

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med Hendrik Lehnert

Lorazepam als Prämedikation zur ERCP

Eine randomisierte Doppelblindstudie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
aus der Medizinischen Fakultät

Vorgelegt von Dorothea von Jagow
aus Hamburg
Lübeck 2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gunther Weitz

2. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Torsten Meier

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck den 04.04.2011

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	- 1 -
1.1. Propofol in der Endoskopie.....	- 2 -
1.2. Ketamin in der Endoskopie.....	- 4 -
1.3. Aktuelle Leitlinie zur Sedierung bei ERCP	- 5 -
1.4. Potenzieller Nutzen einer oralen Prämedikation.....	- 5 -
1.5. Fragestellung.....	- 5 -
2. Material und Methoden	- 7 -
2.1. Patienten	- 7 -
2.2. Prämedikation.....	- 7 -
2.3. Ablauf der ERCP	- 8 -
2.4. Überwachung der Vitalparameter	- 9 -
2.5 Erfassung kognitiver Funktionen der Patienten	- 10 -
2.6 Patienten- und Untersucherzufriedenheit	- 11 -
2.7. Eigene Aufgaben in der Studie	- 11 -
2.8 Statistik.....	- 12 -
3. Ergebnisse	- 13 -
3.1. Patienten	- 13 -
3.2. Verabreichte Sedativa	- 14 -
3.3. Überwachungsparameter	- 15 -
3.4. Kognitive Tests und Patientenzufriedenheit.....	- 18 -
4. Diskussion	- 20 -
5. Zusammenfassung	- 26 -
6. Literaturverzeichnis	- 27 -
7. Anhang	- 38 -
8. Erklärung	- 42 -
9. Danksagung	- 43 -
10. Lebenslauf	- 44 -

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AZ	Aktenzeichen
bzw	beziehungsweise
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
GABA	Gamma-aminobutyric acid
KG	Körpergewicht
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
SE	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
vs.	versus

1. Einleitung

Endoskopische Untersuchungen werden in zunehmendem Maße in Sedierung vorgenommen. Wurden in der Schweiz und Deutschland Mitte der neunziger Jahre nur etwa 9% der Patienten bei endoskopischen Untersuchungen sediert (Froehlich et al., 1994; Frühmorgen et al., 1998), so liegt die Sedierungsrate in Deutschland mittlerweile bei 88% (Riphaus et al., 2007). Dies hat verschiedene Gründe: Zum einen ist eine Zunahme an interventionellen Endoskopien zu verzeichnen, die aus rein praktischen Gründen eine Ruhigstellung des Patienten erfordern. Naturgemäß hängt die Notwendigkeit einer Sedierung direkt mit der Art und Komplexität der jeweiligen endoskopischen Untersuchung sowie der Untersuchungsdauer und mit dem Risikoprofil des Patienten zusammen. Zum anderen steht aber auch immer mehr der Komfort des Patienten im Fokus, nicht zuletzt auch, um die Compliance bei Vorsorgeuntersuchungen zu steigern.

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist ein komplexes Verfahren, das vor allem für therapeutische Interventionen an den Gallenwegen und am Pankreasgang eine wichtige Rolle einnimmt. Erstmals wurde diese Methode 1965 von K. R. Rabinov und M. Simon beschrieben (Rabinov et al., 1965). Die ERCP zählt zu den endoskopischen Untersuchungen, die auf Grund der Schwierigkeit für den Untersucher und der unbequemen Bauchlagerung des Patienten in jedem Fall eine Sedierung erfordern. An diese Sedierung sind hohe Anforderungen geknüpft: Der Patient soll besonders ruhig liegen, um dem Untersucher filigrane Manöver zu erleichtern, andererseits darf trotz Sedierung und Bauchlage die Atemmechanik nicht beeinträchtigt sein. Aus diesen Gründen wurde die ERCP früher in der Regel in Vollnarkose durchgeführt (Raymondos et al., 2002). Mit der Einführung modernerer Sedierungs- und Überwachungstechniken ging die Betäubung des Patienten zunehmend auf den Untersucher bzw. seine Assistenz über.

Ein häufiges Sedierungsregime bei ERCP besteht aus einem Benzodiazepin (heutzutage in der Regel Midazolam) und einem Opioid (Bell et al., 2004; Lazzaroni et al., 2005). Dieses Regime erreicht jedoch in vielen Fällen nicht das Ziel der ausreichenden Sedierung bei gleichzeitiger respiratorischer Stabilität. In

einer retrospektiven Erhebung musste daher in 18 % der Fälle auf eine Vollnarkose durch einen Anästhesisten zurückgegriffen werden (Raymondos et al., 2002). Gleichzeitig war die Interventionsdauer im Durchschnitt signifikant länger als unter Vollnarkose. Um die von Opiaten ausgelösten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu unterdrücken, wurde in einer Studie das zentral wirksame Neuroleptikum Droperidol als Prämedikation verabreicht (Wille et al., 2000). Es konnte nicht nur eine deutliche Abnahme der opioidinduzierten Nebenwirkungen, sondern zusätzlich eine Dosisersparung von Diazepam und Pethidin erreicht werden. Allerdings wurde die Anzahl an Vollnarkosen nicht reduziert. Bis heute ist die Notwendigkeit von Vollnarkosen in der ERCP ein Diskussionsthema. Die vorliegende Arbeit wurde entworfen, um ein zuverlässiges, sicheres und überall einsetzbares Sedierungsregime für die ERCP zu etablieren.

1.1. Propofol in der Endoskopie

Neben der Sedierung mit Benzodiazepinen und Opioiden findet in neuerer Zeit auch das kurzwirksame Propofol Anwendung in der Endoskopie (Wehrmann et al., 1999; Jung et al., 2000; Krugliak et al., 2000; Gillham et al., 2001; Vargo et al., 2002; Fanti et al., 2004). Dabei handelt es sich um ein Sedativum mit minimal analgetischem Effekt. Die sedierende Wirkung beruht auf einer Akkumulation von GABA durch verminderte Dissoziation der GABA-Rezeptoren. Vorteile dieses Hypnotikums sind der rasche Wirkungseintritt sowie die kurze Wirkdauer bei einer Plasmahalbwertszeit von 7-8 Minuten (Patterson et al., 1991; Carlsson et al., 1995). Die Wirkung ist abhängig von Kofaktoren wie Alter, Körpergewicht, Begleiterkrankungen und Begleitmedikation (Kazama et al., 2000; Heuss et al., 2003). Mögliche Nebenwirkungen bzw. Komplikationen bei der Anwendung von Propofol sind Hypoxämie durch Atemdepression, Blutdruckabfall und Bradykardie (Wehrmann et al., 1999; Jung et al., 2000). Die Applikation erfolgt initial als Bolusgabe zur Einleitung mit anschließender Aufrechterhaltung der Sedierung mittels repetitiver Bolusgaben oder mittels kontinuierlicher Zufuhr durch einen Perfusor. Im Gegensatz zu Benzodiazepinen existiert für Propofol keine Möglichkeit der Antagonisierung.

Initiale Berichte von hohen Komplikationsraten unter der Anwendung von Propofol insbesondere bei multimorbiden Patienten führten zu dem Schluss, dass die

Einleitung durch einen Intensivmediziner bzw. durch einen Anästhesisten erfolgen sollte (Rex et al., 2002; Rex et al., 2003; Walker et al., 2003; Heuss et al., 2004; Rex et al., 2005). Der Einsatz von Propofol erwies sich in der Endoskopie jedoch gleich in mehrfacher Hinsicht als vorteilhaft: Im Vergleich zu einer Sedierung durch Midazolam konnte man durch alleinige Applikation von Propofol einen schnelleren Wirkungseintritt (Sipe et al., 2002), signifikant bessere Patientenkooperation (Wehrmann et al., 1999; Jung et al., 2000; Wehrmann et al., 2002) sowie eine signifikant kürzere Aufwachzeit beobachten (Patterson et al., 1991; Carlsson et al., 1995) mit einer daraus resultierenden kürzeren postinterventionellen Überwachungsphase (Jung et al., 2000) und einer zeitnahen Entlassung (Vargo et al., 2002).

Auch die Erholung kognitiver Funktionen war nach Propofolgabe im Vergleich zur Erholung nach Midazolamgabe schneller (Vargo et al., 2002; Ulmer et al., 2003). Eine Studie ergab, dass die Untersuchungsqualität bei Gastroskopien unter Propofolsedierung im Vergleich zu einer Sedierung mittels Midazolam verbessert war bei allerdings durchschnittlich längeren Untersuchungszeiten (Meining et al., 2007). Anders als die initialen Studien über den Einsatz von Propofol in der Endoskopie zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005, dass der Einsatz von Propofol bei Koloskopien bezüglich kardiorespiratorischer Komplikationen mit signifikant weniger Nebenwirkungen assoziiert ist (Quadeer et al., 2005). Bei Gastroskopien und ERCP ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

In der Endoskopieabteilung der Medizinischen Klinik I ist die Kombination von Midazolam und Propofol als Sedierungsregime bei endoskopischen Untersuchungen etabliert. Grundlage dafür ist eine in der Abteilung vor über zehn Jahren durchgeführte Studie, die diese Kombination bei Koloskopien mit einem Regime aus Midazolam alleine, gegebenenfalls unter Ergänzung von Pethidin verglich (Reimann et al., 2000). Patienten unter der Kombination aus Propofol und Midazolam hatten eine kürzere Aufwachphase und waren häufiger zufrieden mit dem Verlauf der Untersuchung (81 vs. 50%). In einer Studie von Van Natta und Mitarbeitern (2006) war diese Kombination auch einer Monotherapie mit Propofol überlegen: Patienten unter alleiniger Propofolsedierung benötigten signifikant höhere Dosierungen und zeigten im Vergleich zu der Kombinationstherapie

signifikant tiefere Sedierungsstadien. Die Aufwachzeit nach Kombinationstherapie war kürzer (Median 13,0-14,7 versus 18,1 Minuten). Hinsichtlich der Vitalparameter und der Patientenzufriedenheit zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Seifert und Mitarbeitern (2000), in der die Kombination aus Midazolam und Propofol zwar zu einer Dosisersparung des Propofols führte, allerdings gleichzeitig mit einer verlängerten postinterventionellen Erholungszeit verbunden war. Zu ähnlichen Resultaten kam eine Studie von Corduwisch und Mitarbeitern (2000), in der die postinterventionelle Aufwachzeit in der Kombinationssedierung doppelt so lang war.

1.2. Ketamin in der Endoskopie

Da weder Midazolam noch Propofol eine wesentliche analgetische Potenz aufweisen, findet Ketamin bei potenziell schmerzhaften endoskopischen Interventionen, insbesondere der ERCP, seine Anwendung. Dieses intravenös und intramuskulär injizierbare Allgemeinanästhetikum verfügt über eine starke analgetische Wirkung mit einem raschen Wirkungseintritt (<1 Minute) und einer Wirkdauer von 10-15 Minuten (Green et al., 2000). Neben seiner analgetischen Wirkung verfügt das Medikament dosisabhängig auch über sedative und hypnotische Wirkung. Heute findet vor allem das Ketamin-S Anwendung, ein Enantiomer des Racemats Ketamin. Analgetisch wirkt das Medikament in einer Dosis von 0,1-0,25 mg/kg Körpergewicht. Eine Sedierung wird ab einer Dosis von 0,5-1 mg/kg Körpergewicht erreicht. Der Vorteil dieses Medikaments liegt unter anderem im Erhalt der Schutzreflexe sowie in der relaxierenden Wirkung an der Bronchialmuskulatur. Ein Nachteil insbesondere in der Endoskopie ist die Hypersalivation und die Motilitätssteigerung des Darms. Zu den Kontraindikationen zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, da es unter der Einnahme zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz und somit zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch kommen kann (Stanley, 1973). Als weitere unerwünschte Nebenwirkung wird das gehäufte Auftreten von Halluzinationen, Alpträumen und deliranten Zuständen beobachtet (White et al., 1982). Ketamin wird daher gerne in einer Kombination mit Midazolam verabreicht (Aggarwal et al., 1998). In einer Studie von Ong und Mitarbeitern (2007) erhielt eine Patientengruppe bei ERCP eine Kombination aus Ketamin, Midazolam,

Pentazocin und zur Aufrechterhaltung der Sedierung Propofol, während die zweite Gruppe nur Propofol erhielt. Diese Studie ergab eine bessere Patiententoleranz in der Gruppe des Kombinationsregimes.

1.3. Aktuelle Leitlinie zur Sedierung bei ERCP

In der aktuellen S3 Leitlinie der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (Riphaus et al., 2008) wird nicht explizit auf die besonderen Gegebenheiten bei der ERCP eingegangen. Die Empfehlungen beziehen sich somit auf endoskopische Maßnahmen im Allgemeinen und favorisieren unter definierten Sicherheitsvorkehrungen Propofol als Monotherapie. Eine Kombination mit Midazolam könne „bei entsprechender struktureller und personeller Voraussetzung“ sinnvoll sein. Gleiches wird für die Kombination mit einem Analgetikum angegeben, wobei bei spärlicher Studienlage zur Sedierung in der Endoskopie einem Opiat der Vorzug gegeben wird.

1.4. Potenzieller Nutzen einer oralen Prämedikation

Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Idee einer oralen Prämedikation vor endoskopischen Maßnahmen befasst. Mui und Mitarbeiter (2005) zeigten eine Verbesserung der Untersuchungsbedingungen nach oraler Prämedikation mit Midazolam: Midazolam reduzierte die Angst vor der Untersuchung und verbesserte die Toleranz gegenüber der Gastroskopie bei Erwachsenen. In einer weiteren Studie konnte durch die orale Prämedikation von Midazolam die benötigte Propofoldosis verringert und eine Verbesserung der Patiententoleranz herbeigeführt werden (Paspatis et al., 2006).

1.5. Fragestellung

An Stelle der oralen Prämedikation mit Midazolam verwendeten wir in unserer Studie Lorazepam als orale Prämedikation in Kombination mit dem intravenösen Sedierungsregime aus Propofol, Midazolam und Ketamin. Lorazepam zählt zu den langwirksamen Benzodiazepinen mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei fast 100% mit einem Verteilungsvolumen von 1,3 l/kg. Es erreicht seinen maximalen Wirkspiegel 2,4 h nach oraler Einnahme. Die Hauptwirkung kann im Zeitraum von 0,4 bis 4 h nach oraler Einnahme beobachtet werden (Gupta et al., 1990; Blin et al., 2001).

Unser Ziel war es, durch diese orale Prämedikation für eine gleichmäßigere Sedierung zu sorgen. Als Hauptparameter wählten wir die Menge des insgesamt während der Untersuchung benötigten Propofols. Mit der Einsparung des kurzwirksamen Propofols sollte die Reduktion der erforderlichen Bolusgaben und damit der störenden Unruhezustände dokumentiert werden. Außerdem wurden Parameter der Patientensicherheit, sowie der Patienten- und Untersucherzufriedenheit gemessen.

Daraus ergaben sich die folgenden Fragen:

1. Führt die orale Prämedikation von Lorazepam vor ERCP zu einem reduzierten Bedarf an Propofol während der Untersuchung?
2. Führt die orale Prämedikation von Lorazepam vor ERCP zu einer Häufung von Sedierungskomplikationen während der Untersuchung bzw. zu einer langsameren Erholung von der Sedierung?
3. Führt die orale Prämedikation von Lorazepam vor ERCP zu einer höheren Zufriedenheit bei Patienten und Untersuchern?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der Studie der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Lübeck vorgelegt, die keine Einwände hatte (AZ: 03-108). Von 11.11.2003 bis 14.02.2005 wurden alle Patienten der Medizinischen Klinik I um die Teilnahme gebeten, bei denen für den nächsten Tag eine therapeutische ERCP angesetzt war und die noch nicht an der Studie teilgenommen hatten. Ausschlusskriterien waren ein Lebensalter unter 18 Jahren, ein Körpergewicht über 100 kg, Atemwegserkrankungen mit einer Spontansauerstoffsättigung unter 92%, eine mögliche Schwangerschaft oder psychische Erkrankungen. Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten mit einem chronischen Benzodiazepinabusus oder solche, die innerhalb von 24 h vor ERCP Benzodiazepine oder andere sedierende Medikamente eingenommen hatten, sowie Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeit bzw. Allergie auf eines der zu verabreichenden Medikamente bekannt war. Alle eingeschlossenen Patienten wurden in einem Aufklärungsgespräch und in schriftlicher Form über die Ziele der Studie, potenzielle Risiken sowie die Möglichkeit der Nichtteilnahme bzw. des jederzeitigen Rücktritts von der Einwilligung informiert (Anhang I) und gaben ihr schriftliches Einverständnis (Anhang II).

Die Rekrutierung wurde bei 100 Patienten beendet. Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 20 und 91 Jahren. Von den 100 Patienten wurden fünf im Verlauf ausgeschlossen, weil bei ihnen die geplante ERCP nicht durchgeführt wurde: bei zwei der Patienten wurde stattdessen eine Endosonographie durchgeführt, bei zwei Patienten zusätzlich eine Gastroskopie und bei einem Patient fiel die ERCP ersatzlos aus.

2.2. Prämedikation

Alle Patienten erhielten am Morgen der geplanten ERCP, frühestens jedoch vier Stunden vor der Untersuchung eine Kapsel, die entweder 1 mg Lorazepam oder Placebo enthielt. Die Einnahme erfolgte in Anwesenheit einer Krankenschwester, die die Zeit auf die Minute genau in der Krankenakte notierte. Außerdem war es Aufgabe der Krankenschwester, vor der Applikation der Kapsel Körpergewicht und

Körpergröße des Patienten zu messen und zu dokumentieren. Verum- und Placebokapseln waren durch die hauseigene Apotheke hergestellt und randomisiert Nummern zwischen 1 und 100 zugeordnet worden. Weder Patienten noch Behandler waren in der Lage, die Kapseln zu unterscheiden. Die Nummerierung ermöglichte nach Beendigung der Studie die Zuordnung der Kapseln. 47 der 95 ausgewerteten Probanden hatten eine Kapsel mit Lorazepam, 48 eine Kapsel mit Placebo erhalten. Die Charakteristika der beiden Patientengruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Charakteristika der Probanden. ASA-Score: Klassifikation der "American Society of Anesthesiologists" (ASA) zur Einschätzung der körperlichen Konstitution vor einem Eingriff (1 = ganz gesund; 2 = leicht systemisch erkrankt; 3 = ernsthaft systemisch erkrankt; 4 = lebensgefährlich erkrankt; 5 = moribund). * $P < 0,05$

	Verumgruppe (n=47)	Placebogruppe (n=48)
Alter (Jahre)	57,4 ±2,5	61,7 ±1,9
Geschlecht (männlich/ weiblich)	17 / 30	25 / 23
Körpergewicht (kg)	73,6 ±2,0	73,8 ±1,8
Körpergröße (cm)	168 ±2	172 ±1*
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,2 ±0,7	24,9 ±0,6
ASA-Score (1-5)	0 / 26 / 15 / 5 / 0	0 / 10 / 32 / 6 / 0 *
Dauer der ERCP (min)	38,9 ±2,7	41,6 ±3,7

2.3. Ablauf der ERCP

Alle Untersuchungen bzw. Interventionen wurden von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt. Es waren drei Untersucher an der Studie beteiligt (Prof. Dr. D. Ludwig, PD Dr. N. Homann, Dr. A. Brüning). Zusätzlich war ein weiterer Arzt anwesend, der auf Anweisung des Untersuchers die Sedierung verabreichte und die Vitalparameter sowie alle Ereignisse in Zusammenhang mit der Sedierung mit Uhrzeit dokumentierte. Alle Untersucher und assistierenden Ärzte beherrschten das intensivmedizinische Kreislauf- und Atemwegsmanagement.

Für die Untersuchung wurde ein Olympus TJF-100 oder ein Olympus TJF-145 verwendet. Der Patient erhielt zunächst intravenös Midazolam als Bolusgabe in einer Dosis von 0,03 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht und einen Propofolbolus in

einer Dosis von 0,3 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht. Waren die Patienten nach der initialen Bolusgabe nicht ausreichend sediert, erhielten sie eine weitere Bolusgabe von Midazolam in einer Dosis von 0,01 bis 0,03 mg/kg KG oder Propofol in einer Dosis von 0,1 bis 0,7 mg/kg KG. Fünf Minuten nach Beginn der Einleitungsphase waren alle Patienten ausreichend sediert. Die Sedierungstiefe wurde anhand eines modifizierten Sedierungs-Scores nach Ramsay (Anhang III) vom assistierenden Arzt beurteilt. Anhand einer klinischen Beurteilung wurden 7 Kategorien (Ramsay 0-6) unterschieden. Dabei lag die zu erreichende Sedierungstiefe bei einem Wert von 5.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch Bolusgaben von Propofol (20 bis 50 mg) und bei länger dauernden Eingriffen durch Midazolam (1 bis 5 mg). Bei schmerzhaften Interventionen erfolgte zusätzlich die Gabe von Ketamin-S in einer Dosierung von 25-50 mg als Bolus. Als unerwünschtes Ereignis wurde eine Unruhe definiert, die zu einer erheblichen Störung des Untersuchungsablaufs führte.

2.4. Überwachung der Vitalparameter

Die Patienten wurden während und bis 60 Minuten nach Abschluss der Untersuchung durch kontinuierliche Pulsoximetrie (Nellcor Oximax N-560) und intermittierende oszillometrische Blutdruckmessung (CRITIKON Dinamap 1846 SX Vital Daten Monitor) überwacht. Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und der oben erwähnte Ramsay-Score wurden vor Beginn der Sedierung, zwei Minuten nach Sedierungsbeginn und danach in fünfminütigen Intervallen einschließlich der Nachbeobachtungszeit dokumentiert. Bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90% wurden die Patienten durch taktile Reize angeregt, tiefer zu atmen. War diese Maßnahme nicht ausreichend, wurde der Unterkiefer durch den Esmarch-Handgriff stabilisiert und die Patienten erhielten über eine Nasenonde 2 bis 8 l Sauerstoff pro Minute. Für auf diese Weise nicht beherrschbare Sauerstoffsättigungsabfälle wurde ein Ambu-Beutel mit Demandventil bereitgehalten, der jedoch in keinem Fall zur Anwendung kommen musste.

Als unerwünschtes Ereignis wurde ein kurzfristiger Sauerstoffsättigungsabfall unter 85% oder ein über eine Minute dauernder Sättigungsabfall unter 90% definiert. Weiterhin wurde als unerwünschtes Ereignis ein Blutdruckabfall definiert, der eine Intervention erforderlich machte.

2.5 Erfassung kognitiver Funktionen der Patienten

Die Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten durch die orale Prämedikation wurde anhand des Aufmerksamkeits-Belastungstest D2 nach Brickenkamp getestet, bei dem seriell der Buchstabe d mit zwei Ober- oder Unterstrichen vom Buchstaben q mit ein bis drei bzw. dem Buchstaben d mit einem oder drei Ober- oder Unterstrichen unterschieden werden muss. Dieser Test gehört in die Kategorie der allgemeinen Leistungstests und misst Voraussetzungen zur Erzielung kognitiver Leistungen wie Aufmerksamkeit und Konzentration. Der Test verlangt in erster Linie eine auf visuelle Reize bezogene Konzentrationsleistung. Ihr Zustandekommen lässt sich auf drei Verhaltenskomponenten zurückführen:

1. der Qualität, d.h. der Genauigkeit der Bearbeitung, die sich invers aus dem Fehleranteil ableitet (entspricht der Sorgfalt),
2. dem Tempo bzw. der Quantität, d.h. in der Menge des in einer bestimmten Zeit bearbeiteten Materials (entspricht dem Antrieb),
3. zeitlicher Verlauf der Leistung, der Rückschlüsse auf Besonderheiten des Arbeitsverhaltens, wie Anfangserregung, Instabilität oder frühzeitige Ermüdung ermöglichen soll (entspricht der Konstanz).

Die Konzentrationsleistung ergibt sich aus der individuellen Koordination dieser Verhaltenskomponenten. Der Test wurde von jedem Studienteilnehmer dreimal durchgeführt: 1. am Abend vor der Untersuchung, 2. direkt vor Beginn der ERCP und 3. eine Stunde danach. Die Testergebnisse vom Untersuchungstag vor und nach der ERCP wurden jeweils mit den Testergebnissen vom Vorabend verglichen. Eine Verbesserung wurde als Lerneffekt gewertet.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurde ein Reaktionstest durchgeführt, bei dem die Patienten ein Feld auf einem Monitor beobachten und auf den Wechsel von rot auf grün im Zeitintervall zwischen 3 und 10 Sekunden nach Start mit dem Zurückziehen des Fingers von der Leertaste reagieren mussten. Nach zwei

Versuchen wurden die folgenden drei Versuche in Sekunden auf drei Kommastellen genau notiert und die Reaktionszeiten dieser drei Versuche gemittelt.

Als Maß für die durch das Sedierungsregime induzierte Amnesie wurde den Patienten im Anschluss an den zweiten Reaktionstest, also zwischen fünf und zehn Minuten vor Beginn der Sedierung ein viersilbiges Wort genannt, das in keinem Bezug zur Situation stand und von den Patienten fehlerfrei wiederholt werden musste. Eine Stunde nach der Sedierung wurden die Patienten nach dem Wort befragt und es wurde notiert, ob sie sich das Wort gemerkt hatten oder nicht. Des Weiteren wurde zu diesem Zeitpunkt die beste motorische Reaktion beurteilt (Fähigkeit zu sprechen, Hand zu schütteln, sich aufzusetzen bzw. das Bett zu verlassen).

2.6 Patienten- und Untersucherzufriedenheit

Am Tag nach der Untersuchung wurden die Patienten außerdem nach ihrer Zufriedenheit mit der Sedierung befragt. Dabei konnte in verschiedenen Kategorien zwischen drei Möglichkeiten gewählt werden (sehr zufrieden, zufrieden, unzufrieden). Des Weiteren wurde gefragt, ob sie einer Untersuchung in dieser Form noch einmal zustimmen würden, und ob sie der Meinung waren, einen Wirkstoff oder Placebo erhalten zu haben. Außerdem wurden die Untersucher unmittelbar nach der ERCP befragt, wie sehr sie mit der Sedierung zufrieden waren (sehr zufrieden, zufrieden, unzufrieden) und als wie schwer sie die ERCP empfanden (leicht, mittel, schwer).

2.7. Eigene Aufgaben in der Studie

Zu meinen Aufgaben bei der Durchführung der Studie gehörten die Rekrutierung der Patienten, die Aufklärung für die Studie sowie die Durchführung und Auswertung der Aufmerksamkeitstests. Des Weiteren war ich für das Zusammenführen der Daten und das Anlegen der Tabellen zuständig. Die Dokumentation innerhalb des ERCP-Raumes oblag aus strahlenschutztechnischen Gründen den beteiligten Ärzten.

2.8 Statistik

Wichtigster Zielparameter der Studie war die Gesamtmenge an verbrauchtem Propofol. Für die Fallzahlberechnung wurde eine Gesamtdosis Propofol pro Patient von 150 mg (SE $\pm 25\%$) angenommen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit (P) wurde 5% akzeptiert ($P < 0,05$). Um eine Dosisersparung von 10% bei einer Power von 80% zu detektieren, waren 45 Patienten pro Gruppe notwendig. Ein Ausschluss von fünf Patienten pro Gruppe wurde einkalkuliert und somit die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 100 Patienten festgelegt.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unpaare Stichproben analysiert. Der Fisher-Test wurde für die Analyse von kategorischen Variablen mit zwei Messergebnissen verwendet, der Chi-Quadrat-Test für Variablen mit mehr als zwei Messergebnissen. Der statistische Unterschied innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Messzeitpunkten wurde mittels Wilcoxon-Test ermittelt. Numerische Daten sind als Mittelwert mit Standardfehler (SEM) dargestellt, nicht-numerische Ergebnisse als Aufzählung und prozentual.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Alter, Gewicht und durchschnittlicher Dauer der Untersuchungszeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe (Tabelle 1). Allerdings waren die Patienten der Placebogruppe signifikant größer, was sich aber nicht nachweisbar auf das relative Körpergewicht (Body-Mass-Index) auswirkte (Tabelle 1). Auch fand sich ein signifikant kränkeres Patientengut in der Placebogruppe mit deutlich weniger (10 vs. 26) leicht und deutlich mehr (35 vs. 15) schwer erkrankten Patienten als in der Verumgruppe (Tabelle 1). Keiner der Patienten nahm Opiate, Psychopharmaka, oder andere Mittel mit sedierender Potenz während der Beobachtungsphase ein. Auch die Laborparameter der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 2).

Tabelle 2. Laborparameter der beiden Patientengruppen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	Verumgruppe (n=47)	Placebogruppe (n=48)
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	42 \pm 10	68 \pm 14
γ -Glutamyltransferase (U/l)	336 \pm 51	586 \pm 81
Alkalische Phosphatase (U/l)	237 \pm 32	327 \pm 57
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (U/l)	150 \pm 33	173 \pm 30
Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (U/l)	5 \pm 18	108 \pm 81
Thromboplastinzeit (s)	98 \pm 3	92 \pm 3
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	74 \pm 4	83 \pm 5

Die Dauer der ERCP in beiden Gruppen war vergleichbar (Tabelle 1). Die Durchleuchtungszeit betrug 7,4 \pm 0,8 bzw. 8,8 \pm 1,7 Minuten (Verum vs. Placebo; nicht signifikant (n.s.)). Schwierigkeit der ERCP wurde vom Untersucher im Anschluss an die Untersuchung in 41 bzw. 39% der Fälle als leicht, in 31 bzw. 30% als mittelschwer und in 28 bzw. 32% als schwer eingeschätzt (Verum vs. Placebo; n.s.).

3.2. Verabreichte Sedativa

Die Zeitspanne zwischen Einnahme der Kapsel und Beginn der ERCP betrug in der Verumgruppe 178 ± 19 Minuten und in der Placebogruppe 188 ± 17 Minuten (n.s.). Die Gesamtmenge an verabreichtem Midazolam und Propofol, um eine adäquate Sedierung zu erreichen, unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (Midazolam: Verum $2,4 \pm 0,2$ vs. Placebo $2,4 \pm 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, n.s.; Propofol: Verum $71,0 \pm 5,2$ vs. Placebo $63,2 \pm 4,0$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $P=0,21$; Abbildung 1). In der Verumgruppe erhielten 42 Patienten Ketamin-S, während in der Placebogruppe das Analgetikum bei 36 Patienten appliziert wurde. Die Gesamtmenge an verabreichtem Analgetikum (Ketamin-S) war in der Verumgruppe signifikant höher (Verum $15,8 \pm 1,4$ vs. Placebo $11,3 \pm 1,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $P < 0,05$; Abbildung 1).

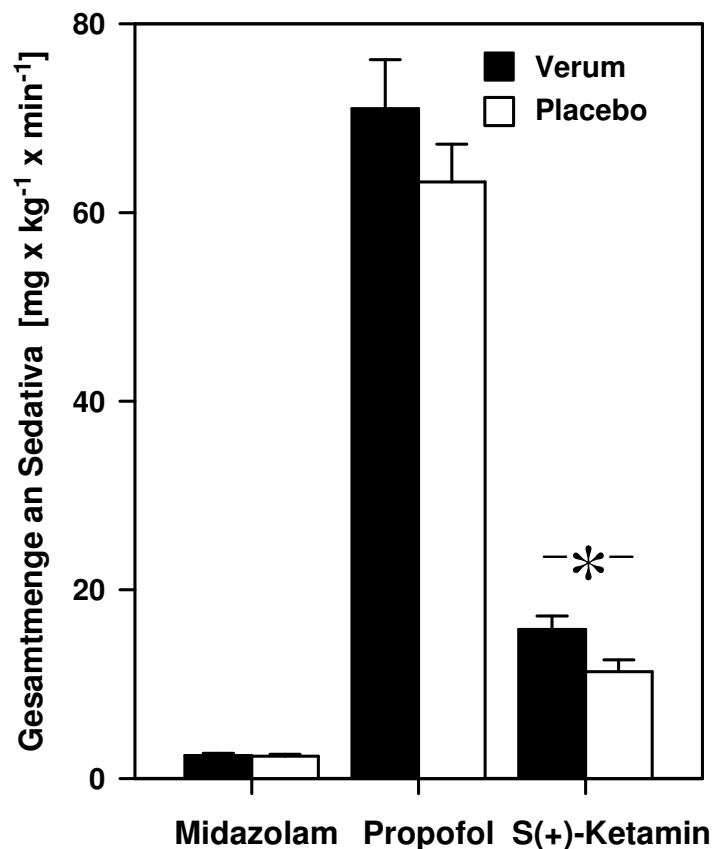


Abbildung 1. Gesamtmenge der Sedativa, die während der ERCP verabreicht wurden.
* $P < 0,05$

Die im Zeitintervall 5 bis 10 Minuten nach Sedierungsbeginn applizierte Dosis an Propofol war in der Verumgruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (Verum $0,27 \pm 0,04$ vs. Placebo $0,16 \pm 0,04$ mg/kg, $P < 0,05$; Abbildung 2). Zu den anderen Zeitintervallen fand sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 2).

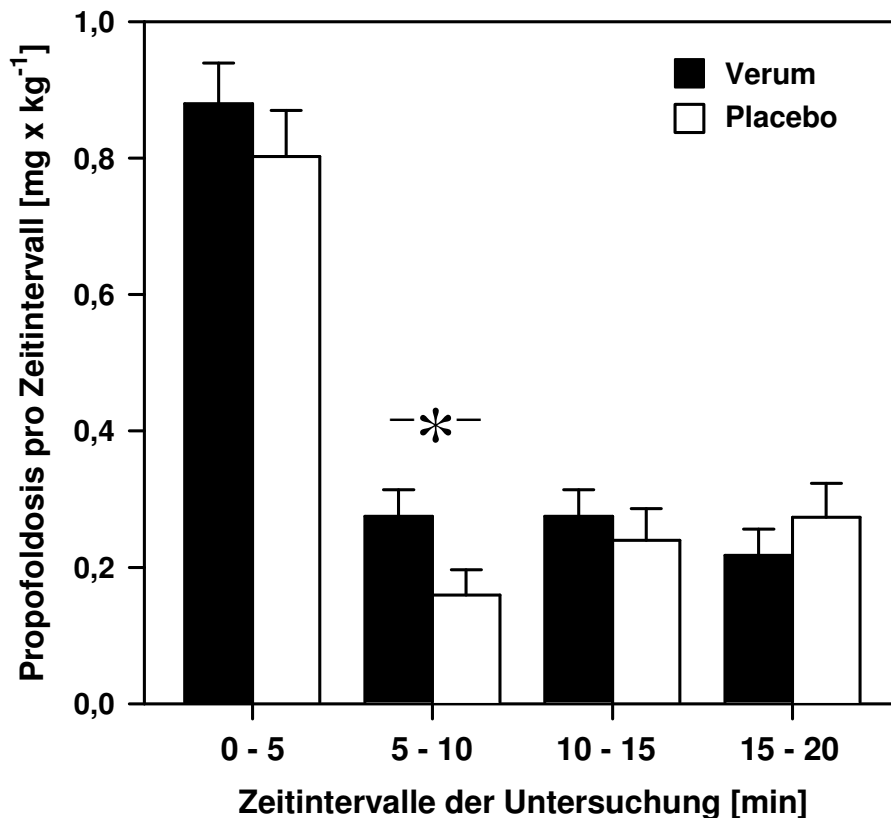


Abbildung 2. Propofoldosis, die während der ersten vier 5 Minutenintervalle der ERCP verabreicht wurden. Die gefüllten Kästen kennzeichnen die Verumgruppe, die nicht gefüllten Kästen die Placebogruppe. * $P < 0,05$

3.3. Überwachungsparameter

Sauerstoffsättigung, Blutdruck und Herzfrequenz zeigten während der Untersuchung trotz einiger Schwankungen in der Einleitungsphase keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 3). Der Abfall der Sauerstoffsättigung in der Einleitungsphase lag in der Verumgruppe bei $3,9\% \pm 0,8\%$ und in der Placebogruppe bei $5,1\% \pm 0,8\%$ ($P = 0,16$). In der Nachbeobachtungsphase zeigte sich eine tendenziell und nach 10 Minuten sogar signifikant höhere Herzfrequenz in der Verumgruppe sowie eine tendenziell,

allerdings nicht signifikant geringere Sauerstoffsättigung nach 20 Minuten und ein tendenziell nicht signifikant höherer arterieller Mitteldruck in den ersten 20 Minuten (Abbildung 4).

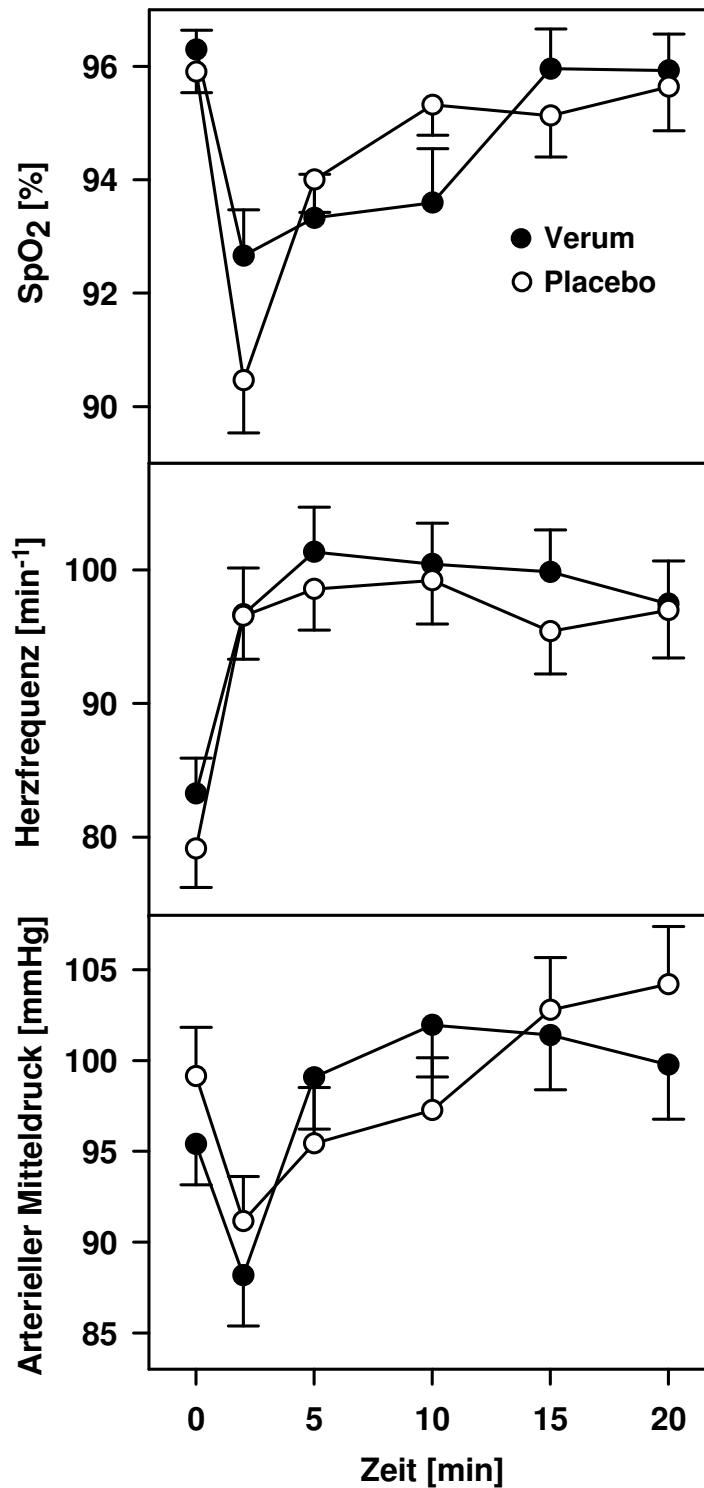


Abbildung 3. Sauerstoffsättigung (SpO₂), Herzfrequenz und der arterielle Mitteldruck während der ersten 20 Minuten der ERCP.

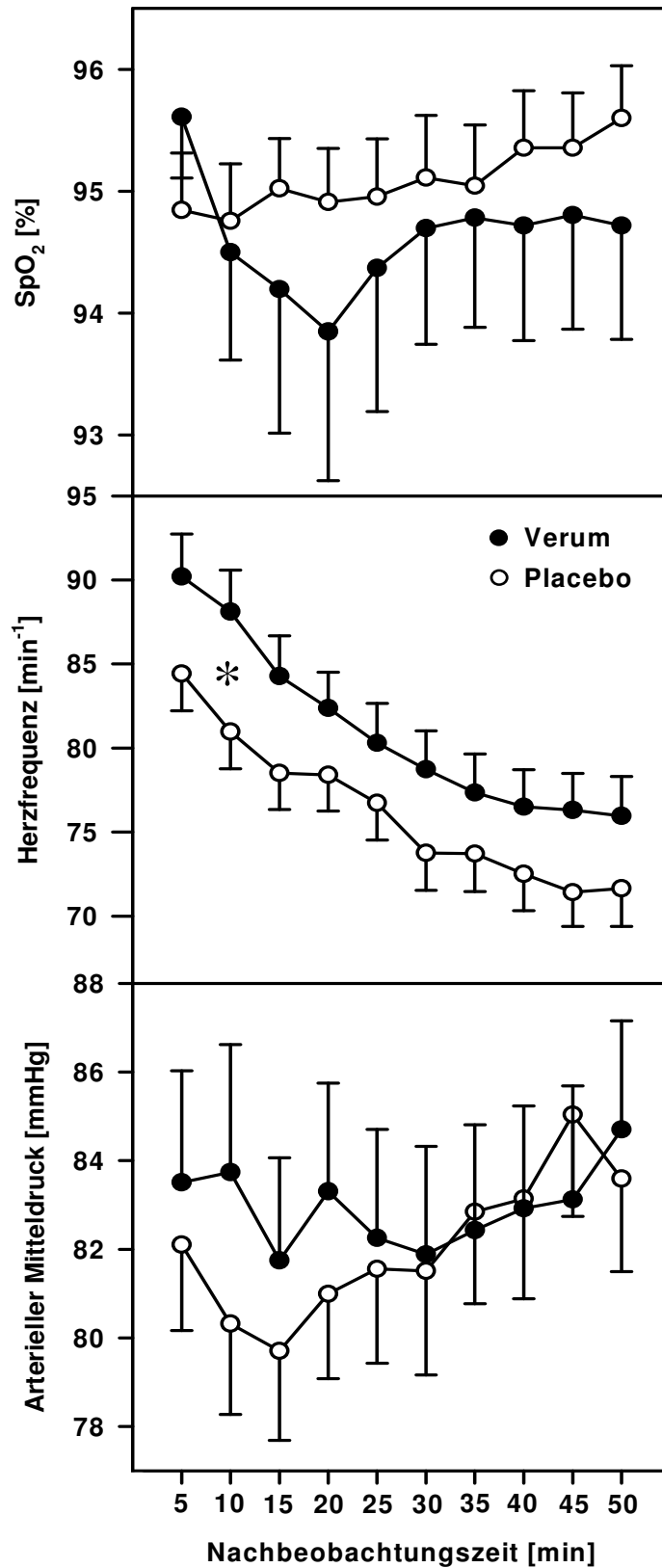


Abbildung 4. Sauerstoffsättigung (SpO₂), Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck während der Nachbeobachtungszeit. **P*<0,05

Die durchschnittliche Sedierungstiefe während der Untersuchung, beurteilt nach dem Ramsay-Score, war in beiden Gruppen vergleichbar (Verum 5,1 \pm 0,5 vs. Placebo 5,0 \pm 0,5; n.s.). Die Sedierungstiefe wurde vom Untersucher in 11 bzw. 30% der Fälle als zu flach, in 89 bzw. 68% als angemessen und in 0 bzw. 2% als zu tief beurteilt (Verum vs. Placebo; n.s.). Eine Unterbrechung der Untersuchung durch Unruhe des Patienten wurde 44mal in der Verum- und 46mal in der Placebogruppe vermerkt und machte in diesen Fällen eine sofortige Intervention durch zusätzliche Gabe von Sedativa erforderlich.

Ein kurzfristiger Abfall der Sauerstoffsättigung unter 85% während der Untersuchung wurde bei 26% der Patienten aus der Verumgruppe und bei 25% der Patienten aus der Placebogruppe beobachtet (n.s.). Durch Intervention des Untersuchers konnte in allen Fällen ein rascher Wiederanstieg der Sauerstoffsättigung erreicht werden. Sauerstoff über eine Nasensonde wurde in 53% der Verum- und 60% der Placebogruppe verabreicht (n.s.).

3.4. Kognitive Tests und Patientenzufriedenheit

Die Auswertung des Brickenkamp-Tests ergab einen signifikant geringeren Lerneffekt direkt vor der ERCP bezüglich Sorgfalt und Antrieb in der Verum- gegenüber der Placebogruppe, jedoch keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Konstanz (Verum vs. Placebo: Sorgfalt: +7,1 \pm 3,0 vs. +19,2 \pm 4,3%; P <0,05; Antrieb: +3,2 \pm 2,4 vs. +10,1 \pm 2,1%; P <0,05; Konstanz: +2,7 \pm 14,1 vs. +46,0 \pm 32,5%; n.s.). Eine Stunde nach ERCP war dieser Gruppenunterschied nicht mehr nachweisbar (Verum vs. Placebo: Sorgfalt: -11,7 \pm 7,0 vs. -0,9 \pm 7,0%; n.s.; Antrieb: -16,1 \pm 4,4 vs. -5,1 \pm 4,8%; n.s.; Konstanz: +34,6 \pm 22,4 vs. +63,5 \pm 23,5%; n.s.).

In beiden Gruppen konnten sich fünf Patienten an das vor der ERCP gelernte Wort erinnern. Die beste motorische Reaktion eine Stunde nach der ERCP war in beiden Gruppen in 3% Sprechen, in 16 bzw. 5% Händeschütteln, in 40,5 bzw. 50% das Aufrichten im Bett und in 40,5 bzw. 42% das Verlassen des Bettes (Verum vs. Placebo; n.s.). Eine Stunde nach der Untersuchung konnten 87% der Patienten aus der Verumgruppe und 96% aus der Placebogruppe adäquat Fragen beantworten (n.s.).

Die zu drei Zeitpunkten gemessene Reaktionszeit unterschied sich zu keinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen (Abbildung 5). Eine Stunde nach der ERCP war die Reaktionszeit signifikant höher als zum Ausgangszeitpunkt. Trotz eines Trends zur Verlangsamung in der Verumgruppe unterschied sich die Reaktionszeit unmittelbar vor der ERCP in keiner der beiden Gruppen vom Ausgangszeitpunkt (Abbildung 5).

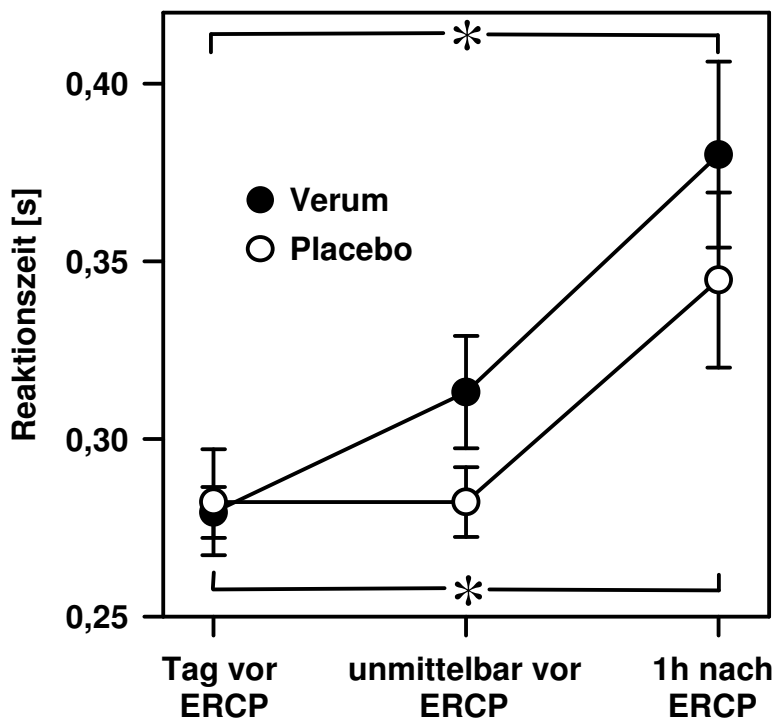


Abbildung 5. Reaktionszeit vor und nach ERCP. Die Reaktionszeit zum Zeitpunkt eine Stunde nach ERCP konnte bei 21% der Verumgruppe und 13% der Placebogruppe aufgrund von zu großer Schläfrigkeit nicht erhoben werden. * $P < 0.05$ für den Unterschied zwischen dem ersten und den letzten Zeitpunkt.

96% beider Patientengruppen waren sehr zufrieden mit dem Ablauf der Untersuchung. 98% der Patienten aus der Verum- und 87% aus der Placebogruppe würden einer erneuten ERCP in der Art der durchgemachten zustimmen (n.s.). Aus der Verum- bzw. Placebogruppe nahmen 36% bzw. 13% der Patienten an, sie hätten einen Wirkstoff bekommen, 49% bzw. 69% waren der Meinung, es sei Placebo gewesen.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie sollte untersuchen, ob eine Prämedikation mit Lorazepam das Sedierungsregime während einer ERCP verbessert. Primärer Endpunkt war die Menge an Sedativa, die während der ERCP verbraucht wurde, und hier insbesondere die Menge an Propofol, mit der die Sedierung aufrecht erhalten wird. Zudem wurden Parameter der Sedierungstiefe und Untersucher- bzw. Patientenzufriedenheit getestet. Wichtigstes Ergebnis ist, dass der Einsatz von Lorazepam die Menge der verbrauchten Sedativa eindeutig nicht reduziert, die Gesamtmenge an Midazolam und Propofol war in beiden Gruppen annähernd gleich. Im Gegenteil wurde in der Verumgruppe sogar mehr Ketamin und während der ersten Phase der Aufrechterhaltung der Sedierung auch mehr Propofol benötigt. Auch in den anderen gemessenen Parametern gab es keinen wesentlichen Unterschied, so dass grundsätzlich der Nutzen einer Prämedikation mit langwirksamen Benzodiazepinen vor ERCP bezweifelt werden darf.

Die in unserer Studie verbrauchte Propofolmenge entsprach etwa der Hälfte der Menge, die in Arbeiten angegeben wird, in denen Propofol alleine zur Sedierung bei ERCP verwendet wurde. Um eine adäquate Sedierung zu erreichen, wurden in diesen Studien etwa 150 (130-170) $\mu\text{g}/\text{min}$ pro Kilogramm Körpergewicht gebraucht (Jung et al., 2000; Krugliak et al., 2000; Wehrmann et al., 2002; Fanti et al., 2004). Seifert und Mitarbeiter berichten sogar von 250 $\mu\text{g}/\text{min}$ pro Kilogramm Körpergewicht und konnten diese Dosis unter Hinzufügen von 2,5 bis 3,5 mg Midazolam auf 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ pro Kilogramm Körpergewicht senken (Seifert et al., 2000). Auffällig an dieser Studie sind der hohe Anteil sehr kurzer Untersuchungen und die dadurch relativ kurze mediane Untersuchungsdauer von 23 bzw. 24 Minuten. In anderen Studien (wie auch in der vorliegenden) liegt die mittlere Untersuchungsdauer zwischen 35 und 51 Minuten. In der Studie von Seifert und Mitarbeitern war also die Induktionsdosis von Propofol stärker gewichtet und könnte die höhere mediane Propofoldosis plausibel machen. Es dürfte sich auch vermehrt um einfache Prozeduren gehandelt haben, die eine geringere Sedierungstiefe erfordern.

Zudem wäre die relativ geringe Abnahme der Propofoldosis in der Gruppe mit Midazolam dadurch erklärbar, dass die beigefügte Midazolamdosis relativ gering war. Das Hinzufügen von 50 µg pro Kilogramm Körpergewicht reduziert die Propofoldosis einer Sedierung um etwa 20% (Wilder-Smith et al., 2001), während 30 µg pro Kilogramm Körpergewicht offenbar zu keiner Reduktion führen (Oxorn et al., 1997). Andererseits ist eine höhere Midazolamdosis von etwa 130 µg pro Kilogramm Körpergewicht in der Lage, die Propofoldosis zu halbieren, die erforderlich ist, eine Bewegung nach einem tetanischen Stimulus zu unterbinden (Short et al., 1991). In der vorliegenden Studie wurde Midazolam in Dosen von etwa 180 µg pro Kilogramm Körpergewicht mit Propofol kombiniert. Die relativ niedrigen Propofoldosen, die etwa halb so hoch liegen wie in den meisten Studien zur ERCP-Sedierung unter alleiniger Propofolgabe, sind also leicht durch die Kombination mit der gegebenen Menge Midazolam zu erklären. Diese Tatsache unterstreicht gleichzeitig die Rationale der Studie, in der es ja primär darum ging, Propofol durch stärkere Betonung der Benzodiazepinkomponente einzusparen. Es ist aber auch denkbar, dass der maximale Einspareffekt bereits erreicht war und die Prämedikation mit Lorazepam von daher schon keinen Effekt zeigen konnte.

Bei den meisten Patienten der vorliegenden Studie wurde Ketamin-S aufgrund von Unruhe oder potentiell schmerzhafter Manöver zur Sedierung hinzugefügt. Der Effekt von Ketamin in Kombination mit Propofol nach Prämedikation mit einer geringen Dosis Midazolam wurde bei Frauen untersucht, die sich einer Brustbiopsie unterzogen (Badrinath et al., 2000). Interessanterweise induzierte eine Ketamindosis, die mit derjenigen der vorliegenden Studie vergleichbar ist, eine ausgezeichnete Analgesie bei minimalen Nebenwirkungen. Die Propofoldosis war dabei unabhängig von der Ketaminmenge. Inwieweit Ketamin einen Einfluss auf die Propofoldosis haben kann, ist nicht bekannt. Eine synergistische Wirkung ist jedoch zu erwarten. Bereits kleine Ketamindosen können die Propofol-induzierte Hypoventilation verhindern und günstige psychodynamische Effekte auf die Erholungsphase nach Propofol haben (Mortero et al., 2001). Der in der vorliegenden Studie höhere Propofolbedarf der Verumgruppe in den zweiten fünf Minuten der Sedierung hängt also wahrscheinlich nicht ursächlich mit der größeren Menge an appliziertem Ketamin in dieser Gruppe zusammen. Dagegen

spricht auch, dass Ketamin in den meisten Fällen erst in späteren Sedierungsphasen nach Bedarf gegeben wurde.

Somit scheint es wahrscheinlich, dass für den höheren Propofolbedarf in den zweiten fünf Minuten der Sedierung und möglicherweise auch für den erhöhten Ketaminbedarf eine Interaktion zwischen Lorazepam und Midazolam verantwortlich ist, Midazolam also nicht so gut gewirkt hat wie in der Placebogruppe. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Tatsache, dass die zweiten fünf Minuten dem Zeitraum der maximalen Midazolamwirkung entsprechen, das ja im ganz überwiegenden Anteil zur Einleitung gegeben wurde. In der Placebogruppe war der Propofolbedarf dadurch in dieser Phase besonders niedrig, während durch potenziell geringere Midazolamwirkung in der Verumgruppe eine höhere Propofoldosis zur Aufrechterhaltung der Sedierung erforderlich war. Für diese Hypothese spricht auch der stärkere Abfall der Sauerstoffsättigung nach Einleitung in der Placebogruppe. Eine stärkere synergistische Wirkung von Propofol und Midazolam könnte hier zu einer ausgeprägteren Kompromittierung der Ventilation geführt haben. Die raschere Erholung in dieser Gruppe wäre durch eine frühere Intervention des Untersuchers (Reklinieren des Kopfes, Sauerstoffapplikation) erklärbar. In der Verumgruppe hingegen könnte eine geringere Midazolamwirkung zu einem geringeren Abfall der Sauerstoffsättigung, zu einem späteren Eingriff des Untersuchers und damit zu einer verzögerten Erholung geführt haben.

Sowohl Midazolam als auch Lorazepam sind reine Agonisten am Benzodiazepinrezeptor (Lelas et al., 2001), wobei sich ihre intrinsische Aktivität durch Unterschiede in den Bindungsstellen unterscheiden kann (Pompeia et al., 2000). Es könnte also sein, dass Lorazepam die Rezeptoren mit geringerer intrinsischer Aktivität besetzt hielt, so dass das Midazolam nicht seine volle Wirkung entfalten konnte. Das Problem der Rezeptorbesetzung durch langwirksame Benzodiazepine ist aus Tierversuchen bekannt. So benötigen mit Lorazepam behandelte Tiere höhere Folgedosen, um einen sechs Stunden nach Applikation induzierten Krampfanfall zu unterbrechen (Lister et al., 1986). Mäuse, die mit Diazepam vorbehandelt waren, hatten eine um etwa 70% schlechtere Bindung von [3H]Flunitrazepam am Rezeptor und eine geringere Schlafdauer

nach wiederholten Diazepamgaben, ein Effekt, der am wahrscheinlichsten durch eine residuelle Bindung des Metaboliten Oxazepam am Rezeptor zu erklären ist (Wong et al., 1991). Von daher ist es also durchaus möglich, dass die Vorbehandlung mit Lorazepam zu einer geringeren Wirkung des Midazolams und in der Folge zu einem höheren Propofolbedarf in der ersten Phase der Aufrechterhaltung der Sedierung geführt hat.

Trotz Randomisierung ergaben sich einige Gruppenunterschiede, die möglicherweise auch zu Differenzen im Propofol- und Ketaminbedarf beigetragen haben könnten. So waren die Patienten der Verumgruppe signifikant gesünder, was einen höheren Bedarf und eine schnellere Elimination der Sedativa zur Folge haben könnte. Auch bezüglich der Körpergröße ergaben sich signifikante Unterschiede. So war die Placebogruppe bei gleichem Körpergewicht signifikant größer. Dies schlug sich zwar nicht signifikant auf die relative Körpermasse nieder, dennoch wäre in der Verumgruppe bei gleichem Gewicht ein höherer Körperfettanteil zu vermuten, was eine Änderungen Pharmakokinetik des Propofols zur Folge gehabt haben könnte. Eine Erhöhung des Verteilungsvolumens führt bei lipophilen Substanzen bekanntermaßen zu einer Reduktion der Eliminationshalbwertszeit und damit zu einer Verlängerung der Wirkung (Delius et al., 2008, Casati et al., 2005). In einer Gruppe mit erhöhtem Körperfettanteil wäre demnach eine verminderte Erhaltungsdosis von lipophilen Sedativa zu erwarten. Allerdings ging in einer Untersuchung zu den pharmakokinetischen Eigenschaften von Propofol ein größeres Verteilungsvolumens mit einer höheren Clearance einher, so dass der Propofolbedarf bei erhöhtem Körperfettanteil gleich blieb (Servin et al., 1993). Überhaupt ist fraglich, ob das Multi-Kompartiment-Modell als Erklärung eines nur kurzfristig erhöhten Propofolbedarfs am Anfang der Sedierung dienen kann.

Dass die Hypothese der Untersuchung, eine Prämedikation mit Lorazepam könne den Sedierungsbedarf senken, verworfen werden muss, könnte auch daran liegen, dass die verwendete Lorazepamdosis zu gering bzw. der Zeitraum von der Medikamenteneinnahme bis zum Beginn der Untersuchung zu lang war. Bei der Wahl der Dosierung wurden zu erwartendes Alter, Gewicht und der Allgemeinzustand der Patienten berücksichtigt. Um Unterdosierungen zu

vermeiden, wurden Patienten, die mehr als 100 kg wogen, von vornherein von der Studie ausgeschlossen. Aufgrund der fehlenden Überwachungsmöglichkeit vor der Untersuchung schätzen wir eine höhere Dosierung pauschal für alle in Frage kommenden Patienten als zu riskant ein. Um einen Wirkungsverlust der oralen Prämedikation während der Wartezeit zu vermeiden, wählten wir ein Benzodiazepin mit entsprechend langer Halbwertszeit und führten die ERCP innerhalb eines festgesetzten Zeitrahmens durch. Dass das Lorazepam unmittelbar vor der ERCP noch eine Wirkung hatte, zeigt der niedrigere Lerneffekt in Bezug auf Sorgfalt und Antrieb im Konzentrationstest. Auch die Tendenz zur längeren Reaktionszeit könnte so gedeutet werden. Somit dürfte die durchaus geringe Dosis der Prämedikation während der ERCP doch noch wirksam gewesen sein.

Obwohl beide Patientengruppen gemessen an den Aufmerksamkeits- und Reaktionstests in der Stunde nach der ERCP in etwa gleich schläfrig waren und es in der Verumgruppe sogar eine Tendenz zu einem schlechteren Abschneiden (also einer größeren Schläfrigkeit) gab, fanden sich in der Verumgruppe eine tendenziell höhere Herzfrequenz, einen Trend zum höheren Blutdruck sowie eine größere Varianz der Sauerstoffsättigung. Dies könnte auf den vermehrten Einsatz von Ketamin in dieser Gruppe zurückzuführen sein. Ketamin führt durch seine sympathikotone Wirkung zu einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz (Stanley et al., 1973). Es liegen derzeit nur wenige Daten bezüglich der Anwendung von Ketamin in Kombination mit anderen Sedativa vor, die jedoch einen positiven Effekt vermuten lassen. So zeigte in einer Studie von Rosing und Mitarbeitern (1991) die Kombination von Midazolam mit Ketamin bei Koloskopien eine bessere Sedierung und Analgesie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Midazolam. Unter diesem Kombinationsregime wurden allerdings auch vermehrt Hypoxien beobachtet, was auf die vermehrte Bronchialsekretion zurückgeführt werden könnte.

Interessanterweise gab es einen Trend zu einer häufigeren Einschätzung durch den Untersucher, die Sedierung sei angemessen gewesen, obwohl selbst die Patienten es schwer hatten zu beurteilen, ob sie überhaupt Wirkstoff erhalten hätten. Möglicherweise trug dazu die konstantere Sauerstoffsättigung während der

Untersuchung bei. Hier wäre unter Umständen eine vorsichtiger Applikation der Einleitungs-dosis förderlich gewesen. Bei den Patienten war die Zufriedenheit mit der Sedierung in beiden Gruppen außerordentlich hoch, obwohl die Zustimmung zu einer erneuten Untersuchung in der Placebogruppe tendenziell niedriger lag. Eine plausible Erklärung für dieses Phänomen ist nicht eindeutig zu ermitteln. Möglicherweise spielt hier eine präinterventionelle Anxiolyse eine Rolle.

Weder in der Verum- noch in der Placebogruppe kam es zu relevanten Kreislaufdepressionen. Allerdings konnte im Vergleich zu anderen Studien (0-16%) ein verhältnismäßig häufigerer Abfall der Sauerstoffsättigung beobachtet werden (Wehrmann et al., 1999; Krugliak et al., 2000; Gillham et al., 2001; Vargo et al., 2002; Fanti et al., 2004). Die Patienten der vorliegenden Studie erhielten nicht grundsätzlich Sauerstoff zu Beginn der Untersuchung. Auch in einer anderen, retrospektiven Studie zur Sedierung bei ERCP, in der die Patienten ebenfalls keinen Sauerstoff zu Beginn der Untersuchung erhielten, fanden sich Sauerstoffentsättigungen unter 90% in 27% der Untersuchungen (Müller et al., 2004). In anderen Studien konnte ein Abfall der Sauerstoffsättigung bei sofortiger Sauerstoffzufuhr zu Untersuchungsbeginn vermieden werden (Jurell et al., 1994, Reshef et al., 1996, Wang et al., 2000). Es scheint daher sinnvoll, vor ERCP immer eine Präoxygenierung sowie kontinuierliche Sauerstoffgabe während der Untersuchung vorzunehmen, ein Vorgehen, das sich mittlerweile in unserer Endoskopie etabliert hat. Alle Zwischenfälle wie störende Unruhe des Patienten oder Abfall der Sauerstoffsättigung konnten in unserer Studie problemlos und zeitnah behandelt werden, schwerwiegende Ereignisse gab es nicht.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass die orale Prämedikation mit einem langwirksamen Benzodiazepin wie Lorazepam in einem Sedierungsregime, das bereits ein anderes Benzodiazepin beinhaltet, nicht zu einer Reduktion des Bedarfs an Sedativa oder Analgetika führt. Die Kombination aus Midazolam, Propofol und Ketamin-S ermöglicht eine für die ERCP hervorragende Sedierungsqualität mit hoher Untersucher- und Patientenzufriedenheit. Auf Grund der Häufigkeit von Sauerstoffentsättigungen bei diesem Regime sollte allerdings eine Sauerstoffzufuhr von Beginn der Untersuchung an erfolgen und ein Arzt anwesend sein, der mit dem Atemwegsmanagement vertraut ist.

5. Zusammenfassung

Endoskopische Untersuchungen gewinnen in der heutigen Medizin zunehmend an Bedeutung. Mit der Anzahl und Komplexität der Untersuchungen steigt auch der Stellenwert der Sedierung. Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikografie (ERCP) zählt zu den Prozeduren, die immer eine Sedierung erfordert, an die hohe Ansprüche geknüpft ist. In der Vergangenheit wurden verschiedene Sedierungsregime erprobt, nicht selten mussten Intubationsnarkosen durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob die orale Gabe eines langwirksamen Benzodiazepins wie Lorazepam vor der ERCP eine Verbesserung des Sedierungsregimes ermöglicht und den Bedarf an Sedativa reduziert. 95 Patienten im Alter zwischen 20 und 91 Jahre, bei denen eine therapeutische ERCP vorgesehen war, erhielten zur Sedierung Midazolam und Propofol sowie bedarfsweise Ketamin-S. Am Morgen der ERCP erhielten sie doppelblind randomisiert entweder 1 mg Lorazepam (47 Patienten) oder Placebo (48 Patienten). Verglichen wurde die Gesamtdosis an benötigten Sedativa, in erster Linie Propofol, sowie verschiedene Parameter der Sedierungsqualität.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied an verbrauchtem Midazolam und Propofol zwischen den Gruppen. Der Bedarf an Propofol im Zeitintervall 5 bis 10 Minuten nach Sedierungsbeginn war in der Verumgruppe sogar höher. Außerdem war die Menge an verabreichtem Ketamin-S in der Verumgruppe größer. Bei den Parametern der Sedierungsqualität fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Zufriedenheit mit dem Sedierungsregime war sowohl bei den Untersuchern als auch bei den Patienten hoch. Die Studie zeigt, dass eine orale Prämedikation mit Lorazepam zu keiner Verbesserung eines Sedierungsregimes aus Midazolam, Propofol und Ketamin-S führt.

6. Literaturverzeichnis

Adam HK, Briggs LP, Bahar M, Douglas EJ, Dundee JW: Pharmakokinetik evaluation of ICI 35 868 in man. Single induction dose with different rates of injection. *Br J Anaesth* 55, 97-103 (1983)

Aggarwal A, Ganguly S, Anand VK, Patwari AK: Efficacy and safety of intravenous ketamine for sedation and analgesia during pediatric endoscopic procedures. *Indian Pediatr* 35, 1211-1214 (1998)

Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 90, 858-862 (2000)

Bell GD: Premedication, preparation, and surveillance. *Endoscopy* 36, 23-31 (2004)

Blin O, Simon N, Habib M, Gayraud D, Durand A, Brubuerolle B, Pisano P: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnestic effects of lorazepam in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 24, 71-81 (2001)

Cantor DS und Baldrige ET: Premedication with meperidine and diazepam for upper gastrointestinal endoscopy precludes the need for topical anesthesia. *Gastrointest Endosc* 32, 339-341 (1986)

Carlsson U und Grattidge P: Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of propofol and midazolam. *Endoscopy* 27, 240-243 (1995)

Casati A und Putzu M: Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 17(2), 134-145 (2005)

Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N: Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 48, 1398-1403 (2000)

Clinical Practice Guidelines: Safety and Sedation During Endoscopic Procedures. Gut 2003. [http:// www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/ sedation.doc](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/sedation.doc)

Cordruwisch W, Doroschkow M, Wurbs D: Deep sedation in gastrointestinal endoscopic interventions: safety and reliability of a combination of midazolam and propofol. Dtsch Med Wochenschr 125, 619-622 (2000)

Delius von S, Schmid RM, Frimberger E: Sedierung adipöser Patienten für Endoskopie. Gastroenterologe 3, 378-382 (2008)

Donnelly MB, Scott WA, Daly DS: Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparison of alfentanil-midazolam and meperidine-diazepam. Can J Anaesth 41, 1161-1165 (1994)

Fanti L, Agostoni M, Casati A, Guslandi M, Giollo P, Torri G, Testoni PA: Target-controlled propofol infusion during monitored anesthesia in patients undergoing ERCP. Gastrointest Endosc 60, 361-366 (2004)

Froehlich F, Gonvers JJ, Fried M: Conscious sedation, clinically relevant complications and monitoring of endoscopy: results of a nationwide survey in Switzerland. Endoscopy 26, 231-234 (1994)

Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, Köhler M, Gonvers JJ, Fried M: Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. Gastroenterology 108, 697-704 (1995)

Frühmorgen P und Kriel L: Guidelines of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Guidelines for endoscopic colorectal polypectomy with the sling. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Gastroenterol 36, 117-119 (1998)

Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL, Spearman G, Wilsey MJ, Zayat MN: Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. Gastrointest Endosc 59, 659-663 (2004)

Gillham MJ, Hutchinson RC, Carter R, Kenny GNC: Patient-maintained sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 54, 14-17 (2001)

Ginsberg GG, Lewis JH, Gallagher JE, Fleischer DE, al-Kawas FH, Nguyen CC, Mundt DJ, Benjamin SB: Diazepam versus midazolam for colonoscopy: a prospective evaluation of predicted versus actual dosing requirements. *Gastrointest Endosc* 38, 651-656 (1992)

Green SM und Li J: Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med* 7, 278-281 (2000)

Greenblatt DJ: Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* 6, 89-105 (1981)

Gupta SK, Ellinwood EH, Nikaido AM, Heatherly DG: Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of benzodiazepines I: lorazepam. *J Pharmacokinet Biopharm* 18, 89-102 (1990)

Hess WC und Ohe A: Does ketamine/propofol anesthesia possess antiarrhythmogenic quality? A perioperative study in aortocoronary bypass patients. *Eur J Med Res* 17, 543-550 (2001)

Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C: Conscious sedation with propofol in elderly patients: a prospective evaluation. *Aliment Pharmacol Ther* 17, 1493-1501 (2003)

Heuss LT, Schnieper P, Drewe J, Pflimlin E, Beglinger C: Risk stratification and safe administration of propofol by registered nurses supervised by the gastroenterologist: a prospective observational study of more than 2000 cases. *Gastrointest Endosc* 57, 664-671 (2003)

Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A, Jung M: Propofol for sedation in gastroscopy - a randomized comparison with midazolam. *Z Gastroenterol* 37, 589-595 (1999)

Hofmann C und Jung M: Sedierung und Überwachung bei endoskopischen Eingriffen.2003. <http://www.dgvs.de/media/1.2.Sedierungueberwachung.pdf>

Jung M, Hofmann C, Kiesslich R, Brackertz A: Improved sedation in diagnostic and therapeutic ERCP: propofol is an alternative to midazolam. *Endoscopy* 32, 233-238 (2000)

Jurell KR, O'Connor KW, Slack J, Fraiz J, Shaar CJ, Kent L, Callon R: Effect of supplemental oxygen on cardiopulmonary changes during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 40, 665-670 (1994)

Kazama T, Takeuchi K, Ikeda K, Ikeda T, Kikura M, Iida T, Suzuki S, Hanai H, Sato S: Optimal propofol plasma concentration during upper gastrointestinal endoscopy in young, middle-aged, and elderly patients. *Anesthesiology* 93, 662-669 (2000)

Koshy G, Nair S, Norkus EP, Hertan HI, Pitchumoni CS: Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 95, 1476-1479 (2000)

Krugliak P, Ziff B, Rusabrov Y, Rosenthal A, Fich A, Gurman GM: Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomized, double-blind study. *Endoscopy* 32, 677-682 (2000)

Ladas SD, Aabakken L, Rey JF, Nowak A, Zakaria S, Adamonis K, Amrani N, Bergman JJ, Boix Valverde J, Boyacioglu S, Cremers I, Crowe J, Deprez P, Díte P, Eisen M, Eliakim R, Fedorov ED, Galkova Z, Gyokeres T, Heuss LT, Husic-Selimovic A, Khediri F, Kuznetsov K, Marek T, Munoz-Navas M, Napoleon B, Niemela S, Pascu O, Perisic N, Pulanic R, Ricci E, Schreiber F, Svendsen LB,

Sweidan W, Sylvan A, Teague R, Tryfonos M, Urbain D, Weber J, Zavoral M: Use of sedation for routine diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy Survey of National Endoscopy Society Members. *Digestion* 74, 69-77 (2006)

Lader M und Morton S: Benzodiazepine problems. *Br J Addict* 86, 823-828 (1991)

Lavies NG, Creasy T, Harris K, Hanning CD: Arterial oxygen saturation during upper gastrointestinal endoscopy: influence of sedation and operator experience. *Am J Gastroenterol* 83, 618-622 (1988)

Lazzaroni M und Porro GB. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 37,101-109 (2005)

Lee MG, Hanna W, Harding H: Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study of midazolam and diazepam. *Gastrointest Endosc* 35, 82-84 (1989)

Lelas S, Rowlett JK, Spealman RD: Triazolam discrimination in squirrel monkeys distinguishes high-efficacy agonists from other benzodiazepines and non-benzodiazepine drugs. *Psychopharmacology* 154, 96-104 (2001)

Lister RG und Nutt DJ: Mice and rats are sensitized to the proconvulsant action of a benzodiazepine-receptor inverse agonist (FG 7142) following a single dose of lorazepam. *Brain Res* 379, 364-366 (1986)

Macken E, Gevers AM, Hendrickx A, Rutgeerts P: Midazolam versus diazepam in lipid emulsion as conscious sedation for colonoscopy with or without reversal of sedation with flumazenil. *Gastrointest Endosc* 47, 57-61 (1989)

McArdle P: Intravenous analgesia. *Crit Care Clin* 15, 89-104 (1999)

Meining A, Semmler V, Kassem AM, Sander R, Frankenberger U, Burzin M, Reichenberger J, Bajbouj M, Prinz C, Schmid RM: The effect of sedation on the

quality of upper gastrointestinal endoscopy: an investigator-blinded, randomized study comparing propofol with midazolam. *Endoscopy* 39, 345-349 (2007)

Morrow JB, Zuccaro Jr G, Conwell DL, Vargo JJ 2nd, Dumot JA, Karafa M, Shay SS: Sedation for colonoscopy using a single bolus is safe, effective, and efficient: a prospective, randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 95, 2242-2247 (2000)

Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA: The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition and pain. *Anesth Analg* 92, 1465-1469 (2001)

Müller S, Prolla JC, Maguilnik I, Pankowski Breyer H: Predictive factors of oxygen desaturation of patients submitted to endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation. *Arq Gastroenterol* 41, 162-166 (2004)

Ong WC, Santosh D, Lakhtakia S, Reddy D Nageshwar A: A randomized controlled trial on use of propofol alone versus propofol with midazolam, ketamine, and pentazocine "sedato-analgesic cocktail" for sedation during ERCP. *Endoscopy* 39, 807-812 (2007)

Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E, Orser BA: The effects of midazolam on propofol-induced anesthesia: propofol dose requirements, mood profiles, and perioperative dreams. *Anesth Analg* 85, 553-559 (1997)

Patterson KW, Casey PB, Murray JP, O'Boyle CA, Cunningham AJ: Propofol sedation for outpatient upper gastrointestinal endoscopy: comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 67, 108-111 (1991)

Pompeia S, Bueno OF, Lucchesi LM, Manzano GM, Galduroz JC, Tufik S: A double-dissociation of behavioural and event-related potential effects of two benzodiazepines with similar potencies. *J Psychopharmacol* 14, 288-298 (2000)

Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Zuccaro G: Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3, 1049-1056 (2005)

Raymondos K, Panning B, Bachem I, Manns MP, Piepenbrock S, Meier PN: Evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography under conscious sedation and general anesthesia. *Endoscopy* 34, 721-726 (2002)

Reimann FM, Samson U, Derad I, Fuchs M, Schiefer B, Stange EF: Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy* 32, 239-244 (2000)

Reshef R, Shiller M, Kinberg R, Rennert H., Rennert G., Herskovits. M., Loberant N: A prospective study evaluating the usefulness of continuous supplemental oxygen in various endoscopic procedures. *Isr J Med Sci* 32, 736- 740 (1996)

Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ: Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 62, 310-324 (1985)

Rex DK, Heuss LT, Walker JA, Qi R: Trained registered nurses/endoscopy teams can administer propofol safely for endoscopy. *Gastroenterology* 129, 1384-1391 (2005)

Rex DK, Overley C, Kinser K, Coates M, Lee A, Goodwine BW, Strahl E, Lemler S, Sipe B, Rahmani E, Helper D: Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 97, 1159-1163 (2002)

Rex DK, Overley CA, Walker J: Registered nurse-administered propofol sedation for upper endoscopy and colonoscopy: Why? When? How? *Rev Gastroenterol Disord* 3, 70-80 (2003)

Riphaus A, Gstettenbauer T, Frenz MB, Wehrmann T: Quality of psychomotor recovery after propofol sedation for routine endoscopy: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 38, 677-683 (2006)

Riphaus A, Rabofski M, Wehrmann T: Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie in Deutschland. *Z Gastroenterol* 45, 782 (2007)

Riphaus A, Stergiou N, Wehrmann T: Sedation with propofol for routine ERCP in high-risk octogenarians: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 100, 1957-1963 (2005)

Riphaus A, Wehrmann T, Weber B, Arnold J, Beilenhoff U, Bitter H, von Delius S, Domagk D, Ehlers AF, Faiss S, Hartmann D, Heinrichs W, Hermans M-L, Hofmann C, In der Smitten S, Jung M, Kähler G, Kraus M, Martin J, Meining A, Radke J, Rösch T, Seifert H, Sieg A, Wigglinghaus B, Kopp I: S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2008 (AWMF-Register-Nr. 021/014). *Z Gastroenterol* 46, 1298-1330 (2008)

Rosing C, Trinkl W, Rosing K: Midazolam plus ketamine as premedication for colonoscopies. A double-blind, randomized study. *Med Klin* 86, 190-193 (1991)

Seifert H, Schmitt TH, Gültekin T, Caspary WF, Wehrmann T: Sedation with propofol plus midazolam versus propofol alone for interventional endoscopic procedures: a prospective, randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 14, 1207-1214 (2000)

Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM: Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiol* 78, 657-665 (1993)

Short TG und Chui PT: Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 67, 539-545 (1991)

Sipe BW, Rex DK, Latinovich D, Overley C, Kinser K, Bratcher L, Kareken D: Propofol versus midazolam/meperidine for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Gastrointest Endosc* 55, 815-825 (2002)

Stanley TH: Blood-pressure and pulse-rate responses to ketamine during general anesthesia. *Anesthesiology* 39, 648-649 (1973).

Terruzzi V, Meucci G, Radaelli F, Terreni N, Minoli G: Routine versus "on demand" sedation and analgesia for colonoscopy: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 54, 169-174 (2001)

Tsui BC, Wagner A, Finucane B: Regional anaesthesia in elderly: a clinical guideline. *Drugs Aging* 21, 895-910 (2004)

Ulmer BJ, Hansen JJ, Overley CA, Symms MR, Chadalawada V, Liangpunsakul S, Strahl E, Mendel AM: Propofol versus midazolam/fentanyl for outpatient colonoscopy: administration by nurses supervised by endoscopists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 1, 425-432 (2003)

VanNatta ME und Rex DK: Propofol alone titrated to deep setaion versus propofol in combination with opioids and/or benzodiazepines and titrated to moderate sedation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 101, 2209-2217 (2006)

Vargo JJ, Zuccaro G, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, Trolli PA, Maurer WG: Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 123, 8-16 (2002)

Vargo JJ, Zuccaro Jr G, Dumot JA, Shermock KM, Morrow JB, Conwell DL, Trolli PA, Maurer WG: Gastroenterologist-administered propofol versus meperidine and midazolam for advanced upper endoscopy: a prospective, randomized trial. *Gastroenterology* 123, 373- 375 (2002)

Walker JA, McIntyre RD, Schleinitz PF, Jacobson KN, Haulk AA, Adesman P, Tolleson S, Parent R, Donnelly R, Rex DK: Nurse-administered propofol sedation without anesthesia specialists in 9152 endoscopic cases in an ambulatory surgery center. *Am J Gastroenterol* 98, 1744-1750 (2003)

Wang CY, Ling LC, Cardoso MS, Wong AK, Wong NW: Hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation and the effect of preoxygenation on oxygen saturation. *Anaesthesia* 55, 654-658 (2000)

Wehrmann T, Grotkamp J, Stergiou N, Riphaus A, Kluge A, Lembcke B, Schultz A.: Electroencephalogram monitoring facilitates sedation with propofol for routine ERCP: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 56, 817-824 (2002)

Wehrmann T, Kokabpik S, Lembcke B, Caspary WF, Seifert H: Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 49, 677-683 (1999)

Weston BR, Chadawada V, Chalasani N: Nurse-administered propofol versus midazolam and meperidine for upper endoscopy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 98, 2440-2447 (2003)

White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ: Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 57, 197-203 (1985)

White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 199-136 (1982)

Wilder-Smith OHG, Ravussin PA, Decosterd LA, Despland PA, Bissonnette B: Midazolam premedication reduces requirements for multiple anesthetic endpoints. *Can J Anesth* 48, 431-434 (2001)

Wille RT, Barnett JL, Chey WD, Scheiman JM, Elta GH: Routine droperidol premedication improves sedation for ERCP. *Gastrointest Endosc* 52, 362-366 (2000)

Wong PTH: Characterization by saturation studies of the in vivo binding of [3H]flunitrazepam in mouse brain. *Can J Physiol* 69, 176-180 (1991)

Zakko SF, Seifert HA, Gross JB: A comparison of midazolam and diazepam for conscious sedation during colonoscopy in a prospective double-blind study. *Gastrointest Endosc* 49, 684-689 (1999)

7. Anhang

Anhang I: Aufklärungsformular



Medizinische Klinik I • Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Fehm

Universitätsklinikum Lübeck, Medizinische Klinik I
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Dr. G. Weitz
PD Dr. med. D. Ludwig
Leiter des Bereichs Gastroenterologie
Telefon: 0451/500-6245/2398
Fax: 0451/500-3645
e-Mail: diether.ludwig@medinf.uni-luebeck.de

Datum:

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient!

Vielen Dank für Ihr Interesse, an unserer Untersuchung über den Nutzen einer Beruhigungstablette vor der Gallengangsspiegelung teilzunehmen. Mit diesem Informationsblatt wollen wir Sie über den Hintergrund und den Ablauf der Untersuchung informieren.

Die Gallengangsspiegelung ist eine relativ aufwendige Untersuchung, die vielleicht durch gleichmäßigere Betäubung erleichtert werden kann. Hierfür kann man am Morgen der Spiegelung eine Beruhigungstablette geben. Ob die Gabe einer Beruhigungstablette wirklich von Vorteil für den Vorgang der Gallengangsspiegelung und damit für Sie als Patient(in) ist, ist nicht klar und soll in dieser Studie untersucht werden.

Der Wirkstoff der Beruhigungstablette ist Lorazepam (im Handel u.a. als Tavor® bekannt). Lorazepam beruhigt und nimmt die Angst vor der Untersuchung. Unerwünschte Wirkungen sind vor allem eine übermäßige Müdigkeit. Bei empfindlichen Personen kann es zu Abfall des Blutdrucks und Verminderung der Atemtätigkeit kommen. Ein ähnliches, aber kürzer wirkendes Medikament erhalten Sie kurz vor der Untersuchung über eine Kanüle, so dass Sie dann einschlafen. Während der Untersuchung werden Kreislauf und Atmung kontinuierlich überwacht.

Ablauf der Untersuchung: Am Morgen vor der geplanten Gallengangsspiegelung erhalten Sie eine Kapsel, die entweder Lorazepam enthält oder nicht. Weder Sie noch der behandelnde Arzt wissen, ob Sie Wirkstoff erhalten haben (so genannte Doppelblind-Untersuchung). Während der Gallengangsspiegelung werden Sie wie üblich den Erfordernissen entsprechend mit Schlafmitteln über eine Verweilkanüle versorgt. Danach und am Folgetag erhalten Sie einen Fragebogen, auf dem Sie uns Auskunft über die Wirkung der Tablette und Ihre Zufriedenheit geben.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist selbstverständlich freiwillig. Durch Nichtteilnahme oder durch Rücknahme der Einwilligung entstehen Ihnen keine Nachteile in der Behandlung. Alle erhobenen Daten werden den Bestimmungen des Datenschutzes entsprechend anonym ausgewertet, die Veröffentlichungen der Untersuchungsergebnisse erfolgt ohne die Nennung Ihres Namens. Da in der Untersuchung zwei praktizierte Verfahren (mit und ohne zusätzliche Beruhigungstablette) verglichen werden, haftet das Land Schleswig-Holstein in eventuellen Schadensfällen nach den allgemeinen Haftungsgrundsätzen.

Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie sich gerne an uns wenden!

Dr. G. Weitz, Facharzt für Innere Medizin,
Endoskopie-Abteilung (Pieper 06-436)

Anhang II: Einverständniserklärung



Medizinische Klinik I • Direktor: Prof. Dr. med. H.L. Fehm

Universitätsklinikum Lübeck, Medizinische Klinik I
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Dr. G. Weitz
PD Dr. med. D. Ludwig
Leiter des Bereichs Gastroenterologie
Telefon: 0451/500-6245/2398
Fax: 0451/500-3645
e-Mail: diether.ludwig@medinf.nmu-luebeck.de

Datum:

Patient(in):

Hiermit erkläre ich, daß ich freiwillig an der wissenschaftlichen Untersuchung zum Einsatz einer Beruhigungstablette vor Gallengangsspiegelung teilnehme. Über den Ablauf der Untersuchung bin ich in einem Gespräch sowie durch ein Informationsblatt in Kenntnis gesetzt worden. Mir ist bekannt, dass ich die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit widerrufen kann und dass durch Nichtteilnahme oder durch Rücknahme der Einwilligung mir keine Nachteile in der Behandlung entstehen.

Lübeck, den

Unterschrift: _____

Anhang III: Ramsay-Score

Ramsay-Skala

Sedierungsstufe	Beschreibung	für ERCP
1	ängstlich und agitiert	auffällig unruhig vor Untersuchung
2	kooperativ, ruhig, orientiert	normal vor Untersuchung
3	antwortet nur auf verbale Aufforderungen	schläfrig, hilft aber beim Umlagern
4	schläft mit lebhafter Antwort auf leichte Stimulation	starke Bewegung, greift nach Gerät
5	schläft ohne Antwort auf leichte Stimulation	bewegt sich etwas (stört nicht)
6	nicht erweckbar	bewegt sich auch auf Schmerzreize nicht

8. Erklärung

Die vorliegende Arbeit wurde in der gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, unter der Anleitung von PD Dr. Gunther Weitz durchgeführt.

Ich habe die vorliegende Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt, keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und wörtlich oder inhaltlich entnommene Zitate aus den benutzten Werken als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere außerdem, nicht vorher oder gleichzeitig anderorts einen Zulassungsantrag gestellt zu haben und habe mich zuvor keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen. Die Arbeit wurde keiner anderen Promotionsbehörde im In- oder Ausland vorgelegt.

Lübeck, Juli 2010

Dorothea von Jagow

9. Danksagung

Ich bedanke mich herzlichst bei PD Dr. Gunther Weitz für die Überlassung dieses Themas. Er unterstützte mich über die ganze Promotionsarbeit hinweg und erschloss mir stets neue, mir noch verborgene Sichtweisen.

Ich danke Prof. Dr. D. Ludwig, PD Dr. med. N. Homann und Dr. med. A. Brüning, die für die Durchführung der ERCPs zuständig waren, sowie Dr. Peter Wellhöner und Dr. Arik Sauer für die Durchführung und Dokumentation der Sedierung.

Ich danke dem Pflegepersonal der Endoskopie Frau Stolzenberg, Frau Schröder, Frau Kwasniok, Herrn Frödisch, Herrn Lieweke.

Ich danke meinen Eltern für die langjährige Unterstützung während des Studiums und der Promotionsarbeit, die mich fortwährend motivierten.

Ich bedanke mich bei Christian, der mich immer wieder dazu animierte, den Abschluss der Doktorarbeit nicht aus den Augen zu verlieren.

10. Lebenslauf

Name: Dorothea von Jagow

Geburtstag: 21.02.1980

Geburtsort: Hamburg

Familienstand: ledig

Eltern: Achatz von Jagow

Heike von Jagow, geb. Mesech

1986 – 1990	Grundschule Mollhagen(Steinburg)
1990 – 1999	Kreisgymnasium Bargteheide (Abschluß Abitur)
2000 – 2007	Studium der Humanmedizin
2000 – 2002	Vorklinischer Abschnitt an der Universität Greifswald (Ärztliche Vorprüfung)
2002 – 2007	Klinischer Abschnitt an der Universität zu Lübeck (Staatsexamen)
Seit Juni 2007	Assistenzärztin Innere Medizin Asklepiosklinik Bad Oldesloe

November 2003 – Juni 2010: Promotionsarbeit zum Thema: Lorazepam als Prämedikation zur ERCP – Eine randomisierte Doppelblindstudie

Poster:

G Weitz, von Jagow D, P Wellhoener, N. Homann, D Ludwig. Paradoxical effect of oral lorazepam in a premedication for ERCP. DGVS-Kongress 2004 (Abstract: Z Gastroenterol 43: 931)

G Weitz, von Jagow D, P Wellhoener, N. Homann, D Ludwig. Paradoxical effect of oral lorazepam in a premedication for ERCP. DDW 2004 (Abstract: Gastrointest Endosc 63: AB194)

Publikation:

G. Weitz, N. Homann, D von Jagow, P. Wellhöner, A. Sauer, D. Ludwig:
Premedication with orally administered lorazepam in adults undergoing ERCP: a randomized double-blind study. Gastrointestinal Endoscopy, 450-456 (Sep. 2007)

Lübeck, im Juni 2010