20
2.2 Überwachung der Vitalparameter u. Neuromonitoring 20
2.3 Untersuchungsablauf 21
2.4 Statistische Auswertung 26
3. RESULTATE 28
3.1 Demographische Daten 28
3.2 ASA – Einstufungen 29
3.3 Verteilung der Untersuchungsindikationen 29
3.4 Dauer der Untersuchungen 30
3.5 Sedierung 31
3.5.1 Dauer der Sedierung 31
3.5.2 Benötigte Dosis Propofol 32
3.5.3 Benötigte Dosis Midazolam 32
3.6 Ergebnisse des Neuromonitorings 33
3.6.1 EMG-Ergebnisse 33
3.6.2 Sedierungstiefe nach RASS 33
3.6.3 Sedierungstiefe des Sedierungs-Stadiums nach ASA-Definition 33
3.6.4 Sedierungstiefe nach BIS 35
3.7 Korrelation Messverfahren zur Sedierung 36

3.7.1 Vergleich von RASS und Sedierungs-Stadium 36
3.7.2 Vergleich von RASS und BIS 37
3.7.3 Vergleich von Sedierungs-Stadium und BIS 37
3.8 Ergebnisse der Vitalparameterüberwachung während der TEE-Untersuchung 38
3.8.1 Herzfrequenz 39
3.8.2 Arterieller Mitteldruck 39
3.8.3 periphere Sauerstoffsättigung 39
3.9 Ergebnisse der Vitalparameterüberwachung im Aufwachraum 39
3.9.1 Herzfrequenz 40
3.9.2 Arterieller Mitteldruck 40
3.9.3 periphere Sauerstoffsättigung 40
3.10 Komplikationen 41
3.10.1 Subgruppenanalyse 42
3.11 Ergebnisse des Aldrete-Scores 49
3.12 Kostenanalyse 49
4. Diskussion 50
4.1 Sedierungskonzept für die TEE-Untersuchung 50
4.2 Dosierung der Sedativa 50
4.3 Komplikationen während und nach der TEE-Untersuchung 51
4.4 BIS 53
4.5 Kostenanalyse 54
4.6 Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung 55
5. Fazit 56
6. Zusammenfassung 57
7. Literaturverzeichnis 58
8. Anhang 69
8.1 Tabellenverzeichnis 69
8.2 Abbildungsverzeichnis 70
8.3 Überwachungsbogen 71
9. Lebenslauf 73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ÄD	ärztlicher Dienst
AK	Aortenklappe
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASD	Atrium Septum Defekt
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispektral Index
BMI	Body Mass Index
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
etc.	et cetera
$etCO_2$	endtidale Kohlendioxid-Messung
GABA	γ-Amino-Buttersäure
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck

mean	Mittelwert
min	Minute
MK	Mitralklappe
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTA	medizinisch technische/r Angestellte/r
n	Anzahl
NaCl	Natrium-Chlorid-Lösung
PARS	Postanesthetic Recovery Score
PFO	persistierendes Foramen ovale
PSP	postsynaptisches Potential
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SpO_2	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TCI	target controlled infusion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V.a.	Verdacht auf
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. EINLEITUNG

1.1 Sedierung in der Endoskopie

Endoskopische Untersuchungen werden von Patienten im Allgemeinen als unangenehm und belastend empfunden. Auf der einen Seite wünschen Patienten häufig schon von vorneherein eine Sedierung [77]. Auf der anderen Seite, um die Compliance der Patienten für die Untersuchung zu erhöhen, bzw. die Untersuchung bei komplexen Fragestellungen oder langwierigen Interventionen als solche überhaupt erst zu ermöglichen, wird den Patienten eine Sedierung seitens der Ärzte angeraten [43, 62, 76]. Unabhängig von der Untersuchung, die als solche bereits ein Komplikationsrisiko beinhaltet, birgt eine Sedierung weiterhin ein Risiko an kardiopulmonalen Komplikationen. Dies steigt, je tiefer die Sedierung ist [66, 84]. Die Komplikationsrate für eine TEE ist mit der der Gastroskopie vergleichbar. Sie liegt insgesamt bei 0,17% [21]. Die Mortalitätsrate liegt bei 0,0098% [21].

Für die Thematik Sedierung bei TEE existiert nur eine schmale Datenlage [1, 11, 19, 21, 25, 43, 46, 47, 69, 73, 78]. Für weitere Untersuchungen mit Sedierung in der Kardiologie existiert eine breitere Datenlage [7, 17, 30, 33, 65, 68, 77, 86-88]. Allerdings ist die Sedierung während Herzkatheteruntersuchungen insbesondere Ablationstherapie aufgrund der Dauer der Maßnahme und fehlender Ösophagusintubation von der Sedierung bei TEE zu unterscheiden. Für die Thematik Sedierung innerhalb der Gastroenterologie existiert eine immensgroße Studienlage [2, 3, 9, 12, 14, 16, 23, 24, 36, 41, 44, 47, 49, 50, 52, 54- 56, 61, 82, 85, 89]. Für die gastroenterologische Endoskopie wurden Leitlinien [62] bzw. für die Bronchoskopie Empfehlungen [34] zur Durchführung der Sedierung etabliert. Neu wurde 2017 ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Kardioanalgosedierung veröffentlicht, in dem das Augenmerk auf Ablationsverfahren liegt, die TEE am Rande mit impliziert ist [76]. Eine Eigenständige Leitlinie zur Sedierung bei der TEE existiert bis dato nicht.

1.2 Leitlinien für den Umgang mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten

Um die Sedierung mit Propofol sicherer zu machen, wurden Leitlinien für Nicht-Anästhesisten verfasst. Dort werden Empfehlungen für die Durchführung einer Sedierung abgegeben [6, 74].

Beim Umgang mit Propofol soll der Patient so behandelt werden, als würde er tief sediert werden, auch wenn nur eine oberflächliche oder moderate Sedierung angestrebt wird.

Dies ist der engen therapeutischen Breite von Propofol geschuldet, bei der schnell tiefere Sedierungsstadien erreicht werden, als ursprünglich beabsichtigt. Daher wird verlangt, dass der sedierende Arzt fähig ist, den Patienten notfalls aus ungewollt tiefer Sedierung zu retten [6]. Das Sedativum soll nach Wirkung langsam titriert werden, um eine Übersedierung zu vermeiden [6, 74].

Vor der Sedierung soll eine gründliche Anamnese und Untersuchung erfolgen. Auch ein Basislabor mit Nieren- und Leberfunktionsparametern ist empfehlenswert. Um eine Risikostratifizierung durchzuführen, wird eine Einteilung der Patienten nach der ASA-Risikoklassifikation angeraten (siehe Tab. 1) [62, 72, 76].

Tab. 1: ASA-Risikoklassifikation

ASA-Stufe	**Patientenerkrankung**
ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Leichte Systemerkrankung ohne Leistungseinschränkung (z.B. arterielle Hypertonie)
ASA 3	Schwere Systemerkrankung mit Leistungseinschränkung (z.B. Angina pectoris)
ASA 4	Schwere Systemerkrankung unbehandelt lebensbedrohlich (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz)
ASA 5	Moribund, Lebenserwartung unbehandelt unter einem Tag (z.B. rupturiertes Aortenaneurysma)

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass er vier Stunden vor der Sedierung keine klaren Flüssigkeiten und am Tag der Untersuchung vorher keine feste Nahrung mehr zu sich nehmen darf [74]. Der Patient soll ohne Unterbrechung mittels Pulsoxymetrie (SpO_2), Blutdruckmessung (mindestens im fünf Minuten Intervall) und Elektrokardiogramm (EKG) überwacht werden. Eine $etCO_2$-Messung ist vorteilhaft, jedoch nicht obligat. Eine andere Person als der Untersucher ist für die Durchführung und Überwachung der Sedierung verantwortlich und darf in dieser Zeit auch keine weiteren Aufgaben übernehmen. Zu jeder Zeit der Sedierung muss ein i.v.-Zugang vorhanden sein, bis die Beobachtung des Patienten im Aufwachraum (AWR) beendet ist und der Patient entlassen werden kann. „Es wird empfohlen, jedem Patienten Sauerstoff

(2-4l/min) z.B. über Nasenbrille oder Maske während [der] Untersuchung/Behandlung zuzuführen“ [74] [6, 74, 76].

Das an der Sedierung beteiligte Personal muss Kenntnisse über die Pharmakologie des verwendeten Sedativums und etwaiger Antagonisten haben, im Basic-Life-Support und mindestens eine anwesende Person im Advanced-Life-Support geübt sein und periodisch geschult werden. Die Notfallausstattung muss die Möglichkeit der Absaugung beinhalten. Equipment zur Sicherung des Atemwegs muss vorhanden sein, sodass eine Beatmung mit positivem Druck möglich ist. Ferner müssen i.v.-Zugänge, Infusionen und Medikamente, die für die Wiederbelebung benötigt werden, verfügbar sein. Für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten wird ein Defibrillator gefordert [6, 74, 76].

Im AWR wird der Patient so lange beobachtet, bis er kein Risiko für kardiopulmonale Komplikationen mehr aufweist. Kriterien für die Entlassung aus dem AWR sind stabile Vitalfunktionen. Der Patient muss ohne Unterstützung gehen und trinken können, bzw. den Zustand vor der Sedierung wiedererlangt haben. Bei ambulanten Patienten muss eine Betreuung auf den Nachhauseweg und zu Hause gegeben sein [6, 74, 76].

1.2.1 Monitoring während der TEE-Untersuchung

Für die Überwachung der Sedierung wird „eine kontinuierliche pulsoxymetrische Überwachung“ [37] angeraten und eine Blutdruckmessung ist vor allem bei Propofolsedierung gefordert [26, 63, 76]. Für kardial vorerkrankte Patienten wird ein EKG-Monitoring empfohlen. Dies ist für die transösophageale Echokardiographie als solche bereits notwendig und von daher obligat [26]. Ein routinemäßiges Neuromonitoring hat zumindest in der gastrointestinalen Endoskopie keinen Nutzen bewiesen und wird daher nicht empfohlen. [63] Eine prophylaktische Sauerstoffgabe über eine Nasensonde sollte mit 2-4 l/min während der Untersuchung ist aufgrund der Sedierung empfehlenswert [34, 37, 53, 54, 74, 76, 88].

1.2.2 Indikationen der TEE-Untersuchung

Die Indikation zur transösophagealen Echokardiographie umfasst unter anderem die Suche nach kardialer Embolіequelle (z.B. vor Kardioversion bei VHF oder bei Zustand nach Apoplex), den V.a. Endokarditis, einem erworbenen Herzklappenfehler (z.B. Insuffizienz und/oder Stenosen) oder kongenitalen Herzfehler (z.B. Vorhofseptumdefekt), bei Fragen im Zusammenhang mit einem prothetischen Herzklappenersatz oder periprozedural bei selbigem [27, 37]. Des Weiteren ist die TEE-

Untersuchung indiziert bei Aortenpathologien (z.B. Dissektion, Aneurysma, Atherome), unzureichender Bildqualität bei der transthorakalen Echokardiographie, intraoperativ: z.B. bei Herzklappenchirurgie, interventionell bei Okkluderimplantation zur Behandlung eines Vorhofseptumdefektes, in der Akutdiagnostik bei V.a. Herzinfarktkomplikationen, bei kardialen Raumforderungen, bei lokaler Perikardtamponade oder nach unklarem kardialem Trauma [37].

1.3 Medikamente zur Sedierung

Eine Meta-Analyse zeigte, dass in Nordamerika und Europa die Standardmethode zur Sedierung bei endoskopischen Eingriffen die Verwendung von Midazolam ist, der Trend aber zur Verwendung von Propofol geht [79]. Eine weitere Meta-Analyse aus Deutschland zeigte, dass sich in Deutschland dieser Trend bereits durchgesetzt hat und zur Sedierung bei gastroenterologischen endoskopischen Eingriffen Propofol häufiger verwendet wird als Midazolam [59]. Weitere Medikamente, wie z.B. Dexmedetomidin (α2-Agonist), Methohexital (Barbiturat), Ketamin (Anästhetikum), Isofluran oder Sevofluran (volatile Anästhetika) werden vornehmlich in Studien benutzt jedoch nicht routinemäßig zur Sedierung bei kurzen Untersuchungen [7, 19, 23, 30, 32, 40]. Für die TEE-Untersuchung wird Midazolam als Standardsedativum angewandt [43].

1.3.1 Pharmakokinetik der Sedativa

1.3.1.1 Midazolam

Midazolam ist ein tetrazyklisches Benzodiazepin. Es verstärkt allosterisch die Wirkung des Transmitters GABA am $GABA_A$-Rezeptor und führt dadurch an der postsynaptischen Membran des Neurons zu einer starken Hyperpolarisation, sodass durch die größere Potenzialdifferenz zum Schwellenwert am Axonhügel ein Aktionspotential nur erschwert ausgelöst werden kann. Midazolam ist direkt wirksam und wird über mehrere, rasch aufeinander folgende Schritte in seine unwirksamen Abbauprodukte zerlegt [45]. Der vierte Benzolring ist stickstoffhaltig und ermöglicht zwei rasch ablaufende Hydroxylierungen an der α-Methyl-Gruppe und am C-Atom in Position 3. Anschließend werden die Zwischenprodukte glucuronidiert und unwirksam. Dies geschieht in der Leber unter Beteiligung des Enzyms CYP3A4. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Midazolam beträgt 1,5-3 Stunden. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen mit einem verzögerten Abbau und einer stärkeren sowie längeren Wirkung zu rechnen. Bestimmte Pharmaka und Alkohol verursachen eine überadditive Wirkung. Die Indikation von Midazolam umfasst die Prämedikation vor Narkose und das Herbeiführen von Sedierung. Zur i.v.-Sedierung wird eine Dosis von 0,03-0,08mg/kgKG empfohlen [63]. Nebenwirkungen von Midazolam sind unter anderem eine Beeinträchtigung der Inotropie und eine Atemdepression bis hin zum Atemstillstand, Besonders bei i.v.-

Applikation [64]. Daher wird empfohlen, Midazolam ausschließlich unter Bedingungen zu verwenden, in denen die Vitalparameter kontinuierlich überwacht werden, bis die Wirkung von Midazolam beendet ist [64]. Bei Myasthenia gravis, Leber- und Nierenerkrankungen sollte Midazolam nur mit großer Vorsicht verwendet werden. Ebenso kann es bei der Verwendung von Midazolam zu einer paradoxen Reaktion kommen, die eher bei älteren Patienten beschrieben wurde.

Mit Flumazenil steht ein Antagonist für Benzodiazepine zur Verfügung. Flumazenil konkurriert mit den Benzodiazepinen um die spezifische Bindungsstelle am $GABA_A$-Rezeptor. Anders als Benzodiazepine bewirkt Flumazenil keine Verstärkung der GABA-Wirkung am Rezeptor und hebt durch die Verdrängung die Wirkung der Benzodiazepine auf. Flumazenil hat eine Eliminationshalbwertszeit von einer Stunde. Durch die längere Wirkung von Benzodiazepinen ist zu beachten, dass es zu einer Resedierung kommen kann (rebound Phänomen) [45, 62, 63].

1.3.1.2 Propofol

Propofol (2,6-Di-isopropyl-phenol) ist ein Allgemeinanästhetikum und ist als Emulsion erhältlich. Als Hilfsstoffe sind Sojaöl, mittelkettige Triglyceride, Eilecithin, Glycerol, Ölsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke enthalten. Propofol sollte von Anästhesisten oder intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten appliziert werden. Zur Narkoseeinleitung wird eine Dosis von 1,0-2,5mg/kgKG empfohlen [45]. Zur Sedierung wird eine Dosis von 0,5-1mg/kgKG empfohlen [28]. Für ältere und geschwächte Patienten wird eine Dosisreduktion angeraten. Die Wirkung beginnt innerhalb einer Minute nach i.v.-Injektion. Die Wirkung von Propofol wird in der Leber durch Kopplung der phenolischen OH-Gruppe mit Glucuron- o. Schwefelsäure und durch Hydroxylierung in 4-Position mit anschließender Kopplung aufgehoben [45]. Die Kopplungsprodukte werden anschließend renal ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen liegt bei ca. 20 l/kg. Daraus schließt man auf ein starkes Übertreten in die Gewebe. Die Sedierungsdauer liegt bei einmaliger Injektion bei ca. 5-10 Minuten. Die Eliminationshalbwertzeit ist wesentlich länger (β-Eliminationsphase bis zu 7 Stunden) [45]. Bei langer Propofol-Infusion in hoher Dosierung kann es zum Propofol-Infusions-Syndrom kommen, das sich durch Rhabdomyolyse, Azidose und Nierenversagen äußert. Als Nebenwirkungen werden Schmerzen an der Injektionsstelle, Hypotonie, Bradykardie und temporäre Apnoe bei Bolus Injektion beschrieben, ferner Euphorie und sexuelle Erregung. Sehr selten treten schwere allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie auf [28]. Für Propofol ist kein Antagonist verfügbar [28, 45, 57, 72].

1.4 Überwachung der Sedierung / Überwachungsinstrumente

Die Richmond-Agitation-and-Sedation-Scale (RASS, siehe Tab. 2), wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe der Universität von Richmond entwickelt, um die Sedierungstiefe von Patienten zu beurteilen. Es handelt sich um eine zehnstufige Skala, die einfach zu nutzen ist und sowohl eine gute Beobachterübereinstimmung (r=0,73 bzw. r=0,86) als auch eine hohe Validität aufweist [5, 70]. Sie ist einfach zu lernen und eine Beurteilung ist schnell durchführbar. Mittlerweile ist die RASS die am häufigsten genutzte Sedierungs-Score [5].

Tab.2: Richmond-Agitation-and-Sedation-Scale

Stufe	Ausdruck	Beschreibung
+4	Wehrhaft, streitlustig	Wehrhaft oder Aggressiv, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Tubus, Katheter, etc. oder verhält sich aggressiv gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Regelmäßig ungerichtete Bewegungen oder unsynchronisierte Beatmung/Atmung am Ventilator
+1	Unruhig	Ängstlich, aber die Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig
0	Wach und ruhig	Entspannt, ruhig
-1	Schläfrig	Nicht komplett wach, aber mit anhaltenden, länger als 10 Sekunden dauernden Wachphasen, auf Ansprache Blickkontakt
-2	Leichte Sedierung	Kurze (weniger als 10 Sekunden anhaltende) Wachphasen mit Blickkontakt bei Ansprache
-3	Moderate Sedierung	Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physikalische Reize

Die von der American Society of Anesthesiologists veröffentlichte Skala teilt den Wachheitszustand des Patienten in vier Stufen ein, siehe Tab. 3 [6, 62]

Tab. 3: Sedierungsstadien (ASA-Definition 2002)

Sedierungs-stadium	Vigilanz	Reaktion auf Stimulation	Spontan-atmung	Kreislauf	Schutz-reflexe
I. Leichte Sedierung	Wach, entspannt	Normale Reaktion auf Ansprache	Erhalten	Normal	Erhalten
II. Moderate Sedierung	Schläfrig, somnolent	Erweckbar, mindestens 10-sekündige Wachphasen mit normaler Reaktion auf Ansprache bzw. nicht schmerzhafte taktile Reize	Erhalten	Normal	Erhalten
III. Tiefe Sedierung	Tief schlafend, soporös	Kontaktverlust, gezielte Abwehrbewegungen nur bei schmerzhaften Reizen	Intervention kann erforderlich sein	Ggf. hypoton	Ggf. beein-trächtigt
IV. Narkose	Bewusstlos	Keine, allenfalls ungezielte Bewegungen oder spinale Reflexe bei schmerzhaften Reizen	Intervention regelhaft erforderlich	Meist hypoton	Aufge-hoben

Um die Sedierungstiefe mittels dieser beiden Skalen zu messen, sind keine weiteren Hilfsmittel vonnöten. Die Messung ist schnell und einfach durchführbar, allerdings handelt es sich in beiden Fällen um einen subjektiven Parameter.

Zur Beurteilung des Patienten im Aufwachraum wurde der Aldrete-Score verwendet [4]. Er wurde 1970 von J.A. Aldrete und D. Kroulik zur Beurteilung des Zustandes von Patienten nach Narkose bzw. Sedierung im Aufwachraum entwickelt. Mittlerweile wurde der Aldrete-Score modifiziert und ist auch unter dem Namen Postanesthetic Recovery Score (PARS) bekannt. Anhand des Scores (Tab. 4) kann eine maximale Punktzahl von 10 erreicht werden. Die ursprüngliche Publikation empfiehlt, Patienten mit einer Punktzahl von sieben oder weniger, weiterhin im Aufwachraum zu beobachten [4]. Neuere Studien entließen Patienten erst mit einer Punktzahl von ≥9 aus dem Aufwachraum [23, 49].

Tab. 4: modifizierter Aldrete-Score oder PARS

Kategorie	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Körperliche Aktivität	Bewegt alle vier Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	Bewegt 2 Extremitäten spontan oder nach Aufforderung	Bewegt keine Extremität spontan oder nach Aufforderung
Atmung	Atmet tief durch, hustet ausreichend	Dyspnoe oder Tachypnoe	Apnoe oder Beatmungs-pflichtigkeit
Kreislauf	Blutdruckabweichung ± 20 mmHg vom Ausgangswert	Blutdruckabweichung ± 20-49 mmHg vom Ausgangswert	Blutdruckabweichung ± 50 mmHg vom Ausgangswert
Bewusstsein	Vollkommen wach	Durch Ansprache erweckbar	Nicht ansprechbar, reagiert nicht
SpO_2	Ausgangswert erreicht	SpO_2 ≥ 90% unter Sauerstoffgabe	SpO_2 < 90% unter Sauerstoffgabe

1.4.1 Neuromonitoring

Das Neuromonitoring wurde entwickelt, um eine objektive Messung der Sedierungstiefe zu ermöglichen. Es gibt mehrere verschiedene Systeme (z.B. Narcotrend-Monitor, Cerebral-State-Index Monitor oder Bispektral Index [BIS] - Monitor), die durch EEG-Analysen Indexwerte bestimmen. Sie unterscheiden sich vor allem in der Wichtung der Subparameter und der verwendeten Algorithmen.

Mit dem BIS kann gut der Verlust des Bewusstseins vorhergesagt werden. Allerdings ist zu beachten, dass diese Werte für die verschiedenen Sedativa geringfügig differieren.

Für Propofol werden um 2-7 niedrigere BIS-Werte mit dem Bewusstseinsverlust assoziiert als für Midazolam [32].

Zur optimalen moderaten Sedierung ohne Erhöhung der kardiopulmonalen Komplikationsrate im Vergleich zur leichten Sedierung wurde ein BIS von 70-85 beschrieben [15, 42, 48, 84, 90].

1.4.2 BIS Algorithmus

Im Jahr 1875 wurde von Richard Caton zum ersten Mal ein Elektroenzephalogramm (EEG) bei Tieren beschrieben [13]. 1929 wurde von Hans Berger die Erstbeschreibung eines EEGs am Menschen veröffentlicht [8]. Im Jahr 1937 wurde von Gibbs et al. nachgewiesen, dass Sedativa einen Effekt auf das EEG haben [31]. Dies ebnete den Weg für Erforschung und Entwicklung des Bispektral-Index. Dieser kann zur Objektivierung der Sedierungsphase eingesetzt werden. Zum einen, um in pharmakologischen Studien für ZNS-wirksame Substanzen eine quantitative Messung durchzuführen, zum anderen, um metabolisch unterdrückende Effekte zu beurteilen, und um eine ZNS-funktionelle Unterdrückung von z.B. Sedativa zu beurteilen [58].

Basis des Bispektral-Index ist die Ableitung eines nativen kortikalen EEGs. Dies wird mittels eines 2-Kanal-Sensors von einer Seite des Frontallappens abgeleitet. Das einzelne postsynaptische Potential (PSP) würde als Sinuswelle ableitbar sein. Das EEG ist die Summation von Millionen von PSP im Kortex, die asynchron ausgelöst werden. Im Endeffekt besteht das EEG aus vielen übereinander gelagerten Sinuswellen. Die EEG-Potentialdifferenz (Spannung) ändert sich über die Zeit und erzeugt so die EEG-Wellen. Das EEG ist die Aufzeichnung der Potentialdifferenz gegen die Zeit. Höhere kortikale Aktivitäten sind mit der Desynchronisation der Neurone assoziiert. Daher werden diese im EEG an der Frequenz und der Stärke messbar. Da Sedativa das Bewusstsein und damit auch die kortikale Aktivität mindern, kann die Sedierungsstärke oder Sedierungstiefe gemessen werden. Dies wird durch Änderung der Leistung (gleich Spannung mal Stromstärke) sichtbar [58, 71, 83, 84].

Das EEG ist ein analoges Signal, das digitalisiert werden muss. Das heißt, dass die EEG-Welle in eine Zahl konvertiert werden muss. Dies dauert eine gewisse Zeit. Dabei müssen aber Artefakte, wie z.B. das EKG, Augenzwinkern oder Augenbewegungen, mit Hilfe einer Serie an Algorithmen aus dem EEG gefiltert werden. Nun teilt sich die Berechnung auf.
Zum einen wird die Burst-Suppression-Ratio festgestellt. Die Burst-Suppression ist ein Phänomen, das eine Reduktion der zerebralen metabolischen Aktivität anzeigt, allerdings nicht spezifisch ist. Des Weiteren werden QUAZI-Suppression festgestellt.

QUAZI wurde konzipiert, um Burst-Suppression bei unsteten Baseline-Spannungen aufzudecken.

Zum anderen wird das Signal digitalisiert. Um die Digitalisierung des analogen Signals durchzuführen wird das Fourier's theorem verwendet. Das besagt, dass jede sich willkürlich über die Zeit ändernde Wellenform in die Summe von Sinus- oder Cosinus-Wellen zerlegt werden kann. Die Fourier Analyse erzeugt also ein Frequenz-Spektrum, ein Histogramm aus Amplituden oder Abschnittswinkeln als Funktion der Frequenz. Die Frequenz ist dabei die Anzahl, wie häufig die EEG-Spannung die Nullvolt-Linie pro Sekunde durchläuft. Die Umwandlung der Wellenform eines zeitlichen Bereichs in ihre Sinuswellenfrequenzbestandteile wird als Fourier-Transformation bezeichnet. Da diese Umwandlung äußerst rechenbetont ist, wurde von Cooley und Tukey im Jahre 1965 ein Algorithmus publiziert, der eine effiziente Errechnung ermöglichte [18]. Dies ist als Fast-Fourier-Transformation bekannt und ermöglichte den Einsatz der Technik in klinischen Monitoren. Dort wird das EEG nach Umwandlung mittels Fast-Fourier-Transformation als Histogramm der Leistung gegen die Frequenz graphisch angezeigt. Das Bispektrum misst die Korrelation von Phasen zwischen verschiedenen Frequenzkomponenten. Dabei untersucht die bispektrale Analyse die Beziehung zwischen Sinuskurven an zwei Frequenzen und einer modulierenden Komponente an der Frequenz der Summe der vorher gewählten Frequenzen. Für diese Dreiergruppe wird das Bispektrum berechnet. Diese Größe enthält Informationen über die Phase und Leistung. Nun wird aus dem Bispektrum zum einen die SynchFastSlow berechnet. Das ist eine logarithmische Kennzahl über die maximalen Bispektralwerte in bestimmten Frequenzbereichen. Zum anderen wird aus dem Bispektrum die Beta Ratio berechnet. Dies ist eine logarithmische Kennzahl über die Leistung. Diese Komponenten, SynchFastSlow, Beta Ratio, Burst-Suppression-Ratio und QUAZI, fließen gewichtet in den BIS ein. Dabei weisen die Burst-Suppression-Ratio und die QUAZI ein Narkosestadium nach. Die Beta Ratio korreliert gut mit leichter Sedierung und die SynchFastSlow korreliert gut mit leichter oder moderater Sedierung [58].

Der Bispektral-Index ist ein vielschichtiger Parameter, der eine Kombination aus Zeit, Frequenz und höherwertigen Spektralsubparametern vereint. Aus einem kortikalen EEG werden die Daten durch verschiedene Algorithmen zu einer dimensionslosen Zahl verarbeitet, die die Tiefe der Sedierung widerspiegelt [58, 71].

Zur klinischen Verwendung wurden die in Tab. 5 gelisteten Werte publiziert [58]

Tab. 5: BIS-Werte

Patientenzustand	BIS
Wach	93,8-100
Leichte Sedierung	84,7-93,7
Tiefe Sedierung	59,8-84,6
Narkose	39,8-59,7

1.5 Fragestellung

Die Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung erfolgt willkürlich und untersucherabhängig entweder mit Midazolam oder mit Propofol. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, die im Rahmen einer TEE-Untersuchung sediert wurden, während und nach der Untersuchung prospektiv untersucht und analysiert. Um die Sicherheit der beiden verwendeten Sedativa im Rahmen der TEE-Untersuchung zu beurteilen, wurde die Patientengruppe, die eine Propofol-Sedierung erhielt, der Patientengruppe gegenübergestellt, die eine Midazolam-Sedierung erhielt. Besonderes Augenmerk wird auf kardiopulmonale Komplikationen und auf die Sedierungstiefe gelegt, um zu erfassen, ob unbeabsichtigt zu tiefe Sedierungsstadien erreicht werden. Die Sedierungstiefe wird durch subjektive Parameter (RASS-Score und Sedierungstiefe nach ASA-Kriterien) und durch das objektive Neuromonitoring mittels BIS gemessen. Die kardiopulmonalen Komplikationen wurden mittels Vitalparametermonitoring aufgezeichnet (siehe Kap. 2.1). Unterschiede bezüglich der Nachbeobachtungszeiten werden erfasst und analysiert. Es wird angestrebt, eine Aussage bezüglich der Kosten treffen zu können, die durch die verschiedenen Sedierungsregime entstehen.

2. METHODIK

2.1 Studiendesign und Studienzulassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle anonymisierte Beobachtungsstudie, in der 105 Patienten im Zeitraum von März 2014 bis März 2015 eingeschlossen wurden, die im Echokardiographielabor der Klinik für Innere Medizin III ein transösophageales Echokardiogramm (TEE) unter Sedierung mittels Midazolam oder Propofol erhielten. Die klinische Untersuchung (Erhebung der Vitalparameter, des Bispektral Index (BIS), des RASS-Scores, des Sedierungsstadiums und des modifizierten Aldrete-Scores) wurde mit dem DINAMAP® PRO 400 V2 Monitor der Firma General Electric**,** Infinity® Delta Monitor der Firma Dräger und dem BIS Vista™ Monitoring System durchgeführt.

Am 16. August 2013 wurde der Antrag zur Durchführung einer Qualitätssicherungsmaßnahme im Rahmen der Heilfürsorge an die Ethik-Kommission der Universität zu Köln gestellt. Die Ethik-Kommission sah keine Bedenken zur Durchführung der Qualitätssicherungs-Beobachtungsstudie und bewilligte diese am 26. August 2013 (Zeichen 13-246).

2.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Qualitätssicherungsstudie waren:

- Mündliches Einverständnis des Patienten nach vorheriger Aufklärung über die Ziele und Risiken der Studie,
- Indikation zur Durchführung einer TEE,
- Durchführung der Untersuchung im Bereich des Echokardiographielabors im Herzzentrum der Universitätsklinik,
- Vollendung des 18. Lebensjahres.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- Kontraindikationen für die TEE-Untersuchung,
- Ablehnen der Teilnahme an der Studie durch den Patienten,
- Durchführung der Untersuchung ohne Sedierung,
- Durchführung der Untersuchung an anderen Orten als das Echokardiographielabor des Herzzentrums der Universitätsklinik (z.B. Intensivstationen oder Zentrale Notaufnahme),

- Bekannte Allergien gegen die verwendeten Medikamente, Eier oder Sojaprodukte,
- Schwangerschaft,
- Verwendung von mehr als einem Sedativum (Propofol und Midazolam),
- 18. Lebensjahr nicht vollendet.

Insgesamt wurde ein Patient von der Studie ausgeschlossen, da bei diesem sowohl Midazolam als auch Propofol zur Sedierung genutzt wurden.

2.1.3 ASA-Einstufung

Die Patienten wurden mit Hilfe der in der Einleitung unter Kapitel 1.2 beschriebenen Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists eingeteilt.

2.2 Überwachung der Vitalparameter und Neuromonitoring

Der Monitor DINAMAP® PRO 400 V2 der Firma General Electric wurde eingesetzt, um die Parameter Herzfrequenz, nicht-invasiver Blutdruck und Sauerstoffsättigung vor und während der Untersuchung zu überwachen.

Der Monitor Infinity® Delta der Firma Dräger wurde zur Überwachung der Parameter Herzfrequenz, nicht-invasiver Blutdruck und Sauerstoffsättigung nach der Untersuchung im Aufwachraum eingesetzt.

Das BIS Vista™ Monitoring System der Firma Covidien wurde zum Neuromonitoring vor, während und nach der Untersuchung verwendet.

Folgende Parameter wurden erhoben (siehe Abb. 1):

- Herzfrequenz,
- mittlerer arterieller Blutdruck,
- periphere Sauerstoffsättigung,
- BIS-Wert,
- EMG.

- *Abb. 1: Monitoring während der TEE-Untersuchung*
-

2.3 Untersuchungsablauf

Die Indikation für die Durchführung einer TEE wurde durch die/den behandelnde/n Ärztin/Arzt gestellt. Der Patient wurde von einem Internisten/Kardiologen entweder in der Ambulanz, auf Station oder vor Ort im Echokardiographielabor aufgeklärt. Im Anschluss daran erfolgte die Aufklärung über Sinn und Risiken der Studie und das Einholen der mündlichen Zustimmung zur Teilnahme an der Qualitätssicherungs-Beobachtungsstudie.

Alle Patienten hatten mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung nichts mehr gegessen und mindestens zwei Stunden vorher nichts mehr getrunken und waren somit als nüchtern zu betrachten. Ebenso erhielten alle Patienten einen periphervenösen Zugang, wenn sie nicht bereits vorher einen hatten, sodass die Applikation von i.v. Medikamenten während der Untersuchung problemlos möglich war. Alle Patienten wurden vor der Untersuchung bezüglich Untersuchung und der Sedierung aufgeklärt.

Definitionen

- **Vor TEE**
  Messung der Parameter vor Beginn der Sedierung - Ausgangswerte.
- **TEE Beginn**
  Messung der Parameter nach Applikation der Sedativa.
- **TEE Mitte**
  Messung der Parameter während der Untersuchung.
- **TEE Ende**
  Messung der Parameter im Moment, in dem die TEE-Sonde aus dem Patienten entfernt wird – Ende der Untersuchung.
- **Nach TEE (AWR)**
  Messung der Parameter im Aufwachraum.
- **Vor Entlassung**
  Letzte Messung der Parameter vor Entlassung des Patienten auf Station oder nach Hause - Endwerte.

Vorbereitungen

Abb. 2: Untersuchungssetting [mit freundlicher Genehmigung durch Herrn T. Boekels]

- Legen bzw. Kontrolle eines vorhandenen periphervenösen Zugangs durch den Untersucher oder das Assistenzpersonal.
- Anlage des standardisierten Überwachungsequipments (EKG, nicht-invasive Blutdruckmessung, SpO_2-Pulsoximeter) durch das Assistenzpersonal.
- Abreiben der Stirn mit einer mit Desinfektionsmittel durchfeuchten Kompresse (Kodan® Tinktur forte farblos, Schülke & Mayer GmbH, Norderstedt) .
- Anlegen der BIS™ Quatro Elektrode (Covidien Ireland Limited, Tullamore) durch das Assistenzpersonal:
    - Sensor 1 in der Stirnmitte, eine Hand breit (ca. 5cm) oberhalb der Nasenwurzel,
    - Sensor 4 unmittelbar über die linke Augenbraue,
    - Sensor 3 an der linken Schläfe zwischen Augenwinkel und Haaransatz,
    - die Lage des 2. Sensors ergibt sich durch die standardisierte Anbringung der übrigen Sensoren etwas lateral der Stirnmitte nach links zwischen Sensor 1 und 4,
    - Sensorränder andrücken, damit die Elektroden fest kleben,
    - Alle 4 Sensoren ca. 5 Sekunden fest andrücken, damit sich das Gel verteilt,
    - Sensorstecker mit dem BIS Monitor verbinden.

- Lagerung des Patienten in Linksseitenlage.
- Unterlegen einer Patientenunterlage zum Schutz der Kleidung vor Speichel.
- Betäubung des Pharynx mittels eines Lokalanästhetikums (Xylocain® Pumpspray 10mg/Sprühstoß, AstaZeneca GmbH, Wedel).
- Befeuchtung der TEE-Sonde mit einem gelartigem Lokalanästhetikum (Xylocain® Viscös 2%, AstaZeneca GmbH, Wedel).
- Messung der Ausgangsparameter.
- Positionierung der Nasensonde und Gabe von 2l O_2/min.

Sedierung und Untersuchung

- Applikation von Midazolam oder Propofol durch den Untersucher oder auf Anordnung des Untersuchers durch das Assistenzpersonal
- Titrieren des ausgewählten Medikamentes bis zum Erreichen der gewünschten Sedierungstiefe, die klinisch durch den Untersucher festgestellt wurde.
- Einführen der TEE-Sonde durch den Untersucher und Durchführung der Untersuchung. Im Fall der Untersuchung der Vorhofseptums auf ein PFO wurde dem Patienten 10ml Boli einer Gelatine-Polysuccinatlösung injiziert (Gelafundin 4%, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) und das Valsalva-Manöver wiederholte Male durchgeführt.
- Die Sedierungstiefe wurde durch wiederholte Gabe von Propofol bzw. Midazolam Boli auf Anordnung des Untersuchers aufrecht erhalten
- Die Vitalparameter wurden im Abstand von 3 Minuten erhoben

Beobachtung im Aufwachraum (AWR)

- Der Patient wurde nach Beendigung der Untersuchung liegend in den AWR gefahren und mit dem Überwachungsmonitor verbunden.
- Erhebung der Parameter alle 3-5 Minuten.
- Entlassung der Patienten auf Station oder nach Hause, wenn sie wach waren, sicher gehen konnten und einen Aldrete-Score ≥ 8 erreichten.

Dokumentation

- Die Dokumentation erfolgte durch das Assistenzpersonal auf einem speziellen TEE-Überwachungsprotokoll (siehe Anhang 8.3).
- Es wurden folgende Parameter dokumentiert:
    - Demographische Angaben:
        - Alter,
        - Geschlecht,

- Größe,
- Gewicht,
- BMI,
- ASA-Stadium,

- weitere Angaben:
  - TEE-Sedativum,
  - Untersuchungsdatum,
  - Untersucher,
  - Grund der TEE-Untersuchung,
  - ob ein TTE vor dem TEE erfolgt ist,
  - wo die Patientenaufklärung durchgeführt wurde,
  - Nüchternheit,
  - periphervenöser Zugang,
  - Medikamentenallergien,
  - zusätzliche Medikamente.
- Individuelle Risikofaktoren:
  - Bekannte Komplikationen bei bisherigen Untersuchungen unter Sedierung;
  - kardiale Erkrankungen: KHK, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz;
  - Lungenerkrankungen: COPD, Asthma bronchiale, pulmonale Hypertonie;
  - Einschränkung der hepatorenalen Funktion: GFR <15, Transaminasen 3-fach ↑;
  - Schwangerschaft / Wochenbett;
  - Schluckbeschwerden;
  - Bewusstseinsstörungen mit Aspirationsgefahr;
  - bestehende Medikation, ggf. Drogenabusus, Schmerztherapie;
  - anatomische Atemwegsbehinderungen: z.B. Schlaf-Apnoe-Syndrom, Adipositas, kurzer Hals.
- Klinische Parameter:
  - Uhrzeit,
  - Sedativum [mg],
  - O_2-Gabe via Nasensonde [l/min],
  - Herzfrequenz [Schläge/min],
  - Blutdruck [mmHg],
  - SpO_2 [%],

- RASS-Score,
- Sedierungs-Stadium (nach ASA-Definition 2002),
- BIS-Score,
- EMG,
- Schmerzskala (numerisch: 1: kein Schmerz bis 10: maximaler Schmerz),
- Aldrete-Score,
- Komplikationen.

Komplikationen

Als Komplikationen während und nach der Untersuchung wurden betrachtet:

- Bradykardie: Abfall der Herzfrequenz < 50 Schläge/min,
- Hypotonie: Abfall des mittleren Blutdrucks < 60 mmHg,
- Hypoxie: Abfall des SpO_2 <90% oder Notwendigkeit der Gabe von O_2 via Nasensonde, die zu Beginn der Untersuchung nicht bestand,
- Übersedierung: Abfall des BIS Score < 59,8.

Die getroffenen Maßnahmen entsprechen den von Hoffmann et al. [36] und Flachskampf et al [26] geforderten Maßnahmen zur Durchführung einer TEE-Untersuchung.

2.4 Statistische Auswertung

Die Erfassung der Daten erfolgte in einer Tabelle mit Hilfe von Microsoft EXCEL 2013. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe von IBM® SPSS® Statistics 23 für Windows.

Alle deskriptiven Daten werden mit Mittelwert und der Standardabweichung angegeben.

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Ergab sich aus diesem Test, dass die Daten normalverteilt waren, so wurden die Mittelwerte mit Hilfe des Student-T-Tests verglichen. Waren die Daten nicht normalverteilt, so wurden die Mittelwerte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Ein P-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die erhobenen Parameter während der Untersuchung und während des Aufenthalts der Patienten im Aufwachraum wurden mithilfe der ANOVA einfaktorieller Varianzanalyse miteinander verglichen.

Binäre Daten wurden mit Hilfe einer Kreuztabelle verglichen. Die Signifikanz (1-seitig) wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Die Korrelationsanalyse wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho (ρ) durchgeführt. Dieser Koeffizient ist weniger anfällig gegenüber Ausreißern.

3. RESULTATE

Zwei Patienten der Gruppe P berichteten vor der Untersuchung, dass es bei vorherigen Untersuchungen mit Sedierung bei Ihnen zu Komplikationen kam. Bei dem einen kam es während der Untersuchung zu einer Übersedierung. Bei dem anderen Patienten wurden keine Komplikationen festgestellt. Bei beiden Patienten erfolgte die Untersuchung problemlos.

3.1 Demographische Daten

Anhand der Qualitätssicherungs- Beobachtungsstudie wurden von März 2014 bis März 2015 104 Patienten eingeschlossen. Tab. 6 zeigt die demographischen Daten der Studienpopulation. Die untersuchten Kohorten unterschieden sich nicht signifikant voneinander und waren miteinander vergleichbar.

Tab. 6: Demographische Parameter

		TEE- Sedativum		
		Propofol (n=53)	Midazolam (n=51)	p-Wert
Geschlecht[#]	männlich	34 (64,2%)	31 (60,8%)	0,723[§]
	weiblich	19 (35,8%)	20 (39,2%)	
Alter [Jahre][*]		64,6 ± 17,3	69,4 ± 12,9	0,276[$]
Größe [cm][*]		172,4 ± 8,3	171,8 ± 11,0	0,742[£]
Gewicht [kg][*]		76,1 ± 13,2	76,6 ± 16,9	0,868[£]
BMI [kg/m²][*]		25,5 ± 3,4	25,8 ± 4,8	0,681[£]

Anmerkung: [#]n (%), [*]mean ± SD, [§]Pearson-Chi-Quadrat-Test, [$]Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, [£]t-Test für zwei unabhängige Stichproben

3.2 ASA – Einstufungen

Abb. 3: Einteilung nach ASA-Klassifikation

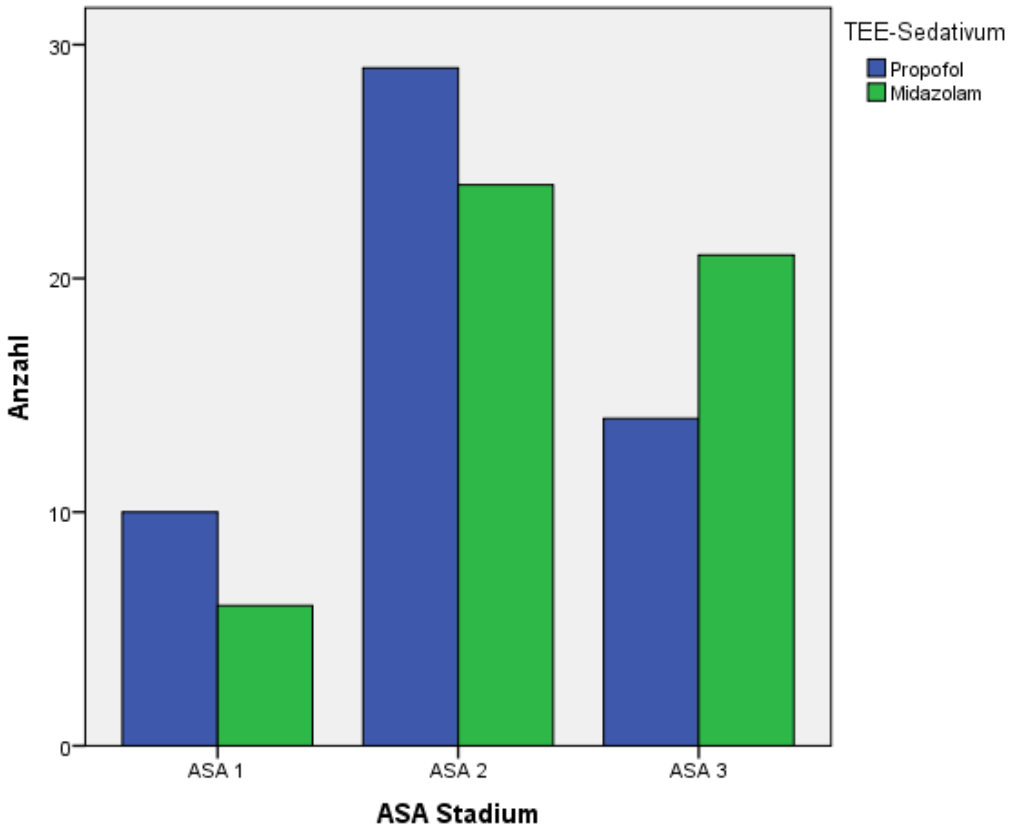
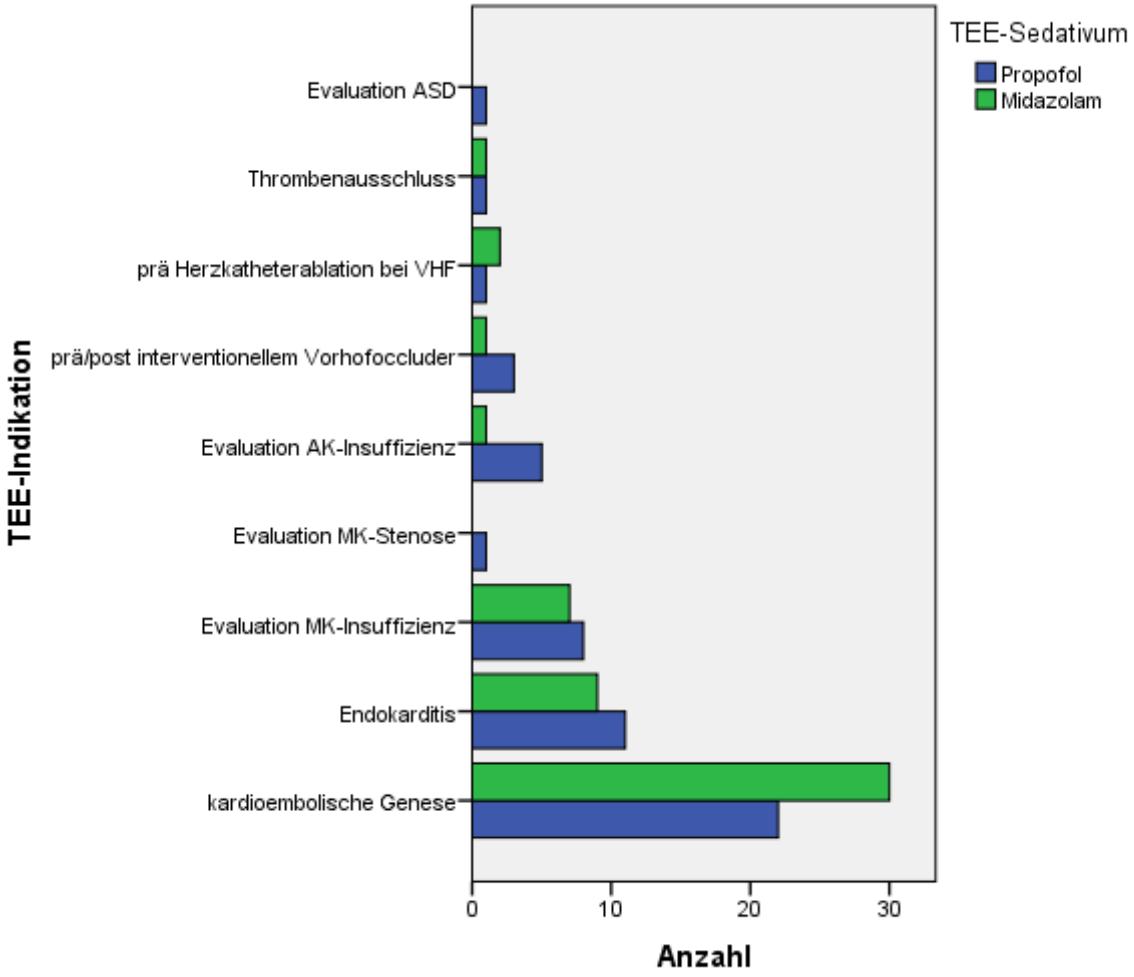


Abb. 3 zeigt die Verteilung der Patienten in den jeweiligen ASA-Stadien. In ASA-Stadium 1 wurden n=16 (15,4%) Patienten eingeordnet. Davon waren 10 (9,62%) Gruppe P zugeordnet und 6 (5,77%) Gruppe M. In ASA-Stadium 2 wurden 53 (51,0%) der Patienten eingeordnet. Davon waren in Gruppe P 29 (27,9%) vs. Gruppe M 24 (23,1%). In ASA-Stadium 3 wurden 35 (33,7%) der Patienten eingeordnet. Davon waren 14 (13,5%) Gruppe P zugehörig vs. 21 (20,2%) Gruppe M. Die Gruppen sind daher vergleichbar.

3.3 Verteilung der TEE-Untersuchungsindikationen

Die häufigste Indikationsstellung für eine TEE-Untersuchung im Rahmen dieser Studie war ein Neuro-TEE (Gruppe P n=22 (21,2%) vs. Gruppe M n=30 (28,8%)) bei Zustand nach Schlaganfall, in dem die kardioembolische Genese des Schlaganfalles eruiert werden sollte, gefolgt von Patienten, bei denen zur Diagnose oder zur Verlaufsbeurteilung einer Endokarditis (Gruppe P n=11 (10,6%) vs. Gruppe M n=9 (8,65%)) eine TEE-Untersuchung indiziert war (siehe Abb. 4). Innerhalb der TEE-Indikation und den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Abb. 4: TEE-Indikation



3.4 Dauer der TEE-Untersuchungen

Die Untersuchungsdauer unterschied sich bezüglich der verwendeten Sedativa nicht. Für Gruppe P wurde eine Untersuchungsdauer von 13:50 ± 6:49 min vs. Gruppe M 13:41 ± 6:09 min (p=0,853) gemessen.

3.5 Sedierung

3.5.1 Dauer der Sedierung

Tab. 7 präsentiert die Untersuchungszeiten, die Aufwachraumzeit und Gesamtzeit. Die Werte werden als Mittelwert ± Standardabweichung in Minuten angegeben. Die Untersuchungszeiten waren in beiden Gruppen gleich. Jedoch war die Überwachungszeit im Aufwachraum und dadurch auch die Gesamtzeit in der Midazolam-Gruppe signifikant verlängert.

Tab. 7: Untersuchungs- / Überwachungszeiten

	Propofol	Midazolam	p-Wert
Untersuchungszeit [min]	13,83 ± 6,82	13,68 ± 6,15	0,899
Aufwachraumzeit [min]	20,77 ± 6,65	48,07 ± 21,5	<0,001
Gesamtzeit [min]	41,48 ± 12,9	67,48 ± 24,13	<0,001

Tab. 8 präsentiert die jeweiligen Zeiten aufgeteilt nach dem ASA-Stadium.

Tab. 8: Zeiten nach ASA-Stadium

		Propofol	Midazolam	p-Wert
Untersuchungszeit [min]	ASA 1	12,28 ± 7,27	11,83 ± 5,93	0,792
	ASA 2	13,85 ± 6,78	13,87± 6,22	0,802
	ASA 3	14,92 ± 6,85	13,98 ± 6,33	0,778
Aufwachraumzeit [min]	ASA 1	22,8 ± 7,62	43,82 ± 20,72	0,042
	ASA 2	19,52 ± 5,65	39,7 ± 17,77	<0,001
	ASA 3	21,92 ± 7,75	58,85 ± 21,77	<0,001
Gesamtzeit [min]	ASA 1	47,38 ± 21,25	59,82 ± 25,13	0,313
	ASA 2	38,58 ± 7,83	59,25 ± 18,33	<0,001
	ASA 3	43,28 ± 13,1	79,08 ± 25,92	<0,001

Die Daten zeigen, dass es zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Untersuchungszeit gibt. Kränkere Patienten (ASA 2-3) profitieren jedoch von einer Sedierung mit Propofol durch eine kürzere Überwachungszeit und dadurch kürzere Gesamtzeit.

Tab. 9 stellt die jeweiligen Zeiten aufgeteilt in die TEE-Indikation dar.

Tab. 9: Zeiten nach TEE-Indikation

		Propofol	Midazolam	p-Wert
Untersuchungszeit [min]	Neuro-TEE	10,4 ± 5,77	11,23 ± 5,25	0,316
	Endokarditis	12,98 ± 4,35	20,55 ± 5,95	0,004
	Evaluation MK-Insuffizienz	15,12 ± 3,67	14,7 ± 3,03	1,0
Aufwachraumzeit [min]	Neuro-TEE	21,4± 6,7	42,75 ± 16,83	<0,001
	Endokarditis	19,0 ± 4,83	42,43 ± 24,85	0,016
	Evaluation MK-Insuffizienz	21,37 ± 3,65	69,57 ± 21,75	<0,001
Gesamtzeit [min]	Neuro-TEE	40,77 ± 14,05	59,4 ± 18,98	<0,001
	Endokarditis	38,35 ± 7,12	68,43 ± 28,95	0,01
	Evaluation MK-Insuffizienz	41,62 ± 3,57	93,28 ± 18,65	<0,001

Für die anderen TEE-Indikationen waren die Subgruppen zu klein, um sie miteinander vergleichen zu können.

3.5.2 Benötigte Dosis Propofol

Im Mittel wurde eine Dosis von 1,21 ± 0,57 mg/kgKG i.v. verabreicht. Minimal wurde eine Dosis von 0,43 mg/kgKG benötigt. Maximal wurde eine Dosis von 3,08 mg/kgKG verwendet.

3.5.3 Benötigte Dosis Midazolam

Im Mittel wurde eine Dosis von 0,043 ± 0,02 mg/kgKG i.v. gegeben. Die Minimaldosis lag bei 0,012 mg/kgKG, die Maximaldosis bei 0,119 mg/kgKG.

3.6 Ergebnisse des Neuromonitorings

3.6.1 EMG-Ergebnisse

Die Baseline-Werte unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Zum Ende der Untersuchung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden: Gruppe P 47,6 ± 8,15 vs. Gruppe M 43,6 ± 8,19 (p=0,014). Im Aufwachraum konnten in den Messungen 1-5 signifikante Unterschiede bestimmt werden. Messung 1: Gruppe P 51,3 ± 5,8 vs. Gruppe M 44,7 ± 6,87 (p<0,001). Messung 2: Gruppe P 52,2 ± 6,44 vs. Gruppe M 40,2 ± 8,08 (p<0,001). Messung 3: Gruppe P 52,1 ± 4,98 vs. Gruppe M 41,8 ±9,2 (p<0,001). Messung 4: Gruppe P 52,3 ± 5,2 vs. Gruppe M 42,0 ± 8,03 (p<0,001). Messung 5: Gruppe P 52,0 ± 3,32 vs. Gruppe M 41,7 ± 9,63 (p=0,023). Die Endwerte vor Entlassung ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.6.2 Sedierungstiefe nach RASS

Vor der Untersuchung haben die Patienten keine Prämedikation erhalten. Daher sind die Gruppen bezüglich des RASS-Scores nahezu identisch. Gruppe P 0,04 ± 0,19 vs. Gruppe M 0,04 ± 0,2 (p=0,969). Mit Applikation des Sedativums zu Beginn der Untersuchung wurde ein RASS-Score für Gruppe P von -1,04 ±0,68 vs. Gruppe M -0,69 ± 0,65 (p= 0,008) erhoben. Zum Ende der Untersuchung lag der RASS-Score in Gruppe P bei -1,13 ±0,76 vs. Gruppe M -1,8 ± 1,07 (p<0,001). Dies kann durch das längere Wirkprofil von Midazolam im Gegensatz zu Propofol erklärt werden. Im Aufwachraum konnten signifikante Unterschiede in der RASS zwischen den Gruppen in den Messungen 1-6 nachgewiesen werden. Messung 1: Gruppe P -0,28 ± 0,5 vs. Gruppe M -1,67 ± 1,07 (p<0,001). Messung 2: Gruppe P -0,16 ± 0,42 vs. Gruppe M -1,82 ± 1,32 (p<0,001). Messung 3: Gruppe P -0,06 ± 0,25 vs. Gruppe M -1,75 ± 1,26 (p<0,001). Messung 4 Gruppe P 0 ± 0 vs. Gruppe M -1,74 ±1,33 (p<0,001). Messung 5: Gruppe P 0 ± 0 vs. Gruppe M -1,59 ±1,3 (p=0,010). Messung 6: Gruppe P 0 ± 0 vs. Gruppe M -1,92 ± 1,23 (p=0,011). Vor der Entlassung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

3.6.3 Sedierungstiefe nach ASA-Kriterien

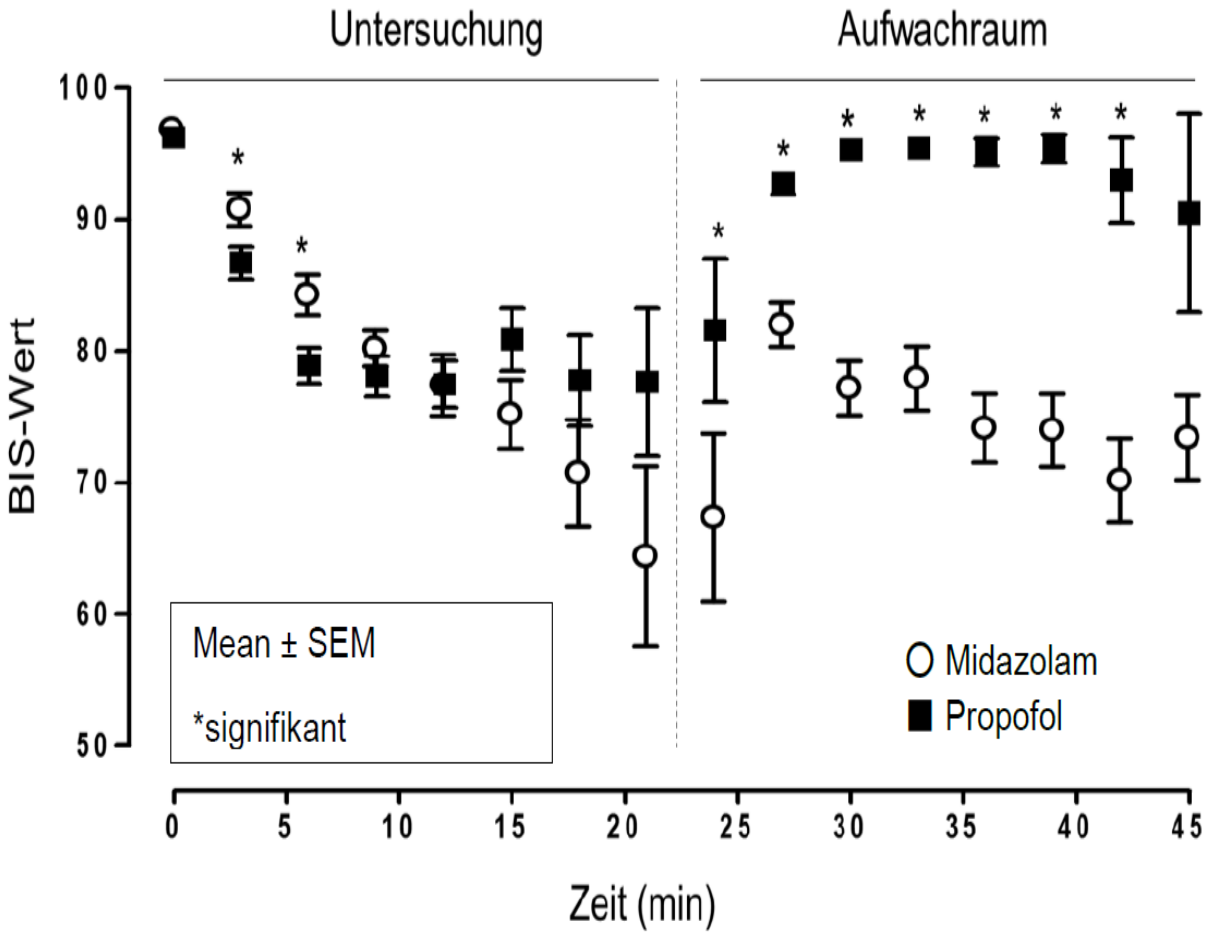
Wie unter 3.6.2 beschrieben erhielten die Patienten keine Prämedikation. Daher unterschieden sich die Gruppen nicht bezüglich des Sedierungs-Stadiums nach der ASA-Definition von 2002. Zu Beginn der Untersuchung wurden folgende Werte erhoben: Gruppe P 1,36 ± 0,48 vs. Gruppe M 1,14 ± 0,35 (p=0,009). Zum Ende der Untersuchung

wurde für Gruppe P 1,32 ± 0,47 vs. Gruppe M 1,8 ± 0,66 ($p<0,001$) ermittelt. In der ersten Messung im Aufwachraum wurde für Gruppe P 1,04 ±0,19 vs. Gruppe M 1,67 ± 0,62 ($p<0,001$) gemessen. Anschließend lag in Gruppe P der erhobene Wert konstant bei 1. Vor der Entlassung aus dem Aufwachraum hatten alle Patienten einen Wert von 1.

3.6.4 Sedierungstiefe nach BIS

Als Baseline-Werte wurde in Gruppe P ein BIS-Index von 96,23 ± 2,74 vs. Gruppe M 96,82 ± 2,12 (p=0,282) gefunden. Zum Ende der Untersuchung wurde in Gruppe P der BIS-Index mit 84,02 ± 10,19 vs. Gruppe M 78,41 ±12,43 (p=0,013) festgestellt. Bei der letzten Erhebung des BIS-Index vor Entlassung der Patienten aus dem Aufwachraum wurden folgende Werte gefunden: Gruppe P 96,57 ± 2,58 vs. Gruppe M 95,51 ± 3,11 (p=0,025). Dies zeigt, dass sich die beiden untersuchten Gruppen vor der Untersuchung bzgl. ihres BIS-Wertes nicht signifikant unterschieden und auch zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Aufwachraum kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte. Jedoch konnten signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen sowohl während der Untersuchung, als auch später im Aufwachraum festgestellt werden (siehe Abb.3). Die Unterschiede während der Untersuchung sind am ehesten durch den schnellen Wirkeintritt von Propofol erklärbar, während die Unterschiede zwischen den Gruppen im Aufwachraum am ehesten durch die längere Wirkung von Midazolam im Vergleich zu Propofol bedingt sind.

Abb. 5: BIS vs. Zeit



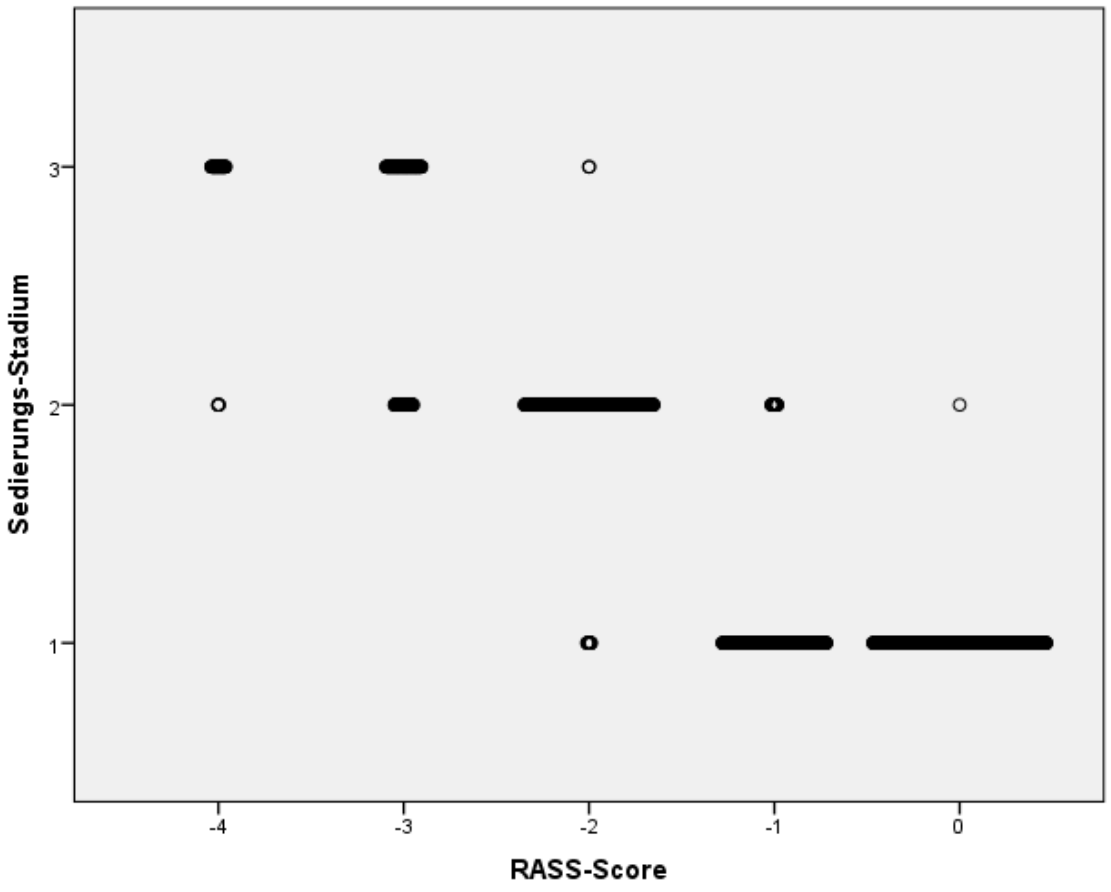
3.7 Korrelation der Messverfahren zur Sedierungstiefe

3.7.1 Vergleich von RASS und Sedierungs-Stadium

Zu Beginn der TEE-Untersuchung konnte zwischen der RASS und dem Sedierungs-Stadium eine mittlere Korrelation von r=-0,590 (p<0,001) nachweisen. Zum Ende der Untersuchung zeigte sich eine hohe Korrelation von r=-0,910 (p<0,001). Ebenso konnte zu Beginn der Überwachung im Aufwachraum eine hohe Korrelation von r=-0,846 (p<0,001) gezeigt werden. Da vor der Entlassung aus dem Aufwachraum der erhobene Wert im Sedierungs-Stadium konstant war, konnten keine Ränge gebildet werden und folglich keine Korrelation berechnet werden. Die negativen Korrelationswerte entstehen dadurch, dass bei steigender Sedierungstiefe die Werte im Sedierungs-Stadium nach ASA-Definition von 2002 steigen, dagegen sinken sie in der RASS.

Die hohe Korrelation zwischen diesen beiden Klassifikationen kann dadurch erklärbar sein, dass es sich bei beiden um subjektiven Einschätzungen handelt, wohingegen es sich beim BIS um einen objektiven Parameter handelt.

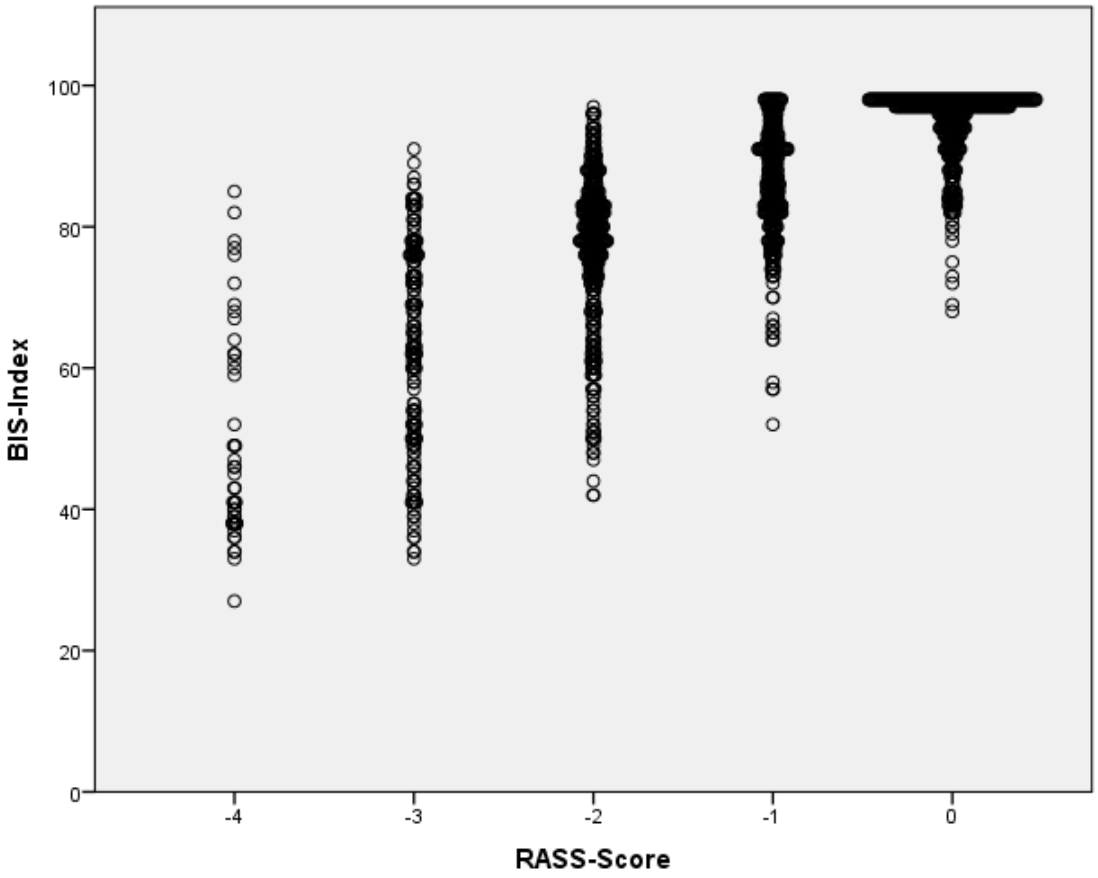
Abb. 6: Sedierungs-Stadium vs. RASS



3.7.2 Vergleich von RASS und BIS

Zwischen RASS und BIS konnte zu Beginn der Untersuchung eine mittlere Korrelation von r=0,522 (p<0,001) berechnet werden. Am Ende der Untersuchung und zu Beginn der Überwachung im Aufwachraum wurden mittlere Korrelationen von r=0,551 (p<0,001) bzw. 0,737 (p<0,001) gefunden. Vor Entlassung aus dem Aufwachraum konnte keine signifikante Korrelation zwischen RASS und BIS berechnet werden. Die Korrelationswerte zwischen diesen beiden Parameter sind positiv, da sowohl der BIS, als auch die RASS sinken, je tiefer die Sedierung ist.

Abb. 7: BIS vs. RASS

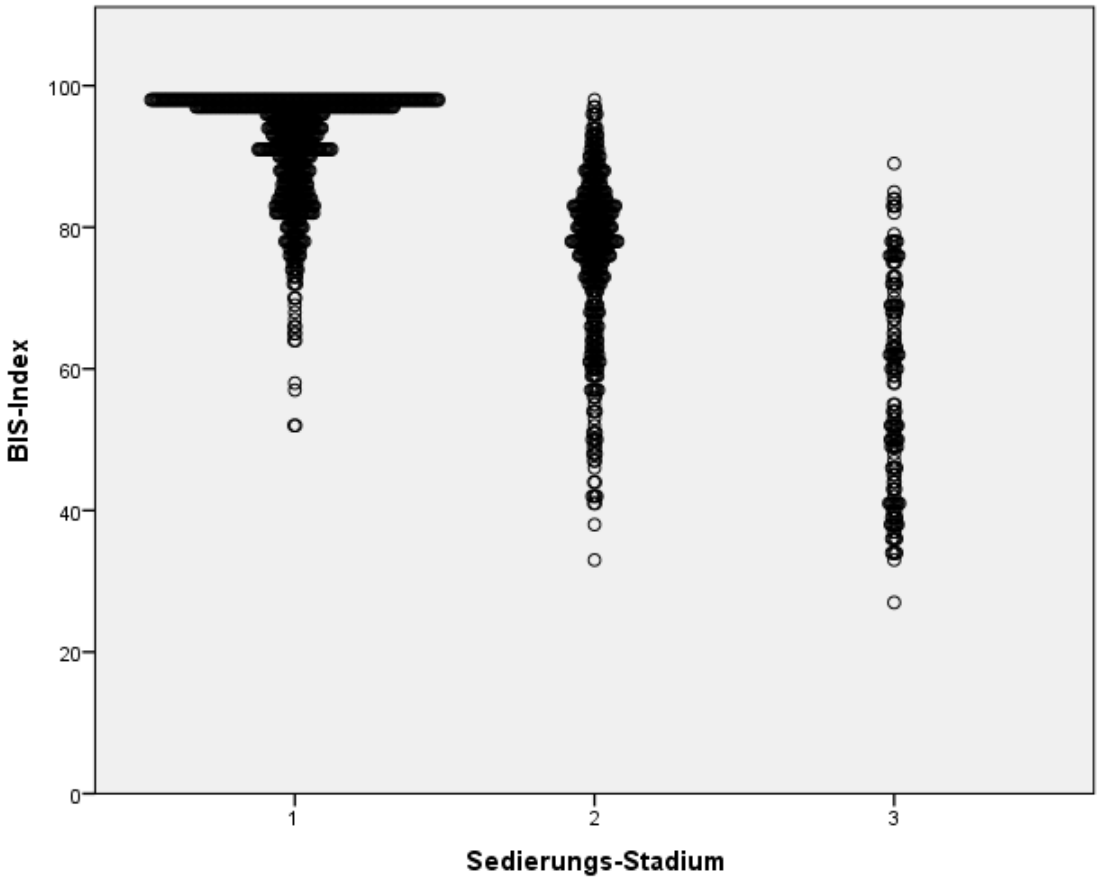


3.7.3 Vergleich von Sedierungs-Stadium und BIS

Zu Beginn der TEE-Untersuchung konnte zwischen dem Sedierungs-Stadium und dem BIS nur eine mäßige Korrelation von r=-0,405 (p<0,001) nachgewiesen werden. Zum Ende der Untersuchung und zu Beginn der Überwachung im Aufwachraum konnte eine mittlere Korrelation von r=-0,567 (p<0,001) bzw. r=-0,663 (p<0,001) errechnet werden. Aus dem gleichen Grund wie unter 3.7.1 beschrieben konnte vor der Entlassung aus dem Aufwachraum keine Korrelation berechnet werden. Die negativen Korrelationswerte wurden ebenso unter 3.7.1 erklärt.

Die im Vergleich zur RASS geringere Korrelation zum BIS kann dadurch erklärbar sein, dass die Einteilung in die Sedierungs-Stadien nach der ASA-Einteilung gröber ist, als bei der RASS

Abb. 8: BIS vs. Sedierungs-Stadium



3.8 Ergebnisse der Vitalparameterüberwachung während der TEE-Untersuchung

Tab. 10: Vitalparameter vor und während der Untersuchung

	vor der Untersuchung			Untersuchungsende		
	Propofol	Midazolam	p-Wert	Propofol	Midazolam	p-Wert
Herzfrequenz [Schläge/min]	76,2 ± 13,6	74,7 ±12,9	0,555	71,5 ± 11,2	72,4 ± 15,1	0,729
MAD [mmHg]	99,6 ± 12,7	101,2 ± 14,1	0,552	82,1 ± 13,7	90,2 ± 16,4	0,007
S_pO_2 [%]	97,2 ± 3,47	96,4 ± 2,52	0,017	97,6± 2,9*	96,8 ±2,85*	0,202*

* während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde

3.8.1 Herzfrequenz

Die Werte sind in Schlägen / min angegeben. Für Gruppe P wurde vor der Untersuchung eine Herzfrequenz von 76,2 ± 13,6 vs. Gruppe M 74,7 ±12,9 (p=0,555) gefunden. Zum Ende der Untersuchung stellte sich die Herzfrequenz wie folgt dar: Gruppe P 71,5 ± 11,2 vs. Gruppe M 72,4 ± 15,1 (p=0,729). Während der Untersuchung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. In keinem Fall sank die Herzfrequenz soweit ab, als dass medikamentös reagiert werden musste.

3.8.2 Arterieller Mitteldruck

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) unterschied sich zwischen den Gruppen vor der Untersuchung nicht signifikant voneinander. Für Gruppe P konnte ein MAD von 99,6 ± 12,7 mmHg vs. Gruppe M 101,2 ± 14,1 mmHg (p=0,552). Signifikante Unterschiede konnten beim Beginn der Untersuchung, bei der ersten Messung nach drei Minuten, bei der dritten Messung nach 9 Minuten sowie bei der Messung zum Ende der Untersuchung festgestellt werden: Beginn der Untersuchung: Gruppe P 90,8 ± 15,3 mmHg vs. Gruppe M 98,4 ± 15,6 mmHg (p=0,013); erste Messung: Gruppe P 85,5 ± 13,3 mmHg vs. Gruppe M 97,2 ± 17,5 mmHg (p<0,001); dritte Messung: Gruppe P 83,3 ± 15,5 mmHg vs. Gruppe M 94,1 ± 18,5 mmHg (p=0,025); Messung Untersuchungsende: Gruppe P 82,1 ± 13,7 mmHg vs. Gruppe M 90,2 ± 16,4 mmHg (p=0,007).

3.8.3 Periphere Sauerstoffsättigung

In der Baseline-Messung vor der Untersuchung konnte zwischen den Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Gruppe P lag die S_pO_2 bei 97,2 ± 3,47 % vs. Gruppe M 96,4 ± 2,52 % (p=0,017). Der gemessene Unterschied zwischen den Gruppen stellt keinen medizinisch relevanten dar. Während der Untersuchung wurde den Patienten standardmäßig O_2 via Nasensonde zugeführt, sodass die Werte nicht interpretierbar sind. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der peripheren Sauerstoffsättigung während der Untersuchung gefunden.

3.9 Ergebnisse der Vitalparameterüberwachung im Aufwachraum

Tab. 11: Vitalparameter Aufwachraum

	Beginn der Überwachung im AWR			Ende der Überwachung		
	Propofol	Midazolam	p-Wert	Propofol	Midazolam	p-Wert
Herzfrequenz [Schläge/min]	69,0 ± 9,88	70,7 ±14,3	0,489	68,8 ± 10,1	69,0 ± 12,6	0,946
MAD [mmHg]	88,9 ± 15,0	88,5 ± 15,9	0,920	94,5 ± 12,1	94,1 ± 13,2	0,848
S_pO_2 [%]	96,6 ± 2,36	94,8 ± 3,16	0,001	97,1 ± 1,93	96,3 ± 1,91	0,033

3.9.1 Herzfrequenz

Die Werte sind in Schlägen / min angegeben. Zu Beginn der Überwachung im Aufwachraum wurde in Gruppe P eine Herzfrequenz von 69,0 ± 9,88 vs. Gruppe M 70,7 ±14,3 (p=0,489) erhoben. Während der Überwachung im Aufwachraum sind keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz zwischen den Gruppen detektiert worden. Ebenso unterschied sich die Herzfrequenz vor Entlassung aus dem Aufwachraum zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander. Gruppe P 68,8 ± 10,1 vs. 69,0 ± 12,6 (p= 0,946). In keinem Fall sank die Herzfrequenz soweit ab, dass medikamentös reagiert werden musste.

3.9.2 Arterieller Mitteldruck

Im Aufwachraum wurde zu Beginn für Gruppe P ein MAD von 88,9 ± 15,0 mmHg vs. Gruppe M 88,5 ± 15,9 mmHg (p=0,92) gefunden. Während der Überwachung im Aufwachraum konnten zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Zum Ende der Überwachung im Aufwachraum wurde für Gruppe P ein MAD von 94,5 ± 12,1 mmHg vs. Gruppe M 94,1 ± 13,2 mmHg (p=0,848) gemessen.

3.9.3 Periphere Sauerstoffsättigung

Im Aufwachraum konnten zu den Messzeiten 1-4 signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden: Messung 1: Gruppe P 96,6 ± 2,36 % vs. Gruppe M 94,8 ± 3,16 % (p=0,001); Messung 2: Gruppe P 96,6 ±2,48 % vs. Gruppe M 94,8 ± 2,98 % (p=0,001); Messung 3: Gruppe P 96,9 ± 2,11 % vs. Gruppe M 95,3 ± 2,28 % (p<0,001); Messung 4: Gruppe P 96,9 ± 1,76 % vs. 95,2 ± 2,28 % (p=0,025). In der letzten Messung im Aufwachraum vor Entlassung zeigte sich für Gruppe P 97,1 ± 1,93 % vs. Gruppe M 96,3 ± 1,91 % (p=0,033). Dies stellt im klinischen Alltag keinen relevanten Unterschied dar.

3.10 Komplikationen

Tab. 12 stellt die Komplikationen dar, die während bzw. nach der Untersuchung auftraten. Die Komplikationen wurden unter Kapitel 2.3 definiert. Jegliche signifikante Unterschiede wurden im Aufwachraum gefunden. Während der Untersuchung unterschied sich die Komplikationsrate zwischen der Gruppe P und der Gruppe M nicht signifikant voneinander.

Tab. 12: Komplikationen während und nach der TEE

	Während der TEE-Untersuchung			Aufwachraum		
Komplikationen	Propofol	Midazolam	p-Wert	Propofol	Midazolam	p-Wert
MAD < 60mmHg	3 (2,88%)	1 (0,96%)	0,324	0 (0%)	6 (5,77%)	0,012
HF < 50/min	0 (0%)	2 (1,92%)	0,238	1 (0,96%)	5 (4,81%)	0,094
S_pO_2 < 90%	*	*		0 (0%)	4 (3,85%)	0,054
Übersedierung#	8 (7,69%)	10 (9,62%)	0,364	0 (0%)	21 (20,2%)	<0,001
Gesamt-komplikationsrate	11 (4,81%)	13 (3,85%)	0,367	1 (0,96%)	36 (34,6%)	<0,001

* während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde; # Übersedierung (BIS<59,8)

3.10.1 Subgruppenanalyse

Tab. 13 zeigt die Komplikationen aufgeteilt zum Patientenalter. Bei älteren Patienten (>60 Jahre) konnten signifikante Unterschiede im Hinblick auf Übersedierung und damit auf die Gesamtkomplikationsrate nachgewiesen werden.

Tab. 13: Komplikationen während und nach der TEE nach Alter

Komplikationen		Während der TEE-Untersuchung			Aufwachraum		
		Propofol	Mida-zolam	p-Wert	Propofol	Mida-zolam	p-Wert
MAD <60mm Hg	20-29 Jahre (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	30-39 Jahre (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	40-49 Jahre (n=13)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	50-59 Jahre (n=10)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,96%)	0,5
	60-69 Jahre (n=18)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,96%)	0,667
	70-79 Jahre (n=38)	1 (1,89%)	1 (1,96%)	0,757	0 (0%)	3 (5,88%)	0,115
	80-89 Jahre (n=19)	2 (3,77%)	0 (0%)	0,263	0 (0%)	1 (1,96%)	0,474
HF <50/min	20-29 Jahre (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	30-39 Jahre (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	40-49 Jahre (n=13)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	50-59 Jahre (n=10)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	60-69 Jahre (n=18)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,96%)	0,667
	70-79 Jahre (n=38)	0 (0%)	2 (3,92%)	0,243	1 (1,96%)	4 (7,84%)	0,17
	80-89 Jahre (n=19)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	

S_pO_2 <90%	20-29 Jahre (n=3)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
	30-39 Jahre (n=3)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
	40-49 Jahre (n=13)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
	50-59 Jahre (n=10)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
	60-69 Jahre (n=18)	*	*		0 (0%)	2 (3,92%)	0,431
	70-79 Jahre (n=38)	*	*		0 (0%)	1 (1,96%)	0,5
	80-89 Jahre (n=19)	*	*		0 (0%)	1 (1,96%)	0,474
Übersedierung[#]	20-29 Jahre (n=3)	2 (3,77%)		+	0 (0%)	0 (0%)	
	30-39 Jahre (n=3)				0 (0%)	1 (1,96%)	0,667
	40-49 Jahre (n=13)	1 (1,89%)		0,692	0 (0%)	0 (0%)	
	50-59 Jahre (n=10)	1 (1,89%)	1 (1,96%)	0,778	0 (0%)	0 (0%)	
	60-69 Jahre (n=18)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,439	0 (0%)	5 (9,80%)	0,092
	70-79 Jahre (n=38)	2 (3,77%)	2 (3,92%)	0,698	0 (0%)	11 (21,6%)	<0,001
	80-89 Jahre (n=19)	1 (1,89%)	3 (5,88%)	0,249	0 (0%)	4 (7,84%)	0,033
Gesamtkomplikationsrate	20-29 Jahre (n=3)	2 (3,77%)	0 (0%)	+	0 (0%)	0 (0%)	
	30-39 Jahre (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,96%)	0,667
	40-49 Jahre (n=13)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,692	0 (0%)	0 (0%)	
	50-59 Jahre (n=10)	1 (1,89%)	1 (1,96%)	0,778	0 (0%)	1 (1,96%)	0,5

	60-69 Jahre (n=18)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,333	0 (0%)	9 (17,6%)	0,005
	70-79 Jahre (n=38)	3 (5,66%)	5 (9,80%)	0,346	1 (1,96%)	19 (37,3%)	<0,001
	80-89 Jahre (n=19)	3 (5,66%)	3 (5,88%)	0,44	0 (0%)	6 (11,8%)	0,003

* während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde; # Übersedierung (BIS<59,8); + p-Wert nicht berechenbar

Tab. 14 präsentiert die Komplikationen für die Patientenkohorte unterteilt bezüglich des BMI. Es wurde in der Gruppe mit normalem Gewicht (BMI 18,5-24,9), mit Präadipositas (BMI 25-29,9) und Adipositas Grad I (BMI 30-34,9) [35] signifikante Unterschiede gefunden.

Tab. 14: Komplikationen während und nach der TEE nach BMI

Komplikationen		Während der TEE-Untersuchung			Aufwachraum		
		Propofol	Midazolam	p-Wert	Propo-fol	Mida-zolam	p-Wert
MAD <60mmHg	< 18,5 (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,89%)	+
	18,5 – 24,9 (n=49)	1 (1,89%)	1 (1,89%)	0,702	0 (0%)	2 (3,92%)	0,196
	25 – 29,9 (n=38)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,526	0 (0%)	2 (3,92%)	0,218
	30 – 34,9 (n=12)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,5	0 (0%)	1 (1,89%)	0,5
	35 – 39,9 (n=2)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
HF <50/min	< 18,5 (n=3)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	18,5 – 24,9 (n=49)	0 (0%)	2 (3,92%)	0,196	0 (0%)	2 (3,92%)	0,196
	25 – 29,9 (n=38)	0 (0%)	0 (0%)		1 (1,96%)	2 (3,92%)	0,459
	30 – 34,9 (n=12)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	35 – 39,9 (n=2)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,89%)	+
S_pO_2 <90%	< 18,5 (n=3)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
	18,5 – 24,9 (n=49)	*	*		0 (0%)	2 (3,92%)	0,196
	25 – 29,9 (n=38)	*	*		0 (0%)	1 (1,89%)	0,474
	30 – 34,9 (n=12)	*	*		0 (0%)	1 (1,89%)	0,5
	35 – 39,9 (n=2)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
Über-sedierung#	< 18,5 (n=3)	0 (0%)	1 (1,89%)	+	0 (0%)	1 (1,89%)	+
	18,5 – 24,9 (n=49)	4 (7,55%)	6 (11,8%)	0,235	0 (0%)	10 (19,6%)	<0,001
	25 – 29,9 (n=38)	4 (7,55%)	3 (5,88%)	0,563	0 (0%)	6 (11,8%)	0,007
	30 – 34,9 (n=12)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	3 (5,88%)	0,091

	35 – 39,9 (n=2)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1,89%)	+
Gesamt-kompli-kationsrate	< 18,5 (n=3)	0 (0%)	1 (1,89%)	+	0 (0%)	2 (3,92%)	+
	18,5 – 24,9 (n=49)	5 (9,43%)	9 (17,6%)	0,08	0 (0%)	16 (31,4%)	<0,001
	25 – 29,9 (n=38)	5 (9,43%)	3 (5,88%)	0,411	1 (1,96%)	11 (21,6%)	<0,001
	30 – 34,9 (n=12)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,5	0 (0%)	5 (9,80%)	0,008
	35 – 39,9 (n=2)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	2 (3,92%)	+

* während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde; # Übersedierung (BIS<59,8); + p-Wert nicht berechenbar

Tab. 15 stellt das Patientenkollektiv aufgeteilt hinsichtlich ihres ASA-Stadiums dar. Es wurden signifikante Unterschiede bei der Übersedierung in ASA-Stadium 2 und 3 gefunden. In der Gesamtkomplikationsrate wurde in allen ASA-Stadien (1-3) ein signifikant höherer Anteil in der Midazolam-Gruppe gezeigt.

Tab. 15: Komplikationen während und nach der TEE nach ASA-Stadium

Komplikationen		Während der TEE-Untersuchung			Aufwachraum		
		Propofol	Mida-zolam	p-Wert	Propofol	Mida-zolam	p-Wert
MAD <60mmHg	ASA 1 (n=16)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	ASA 2 (n=53)	2 (3,77%)	0 (0%)	0,295	0 (0%)	2 (3,77%)	0,2
	ASA 3 (n=35)	1 (1,89%)	1 (1,96%)	0,647	0 (0%)	4 (7,84%)	0,114
HF <50/min	ASA 1 (n=16)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	ASA 2 (n=53)	0 (0%)	1 (1,96%)	0,453	1 (1,89%)	3 (5,88%)	0,237
	ASA 3 (n=35)	0 (0%)	1 (1,96%)	0,6	0 (0%)	2 (3,77%)	0,353
S_pO_2 <90%	ASA 1 (n=16)	*	*		0 (0%)	1 (1,96%)	0,375
	ASA 2 (n=53)	*	*		0 (0%)	2 (3,77%)	0,2
	ASA 3 (n=35)	*	*		0 (0%)	1 (1,96%)	0,6
Über-sedierung[#]	ASA 1 (n=16)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,625	0 (0%)	2 (3,77%)	0,125
	ASA 2 (n=53)	3 (5,66%)	7 (13,7%)	0,082	0 (0%)	5 (9,80%)	0,015
	ASA 3 (n=35)	4 (7,55%)	3 (5,88%)	0,27	0 (0%)	14 (27,5%)	<0,001
Gesamt-komplika-tionsrate	ASA 1 (n=16)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,625	0 (0%)	3 (5,88%)	0,036
	ASA 2 (n=53)	5 (9,43%)	8 (15,7%)	0,151	1 (1,89%)	12 (23,5%)	<0,001
	ASA 3 (n=35)	5 (9,43%)	5 (9,80%)	0,348	0 (0%)	21 (41,2%)	<0,001

[*] während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde; [#] Übersedierung (BIS<59,8)

Tab. 16 veranschaulicht die Ergebnisse für die Unterteilung der Patienten hinsichtlich der TEE-Indikation. Es wurden signifikante Unterschiede zwischen allen drei aufgelisteten Indikationen gefunden. Die weiteren TEE-Indikationen wurden nicht in der Tabelle aufgelistet, da sie zu selten waren, um statistisch relevant zu sein.

Tab. 16: Komplikationen während und nach der TEE nach TEE-Indikation

Komplikationen		Während der TEE-Untersuchung			Aufwachraum		
		Propofol	Mida-zolam	p-Wert	Propofol	Mida-zolam	p-Wert
MAD <60mmHg	Neuro-TEE (n=52)	0 (0%)	1 (1,96%)	0,577	0 (0%)	4 (7,55%)	0,101
	Endo-karditis (n=20)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,550	0 (0%)	0 (0%)	
	Evaluta-tion Vitien (n=21)	1 (1,89%)	0 (0%)	0,636	0 (0%)	1 (1,96%)	0,467
HF <50/min	Neuro-TEE (n=52)	0 (0%)	1 (1,96%)	0,577	1 (1,89%)	5 (9,8%)	0,183
	Endo-karditis (n=20)	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
	Evaluta-tion Vitien (n=21)	0 (0%)	1 (1,96%)	0,467	0 (0%)	0 (0%)	
S_pO_2 <90%	Neuro-TEE (n=52)	*	*		0 (0%)	1 (1,96%)	0,577
	Endo-karditis (n=20)	*	*		0 (0%)	2 (3,92%)	0,189
	Evaluta-tion Vitien (n=21)	*	*		0 (0%)	0 (0%)	
Über-sedierung[#]	Neuro-TEE (n=52)	1 (1,89%)	4 (7,84%)	0,287	0 (0%)	9 (17,6%)	0,004
	Endo-karditis (n=20)	2 (3,77%)	3 (5,88%)	0,396	0 (0%)	2 (2,92%)	0,189
	Evaluta-tion Vitien (n=21)	4 (7,55%)	2 (3,92%)	0,631	0 (0%)	7 (13,7%)	<0,001
Gesamt-komplikations-rate	Neuro-TEE (n=52)	1 (1,89%)	6 (11,8%)	0,113	1 (1,89%)	19 (37,3%)	<0,001
	Endo-karditis (n=20)	3 (5,66%)	3 (5,88%)	0,574	0 (0%)	4 (7,84%)	0,026

	Evaluation Vitien (n=21)	5 (9,43%)	3 (5,88%)	0,642	0 (0%)	8 (15,7%)	<0,001

* während der TEE-Untersuchung erhielten alle Patienten standardmäßig 2l O_2/min via Nasensonde; # Übersedierung (BIS<59,8)

3.11 Ergebnisse des Aldrete-Scores

Zum Ende der Untersuchung wurden folgende Werte gefunden: Gruppe P 8,30 ± 1,09 vs. Gruppe M 6,96 ± 1,79 (p<0,001). Zu Beginn der Überwachung im Aufwachraum fanden wir in Gruppe P 9,15 ± 0,82 vs. Gruppe M 6,78 ± 2,01 (p<0,001). Bei der letzten Erhebung des Aldrete-Scores vor Entlassung aus dem Aufwachraum wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt. Gruppe P 9,83 ± 0,38 vs. Gruppe M 9,78 ± 0,46 (p=0,698).

3.12 Kostenanalyse

Tab. 17 stellt die Kostenanalyse zum Zeitpunkt April 2016 an der Uniklinik Köln dar. Es zeigt sich, dass die Kosten für eine TEE mit Midazolam-Sedierung um 18% teurer ist, als eine TEE mit Propofol-Sedierung. Eine TEE ohne Sedierung ist günstiger als mit Sedierung. Die Unterschiede erklären sich im Wesentlichen aus der längeren Nachbetreuungszeit im Aufwachraum und der dadurch bedingten Personalbindung.

Tab. 17: Kostenanalyse

		TEE ohne Sedierung		TEE mit Midazolam		TEE mit Propofol	
		ÄD	MTA	ÄD	MTA	ÄD	MTA
Personalkosten	Einzeln	21,30€	18,20€	21,30€	41,60€	21,30€	31,20€
	Gesamt	39,50€		62,90€		52,50€	
Sachkosten	Midazolam			0,15€			
	Propofol					0,58€	
	Gesamt*	1,41€		1,85€		2,28€	
Gesamtkosten#		51,89€		81,68€		69,22€	

ÄD = ärztlicher Dienst; MTA = medizinisch technische/r Angestellte/r

* inklusive weiterer Sachkosten (NaCl 0,9%; Viggo; Infusionsbesteck, Pflaster, Kompressen, Desinfektionsmittel, Lidocain-Spray, Lidocain-Gel, Einmalspritzen, EKG-Klebeelektroden, Sauerstoffsonde, Mundkeil)

basierend auf einer „standardisierten TEE-Untersuchung“ inklusive Raumreinigungskosten

Die Kostenanalyse basierte auf folgenden Fakten:

- Zeitaufwand
  - Untersuchung 30min
  - Aufwachraum
    - Propofol 10-20min
    - Midazolam 40-60min
- Personal
  - Untersuchung 1 Assistenzarzt + 1 MTA
  - Aufwachraum 1 MTA

4. Diskussion

4.1 Sedierungskonzept für die TEE-Untersuchung

Für die Sedierung während der TEE existiert bis dato keine Leitlinie oder Empfehlung. In den Empfehlungen zur TEE-Untersuchung von Hoffmann et al. [37] wird lediglich darauf hingewiesen, dass eine Sedierung „hilfreich sein“ [37] kann, während in der Empfehlung von Flachskampf et al. [26] das Monitoring der Vitalparameter mit EKG, peripherer Sauerstoffsättigung und nicht-invasiver Blutdruckmessung vor und während der Untersuchung erwünscht wird. Dies zeigt eine hohe Variabilität unter den Experten selber.

Bei der Erstellung des Sedierungskonzeptes der vorliegenden Studie wurde die Leitlinie zur „Sedierung in der gastrointestialen Endoskopie“ von Riphaus et al. [62], die Leitlinien zur Sedierung und Analgesie durch Nicht-Anästhesisten der ASA [6] und die „Empfehlungen zur Sedierung in der flexiblen Bronchoskopie“ von Hautmann et al. [34] als Grundlage genommen. Das Sedativum (Midazolam oder Propofol) wurde durch den untersuchenden Arzt frei gewählt. Die Menge wurde nach Wirkung titriert. Die in den Leitlinien und Empfehlungen beschriebenen Rahmenbedingungen waren stets gegeben. Die Überwachung der Sedierung wurde durch medizinisches Assistenzpersonal durchgeführt, das während dieser Zeit keine weiteren Aufgaben übernahm.

4.2 Dosierung der Sedativa

In der Qualitätssicherungs- / Beobachtungsstudie wurde in der Propofol-Gruppe eine Dosis von 1,21 ± 0,57 mg/kgKG verwendet. In der Midazolam-Gruppe eine Dosis von 0,04 ± 0,02 mg/kgKG. In der Literatur variiert die dokumentierte Menge Propofol zur Sedierung zwischen 0,25mg/kgKG und im Maximum 5,05 ± 4,2 mg/kgKG [44, 80]. Empfohlen wird eine Dosis zwischen 0,5-1mg/kgKG [28], wobei eine wirkungsabhängige Titration von den Leitlinien der Gastroenterologen [62] angeraten wird. Für Midazolam wird seitens der Leitlinien eine Dosis von 0,03 -0,08 mg/kgKG beschrieben [62]. In der Midazolam-Kohorte befanden wir uns im niedrigen Anteil, des von den Leitlinien beschriebenen Bereichs, dagegen in der Propofol-Kohorte oberhalb der Empfehlung. Sayfo et al. [68] zeigte 2012 in einer retrospektiven Analyse von 582 Patienten, denen ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) unter Sedierung implantiert wurde, dass die Propofol-Bolus Methode gegenüber einer kontinuierlichen Infusion mit einer geringeren Rate an leichten kardiopulmonalen Komplikationen einhergeht. Chan et al. [14] veröffentlichte 2014 eine Studie zur Sedierung in der gastrointestinaler Endoskopie

mit 220 Teilnehmern, die eine niedrigere Komplikationsrate bei der Target-Controlled-Infusion (TCI) gegenüber der Propofol-Bolus Methode zeigte. Die Leitlinie der Gastroenterologen [63] spricht sich im Update weiterhin für die Propofol-Bolus Methode aus, da die kommerziell erhältlichen TCI Systeme mit einer um 20% erlaubten Abweichung von der eingestellten Plasmakonzentration der Propofol-Bolus Methode unterlegen sei. In der von Krugliak et al. [44] veröffentlichten Studie wurde in der Propofol-Gruppe eine Dosis von 5,05 ± 4,2mg/kgKG vs. 0,19 ± 0,8mg/kgKG in der Midazolam-Gruppe verwendet. Beide Gruppen erhielten eine hohe Dosis. Es wurden zwischen den verwendeten Sedativa-Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der kardiopulmonalen Komplikationsrate festgestellt [44].

4.3 Komplikationen während und nach der TEE-Untersuchung

Während sich in der hiesigen Studie bei der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede in der kardiopulmonalen Komplikationsrate fanden, so konnte in der Nachbeobachtung im AWR jedoch signifikant mehr kardiopulmonale Ereignisse in der Midazolam-Gruppe beobachtet werden. Da in der Arbeit von Krugliak et al. [44] eine Differenzierung der Komplikationsraten in TEE-Untersuchungsphase und Aufwachraumphase nicht möglich ist, kann kein direkter Vergleich gezogen werden.

Die Gefahr von kardiopulmonalen Komplikationen steigt mit zunehmender Sedierungstiefe. Besonders Übersedierung birgt die Gefahr solcher Komplikationen [66, 83, 84]. Die Übersedierung wird in vielen Fällen nicht als Komplikation erfasst. In der hiesigen Studie konnte, vor allem in der Aufwachraumphase, eine enorm hohe Anzahl an Übersedierungen mit 34,6% in der Midazolam-Gruppe vs. keinen in der Propofol-Gruppe festgestellt werden. Die kardiopulmonale Komplikationsrate lag in der Midazolam-Gruppe bei 14,4% vs. 0,96% in der Propofol-Gruppe. Für die Untersuchungsphase konnte ähnlich wie in einer Reihe weiterer Studien [3, 7, 11, 12, 15, 20, 30, 33, 38, 53, 54, 60, 78, 86] keine signifikanten Unterschiede in der kardiopulmonalen Komplikationsrate und der Übersedierungsrate bezüglich der verwendeten Sedativa festgestellt werden. In einer Studie von Pino [55] wurde eine Übersedierungsrate von 9% bei einer Hypoxämierate von 7,7% gefunden. Das Sedierungsregimen bestand aus Propofol und Benzodiazepinen und ist daher mit der vorliegenden Studie nicht direkt vergleichbar. In einer Studie von Fanti et al. [24] wurde in der Midazolam-Gruppe keine Übersedierung detektiert, aber in 1,4% der Fälle in der Propofol-Gruppe. Dennoch ergab sich eine höhere kardiopulmonale Komplikationsrate in der Midazolam-Gruppe als in der Propofol-Gruppe. Dunn et al. [22] berichteten in ihrer Studie von einer Übersedierungsrate von 25% in der Midazolam-Gruppe vs. keiner in

der Propofol-Gruppe. In dieser Studie wurde von keinen relevanten kardiopulmonalen Komplikationen berichtet. Um eine Übersedierung zu vermeiden, präferieren einige Autoren eine Bolus-Applikation der Sedativa dosiert nach Wirkung [63, 68]. In der hiesigen Studie wurde das verwendete Sedativum in kleinen Boli nach Wirkung appliziert.

Khalid et al. [43] warfen in ihrer Studie die Frage auf, ob Hypoxämien einzig eine Nebenwirkung der Sedierung sind, oder ob auch das Einführen der TEE-Sonde Hypoxämien verursacht. Die Studie von Blondheim et al. [11] verglich eine Gruppe Patienten mit Sedierung gegen eine Gruppe ohne Sedierung während der TEE. Dort wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt, sodass davon ausgegangen werden muss, dass auch die Untersuchung als solche ein Risikofaktor für Hypoxämien darstellt. Da in der vorliegenden Studie die Patienten routinemäßig Sauerstoff während der Untersuchung erhielten, kann bezüglich dieser Fragestellung keine Aussage getroffen werden. Eine Sauerstoffgabe während der Sedierung wird von den Leitlinien zum Umgang mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten ohnehin gefordert [6, 74].

In Studien von Pino [55], Agostoni et al. [2], Triantafillidis et al. [79] und der Leitlinie zur Sedierung und Analgesie von Patienten durch Nicht-Anästhesisten [74] wurden als weitere Risikofaktoren für kardiopulmonale Komplikationen während der Sedierung Adipositas, ein hoher ASA-Status (≥ III) und das Alter definiert. Für Patienten ab dem 60. Lebensjahr wurde in der durchgeführten Studie signifikant mehr Komplikationen in der Midazolam-Gruppe festgestellt, als in der Propofol-Gruppe (vgl. Tab. 13). Jedoch ist aufgrund kleiner Fallzahl bei tatsächlich adipösen Patienten keine weitere Aussage möglich (vgl. Tab. 14). Untersuchungen von Wutzler et al. [86] im Rahmen von Sedierung bei elektrischer Ablation mittels Herzkatheter und Bhardwaj et al. [9] im Rahmen von Sedierung bei Koloskopien zeigten, dass eine Sedierung mittels Propofol unter adäquatem Monitoring in der adipösen Patientengruppe sicher ist. Dennoch wird eine Dosisreduktion empfohlen [62, 79]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Sedierung bei schwerkranken Patienten (hohes ASA-Stadium) mit Propofol sicherer ist [9, 20, 63]. In der vorliegenden Studie wurden keine signifikanten Unterschiede in den kardiopulmonalen Komplikationen gefunden. Lediglich in der ASA-III Gruppe konnte ein signifikanter Unterschied in der Übersedierungsrate festgestellt werden (vgl. Tab. 15). Bei hepatisch vorerkrankten Patienten wird sogar Propofol gegenüber Midazolam bevorzugt empfohlen, zum einen aufgrund der kürzeren Aufwachraumphase [3, 80], zum anderen aufgrund des geringeren Risikos für eine hepatische Enzephalopathie [63, 79]. Die Metaanalyse zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie von Triantafillidis

et al. [79] spricht sich bezüglich der adipösen Patientengruppe für die Verwendung von Propofol aus.

Eine Reihe von Studien zeigte, dass sowohl Midazolam, als auch Propofol, sicher für Sedierungen sind [2, 50, 52, 54, 60, 88]. Propofol wird jedoch in einer Vielzahl von Studien als das Sedativum der Wahl bezeichnet [12, 29, 49, 63]. Kürzere Betreuungsphasen im Aufwachraum [3, 15, 20, 30, 41, 47, 52, 54, 78, 80], niedrigere Komplikationsraten im Aufwachraum [36, 56, 89] oder generell während der Sedierung [44, 53, 56], höhere Patienten- und/oder Untersucherzufriedenheit [24, 39, 44] und bessere Effektivität beziehungsweise Effizienz werden als Gründe angegeben [50, 82].

Während Patterson et al. [54] in ihrer Studie von 1991 noch forderten, dass ein zweiter Arzt für die Sedierung verantwortlich ist, konnte Studien mit einer Vielzahl an Patienten nachweisen, dass eine Pflegepersonal-assistierte Propofol-Sedierung sicher durchführbar ist, ohne dass sich die Komplikationsrate erhöht [17, 59, 68, 80]. Weitere Studien wiesen nach, dass die Sedierung mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten, sicher durchführbar ist, ohne dass sich die Komplikationsrate erhöhte [16, 87], bzw. ohne dass ernste Komplikationen auftraten [22, 24, 65, 79, 80]. Übereinstimmend mit Studien [41, 79, 85, 87] und den Leitlinien zur Sedierung durch Nicht-Anästhesisten [74], bzw. zum Umgang mit Propofol durch Nicht-Anästhesisten [6], und den Leitlinien zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie [62] bzw. Bronchoskopie [34] und dem Positionspaier zur Kardioanalgosedierung [76], sollte die Sedierung unter adäquatem Monitoring (EKG, intermittierende Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) von einer geübten Person überwacht werden, die während dieser Zeit keine weiteren Aufgaben wahrnimmt.

In der vorliegenden Studie unterschied sich die Untersuchungszeit nicht signifikant voneinander in Abhängigkeit des verwendeten Sedativums (vgl. Tab. 7 in Kapitel 3.4). Dies ist konform mit den Ergebnissen, die in der Literatur gefunden wurden [3, 47, 52, 89]. Ebenso konform mit den Ergebnissen der Literaturrecherche [3, 7, 12, 15, 20, 39, 41, 44, 47, 52, 75, 82, 85, 89] konnte ein hochsignifikanter Unterschied in der Dauer der Aufwachraumphase festgestellt werden (vgl. Tab. 7 in Kapitel 3.4). Dies ist der längeren Wirkdauer von Midazolam im Gegensatz zu Propofol geschuldet.

4.4 BIS-Monitoring

Der BIS ist ein objektiver Wert, der kontinuierlich mit einer gewissen Zeitverzögerung angezeigt wird [66, 83]. Allerdings obliegt die Interpretation des BIS dem Anwender, sodass eine subjektive Komponente einfließt [51]. Bei der Interpretation des BIS gibt es folgende Schwierigkeiten: Zum einen unterscheiden sich die Werte bei gleicher

Sedierungstiefe in Abhängigkeit des verwendeten Sedativums [32, 83], zum anderen zeigen sich individuelle Variabilitäten im BIS bzgl. der Sedierungstiefe [40, 83]. Letzterer Zusammenhang ist in Abb. 7 Kap. 3.7.2 veranschaulicht. Die RASS gilt derzeit als der Goldstandard zur Beurteilung der Sedierungstiefe. Sessler et al. fanden in ihrer Arbeit zur Evaluation der RASS eine Korrelation mit dem BIS von r=0,63 [70]. Ogilivie et al. fanden im Vergleich von RASS und BIS nur eine geringe Korrelation von r^2=0,3831 [51], während Karamchandani et al. [42] und Binder [10] eine mittlere Korrelation (τ=0,56 bzw. ρ=0,516) fanden. Dies entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Studie, in der eine mittlere Korrelation von r=0,522 (p<0,001) gefunden wurde.

Ähnlich wie Fujisawa et al. [29] konnte in der hiesigen Studie beobachtet werden, dass der BIS in der Propofol-Kohorte nach Ende der Sedierung schneller anstieg als in der Midazolam-Kohorte (Abb. 5, Kap. 3.6.4).

In Studien von Yang et al. [90] zur Sedierung außerhalb des Operationsraumes und von Delius et. al. [83] zur Sedierung während der endoskopischen retrograden Cholangiopankreaticographie (ERCP) konnte gezeigt werden, dass aus der Sedierungsteuerung mittels BIS-Monitorings eine geringere Rate an kardiopulmonalen Komplikationen resultierte. Riphaus et al. halten den Nutzen von EEG-Monitoring dagegen für nicht nachgewiesen [63]. Um dies zu klären werden weitere Studien diesbezüglich notwendig sein.

Sandler et al. [67] sehen den BIS in ihrer Studie zur Sedierung bei zahnärztlicher Behandlung im ambulanter Umfeld als Hilfe zur Titration des Sedativums zur gewünschten Sedierungstiefe an. In einer Arbeit von von Delius et al. [83] konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung des BIS-Monitorings zur Titration der Sedierungstiefe, die Aufwachraumphase signifikant kürzer war als ohne BIS. In der hiesigen Studie wurde die Titration des Sedativums mittels RASS durchgeführt, sodass diesbezüglich keine Aussage getroffen werden kann. Weitere Untersuchungen diesbezüglich werden nötig sein. Ob, wie von Tschopp et al. geäußert, die BIS-kontrollierte Sedierung mit Propofol die Sedierung mit Midazolam verdrängen wird [81], bleibt fraglich, da eine Alternative für Patienten mit Allergie gegen Propofol verfügbar sein muss. Wegen der für Benzodiazepine kurzen Wirkdauer, bietet sich hier die Verwendung von Midazolam an.

4.5 Kostenanalyse im Rahmen der TEE-Untersuchung

Die Sedierung mittels Propofol war in der vorliegenden Studie aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit im Aufwachraum und den damit verbundenen Personal- und Raumkosten wesentlich günstiger als eine Sedierung mit Midazolam. Holger et al. [39]

beschrieben in der Studie von 2005 ebenfalls, dass eine Midazolam-Sedierung aufgrund der längeren Überwachungszeit und dadurch entstehenden Personalkosten signifikant teurer sei.

4.6 Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung

Bei der Literaturrecherche konnten im Bereich der Kardiologie ein Positionspapier zur Kardioanalgosedierung [76], aber keine Leitlinie zur Sedierung für die TEE-Untersuchung gefunden werden. Es gibt seitens der Gastroenterologen eine Leitlinie zur Sedierung während gastrointestinalen Endoskopien [62] und seitens der Pneumologen eine „Empfehlung zur Sedierung in der flexiblen Bronchoskopie“ [34], allerdings unterscheiden sich zum einen die Untersuchungen teilweise erheblich voneinander, zum anderen das Patientengut. Patienten, die sich einer TEE-Untersuchung unterziehen, haben potentiell kardiovaskuläre Vorerkrankungen, die eine Risikoerhöhung bezüglich der Sedierung mit sich bringen kann.

Die Erstellung einer Leitlinie zur Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung würde zum einen den behandelnden Ärzten eine Verfahrensorientierung geben, zum anderen die Sicherheit der Patienten durch ein standardisiertes Vorgehen erhöhen. An der Erstellung dieser Empfehlung oder Leitlinie könnten sich folgende Fachgesellschaften beteiligen:

- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI),
- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV),
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM),
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI),
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN),
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK),
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG),
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM).

Da die Vielzahl der beteiligten Gesellschaften einen gemeinsamen Konsens erschwert, bleibt abzuwarten, ob eine Leitlinie entwickelt werden kann. Mit dem Positionspapier zur Kardioanalgosedierung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ist ein erster Schritt gemacht worden.

5. Fazit

In dieser Qualitätssicherungs-/ Beobachtungsstudie zum Sedierungsregimen im Rahmen der TEE-Untersuchung konnte kein Unterschied zwischen der Propofol-Kohorte und der Midazolam-Kohorte bzgl. der Rate der Komplikationen nachgewiesen werden. Allerdings wurde eine signifikant höhere Komplikationsrate im Aufwachraum in der Midazolam-Kohorte als in der Propofol-Kohorte beobachtet. Diese Feststellung war auch in der Subgruppenanalyse erkennbar. Das höhere Sicherheitspotential für Propofol unter vorsichtiger wirkungsabhängiger Titration tritt vor allem wenige Minuten nach der TEE-Untersuchung zutage. Dies deutet auf einen Vorteil von Propofol gegenüber Midazolam hin.

Ebenso konnte in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden, dass die Aufwachraumzeit und dadurch die Gesamtzeit, die der Patient beobachtet werden muss, in der Midazolam-Kohorte signifikant länger ist, als in der Propofol-Kohorte. Verbunden mit der längeren Aufwachraumzeit, sind die entstehenden Personal- und Raumkosten einer Midazolam-Sedierung deutlich höher als die einer Propofol-Sedierung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die bevorzugte Anwendung von Propofol zur Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung. Die Erstellung und Veröffentlichung einer Leitlinie zur Sedierung bei TEE-Untersuchung seitens der betroffenen Fachgesellschaften erscheint sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Die transösophageale Echokardiographie wird von Patienten zumeist als unangenehm empfunden. Um es den Patienten angenehmer zu gestalten und um die Untersuchung überhaupt erst zu ermöglichen, wird den Patienten oftmals eine Sedierung angeboten. Die Sedierung birgt das Risiko von Komplikationen. Um Unterschiede zwischen den beiden am häufigsten verwendeten Medikamenten Midazolam und Propofol im Risikoprofil zu erfassen, wurde diese prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt.

In dem Zeitraum März 2014 bis März 2015 wurden 105 Patienten mit der Indikation einer TEE-Untersuchung beobachtet. 51 Patienten erhielten eine Midazolam-Sedierung und 53 Patienten eine Propofol-Sedierung. Vor, während und nach der Untersuchung wurden die Vitalparameter und die demographischen Parameter (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und ASA-Status) erfasst. Zur Beurteilung der Sedierungstiefe wurde der RASS, das Sedierungs-Stadium nach den ASA-Kriterien und der BIS-Score erhoben. Im Aufwachraum wurde der Patientenzustand mittels modifiziertem Aldrete-Score bewertet.

Die Kohorten unterschieden sich bezüglich der demographischen Parameter nicht signifikant voneinander und waren somit vergleichbar. Während der Untersuchung zwischen den Kohorten wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate erfasst. Die Komplikationsrate im Aufwachraum war in der Midazolam-Kohorte mit 34,6% gegenüber 0,96% in der Propofol-Kohorte signifikant erhöht. Die Dauer der TEE-Untersuchung unterschied sich in den Kohorten nicht signifikant voneinander. Die Aufwachraumzeit war in der Midazolam-Kohorte mit 48,07 ± 21,5 Minuten gegenüber der Propofol-Kohorte mit 20,77 ± 6,65 Minuten signifikant länger, folglich unterschied sich auch die Gesamtzeit signifikant voneinander. Durch die längeren Beobachtungszeiten und den damit verbundenen Raum- und Personalkosten ist eine Midazolam-Sedierung deutlich teurer als eine Propofol-Sedierung.

Die Resultate der vorliegenden Studie deuten auf ein größeres Sicherheitspotential für Propofol-Sedierung gegenüber Midazolam-Sedierung im Rahmen von TEE-Untersuchungen hin. Durch die signifikant kürzere Gesamtzeit scheint eine Propofol-Sedierung effizienter zu sein. Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse die bevorzugte Verwendung von Propofol zur Sedierung im Rahmen der TEE-Untersuchung. Die Erstellung und Veröffentlichung einer Leitlinie zur Sedierung bei TEE-Untersuchung seitens der betroffenen Fachgesellschaften erscheint sinnvoll.

7. Literaturverzeichnis

1. Adams, L., S. Butas, and D. Spurlock, Jr. 2015. 'Capnography (ETCO2), Respiratory Depression, and Nursing Interventions in Moderately Sedated Adults Undergoing Transesophageal Echocardiography (TEE)', *J Perianesth Nurs*, 30: 14-22.

2. Agostoni, M., L. Fanti, M. Gemma, N. Pasculli, L. Beretta, and P. A. Testoni. 2011. 'Adverse events during monitored anesthesia care for GI endoscopy: an 8-year experience', *Gastrointest Endosc*, 74: 266-75.

3. Agrawal, A., B. C. Sharma, P. Sharma, R. Uppal, and S. K. Sarin. 2012. 'Randomized controlled trial for endoscopy with propofol versus midazolam on psychometric tests and critical flicker frequency in people with cirrhosis', *J Gastroenterol Hepatol*, 27: 1726-32.

4. Aldrete, J. A., and D. Kroulik. 1970. 'A postanesthetic recovery score', *Anesth Analg*, 49: 924-34.

5. Almgren, M., M. Lundmark, and K. Samuelson. 2010. 'The Richmond Agitation-Sedation Scale: translation and reliability testing in a Swedish intensive care unit', *Acta Anaesthesiol Scand*, 54: 729-35.

6. American Society of Anesthesiologists Task Force on, Sedation, and Non-Anesthesiologists Analgesia by. 2002. 'Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists', *Anesthesiology*, 96: 1004-17.

7. Baysal, A., T. B. Polat, Y. Yalcin, and A. Celebi. 2014. 'The use of basic parameters for monitoring the haemodynamic effects of midazolam and ketamine as opposed to propofol during cardiac catheterization', *Cardiol Young*, 24: 351-8.

8. Berger, H. 1929. 'Über das elektroenkephalogramm des menchen', *Arch Psychiatr Nervenkr*, 87: 527-70.

9. Bhardwaj, G., S. Conlon, J. Bowles, and J. Baralt. 2002. 'Use of midazolam and propofol during colonoscopy: 7 years of experience', *Am J Gastroenterol*, 97: 495-7.

10. Binder, P.S. 2016. 'Bestimmung der Sedierungstiefe von internistischen Intensivpatienten anhand der Sedierungsscores RASS, Ramsay und des BIS-Neuromonitorings', Universität zu Köln: Dissertation.

11. Blondheim, D. S., D. Levi, and A. T. Marmor. 2004. 'Mild sedation before transesophageal echo induces significant hemodynamic and respiratory depression', *Echocardiography*, 21: 241-5.

12. Carlsson, U., and P. Grattidge. 1995. 'Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam', *Endoscopy*, 27: 240-3.

13. Caton, R. 1875. 'The electric currents of the brain', *bmj*, 2: 278.

14. Chan, W. H., S. L. Chang, C. S. Lin, M. J. Chen, and S. Z. Fan. 2014. 'Target-controlled infusion of propofol versus intermittent bolus of a sedative cocktail regimen in deep sedation for gastrointestinal endoscopy: comparison of cardiovascular and respiratory parameters', *J Dig Dis*, 15: 18-26.

15. Clark, G., M. Licker, A. B. Younossian, P. M. Soccal, J. G. Frey, T. Rochat, J. Diaper, P. O. Bridevaux, and J. M. Tschopp. 2009. 'Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy: a randomised trial', *Eur Respir J*, 34: 1277-83.

16. Clarke, A. C., L. Chiragakis, L. C. Hillman, and G. L. Kaye. 2002. 'Sedation for endoscopy: the safe use of propofol by general practitioner sedationists', *Med J Aust*, 176: 158-61.

17. Conway, A., J. Rolley, K. Page, and P. Fulbrook. 2014. 'Trends in nurse-administered procedural sedation and analgesia across cardiac catheterisation laboratories in Australia and New Zealand: results of an electronic survey', *Aust Crit Care*, 27: 4-10.

18. Cooley, James W.; Tukey, John W. 1965. 'An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series', *Mathmatics of Computation*, 19: 297-301.

19. Cooper, L., K. Candiotti, C. Gallagher, E. Grenier, K. L. Arheart, and M. E. Barron. 2011. 'A randomized, controlled trial on dexmedetomidine for providing adequate sedation and hemodynamic control for awake, diagnostic transesophageal echocardiography', *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25: 233-7.

20. Crawford, M., J. Pollock, K. Anderson, R. J. Glavin, D. MacIntyre, and D. Vernon. 1993. 'Comparison of midazolam with propofol for sedation in outpatient bronchoscopy', *Br J Anaesth*, 70: 419-22.

21. Daniel, W. G., R. Erbel, W. Kasper, C. A. Visser, R. Engberding, G. R. Sutherland, E. Grube, P. Hanrath, B. Maisch, K. Dennig, and et al. 1991. 'Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations', *Circulation*, 83: 817-21.

22. Dunn, T., D. Mossop, A. Newton, and A. Gammon. 2007. 'Propofol for procedural sedation in the emergency department', *Emerg Med J*, 24: 459-61.

23. Eberl, S., B. Preckel, J. J. Bergman, S. van Dieren, and M. W. Hollmann. 2016. 'Satisfaction and safety using dexmedetomidine or propofol sedation during endoscopic oesophageal procedures: A randomised controlled trial', *Eur J Anaesthesiol*.

24. Fanti, L., M. Gemma, M. Agostoni, G. Rossi, L. Ruggeri, M. L. Azzolini, E. Dabizzi, L. Beretta, and P. A. Testoni. 2015. 'Target Controlled Infusion for non-anaesthesiologist propofol sedation during gastrointestinal endoscopy: The first double blind randomized controlled trial', *Dig Liver Dis*, 47: 566-71.

25. Ferson, D., D. Thakar, J. Swafford, A. Sinha, K. Sapire, and J. Arens. 2003. 'Use of deep intravenous sedation with propofol and the laryngeal mask airway during transesophageal echocardiography', *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17: 443-6.

26. Flachskampf, F.A., L. Badano, W.G. Daniel, R.O. Feneck, K.F. Fox, A.G. Fraser, A. Pasquet, M. Pepi, L. Perez de Isla, and J.L. Zamorano. 2010. 'Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010', Eur j echocardiogr, 11: 557-576.

27. Flachskampf, F.A., P.F. Wouters, T. Edvardsen, A. Evangelista, G. Habib, P. Hoffman, R. Hoffmann, P. Lancellotti, M. Pepi. 2014. 'Recommendations for transoesophageal echocardiography: EACVI update 2014', Eur Heart J - Cardiovascular Imaging, 15: 353-365.

28. Fresenius. 2011. "Gebrauchsinformation Propofol 1% (10mg/1ml) MCT Fresenius." In.: Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

29. Fujisawa, T., S. Takuma, H. Koseki, K. Kimura, and K. Fukushima. 2007. 'Study on the usefulness of precise and simple dynamic balance tests for the evaluation of recovery from intravenous sedation with midazolam and propofol', *Eur J Anaesthesiol*, 24: 425-30.

30. Gale, D. W., T. E. Grissom, and J. V. Mirenda. 1993. 'Titration of intravenous anesthetics for cardioversion: a comparison of propofol, methohexital, and midazolam', *Crit Care Med*, 21: 1509-13.

31. Gibbs, F.A.; Gibbs, E.L.; Lennox, W.G. 1937. 'Effect on the Electro-Encephalogramm of Certain Drugs Which Influence Nervous Activity', *Arch Intern Med*, 60: 154-66.

32. Glass, P. S., M. Bloom, L. Kearse, C. Rosow, P. Sebel, and P. Manberg. 1997. 'Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers', *Anesthesiology*, 86: 836-47.

33. Guerra, F., I. Pavoni, A. Romandini, L. Baldetti, M. V. Matassini, M. Brambatti, M. Luzi, G. Pupita, and A. Capucci. 2014. 'Feasibility of a cardiologist-only approach to sedation for electrical cardioversion of atrial fibrillation: a randomized, open-blinded, prospective study', *Int J Cardiol*, 176: 930-5.

34. Hautmann, H, R Eberhardt, R Heine, F Herth, J Hetzel, M Hetzel, G Reichle, B Schmidt, F Stanzel, and M Wagner. 2011. 'Empfehlung zur Sedierung in der flexiblen Bronchoskopie', Pneumologie, 65: 647.

35. Herold, Gerd. 2001. 'Innere Medizin-Ausgabe 2014'.

36. Heuss, L. T., S. P. Sugandha, and C. Beglinger. 2012. 'Carbon dioxide accumulation during analgosedated colonoscopy: comparison of propofol and midazolam', *World J Gastroenterol*, 18: 5389-96.

37. Hoffmann, R.; Buck, T.; Lambertz, H.; von Bibra, H.; Mohr-Kahaly, S.; Tiemann, K.; Hagendorff, A.; Voelker, H.; Kücherer, H.F.; Franke, A.; Flachskampf, F.A.; Heinemann, S.; Fehske, W.; Nixdorff, U. 2004. 'Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie', *Z Kardiol*, 93: 975-86.

38. Hohl, C. M., M. Sadatsafavi, B. Nosyk, and A. H. Anis. 2008. 'Safety and clinical effectiveness of midazolam versus propofol for procedural sedation in the emergency department: a systematic review', *Acad Emerg Med*, 15: 1-8.

39. Holger, J. S., P. A. Satterlee, and S. Haugen. 2005. 'Nursing use between 2 methods of procedural sedation: midazolam versus propofol', *Am J Emerg Med*, 23: 248-52.

40. Ibrahim, A. E., J. K. Taraday, and E. D. Kharasch. 2001. 'Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol', *Anesthesiology*, 95: 1151-9.

41. Jung, M., C. Hofmann, R. Kiesslich, and A. Brackertz. 2000. 'Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam', *Endoscopy*, 32: 233-8.

42. Karamchandani, K., V. Rewari, A. Trikha, and R. K. Batra. 2010. 'Bispectral index correlates well with Richmond agitation sedation scale in mechanically ventilated critically ill patients', *J Anesth*, 24: 394-8.

43. Khalid, O., R. Srivastava, A. Mulhall, A. Paladugu, M. Stoddard, and S. Lippmann. 2010. 'Conscious sedation: for a TEE, is it always required?', *Echocardiography*, 27: 74-6.

44. Krugliak, P., B. Ziff, Y. Rusabrov, A. Rosenthal, A. Fich, and G. M. Gurman. 2000. 'Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study', *Endoscopy*, 32: 677-82.

45. Lüllmann, Heinz, and Klaus Mohr. 2006. *Pharmakologie und Toxikologie* (Georg Thieme Verlag).

46. Mart, C. R., M. Parrish, K. L. Rosen, M. D. Dettorre, G. D. Ceneviva, S. E. Lucking, and N. J. Thomas. 2006. 'Safety and efficacy of sedation with propofol for transoesophageal echocardiography in children in an outpatient setting', *Cardiol Young*, 16: 152-6.

47. McQuaid, K. R., and L. Laine. 2008. 'A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures', *Gastrointest Endosc*, 67: 910-23.

48. Miner, J. R., M. H. Biros, W. Heegaard, and D. Plummer. 2003. 'Bispectral electroencephalographic analysis of patients undergoing procedural sedation in the emergency department', *Acad Emerg Med*, 10: 638-43.

49. Nilsson, A., B. Grossmann, E. Kullman, E. Uustal, F. Sjoberg, and L. Nilsson. 2015. 'Sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled study of patient-controlled propofol sedation and that given by a nurse anesthetist', *Scand J Gastroenterol*, 50: 1285-92.

50. Nishizawa, T., H. Suzuki, J. Matsuzaki, T. Kanai, and N. Yahagi. 2014. 'Propofol versus traditional sedative agents for endoscopic submucosal dissection', *Dig Endosc*, 26: 701-6.

51. Ogilvie, M. P., B. M. Pereira, M. L. Ryan, J. C. Gomez-Rodriguez, E. J. Pierre, A. S. Livingstone, and K. G. Proctor. 2011. 'Bispectral index to monitor propofol sedation in trauma patients', *J Trauma*, 71: 1415-21.

52. Oh, J. E., H. J. Lee, and Y. H. Lee. 2013. 'Propofol versus Midazolam for Sedation during Esophagogastroduodenoscopy in Children', *Clin Endosc*, 46: 368-72.

53. Ozturk, T., A. Cakan, G. Gulerce, G. Olgac, S. Deren, and A. Ozsoz. 2004. 'Sedation for fiberoptic bronchoscopy: fewer adverse cardiovascular effects with propofol than with midazolam', *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 39: 597-602.

54. Patterson, K. W., P. B. Casey, J. P. Murray, C. A. O'Boyle, and A. J. Cunningham. 1991. 'Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam', *Br J Anaesth*, 67: 108-11.

55. Pino, R. M. 2007. 'The nature of anesthesia and procedural sedation outside of the operating room', *Curr Opin Anaesthesiol*, 20: 347-51.

56. Qadeer, M. A., J. J. Vargo, F. Khandwala, R. Lopez, and G. Zuccaro. 2005. 'Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 1049-56.

57. Rahman, N. H., and A. Hashim. 2010. 'Is it safe to use propofol in the emergency department? A randomized controlled trial to compare propofol and midazolam', *Int J Emerg Med*, 3: 105-13.

58. Rampil, I. J. 1998. 'A primer for EEG signal processing in anesthesia', *Anesthesiology*, 89: 980-1002.

59. Rex, D. K., L. T. Heuss, J. A. Walker, and R. Qi. 2005. 'Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy', *Gastroenterology*, 129: 1384-91.

60. Reynolds, J. C., M. K. Abraham, F. F. Barrueto, Jr., D. L. Lemkin, and J. M. Hirshon. 2013. 'Propofol for procedural sedation and analgesia reduced dedicated emergency nursing time while maintaining safety in a community emergency department', *J Emerg Nurs*, 39: 502-7.

61. Riphaus, A., F. Geist, and T. Wehrmann. 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: 1082-8.

62. Riphaus, A., T. Wehrmann, J. Hausmann, B. Weber, S. von Delius, M. Jung, P. Tonner, J. Arnold, A. Behrens, U. Beilenhoff, H. Bitter, D. Domagk, S. In der Smitten, B. Kallinowski, A. Meining, A. Schaible, D. Schilling, H. Seifert, F.

Wappler, and I. Kopp. 2015. '[S3-guidelines "sedation in gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF register no. 021/014)]', *Z Gastroenterol*, 53: 802-42.

63. Riphaus, A., T. Wehrmann, J. Hausmann, B. Weber, S. von Delius, M. Jung, P. Tonner, J. Arnold, A. Behrens, U. Beilenhoff, H. Bitter, D. Domagk, S. In der Smitten, B. Kallinowski, A. Meining, A. Schaible, D. Schilling, H. Seifert, F. Wappler, and I. Kopp. 2016. 'Update S3-guideline: "sedation for gastrointestinal endoscopy" 2014 (AWMF-register-no. 021/014)', *Z Gastroenterol*, 54: 58-95.

64. Rotexmedia. 2009. "Gebrauchsinformation Midazolam Rotexmedia 5mg/ml Injektionslösung." In.: Rotexmedia GmbH.

65. Salukhe, T. V., S. Willems, I. Drewitz, D. Steven, B. A. Hoffmann, K. Heitmann, and T. Rostock. 2012. 'Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation', *Europace*, 14: 325-30.

66. Sandler, N. A. 2000. 'The use of bispectral analysis to monitor outpatient sedation', *Anesth Prog*, 47: 72-83.

67. Sandler, N. A., J. Hodges, and M. Sabino. 2001. 'Assessment of recovery in patients undergoing intravenous conscious sedation using bispectral analysis', *J Oral Maxillofac Surg*, 59: 603-11; discussion 11-2.

68. Sayfo, S., K. P. Vakil, A. Alqaqa'a, H. Flippin, D. Bhakta, A. V. Yadav, J. M. Miller, and W. J. Groh. 2012. 'A retrospective analysis of proceduralist-directed, nurse-administered propofol sedation for implantable cardioverter-defibrillator procedures', *Heart Rhythm*, 9: 342-6.

69. Scriven, A. J., and S. M. Cobbe. 1994. 'Hypoxaemia during transoesophageal echocardiography', *Br Heart J*, 72: 133-5.

70. Sessler, C. N., M. S. Gosnell, M. J. Grap, G. M. Brophy, P. V. O'Neal, K. A. Keane, E. P. Tesoro, and R. K. Elswick. 2002. 'The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients', *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 1338-44.

71. Sessler, C. N., M. J. Grap, and M. A. Ramsay. 2008. 'Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit', *Crit Care*, 12 Suppl 3: S2.

72. Striebel, Hans Walter. "Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 7. Auflage. Schattauer Stuttgart 2009." In.: ISBN 978-3-7945-2635-2.

73. Sutaria, N., D. Northridge, and M. Denvir. 2000. 'A survey of sedation and monitoring practices during transoesophageal echocardiography in the UK: are recommended guidelines being followed?', *Heart*, 84 Suppl 2: II19.

74. Taeger, K. 2002. 'Leitlinie zur Sedierung und Analgesie (Analgosedierung) von Patienten durch Nicht-Anästhesisten', *Anaesth Intensivmed*, 10: 639-41.

75. Takarada, T., M. Kawahara, M. Irifune, C. Endo, Y. Shimizu, K. Maeoka, C. Tanaka, and S. Katayama. 2002. 'Clinical recovery time from conscious sedation for dental outpatients', *Anesth Prog*, 49: 124-7.

76. Tilz, R. R., K. R. J. Chun, T. Jeneke, M. Kelm, C. Piorkowski, P. Sommer, C. Stellbrink, D. Steven. 2017. 'Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Kardioanalgosedierung', *Kardiologe*, 11: 369-382.

77. Thomas, S. P., J. Thakkar, P. Kovoor, A. Thiagalingam, and D. L. Ross. 2014. 'Sedation for electrophysiological procedures', *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 781-90.

78. Toman, H., A. Erkilinc, T. Kocak, F. Guzelmeric, O. F. Savluk, M. Dogukan, and G. Acar. 2016. 'Sedation for transesophageal echocardiography: comparison of propofol, midazolam and midazolam-alfentanil combination', *Med Glas (Zenica)*, 13: 18-24.

79. Triantafillidis, J. K., E. Merikas, D. Nikolakis, and A. E. Papalois. 2013. 'Sedation in gastrointestinal endoscopy: current issues', *World J Gastroenterol*, 19: 463-81.

80. Tsai, H. C., Y. C. Lin, C. L. Ko, H. Y. Lou, T. L. Chen, K. W. Tam, and C. Y. Chen. 2015. 'Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials', *PLoS One*, 10: e0117585.

81. Tschopp, J. M., L. Purek, J. G. Frey, J. M. Schnyder, J. Diaper, V. Cartier, and M. Licker. 2011. 'Titrated sedation with propofol for medical thoracoscopy: a feasibility and safety study', *Respiration*, 82: 451-7.

82. Vargo, J. J., T. Bramley, K. Meyer, and B. Nightengale. 2007. 'Practice efficiency and economics: the case for rapid recovery sedation agents for colonoscopy in a screening population', *J Clin Gastroenterol*, 41: 591-8.

83. von Delius, S., H. Salletmaier, A. Meining, S. Wagenpfeil, D. Saur, M. Bajbouj, G. Schneider, R. M. Schmid, and W. Huber. 2012. 'Bispectral index monitoring of midazolam and propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized clinical trial (the EndoBIS study)', *Endoscopy*, 44: 258-64.

84. von Delius, S., P. Thies, T. Rieder, S. Wagenpfeil, E. Herberich, A. Karagianni, E. Frimberger, A. Meining, L. Ludwig, M. P. Ebert, E. Schulte-Frohlinde, B. Neu, C. Prinz, R. M. Schmid, and W. Huber. 2009. 'Auditory evoked potentials compared with bispectral index for monitoring of midazolam and propofol sedation during colonoscopy', *Am J Gastroenterol*, 104: 318-25.

85. Wehrmann, T., S. Kokabpick, B. Lembcke, W. F. Caspary, and H. Seifert. 1999. 'Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study', *Gastrointest Endosc*, 49: 677-83.

86. Wutzler, A., L. Loehr, M. Huemer, A. S. Parwani, E. Steinhagen-Thiessen, L. H. Boldt, and W. Haverkamp. 2013. 'Deep sedation during catheter ablation for atrial fibrillation in elderly patients', *J Interv Card Electrophysiol*, 38: 115-21.

87. Wutzler, A., A. Mueller, L. Loehr, M. Huemer, A. S. Parwani, P. Attanasio, F. Blaschke, C. Storm, L. H. Boldt, and W. Haverkamp. 2014. 'Minimal and deep sedation during ablation of ventricular tachycardia', *Int J Cardiol*, 172: 161-4.

88. Wutzler, A., S. Rolf, M. Huemer, A. S. Parwani, L. H. Boldt, E. Herberger, K. Hohenbichler, R. Dietz, and W. Haverkamp. 2012. 'Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation', *Pacing Clin Electrophysiol*, 35: 38-43.

89. Yamamoto, H., T. Gotoda, T. Nakamura, T. Yamamoto, H. Kikuchi, M. Kitamura, T. Itoi, and F. Moriyasu. 2015. 'Clinical impact of gastroenterologist-administered propofol during esophagogastroduodenoscopy: a randomized comparison at a single medical clinic', *Gastric Cancer*, 18: 326-31.

90. Yang, K. S., A. S. Habib, M. Lu, M. S. Branch, H. Muir, P. Manberg, J. C. Sigl, and T. J. Gan. 2014. 'A prospective evaluation of the incidence of adverse events in nurse-administered moderate sedation guided by sedation scores or Bispectral Index', *Anesth Analg*, 119: 43-8.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	ASA-Risikoklassifikation	S. 8
Tabelle 2	Richmond-Agitation-and-Sedation-Scale	S. 12
Tabelle 3	Sedierungsstadien (ASA-Definition 2002)	S. 13
Tabelle 4	modifizierter Aldrete-Score oder PARS	S. 14
Tabelle 5	BIS-Werte	S. 17
Tabelle 6	Demographische Parameter	S. 27
Tabelle 7	Untersuchungs- / Überwachungszeiten	S. 30
Tabelle 8	Untersuchungs- / Überwachungszeiten nach ASA-Stadium	S. 30
Tabelle 9	Untersuchungs- / Überwachungszeiten nach TEE-Indikation	S. 31
Tabelle 10	Vitalparameter während der Untersuchung	S. 37
Tabelle 11	Vitalparameter Aufwachraum	S. 38
Tabelle 12	Komplikationen während und nach der TEE	S. 40
Tabelle 13	Komplikationen während und nach der TEE nach Alter	S. 41
Tabelle 14	Komplikationen während und nach der TEE nach BMI	S. 44
Tabelle 15	Komplikationen während und nach der TEE nach ASA-Stadium	S. 46
Tabelle 16	Komplikationen während und nach der TEE nach TEE Indikation	S. 47
Tabelle 17	Kostenanalyse	S. 47

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Monitoring während der TEE-Untersuchung	S. 20
Abbildung 2	Untersuchungssetting	S. 22
Abbildung 3	Einteilung nach ASA-Klassifikation	S. 28
Abbildung 4	TEE-Indikation	S. 29
Abbildung 5	BIS vs. Zeit	S. 34
Abbildung 6	Sedierungs-Stadium vs. RASS	S. 35
Abbildung 7	BIS vs. RASS	S. 36
Abbildung 8	BIS vs. Sedierungs-Stadium	S. 37

8.3 Überwachungsbogen

Patientenaufkleber

TEE–Überwachungsprotokoll

Untersuchungsdatum: .....

Arzt / Arzthelferin / MTA: .....

Grund der TEE-Untersuchung: .....

TEE-Untersuchung: ☐ stationär, ☐ ambulant

TTE vor TEE erfolgt: ☐ Ja, ☐ Nein

Patientenaufklärung: ☐ vor Ort (Echo), ☐ auf Station, ☐ Ambulanz

ASA-Stadium: .....

Größe (m): .....; Gewicht (kg): .....

Nüchternheit (Stunden): .....

Peripher venöser Zugang: ☐ Ja, ☐ Nein (Anlage im Echolabor)

Medikamentenallergien: ☐ Nein, ☐ Ja, ...

TEE-Sedativum: ☐ Midazolam, ☐ Disoprivan

Zusätzliche Medikamente: ☐ Nein, ☐ Ja, ...

	Vor TEE	TEE Beginn	TEE Mitte	TEE Mitte	TEE Ende	nach TEE (AWR)	nach TEE (AWR)	nach TEE (AWR)	Vor Entlassung
Uhrzeit									
Sedativum (mg)									
O_2-Gabe (l/min)									
HF /min									
Blutdruck									
AF /min									
S_pO_2									
RASS-Score									
Sedierungs-Stadium									
BIS-Score									
EMG									
Schmerzskala (1-10)									
Aldrete-Score									
Komplikation									

Erklärungen: TEE-Beginn: Einführen der TEE-Sonde; TEE-Ende: Entfernen der TEE-Sonde; AWR: Aufwachraum

Anhang

A. Individuelle Risikofaktoren

☐ Bekannte Komplikationen bei bisherigen Untersuchungen unter Sedierung (TEE, Bronchoskopie, Gastroskopie, Koloskopie, Operationen)

☐ Kardiale Erkrankungen: ☐ KHK, ☐ arterielle Hypertonie, ☐ Herzinsuffizienz

☐ Lungenerkrankungen: ☐ COPD, ☐ Asthma bronchiale, ☐ pulmonale Hypertonie

☐ Einschränkung der hepatorenalen Funktion: ☐ Kreatinin: ....., ☐ GFR, ☐ 3-fach Transaminasen ↑

☐ Medikamentenallergien: .....

☐ Schwangerschaft/Wochenbett (Aspirationsrisiko)

☐ Schluckbeschwerden (u.a. HNO- und neurologische Patienten)

☐ Bewusstseinsstörung mit Aspirationsgefahr (z.B. TEE-Untersuchung nach Schlaganfall)

☐ Bestehende Medikation, ggf. Drogenabusus, Schmerztherapie (insbes. Opioide)

☐ Anatomische Atemwegsbehinderungen: z.B. Schlaf-Apnoe Syndrom, adipös. kurzer Hals

B. RASS-Score

Stufe	Ausdruck	Beschreibung
+4	Wehrhaft, streitlustig	Wehrhaft oder Aggressiv, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Tubus, Katheter etc. oder verhält sich aggressiv gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Regelmäßig ungerichtete Bewegungen oder unsynchronisierte Beatmung/Atmung am Ventilator
+1	Unruhe	Ängstlich aber die Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig
0	wach und ruhig	
-1	schläfrig	Nicht komplett wach aber mit anhaltenden, länger als 10 Sek. dauernden Wachphasen, auf Ansprache Blickkontakt
-2	Leichte Sedierung	Kurze (weniger als 10 Sek. anhaltende) Wachphasen mit Blickkontakt bei Ansprache
-3	Moderate Sedierung	Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physikalische Reize

9. Lebenslauf

Thomas Wilhelm Boekels

Geboren am 04. Mai 1987 in Geldern

09.1993 - 07.1997	Sankt-Adelheid-Grundschule, Geldern
09.1997 - 06.2006	Lise-Meitner-Gymnasium, Geldern Allgemeine Hochschulreife
07.2003-06.2004	Neenah-High-School, Neenah, Wisconsin, USA Austauschjahr, Graduation
01.07.2006 - 31.03.2007	Wehrdienst im Sanitätsdienst, Hamm / Kalkar
01.09.2007 - 31.08.2010	kath. Bildungsstätte St. Bernhard, Kamp-Lintfort St. Clemens-Hospital, Geldern Examen für Gesundheits- und Krankenpflege
01.09.2010 – 31.12.2018	Krankenpfleger in der Anästhesie im Zentral-OP der Uniklinik Köln, Köln
10.4.2012 - 27.7.2012	rheinisches Bildungszentrum, Köln Vorsemesterkurs für Medizin und Naturwissenschaften
01.10.2012 – 13.11.2018	Universität zu Köln, Köln Studium der Humanmedizin
01.01.2019 - dato	Weiterbildungsassistent in der Klinik für Kardiologie des Klinikums Leer
14.05.2019	Promotion zum Dr. med. an der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln.

Danksagung

Die Erstellung meiner Doktorarbeit wäre ohne viele liebe Menschen nicht möglich gewesen.

Besonders möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Guido Michels, danken, der mir sehr viel Geduld entgegenbrachte, immer Zeit für ein persönliches Treffen hatte, mir unermüdlich meine Fragen beantwortete und mir viele wertvolle Ratschläge für das Gelingen dieser Arbeit gab. Zeitgleich richtet sich mein besonderer Dank an das gesamte Team des Echokardiographielabors, das einen reibungslosen Ablauf unserer Studie ermöglichte.

Mein Dank gilt auch Herrn Sven Blödow der Firma Covidien, für seine geduldige Einweisung in den BIS Vista™ Monitor.

Danken möchte ich auch meinen Freunden Kerstin Steffens, Carola Albert und Michel Bunse, die stets ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten und mich aufbauten, wenn etwas nicht so funktionierte, wie vorher geplant.

Mein größter Dank gilt an dieser Stelle meiner Frau Eva Boekels und meinen Eltern, die mir in allen Phasen der Arbeit den Rücken freigehalten haben, mir immer zur Seite stehen und mich im Studium unterstützen.

Danken möchte ich auch meiner Tochter Mira und meinen Sohn Felix, die mir viel Lebensfreude schenken und mich immer aufmuntern können.

Ohne Sie/Euch alle wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Danke

pro print arling, druck & werbung

Westoverleding