

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen

Abteilung Innere Medizin II

(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische
Immunologie, Rheumatologie)

**Der Einfluss von pharyngealer und laryngealer
Lokalanästhesie zur flexiblen Bronchoskopie auf die
Hustenaktivität und Untersuchungstoleranz**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Zahn-Paulsen, Mariella Helene

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Hetzel
2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Rosenberger

Tag der Disputation: 25.09.2020

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Bronchoskopie	1
1.1.1 Entwicklung der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie	1
1.1.2 Ablauf einer flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie.....	1
1.1.3 Medikamentöse Begleittherapie.....	2
1.2 Sedierung während der Bronchoskopie	3
1.2.1 Notwendigkeit einer Sedierung.....	3
1.2.2 Propofol	4
1.3 Lokalanästhesie in der Bronchoskopie.....	6
1.3.1 Verwendung von Lokalanästhesie bei einer FFB.....	6
1.3.2 Lidocain	7
1.3.3 Oxybuprocain.....	9
1.4 Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen	10
1.5 Ziel der Qualitätssicherungsmaßnahme.....	11
2 Material und Methoden	15
2.1 Konzept der Qualitätssicherungsmaßnahme	15
2.2 Patientenkollektiv	16
2.3 Bronchoskopie	17
2.4 Evaluationsbögen.....	19
2.4.1 Arzt	19
2.4.2 Pflegekraft	20
2.4.3 Patient	20
2.5 Auswertung der Hustenaktivität.....	20
2.6 Statistische Auswertung und Darstellung.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientenkollektiv	24
3.1.1 Fallzahl	24
3.1.2 Anthropometrische Daten	25
3.1.3 Vorerkrankungen	26
3.2 Bronchoskopie	30
3.2.1 Voraussetzungen.....	30

3.2.2	Intervention.....	30
3.2.3	Postinterventionelle Überwachung	34
3.2.4	Komplikationen	34
3.3	Hustenaktivität.....	37
3.3.1	Hustendauer	39
3.3.2	Evaluation von Zusammenhängen der Hustendauer mit Patienten- und Interventionscharakteristika	40
3.3.3	Weitere Hustencharakteristik	42
3.4	Evaluation von Durchführbarkeit und Belastung durch die Bronchoskopie	45
3.4.1	Ärztliche Evaluation	45
3.4.2	Evaluation durch das Pflegepersonal	48
3.4.3	Evaluation durch den Patienten	52
4	Diskussion	61
4.1	Ergebnisse der Qualitätssicherungsmaßnahme im Literaturkontext ...	61
4.1.1	Patientenkollektiv und FFB	61
4.1.2	Hustencharakteristik	62
4.1.3	Machbarkeit	65
4.2	Limitationen der Qualitätssicherungsmaßnahme	69
4.3	Schlussfolgerung.....	72
5	Zusammenfassung	74
6	Veröffentlichungen.....	76
7	Literaturverzeichnis.....	77
8	Anhang	82
8.1	ECOG-PS.....	82
8.2	Case Report Forms.....	83
8.2.1	CRF Arzt.....	83
8.2.1.1	UKT	83
8.2.1.2	TUM	85
8.2.2	Pflegekraft	87
8.2.3	Patient	88
9	Erklärung zum Eigenanteil	91
10	Danksagungen	92

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Auswertung der Audioaufnahmen aus dem AWR	22
Abbildung 2: Patientenausschlüsse aus der QM	25
Abbildung 3: Häufige pulmonale Vorerkrankungen der Patienten	28
Abbildung 4: Kardiale Vorerkrankungen der Patienten	29
Abbildung 5: Box-Plot Hustendauer gesamt	39
Abbildung 6: Median der Hustendauer in den beiden Untersuchungsgruppen	40
Abbildung 7: Streudiagramm von Alter und Hustengesamtdauer	41
Abbildung 8: Mediane Hustendauer in verschiedenen Altersgruppen der Gesamtkohorte	42
Abbildung 9: Median der Anzahl der Hustenepisoden in den Untersuchungsgruppen	43
Abbildung 10: Median der Anzahl der Einzelhustenepisoden in den Untersuchungsgruppen	43
Abbildung 11: Median der Anzahl der Hustenclusterepisoden in den Untersuchungsgruppen	44
Abbildung 12: Evaluation der Sedierungstiefe durch den bronchoskopierenden Arzt	45
Abbildung 13: Evaluation des Hustenreizes durch den bronchoskopierenden Arzt	46
Abbildung 14: Evaluation des Würgereizes durch den bronchoskopierenden Arzt	47
Abbildung 15: Gesamtbelastung des Patienten durch die FFB in der Evaluation durch den bronchoskopierenden Arzt	48
Abbildung 16: Pflegerische Evaluation des Hustenreizes des Patienten im AWR	49
Abbildung 17: Pflegerische Evaluation des Würgereizes des Patienten im AWR	50
Abbildung 18: Pflegerische Evaluation der Stärke der Dyspnoe des Patienten im AWR	51
Abbildung 19: Pflegerische Evaluation der Gesamtbelastung des Patienten durch die FFB	52

Abbildung 20: Angst der Patienten vor der FFB	54
Abbildung 21: Evaluation der Stärke der Dyspnoe nach der FFB durch den Patienten	55
Abbildung 22: Evaluation der Stärke des Würgereizes nach der FFB durch den Patienten	56
Abbildung 23: Evaluation der Stärke des Hustens nach der FFB durch den Patienten	57
Abbildung 24: Gesamtbewertung der FFB durch die Patienten	58
Abbildung 25: Vergleich von Erwartung und Realität der FFB durch den Patienten	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	26
Tabelle 2: Vorerkrankungen und Nikotinabusus	27
Tabelle 3: Voraussetzungen der Bronchoskopie	30
Tabelle 4: Interventionsparameter	32
Tabelle 5: Untersuchungsdauer und Propofoldosis an UKT und TUM	33
Tabelle 6: Postinterventionelle Überwachungsparameter	34
Tabelle 7: Peri- und postinterventionelle Komplikationen und Begleitmedikation	36
Tabelle 8: Übersicht über die Hustenaktivität	38
Tabelle 9: Auswertung der Dauer der Hustencluster	44

Abkürzungsverzeichnis

- AWR: Aufwachraum
- BAL: bronchoalveoläre Lavage
- BL: Bronchiallavage
- BMI: Body mass index
- bzw.: beziehungsweise
- COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
- CRF: Evaluationsbogen (case report form)
- EBB: endobronchiale Biopsie
- EBUS: endobronchialer Ultraschall
- ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- EH: Einzelhustenepisode
- EKG: Elektrokardiogramm
- et al.: und andere (et alii, et aliae, et alia)
- FFB: Flexible fiberoptische Bronchoskopie und Videobronchoskopie
- GABA: Gamma-Amino-Buttersäure (gamma amino butter acid)
- HC: Hustencluster
- kg: Kilogramm
- KG: Körpergewicht
- l: Liter
- LA: Lokalanästhesie
- LAP: Lokalanästhesie des Pharynx und Larynx
- MAP: mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
- mg: Milligramm
- min: Minute bzw. Minuten
- ml: Milliliter
- mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
- n: Anzahl (number)
- n.s.: nicht signifikant

- py: packyear
- QM: Qualitätssicherungsmaßnahme
- s/sek: Sekunde bzw. Sekunden
- SD: Standardabweichung (standard deviation)
- SpO₂: Sauerstoffsättigung
- TBB: transbronchiale Biopsie
- TBNA: transbronchiale Nadelaspiration
- TUM: Universitätsklinikum der Technischen Universität München
- UKT: Universitätsklinikum Tübingen
- vgl.: vergleiche
- µg: Mikrogramm

1 Einleitung

1.1 Bronchoskopie

1.1.1 Entwicklung der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie

Die Technik der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie (FFB) wurde ab 1964 von Shigeto Ikeda et al. entwickelt, um diagnostische Limitationen der bis dahin üblichen starren Bronchoskopie wie zum Beispiel die fehlende Sichtbarkeit kleinerer und peripher gelegener Bronchialtumoren zu optimieren. 1967 wurde nach verschiedenen Entwicklungsschritten das sogenannte „*Flexible Bronchofiberscope*“ [1] in einem Studienkollektiv eingesetzt und in die kommerzielle Produktion übernommen [1, 2]. Seitdem wurde diese Technik zunehmend weiterentwickelt und ausgebaut, so dass die FFB heutzutage ein wichtiges und häufig eingesetztes Instrument in der Diagnostik und Therapie pulmonaler Erkrankungen ist [3]. Neben der reinen Inspektion umfasst das Spektrum unter anderem Probengewinnung durch Bronchiallavage, bronchoalveoläre Lavage, Biopsien, endobronchiale Sonographie und therapeutische Interventionen wie zum Beispiel Bougierung, Rekanalisierung, Stentimplantation oder Laserkoagulation [4, 5].

1.1.2 Ablauf einer flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie

Nach Indikationsstellung und Aufklärung des Patienten durch den Arzt mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff wird vor der FFB ein intravenöser Zugang angelegt sowie ein ausreichendes Monitoring der Vitalparameter des Patienten mittels Pulsoxymetrie und Elektrokardiogramm (EKG) (je nach Patientenzustand kann ein erweitertes Monitoring, zum Beispiel mittels Kapnometrie, erforderlich sein) und eine angemessene Sauerstoffzufuhr sichergestellt. Zu Beginn der FFB wird eine Inspektion der Atemwege durchgeführt. Im weiteren Verlauf der FFB werden die geplanten und notwendigen diagnostischen und therapeutischen Interventionen durchgeführt. Im Anschluss an die FFB sollte eine Nachbeobachtung des Patienten

stattfinden, deren Dauer und Umfang sich am örtlichen Standard orientiert, jedoch individuell angepasst werden sollten. Dies gilt auch für postinterventionelle Diagnostik wie zum Beispiel eine Röntgenaufnahme des Thorax [4].

1.1.3 Medikamentöse Begleittherapie

Bezüglich der medikamentösen Begleittherapie vor und während der FFB zur Verbesserung der Untersuchungsbedingungen und Patiententoleranz wurden im Laufe der Zeit verschiedene Konzepte entworfen und weiterentwickelt. Initial wurden bei Ikeda et. al. die FFB mit topischer Lokalanästhesie (LA) nach einer Prämedikation des Patienten mit Morphin durchgeführt, eine Vollnarkose wurde nur in Ausnahmefällen eingesetzt [2]. In der Folgezeit wurde teilweise zusätzlich zu einer örtlichen Betäubung beziehungsweise (bzw.) Opiatapplikation eine Sedierung oder Analgosedierung, zum Beispiel mit Diazepam oder Morphin, zur Verbesserung des Patientenkomforts während der FFB durchgeführt, wobei diese im Hinblick auf mögliche Komplikationen der Sedierung kritisch gesehen und teilweise als nicht notwendig erachtet wurde [6-8]. Seit den 1980er Jahren wurde eine systemische Prämedikation mit einem Sedativum bzw. eine Sedierung des Patienten während der FFB auch im Hinblick auf die Patiententoleranz der FFB zunehmend als vorteilhaft bewertet, da eine Reduktion von Husten, Schmerz und Erstickungsgefühlen sowie eine Amnesie erreicht werden konnten. Zudem zeigte sich, dass die Mehrheit der bronchoskopierenden Ärzte eine Kombination aus LA und Sedierung für die FFB verwendete [9-13]. Auch neuere Erhebungen zum Beispiel aus Großbritannien oder der Schweiz zeigen, dass ein Großteil der Ärzte FFB unter Sedierung durchführen [14, 15]. Aktuell sprechen sich verschiedene Leitlinien für eine Verwendung von LA, bei fehlenden Kontraindikationen zusammen mit einer systemischen Sedierung bzw. Analgosedierung des Patienten, während der FFB aus [3, 4, 16].

Ein Vorteil einer Prämedikation mit Anticholinergika wie zum Beispiel Atropin

konnte nicht nachgewiesen werden, so dass diese nicht mehr generell empfohlen wird [3, 4, 17-19].

Eine Mehrzahl der Patienten hat vor der FFB Angst vor verschiedenen Auswirkungen wie Schmerzen, Atemnot oder auch vor dem Ergebnis der Untersuchung [20]. Aber auch im Nachhinein werden Husten, Dyspnoe und Würgereiz von einigen Patienten als unangenehm beschrieben [21, 22].

Daher zielen die verschiedenen Strategien, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird, neben der Verbesserung der Untersuchungsbedingungen auch auf eine Verbesserung des Patientenkomforts während und nach einer FFB ab.

1.2 Sedierung während der Bronchoskopie

1.2.1 Notwendigkeit einer Sedierung

Verschiedene Leitlinien [3, 16, 23] empfehlen, eine intravenöse Sedierung während einer FFB durchzuführen oder diese den Patienten zumindest anzubieten, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Da eine FFB auch ohne Sedierung möglich ist, sollte der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Andererseits sei bei komplexeren bronchoskopischen Eingriffen auch eine tiefere Sedierung zur Optimierung der Untersuchungsbedingungen klar zu empfehlen. Durch Titrierung der Medikamentendosis sollte eine ausreichende Sedierungstiefe erreicht werden. Die britische Leitlinie empfiehlt eine moderate Sedierung, die jederzeit verbalen Kontakt zum Patienten ermöglicht, eine Dokumentation der Sedierungstiefe wird angeraten. Zur Sedierung werden vor allem Propofol und Midazolam empfohlen, auch eine Kombination mit einem Opiat ist möglich, hierbei sind die Empfehlungen uneinheitlich [3, 16, 23, 24].

Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und hat sedierende und anxiolytische Wirkung und verursacht eine anterograde Amnesie über eine Bindung und Aktivitätssteigerung von Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), einem inhibitorischen Neurotransmitter. Mit Flumazenil ist ein Antagonist für diese Wirkstoffgruppe verfügbar [3, 25, 26].

Da in dieser Qualitätssicherungsmaßnahme (QM) ausschließlich eine Monosedierung mit Propofol vorgesehen war, wird diese im Folgenden genauer behandelt.

1.2.2 Propofol

Propofol ist ein kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum [27]. 1980 wurde Propofol (2,6-Diisopropylphenol) in einer Veröffentlichung über eine Versuchsreihe mit verschiedenen Alkylphenolen als im Tierversuch gut wirksames Anästhetikum zur Induktion und Aufrechterhaltung einer intravenösen Narkose beschrieben [28]. Nach der Zulassung als Hypnotikum 1989 in den USA weitete sich der klinische Gebrauch schnell aus [29]. Aktuell wird eine Öl-in-Wasser-Emulsion mit raffiniertem Sojaöl verwendet, hierbei sind 0,5%-, 1%- und 2%-Emulsionen verfügbar [27, 30, 31].

Propofol wirkt durch eine Wirkverstärkung des Neurotransmitters GABA an GABA_A-Rezeptoren im zentralen Nervensystem sowie durch eine direkte Aktivierung dieser Rezeptoren [32]. Zudem konnte eine glutamatvermittelte stimulierende Wirkung auf dopaminerge Neuronen in der Area tegmentalis ventralis nachgewiesen werden, wodurch sich ein abhängigkeitsförderndes Potential von Propofol erklären lassen könnte [33].

Zur Sedierung während einer FFB ist wegen einer kurzen Halbwertszeit in der Regel eine repetitive Bolusgabe oder alternativ eine kontinuierliche Verabreichung über einen Perfusor notwendig. Aktuell wird eine Initialdosis von 0,5 – 1 mg/kg Körpergewicht sowie eine bedarfsadaptierte Repetition bzw. kontinuierliche Verabreichung empfohlen, wobei die Dosis und Injektionsgeschwindigkeit an individuelle Patienteneigenschaften wie zum Beispiel das Alter und die Vorerkrankungen angepasst werden sollte [23, 27].

Die Wirkung tritt in der Regel 30-40 Sekunden nach Bolusgabe ein, die Wirkdauer beträgt 5 – 8 Minuten nach einem einzelnen Bolus [34]. Laut eines Herstellers (B. Braun Melsungen AG) kommt es bei Einhaltung der Dosierungsrichtlinien zu keiner klinisch relevanten Kumulation [27]. Bei einer

98-prozentigen Plasmaproteinbindung erfolgt eine schnelle Verteilung in verschiedene Kompartimente (Verteilungshalbwertszeit 2-4 Minuten, Eliminationshalbwertszeit 30-60 Minuten).

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung und zu einem geringen Anteil über die Lunge, ein Großteil der applizierten Dosis wird in Form von inaktiven Metaboliten renal ausgeschieden [27, 34].

Relevante bzw. häufige Nebenwirkungen sind unter anderem Hypotonie, dosisabhängige Atemdepression und Apnoe, Injektionsschmerz, Bradykardie sowie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen in der Aufwachphase. Ebenfalls mit geringerer oder unbekannter Häufigkeit beschrieben wurden unter anderem Anaphylaxie, metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Lungenödem, Herzrhythmusstörungen und Herzversagen, Thrombose und Phlebitis an der Injektionsstelle, Rhabdomyolyse, Nierenversagen. Bei Sedierung im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung kann ein potentiell letales Propofol-Infusionssyndrom mit verschiedenen Manifestationen auftreten [27, 34].

Propofol ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Emulsion und bei bekannter Allergie gegen Soja oder Erdnüsse [27, 30, 31, 34]. Es ist für die Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung und Sedierung im Rahmen von diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von einem Monat zugelassen, da es für Neugeborene keine ausreichende Datenlage für die Verwendung gibt und Hinweise auf eine verminderte Clearance des Medikamentes vorliegen. Zur Sedierung von beatmeten Patienten im Rahmen einer Intensivbehandlung ist es bei Patienten über 16 Jahren zugelassen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für die Gruppe der jüngeren Patienten nicht nachgewiesen ist [27, 30]. Propofol 1% und 2% darf nicht länger als sieben Tage angewendet werden, die 0,5% Emulsion ist zur Aufrechterhaltung einer Narkose, zur Verabreichung über mehr als eine Stunde sowie zur Sedierung von Kindern für chirurgische und diagnostische Maßnahmen kontraindiziert. Die Anwendung von Propofol 2% bei Kindern unter drei Jahren wird nicht empfohlen [27, 30, 31].

Vorteilhaft im Vergleich zu Midazolam zeigte sich ein schnellerer Wirkeintritt, eine schnellere Erholung der Patienten sowie eine bessere Patientenkooperation und Toleranz der FFB, zudem konnte teilweise eine geringere Inzidenz kardiovaskulärer Nebenwirkungen der FFB (wie zum Beispiel Tachykardien [35]) beobachtet werden. Nachteile bezüglich der Untersuchungsqualität ergaben sich nicht [9, 35-37].

Die hervorzuhebenden Nachteile bei einer Propofolsedierung im Vergleich zu Midazolam sind die größere Ausprägung kardiorespiratorischer Nebenwirkungen wie Hypotonie und Apnoephasen und die fehlende Antagonisierbarkeit [3, 23, 37].

Bei Einhaltung verschiedener Sicherheitsstandards wie zum Beispiel einem angemessenen Monitoring der Patienten (in unterschiedlichem Umfang) sowie Beachtung der Limitationen gibt es verschiedene Studien und Empfehlungen, die auch eine Propofolsedierung durch entsprechend erfahrene und geschulte Nicht-Anästhesisten als sicher ansehen [16, 23, 37, 38]. Dahingegen soll Propofol laut der deutschen Fachinformation eines Herstellers (B. Braun Melsungen AG) nur von „*anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten*“ [27, 30, 31] angewendet werden [27, 30, 31].

1.3 Lokalanästhesie in der Bronchoskopie

1.3.1 Verwendung von Lokalanästhesie bei einer FFB

Seit der Einführung der Technik der FFB wird diese, wenn nicht unter Vollnarkose, mit Einsatz eines Lokalanästhetikums durchgeführt [2, 8, 39]. Es konnte gezeigt werden, dass topisch appliziertes Lidocain die Hustenfrequenz sowie die benötigte Dosis an Sedativa reduziert ([40], entnommen aus [3]). Auch in aktuellen Leitlinien wird (unter Beachtung der Kontraindikationen) die Verwendung von LA zur örtlichen Betäubung der oberen Atemwege und des tracheobronchialen Abschnitts bei der FFB generell empfohlen [3, 4, 16].

Das gebräuchlichste und am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum ist Lidocain [3]. In den meisten der angeführten Studien wurde Lidocain zur LA

verwendet, in Deutschland wird auch häufig Oxybuprocain angewendet. Daher wird im Folgenden auf beide Substanzen näher eingegangen.

1.3.2 Lidocain

Basierend auf Forschungsarbeiten an der Universität von Stockholm in den 1930er Jahren wurde 1943 von Nils Löfgren und Bengt Lundqvist die Substanz LL30 entwickelt, die ab 1944 klinisch erprobt wurde. Im Vergleich zum bis dahin verwendeten Procain fiel besonders die längere Wirkdauer auf, die systemische Toxizität im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika wie zum Beispiel Tetracain war geringer. 1948 wurde der Wirkstoff Lidocain mit dem Handelsnamen Xylocaine® in Schweden patentiert und in den USA zugelassen [41].

Lidocainhydrochlorid gehört zur Gruppe der Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Es setzt durch die Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle die Membranpermeabilität für Natriumionen und in höherer Konzentration auch von Kaliumionen herab, weshalb die Ausbildung von Aktionspotenzialen und damit die Erregbarkeit der Nervenfasern vermindert wird. Dadurch wird reversibel das Leitungsvermögen sensibler, motorischer und autonomer Nervenfasern sowie dosisabhängig des Erregungsleitungssystems des Herzens gehemmt. In höheren Konzentrationen wirkt es auch auf das zentrale Nervensystem [34, 42]. Neben der Herabsetzung des Schmerzempfindens sowie anderer sensibler Wahrnehmungen wirkt Lidocain daher auch antiarrhythmisch, leicht positiv chronotrop und inotrop sowie schwach antihistaminerg und parasympholytisch ohne vasokonstriktorische Wirkung [42]. Lidocain wird vorwiegend hepatisch metabolisiert und abgebaut [34].

Es kann über verschiedene Konzentrationen und Darreichungsformen verabreicht werden: 2% Gel für die nasale oder 10% Spray für die nasale und oropharyngeale Applikation sowie 1-4% Lösung unter anderem für die „Spray-as-you-go“-Technik, bei der die Lösung über den Arbeitskanal des Bronchoskops repetitiv über die gesamten Atemwege verteilt werden kann, für die direkte laryngeale und intratracheale Injektion über die Membrana cricothyreoidea oder zur Inhalation [3, 43].

Präklinische Daten ergaben eine toxische Plasmakonzentration von 5µg/ml bis >10µg/ml [44]. 1985 wurde für FFB eine Gesamthöchstdosis von 400 mg Lidocain empfohlen [45]. In später durchgeführten Studien wurde bei FFB auch Gesamtdosen von 600 mg bzw. 8,2 mg/kg Körpergewicht (KG) als sicher gewertet, da der Spitzenplasmaspiegel, der nach 20-30 Minuten erreicht wurde, bei diesen Dosen unter 5µg/ml blieb. Zudem konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Zwei Stunden nach der FFB war Lidocain immer noch im Serum der Patienten nachweisbar [39, 46].

Lidocain wird hepatisch metabolisiert, die Metabolite sind teilweise ebenfalls wirksam und können durch ihre längere Halbwertszeit kumulieren. Lidocain und dessen Metabolite werden renal ausgeschieden, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5-2 Stunden. Sie ist pH-abhängig und kann bei Herzinsuffizienz, Leberschaden oder Niereninsuffizienz verändert sein [42].

Auch wenn der kritische Toxizitätswert von Lidocain bei 5µg/ml bzw. einer Dosis von 15,4 mg/kgKG angenommen wird, können Nebenwirkungen schon bei geringeren Dosen auftreten. Im Sinne der Patientensicherheit wird daher empfohlen, die Dosis so gering wie möglich zu halten und sie zu dokumentieren [3]. Symptome einer Intoxikation sind eine zentrale Lähmung mit Atemstillstand und Koma, oftmals nach einem Erregungsstadium mit Unruhe, Übelkeit, Myoklonien und Krampfanfällen und eine negativ chromo-, ino-, dromo- und bathmotrope Wirkung bis hin zum Herzstillstand. Dieser Effekt wird noch durch eine vasodilatatorische Wirkung verstärkt [34].

Eine häufige Nebenwirkung ist ein leichter Blutdruckanstieg. Selten treten allergische Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades und neurologische Komplikationen wie zum Beispiel anhaltende Parästhesien nach zentralen Nervenblockaden auf. In Einzelfällen bei nicht bekannter Häufigkeit kann eine Methämoglobinämie auftreten, zudem ist die Auslösung einer malignen Hyperthermie nicht auszuschließen, auch wenn Lidocain generell bei Patienten mit Risikofaktoren für deren Auftreten als sicher eingestuft wird [42].

Lidocain ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems, bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz, kardiogenem oder hypovolämischem Schock. Besondere Vorsicht ist unter anderem geboten bei schweren Leber- und Nierenerkrankungen, Myasthenia gravis sowie in der Schwangerschaft [42].

Viele der beschriebenen schweren Komplikationen entstanden durch eine zu hohe Dosis oder einen verminderten Abbau von Lidocain [47].

Aber auch dosisunabhängig können schwere Komplikationen bis zum Tod, zum Beispiel wegen einer zuvor nicht bekannten Hypersensitivität mit folgendem Bronchospasmus, auftreten [48].

Zudem können andere negative Begleiteffekte auftreten. Eine Studie zeigte einen signifikanten Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes bei FFB unter LA im Vergleich zur Vollnarkose bzw. Vertiefung der Sedierung bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation [49]. Eine andere Studie konnte bei Astmapatienten eine Bronchokonstriktion durch Inhalation von vernebeltem Lidocain vor einer FFB gezeigt werden [50].

1.3.3 Oxybuprocain

Oxybuprocain ist ein Lokalanästhetikum vom Ester-Typ und hemmt durch die Herabsetzung der Membranpermeabilität für Kationen reversibel die Funktion motorischer, sensorischer und autonomer Nervenfasern und die Erregbarkeit nozizeptiver Rezeptoren. Die Anwendung ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen Oxybuprocain oder andere im Arzneimittel verwendete Bestandteile, eine Kreuzallergie mit Benzoesäure und Benzoesäurederivaten ist ebenfalls möglich. Bei einer Überdosierung sind generelle Anzeichen einer Lokalanästhetikaintoxikation wie Hypotonie, Exzitation, Kribbelparästhesien und Muskelkrämpfe möglich, im fortschreitenden Verlauf können auch hier Krampfanfälle, Atemdepressionen und komatöse Zustände bis hin zum Tod auftreten [51].

Aktuell gibt es im deutschen Handel kein Fertigpräparat für eine pharyngeale, laryngeale oder bronchiale Applikation von Oxybuprocain, der Wirkstoff wurde jedoch zum Beispiel in einer Studie von Konrad et al. verwendet [49].

1.4 Aktuelle Leitlinien und Empfehlungen

Die aktuellen Leitlinien der British Thoracic Society zur diagnostischen flexiblen Bronchoskopie bei Erwachsenen von 2013 [3] empfehlen bei Abwesenheit von Kontraindikationen Lidocain als LA, die Verwendung von LA generell wird in der Empfehlung nicht hinterfragt. Als andere mögliche Lokalanästhetika werden noch Cocain, Benzocain und Tetracain erwähnt, die Empfehlung gilt aber aufgrund des Nebenwirkungsprofils für die Verwendung von Lidocain ([52-54] aus [3]). Von allen Applikationsarten wird lediglich die Inhalation nicht empfohlen. Im Hinblick auf eine mögliche Intoxikation solle der Arzt auf eine entsprechende Symptomatik achten, die niedrigste mögliche Dosis wählen und diese dokumentieren. Da Patienten und Untersucher eine Sedierung normalerweise bevorzugen, solle diese bei fehlenden Kontraindikationen angeboten werden und titriert dosiert werden. Die Verwendung von Midazolam wird empfohlen, Propofol solle nur von geübten Anwendern wie zum Beispiel Anästhesisten verwendet werden [3].

Vom American College of Chest Physicians wurde 2001 ein *“Consensus Statement on the Use of Topical Anesthesia, Analgesia, and Sedation During Flexible Bronchoscopy in Adult Patients”* veröffentlicht [16]. Hier wird festgestellt, dass LA Husten dämpft und die benötigte Dosis an Sedativa während der FFB reduziert ([40] aus [16]). Als LA wird Lidocain empfohlen, auch hier werden daneben Cocain, Benzocain und Tetracain erwähnt. Da eine Sedierung bei unveränderter Patientensicherheit die Toleranz und Zufriedenheit der Patienten mit der FFB verbessere wird sie bei Abwesenheit von Kontraindikationen für alle FFBs empfohlen. Hierfür könne Midazolam in Kombination mit einem Opioid oder alternativ Propofol mit dem Vorteil einer verkürzten Erholungszeit der Patienten verwendet werden [16].

In den 2004 veröffentlichten „*Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie*“ [4] der Arbeitsgruppe Qualitätssicherung in der Endoskopie der Sektion Endoskopie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie wird ebenfalls die Applikation von LA als Standard angegeben, auch hier wird Lidocain unter Beachtung von Höchstdosen und Einschränkungen in der Elimination empfohlen. Bei der Thematik der intravenösen Sedierung wird auf eine kontroverse Studienlage mit neueren Hinweisen auf deren Vorteil verwiesen, hierfür wird Midazolam empfohlen [4].

In der 2011 von Hautmann et al. veröffentlichten „*Empfehlung zur Sedierung in der flexiblen Bronchoskopie*“ [23] werden eine verringerte Patientenakzeptanz der FFB und möglicherweise ungünstigere oder risikoreichere Untersuchungsbedingungen ohne Sedierung angeführt. Es werden Midazolam, Propofol oder eine Kombination beider Medikamente empfohlen, unter Einhaltung verschiedener Sicherheitsstandards wird auch die Applikation und Überwachung der Sedierung durch geschultes nicht-ärztliches Personal unter Aufsicht des bronchoskopierenden Arztes als sicher angesehen. Die Verwendung von LA für die normale FFB wird hier nicht thematisiert [23].

Zusammenfassend empfehlen die zitierten Leitlinien damit nach aktuellem Stand unter Berücksichtigung individueller Besonderheiten der Patienten die Durchführung einer FFB mit einer Kombination aus Sedierung und LA des Patienten, wobei führend die Art der Sedierung diskutiert wird. Die Applikation einer LA dagegen wird trotz der limitierten Datenlage und der sich zwischenzeitlich deutlich veränderten Sedierungsschemata nicht hinterfragt [3, 4, 16].

1.5 Ziel der Qualitätssicherungsmaßnahme

Sowohl in den Leitlinien [3, 4, 16] als auch in verschiedenen Studien [9, 10] zur Untersuchung des Effekts einer Sedierung wird die LA als Voraussetzung für eine FFB angesehen und ihre Verwendung wird nicht hinterfragt. Gleichzeitig ergibt sich mit der zuvor dargestellten Entwicklung hin zu einer zunehmenden

Empfehlung und Verwendung einer systemischen Sedierung die Frage, ob die Verwendung von LA noch notwendig ist.

Studien, die diese Fragestellung adressieren, sind in der Literatur rar. Antoniadou und Worsnop konnten 2009 in einer Studie eine signifikante Reduktion des während der FFB auftretenden Hustens durch die Applikation von Lidocain (im Vergleich zu einer Placebolösung) durch das Bronchoskop auf die Stimmbänder und das Tracheobronchialsystem nachweisen. Die Zeit nach der Intervention fand hier jedoch keine Beachtung, zudem wurde neben der Sedierung in beiden Untersuchungsgruppen nasal und oropharyngeal LA appliziert [40].

Nur in einer Studie aus dem Jahr 1977 wird die Applikation von laryngealer und trachealer LA (in der Kontrollgruppe wurde keine LA verwendet, in einer Erweiterung der Studie erhielt die Kontrollgruppe statt Lidocainspray ein Placebospray) untersucht und auch der postinterventionelle Husten beachtet. Hier wurde in dem placebokontrollierten Teil der Studie ein geringer Vorteil durch die Verwendung von LA bezüglich postinterventioneller Laryngospasmen beobachtet (es traten zwar signifikant mehr Laryngospasmen auf, die aber nur mit vermehrter Sauerstoffgabe behandelt werden mussten und in keinem Fall als schwer klassifiziert wurden). Eine signifikante Hustenreduktion durch LA konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings wurden die FFB für diese Studie unter Vollnarkose durchgeführt [55].

Eine 2013 veröffentlichte Studie über die Notwendigkeit von LA bei einer Ösophagogastroduodenoskopie unter Propofolsedierung ging eben dieser Frage nach. Es konnte nicht gezeigt werden, dass oropharyngeal appliziertes Lidocain (die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo-Spray) in der gesamten Studienpopulation die notwendige Propofoldosis signifikant reduziert sowie die Zufriedenheit von Untersucher und Anästhesist mit der Prozedur steigert. Auch die Inzidenz von Komplikationen war in beiden Untersuchungsgruppen gleich. Die Autoren schlussfolgerten, dass mit Ausnahme einzelner Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen bestanden und dass es deshalb eine Option sein könne, die Prozedur unter Sedierung ohne LA durchzuführen [56].

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch in einer großen, randomisierten, kontrollierten, doppel-verblindeten Studie von Sun et al. gesehen werden. Der Einsatz von Lidocain als pharyngeale LA bei einer Ösophagogastroduodenoskopie konnte weder das Auftreten pharyngealer Beschwerden signifikant reduzieren noch die Patientenzufriedenheit signifikant verbessern [57].

Eine andere Studie zum gleichen Thema kam zu dem Ergebnis, dass pharyngeale LA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Placebospray zwar den Würgereiz reduziert, aber bei ausreichender Sedierungstiefe nicht die Ösophagogastroduodenoskopie vereinfacht und keinen Einfluss auf die Zufriedenheit von Untersucher und Patient hat [58].

Die Ergebnisse dieser Studien weisen darauf hin, dass endoskopische Untersuchungen generell bei sedierten Patienten auch ohne die Applikation von oropharyngealer LA möglich sind, eine entsprechende Studie bezüglich einer FFB bei sedierten Patienten wurde bisher jedoch nicht veröffentlicht.

Auch wenn Lidocain ein häufig verwendetes und gut untersuchtes Medikament ist, können in seltenen Fällen hierunter schwere Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Applikation von LA historisch bedingt ist und bei dem aktuellen Standard einer FFB unter Sedierung analog zu den oben genannten Studien über LA bei Ösophagogastroduodenoskopien [56, 57] möglicherweise nicht mehr notwendig ist, sollte die Verwendung von LA kritisch hinterfragt werden. Die Applikation jedes Medikamentes erfordert eine adäquate Indikation. Bei der aktuellen Datenlage stellt sich die Frage, ob diese für eine LA bei der FFB wirklich noch gegeben ist oder ob die Patienten möglicherweise mit einem nicht indizierten Medikament Risiken ausgesetzt werden.

An den beiden an der QM teilnehmenden Kliniken (Universitätsklinikum Tübingen (UKT) und Universitätsklinikum der Technischen Universität München (TUM)) wurden FFB bereits vor dieser QM sowohl mit als auch ohne pharyngealer und laryngealer LA (LAP) durchgeführt. Nach Erfahrung der bronchoskopierenden Ärzte sowie der beteiligten Pflegekräfte war auch ohne

die LAP (eine tracheobronchiale Applikation von LA wurde weiterhin durchgeführt) die Durchführung einer FFB problemlos möglich, auch der Patientenkomfort schien dadurch nicht beeinträchtigt zu sein.

Klinische Beobachtungen von Patienten im Aufwachraum (AWR) der Endoskopieabteilung am UKT legten nahe, dass Patienten nach einer FFB mit LAP und Sedierung im Vergleich zu Patienten ohne LAP mit Sedierung vermehrt an Husten litten.

Nach den oben genannten Erfahrungswerten über eine FFB unter Sedierung ohne den Einsatz von LAP wurden sowohl am UKT als auch an der TUM verschiedene Standardprozeduren etabliert. Da eine solche Erhebung bislang nicht publiziert wurde, sollte diese Qualitätssicherungsmaßnahme (QM) die beiden Standards „FFB unter Propofolsedierung mit pharyngealer, laryngealer und tracheobronchialer LA“ und „FFB unter Propofolsedierung ohne pharyngeale und laryngeale LA“ miteinander vergleichen.

Als primärer Endpunkt wurde die Hustendauer der Patienten während der ersten zehn postinterventionellen Minuten im AWR festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedene subjektive und objektive Kriterien bezüglich der Durchführbarkeit im Hinblick auf Patientensicherheit, Patientenkomfort und Untersuchungsbedingungen aus verschiedenen Perspektiven sowie weitere Hustencharakteristika ausgewertet.

2 Material und Methoden

2.1 Konzept der Qualitätssicherungsmaßnahme

Diese prospektive bizenrische QM zur Evaluation des Einflusses einer LAP bei einer FFB wurde in der Abteilung II der Medizinischen Klinik des UKT und in der Abteilung I der Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, TUM, durchgeführt. Die Erstellung des Konzepts und der Fragebögen sowie die Auswertung erfolgten durch die Leiter der QM (PD Dr. med. Jürgen Hetzel, Dr. med. Maik Häntschel) und die Doktorandin (Mariella Zahn-Paulsen) am UKT. Verantwortlich für die Patientenrekrutierung und die Durchführung der Untersuchungen waren Herr PD Dr. med. Jürgen Hetzel (UKT) und Herr Prof. Dr. med. Hubert Hautmann (TUM). Die FFB wurden am UKT durch Herrn PD Dr. med. Jürgen Hetzel, Herrn Dr. med. Werner Spengler und Herrn Dr. med. Michael Böckler durchgeführt, an der TUM durch Herrn Prof. Dr. med. Hubert Hautmann.

Die Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden schriftlich dokumentiert. Da das Konzept der QM darauf beruhte, dass zwei in der Praxis etablierte Standards miteinander verglichen werden sollten und damit dieses Vorgehen der Berufserfahrung der jeweiligen Ärzte zugeordnet werden muss, war nach Rücksprache mit der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen keine Prüfung des Verfahrens durch eine lokale Ethikkommission angezeigt. Die QM wurde unter Beachtung der ethischen Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt [59]. Zudem wurde das Konzept besonders hinsichtlich der Audioaufnahmen im AWR vom Datenschutzbeauftragten und vom Personalrat des UKT überprüft und bewilligt. Die statistische Auswertung erfolgte jeweils zu Beginn der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsphase in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des UKT.

Ziel dieser QM war die Evaluation des Einflusses einer LAP bei der FFB auf die Hustenaktivität und die Durchführbarkeit der Prozedur. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde das Konzept der QM aufgestellt: Teilnehmer waren

Patienten, bei denen - unabhängig von der QM - die Indikation zur Durchführung einer FFB bestand und die schriftlich zur Teilnahme an der QM einwilligten. An jedem Zentrum wurden für einen selbst definierbaren Zeitraum zwei verschiedene Standardprozeduren zur Durchführung der FFB definiert, diese unterschieden sich in der Applikation einer pharyngealen und laryngealen LA (Untersuchungsgruppe „mit LAP“ für eine FFB mit Einsatz einer pharyngealen und laryngealen LA oder „ohne LAP“ als FFB ohne Applikation von pharyngealer und laryngealer LA). Die Applikation von tracheobronchialer LA war in beiden Untersuchungsgruppen möglich und wurde nicht evaluiert. Um mögliche Unterschiede umfassend zu ermitteln wurden verschiedene Parameter periinterventionell erhoben. Dies umfasste Patientencharakteristika und Daten zum bronchoskopischen Eingriff. Zudem wurden mit einem Mikrofon die ersten zehn Minuten des Patientenaufenthaltes im AWR akustisch aufgenommen, um hieraus Hustenaktivität und -charakteristik des Patienten in dieser Zeit ermitteln zu können. Des Weiteren wurden durch Fragebögen subjektive Parameter und Einschätzungen des bronchoskopierenden Arztes, der betreuenden Pflegekraft im AWR und des Patienten selbst erhoben (siehe Anhang, Kapitel 8.2).

Wenn auf dem Fragebogen nicht alle Daten dokumentiert waren, wurden diese bei den Patienten des UKT dem Bronchoskopiebericht, dem Arztbrief und den Pathologiebefunden entnommen. Bei widersprüchlichen Angaben wurden die aus den Patientendokumenten jenen aus den Fragebögen vorgezogen. Für die Patienten der TUM wurden nur die Angaben aus den Fragebögen verwendet.

2.2 Patientenkollektiv

Volljährige Patienten mit einem ECOG-Status von 0 bis 2 (ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status mit sechs Graden zur Erfassung der vorbestehenden krankheitsbedingten Einschränkungen ([60], siehe auch Kapitel 8.1)), die sich zwischen Oktober 2013 und Oktober 2014 am UKT oder an der TUM einer FFB unterzogen, konnten nach deren Einwilligung in die Studie eingeschlossen werden. Eine sonst zum Teil vor der FFB

durchgeführte Paracodeingabe sollte zur Vermeidung einer Verfälschung der Ergebnisse als relevanter Einflussfaktor unterbleiben. Ausschlusskriterien zum Einschluss in die QM waren das Vorliegen schwerer Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz New York Heart Association III-IV, instabile Angina pectoris), schwerer Leberfunktionsstörungen oder psychiatrischer Erkrankungen, einer Unverträglichkeit oder Allergie gegen Propofol, Lidocain oder Oxybuprocain oder das Vorliegen anderer Kontraindikationen gegen die Applikation dieser Medikamente sowie die Einnahme von Medikamenten mit bekannten Interaktionen mit diesen Substanzen. Zudem wurden Patienten in der Schwangerschaft oder Stillzeit und mit einer FFB in Notfallsituationen ausgeschlossen. Die Entscheidung, welche Patienten tatsächlich in die QM eingeschlossen wurden, lag bei den QM-Verantwortlichen der beiden Zentren bzw. deren Mitarbeitern, die die FFB durchführten. Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden über die QM aufgeklärt, wenn sie in die QM und in die Datenverarbeitung hierfür einwilligten, konnte ein Einschluss in die QM erfolgen.

Die Dauer und Art der aktuell geltenden Standardprozedur (mit oder ohne LAP) wurde vom jeweiligen QM-Verantwortlichen des Zentrums festgelegt, also in welchem Zeitraum welcher der Standards für die FFB angewendet wurde. Das Ziel war eine ähnliche Kohortengröße für beide Standards. Die Patienten wurden bezüglich des aktuell geltenden Standards nicht informiert, indem ihnen nicht mitgeteilt wurde, ob ihre FFB mit oder ohne LAP durchgeführt wurde, eine Verblindung von Untersuchern, Pflegekräften und auswertenden Personen fand nicht statt.

2.3 Bronchoskopie

Die FFB (in beiden Kliniken ausschließlich Videobronchoskopien) wurden bei allen Patienten entsprechend der jeweiligen an die nationalen Leitlinien angelehnten Klinikstandards durchgeführt. Beteiligt hieran waren mindestens ein bronchoskopieerfahrener Arzt, mindestens zwei Pflegekräfte aus der Endoskopie, wobei mindestens eine Pflegekraft ausschließlich die Sedierung

mit Propofol überwachte. Nach der FFB erfolgte die Überwachung durch eine Pflegekraft im AWR.

Die Sedierung erfolgte in allen Fällen mit Propofol, wobei einer initialen gewichtsadaptierten Bolusgabe eine kontinuierliche Applikation mittels Perfusor folgte.

In der Gruppe mit LAP wurden vor Intubation 10 ml Oxybuprocain 1% mittels einer Spritze über den Arbeitskanal des Bronchoskops auf den Pharynx appliziert und der Patient nach einer Einwirkzeit von einer Minute oropharyngel intubiert, in der Gruppe ohne LAP erfolgte die Intubation ohne vorangegangene LAP-Applikation. Die Oxybuprocain-Lösung wird in der Apotheke der jeweiligen Klinik hergestellt. Der Patient wurde nicht darüber informiert, ob er in der Untersuchungsgruppe mit oder ohne LAP war.

Die Applikation von weiteren Medikamenten wurde in den Evaluationsbögen (CRF) dokumentiert.

Zur Sicherung der Atemwege während der FFB erfolgte eine Intubation mittels BronchoFlex-Tuben der Firma Rüsch (Kernen, Deutschland) mit einem Innendurchmesser von 7,5mm, bei der Verwendung von endobronchialen Ultraschall wurden Tuben mit einem Innendurchmesser von 8,5mm verwendet.

Während der FFB erfolgte eine kontinuierliche Sauerstoffapplikation über den zusätzlichen Kanal des platzierten Tubus, die Dosierung erfolgte anhand der gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO_2) mit einer Ziel- $SpO_2 \geq 90\%$ nach Vorgabe des Arztes und wurde als Durchschnittswert für die gesamte Prozedur im Fragebogen vermerkt.

Als Bronchoskop wurden die Modelle Pentax EB 1970 bzw. EB 1570 verwendet.

Prä- und periinterventionell sowie postinterventionell im AWR wurde kontinuierlich nichtinvasiv die Sauerstoffsättigung sowie intermittierend in 3-Minuten-Intervallen nichtinvasiv der Blutdruck der Patienten gemessen.

Die durchgeführten Prozeduren wurden ebenfalls dokumentiert.

Nach der FFB und Extubation wurden die Patienten sofort in den AWR gebracht, dort erfolgte die postinterventionelle Überwachung der Vitalparameter

und die gegebenenfalls notwendige Behandlung von Nebenwirkungen und Komplikationen durch den Eingriff nach Vorgaben des Untersuchers. Waren die Patienten wach, kreislaufstabil, suffizient spontan atmend und schmerzfrei, wurden sie für mindestens eine Nacht auf die Normalstation verlegt.

2.4 Evaluationsbögen

Die CRF zur Evaluation wurden in den beiden Zentren teilweise in zwei verschiedenen Versionen mit minimalen Änderungen verwendet, alle Versionen sind im Anhang (Kapitel 8.2) abgedruckt.

2.4.1 Arzt

Der CRF des Arztes (siehe Anhang, Kapitel 8.2.1.1 und 8.2.1.2) erfasste sowohl patientenspezifische Charakteristika wie Alter, Größe, Gewicht, Vorerkrankungen (mit besonderem Fokus auf Herz- und Lungenerkrankungen sowie Bronchialkarzinom) und aktueller oder früherer Nikotinabusus. Zudem wurden Daten zum eigentlichen bronchoskopischen Eingriff wie die durchgeführte Prozedur, der initiale und minimale Blutdruckwert (wobei der in der Auswertung verwendet MAP (mittlerer arterieller Blutdruck) aus den im Fragebogen erfassten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten berechnet wurde), die initiale und minimale Sauerstoffsättigung, die durchschnittliche Sauerstoffapplikation, die Untersuchungsdauer (abgefragt durch Untersuchungsbeginn und -ende) und die Durchführung bzw. der Verzicht auf eine Intubation erhoben. Des Weiteren wurde die zur Untersuchung verwendete Medikation dokumentiert. Der Arzt beurteilte zudem den ECOG-Status und die Schleimhautverhältnisse während der FFB, außerdem wurde die Notwendigkeit einer Beutelbeatmung sowie das Auftreten von weiteren Komplikationen abgefragt.

Im hieran anschließenden Teil wurden Daten erfasst, um Parameter wie die Sedierungstiefe, den Hustenreiz, den Würgereiz und die subjektive Einschätzung zur Belastung des Patienten auf einer Ordinalskala zu

quantifizieren.

2.4.2 Pflegekraft

Im Evaluationsbogen der betreuenden Pflegekraft im AWR (siehe Anhang, Kapitel 8.2.2) wurden ebenfalls objektive sowie subjektive Parameter abgefragt. Dieses umfasste Parameter der postinterventionellen Überwachung wie den initialen und minimalen Blutdruck, die initiale und minimale Sauerstoffsättigung, die benötigte Sauerstoffapplikation, die Überwachungsdauer bis zur Entlassung sowie die applizierten Medikamente. Des Weiteren wurde ebenfalls der subjektive Eindruck der Pflegekraft über den Zustand des Patienten auf einer Ordinalskala erfasst - dies umfasste den Hustenreiz, den Würgereiz, die Dyspnoe sowie die subjektive Einschätzung der Pflegekraft zur Belastung des Patienten.

2.4.3 Patient

In dem Evaluationsbogen für den Patienten (siehe Anhang, Kapitel 8.2.3) wurde zunächst die Anzahl der zuvor durchgeführten Bronchoskopien abgefragt. Im Anschluss wurden ausschließlich subjektive Parameter zur FFB abgefragt. Mittels einer Ordinalskala quantifizierte der Patient retrospektiv seine präinterventionelle Angst vor der Bronchoskopie, die postinterventionelle Luftnot, Würge- und Hustenreiz ebenso wie das Gesamtempfinden der FFB sowie die Bewertung der FFB im Vergleich zu den Erwartungen vor der FFB. Mittels einer Nominalskala wurde evaluiert, an welche Teile der FFB sich der Patient im Anschluss daran erinnern konnte, welcher Teil der FFB als am unangenehmsten empfunden wurde und welche Änderungswünsche bezüglich einer künftigen FFB bestehen.

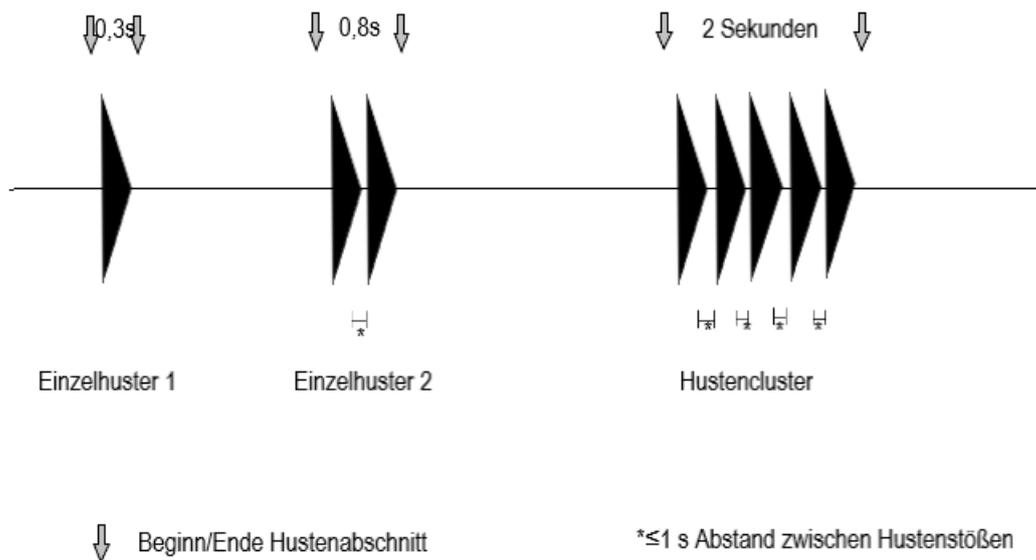
2.5 Auswertung der Hustenaktivität

Unmittelbar nach Eintreffen des Patienten im AWR wurde mit der Messung der Hustenaktivität begonnen. Zehn Minuten lang wurde die Hustenaktivität mittels

Audiorekorder Sony ICD-PX240 aufgenommen, hierfür wurde das Mikrophon 10 bis 20 cm vom Mund des Patienten entfernt am Bettgalgen angebracht.

Die Auswertung dieser Aufzeichnungen erfolgte durch das Programm Sony Sound Organizer Version 1.5.0.10210, welche neben der akustischen Wiedergabe der aufgenommenen Geräusche auch die graphische Darstellung des Lautstärkepegels, aufgetragen auf die Zeitachse, ermöglicht. Anhand der Akustik konnte Husten von anderen Geräuschen (Nebengeräuschen, aber auch Räuspern) differenziert werden, mittels der graphischen Darstellung wurde eine Ausmessung der Dauer der Hustenstöße vorgenommen. Zur Differenzierung von einzelnen Hustenstößen und repetitiver Hustenaktivität erfolgte eine Kategorisierung. Hierbei wurde eine Dauer der Hustenepisode von kleiner oder gleich einer Sekunde als Einzelhustenepisode (EH) klassifiziert, ab einer Dauer von zwei Sekunden wurden die Hustenstöße als Hustencluster (HC) bezeichnet, wobei auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet wurde (eine Hustendauer von bis zu 1,4 s galt als EH, eine Dauer von 1,5 s oder länger als HC). Ab einer Pause von zwei Sekunden zwischen zwei Hustenstößen wurden diese als zwei getrennte Episoden (EH oder HC) abgehandelt, bei einer Pause von unter zwei Sekunden wurden sie einer Episode zugerechnet. Für jeden Patienten wurde die Hustenaktivität also hinsichtlich der Dauer und der Anzahl der Hustenepisoden untersucht, letztere wurden zusätzlich aufgeschlüsselt in EH und HC. Diese Auswertung erfolgte in Abschnitten von jeweils zwei Minuten sowie hinsichtlich der Gesamtdauer. Die zeitliche Auflösung betrug 0,1 Sekunden, als Mindestdauer für eine Hustenepisode (für EH) wurde eine Sekunde festgelegt, die Dauer der Hustenepisoden wurde auf ganze Sekunden auf- oder abgerundet. Ein Schema der Hustenauswertung ist in Abbildung 1 dargestellt.

- Hustendauer= $0,3s+0,8s+2s$; durch Aufrunden der Einzelhuster in der Auswertung: $1s+1s+2s=4s$
- Abgebildet sind 3 Hustenepisoden, unterteilt in 2 Einzelhustenepisoden und 1 Hustencluster



Schematische Abbildung- Dauer auf der Zeitachse nicht maßstabsgetreu abgebildet

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Auswertung der Audioaufnahmen aus dem AWR

Die Auswertung der Hustenaktivität erfolgte durch die Doktorandin nach oben genannten Kriterien und wurde stichprobenartig durch eine Zweitperson überprüft.

2.6 Statistische Auswertung und Darstellung

Die Datenerfassung und -auswertung sowie die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels der Programme Microsoft® Excel® und IBM® SPSS® Statistics (Version 25). Einzelne Abbildungen wurden mit dem Programm Microsoft® Paint 3D® erstellt oder bearbeitet, die Tabellen und sonstigen Abbildungen wurden mit Microsoft® Word® erstellt.

Die Darstellung der Datensätze erfolgte bei normalverteilten Daten (Überprüfung durch den Shapiro-Wilk-W-Test) durch den Mittelwert und die Standardabweichung (SD), bei allen anderen Daten durch den Median mit Angabe der Range oder der relativen Häufigkeit; fehlende Daten wurden in der jeweiligen Abbildung oder Tabelle aufgeführt, in diesen Fällen wurde die relative Häufigkeit auf die für diesen Parameter auswertbare Gesamtpopulation bezogen. Wurden bei ordinalskalierten Einfachantworten mehrere Antworten ausgewählt, wurde der jeweils höhere Wert zur Auswertung verwendet.

Für die Analyse der kardinalskalierten Parameter wurden bei gegebener Normalverteilung der Daten ein t-Test für die Mittelwertgleichheit durchgeführt, wobei durch den Levene-Test der Varianzgleichheit entschieden wurde, ob das t-Test-Ergebnis für gleiche oder ungleiche Varianzen abgelesen wurde. Die nichtparametrischen Daten sowie die ordinalskalierten Parameter wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test (exakte Signifikanz, zweiseitig) analysiert.

Die nominalskalierten Parameter wurden mit dem Fisher's exact Test (zweiseitig) untersucht.

Fehlende Werte wurden nicht in die Auswertungen einbezogen.

Zur Analyse von Korrelationen verschiedener Parameter mit der Hustengesamtdauer wurde für metrische Variablen der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Als Signifikanzniveau für alle Tests wurde $p < 0,05$ festgelegt (n.s. \triangleq nicht signifikant).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Fallzahl

Für die QM wurden Daten von insgesamt 100 Patienten erhoben, hiervon fanden 76 der Untersuchungen am UKT und 24 an der TUM statt. Insgesamt mussten 26 Patienten aus der Datenauswertung ausgeschlossen werden (Abbildung 2). In 14 Fällen lag keine oder eine nicht vollständig verwertbare Audioaufnahme von zehn Minuten Dauer vor, beispielsweise bei zu spätem Beginn oder zu frühem Abbruch der Aufnahme. Zur Gewährleistung einer adäquaten Auswertbarkeit wurden diese Patienten aus der Auswertung der QM ausgeschlossen. Neun der Patienten hatten vor Beginn der FFB Paracodein-Tropfen eingenommen und mussten aufgrund des sich hieraus ergebenden Bias ausgeschlossen werden. In einem Fall war lediglich die Applikation von LA dokumentiert, bei fehlender Dokumentation des Applikationsortes (pharyngeal, laryngeal und bronchial oder ausschließlich bronchial) konnte keine Zuordnung zu einer der beiden Gruppen erfolgen. In zwei weiteren Fällen konnte eine relevante Verfälschung der Hustenaktivität durch andere Komplikationen nicht ausgeschlossen werden: Ein Patient war nach einer Stentimplantation sehr verschleimt, so dass der zuständige Studienleiter entschied, keine Audiodatei durchzuführen. In einem anderen Fall in der Untersuchungsgruppe ohne LAP war der Patient im AWR komatös und wurde auf die Intensivstation verlegt. In diesem Rahmen wurde auch die Audioaufnahme vorzeitig abgebrochen, daher wurde auch dieser Fall aus der Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden die Daten von 74 Patienten ausgewertet, 54 vom UKT und 20 von der TUM. Hiervon waren 39 Patienten in der Untersuchungsgruppe mit LAP und 35 Patienten in der Gruppe ohne LAP. (Abbildung 2).

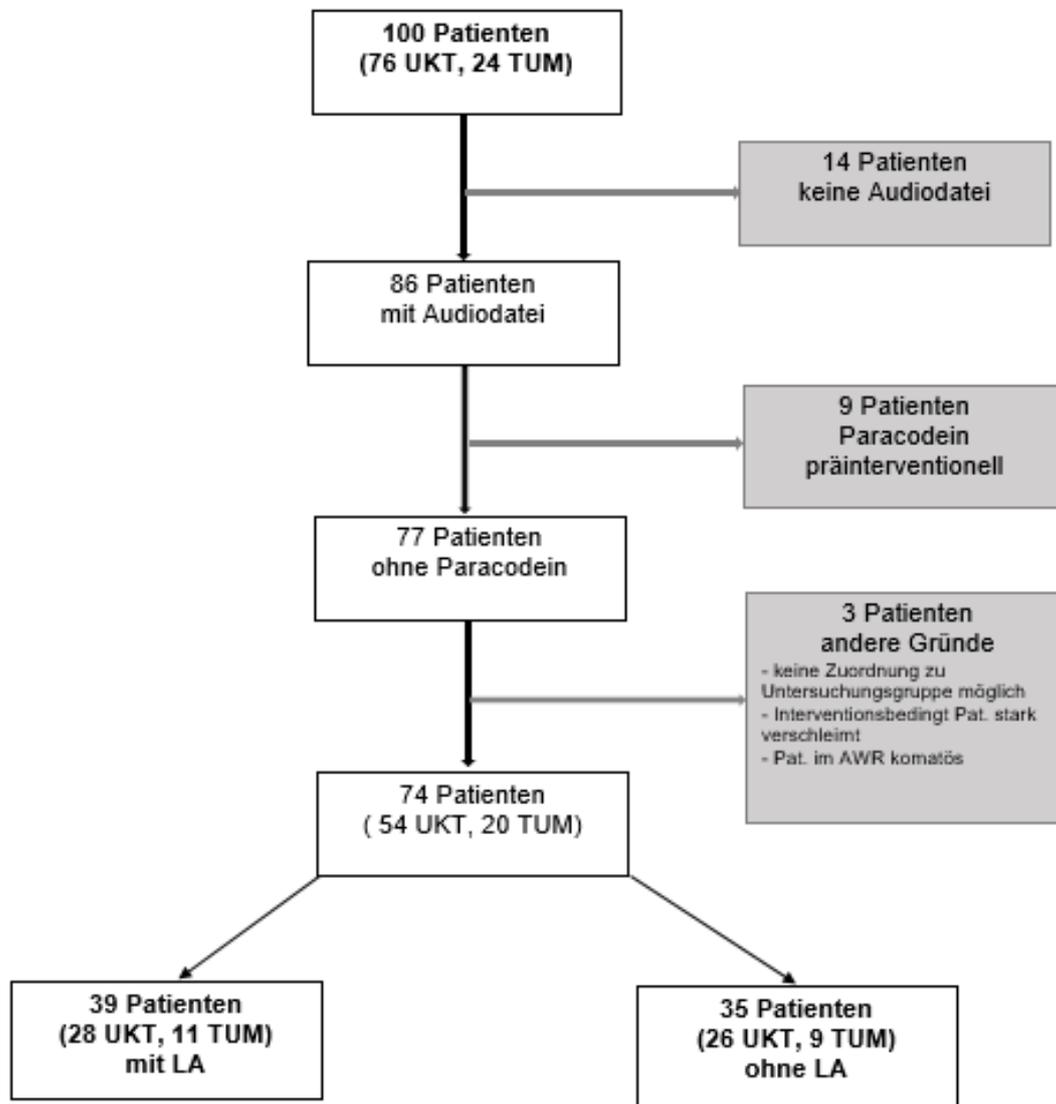


Abbildung 2: Patientenausschlüsse aus der QM; „mit LA“ \triangleq mit LAP (=laryngeale und pharyngeale LA), „ohne LA“ \triangleq ohne LAP

3.1.2 Anthropometrische Daten

In Tabelle 1 sind die biometrischen Daten der in die QM eingeschlossenen Patienten zusammengestellt. Der Body Mass Index (BMI) wurde hierzu aus den jeweils erfassten Parametern Größe und Gewicht berechnet. Alter, BMI und ECOG-Status der Patienten unterschieden sich nicht signifikant. Bei der Verteilung der Geschlechter fand sich bei den Patienten des UKT ein

signifikanter Unterschied, bei den Patienten der TUM gab es keine Angaben über das Geschlecht.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

**t-Test (gleiche Varianzen)*

^Es lagen keine Angabe über das Geschlecht bei 11 Patienten in der Gruppe mit LAP und bei 9 Patienten in der Gruppe ohne LAP vor; Fisher's exact Test

°Mann-Whitney-U-Test

#unbekannter ECOG-Status in einem Fall in der Gruppe ohne LAP; Fisher's exact Test

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Alter [Jahre]* - Mittelwert±SD	61,6 ± 11,4	63,7 ± 12,2	n.s.
Geschlecht^ - n (%)			0,028*
männlich	13 (46,4)	20 (76,9)	
weiblich	15 (53,6)	6 (23,1)	
BMI [kg/m²]° - Median (Range)	25,3 (15,4-36,5)	24,2 (19,2-40,6)	n.s.
ECOG-Status# - n (%)			n.s.
0	20 (51,3)	15 (44,1)	
1	9 (23,1)	14 (41,2)	
2	10 (25,6)	4 (11,8)	
3	0 (0)	1 (2,9)	

3.1.3 Vorerkrankungen

Eine Übersicht über Vorerkrankungen und Nikotinabusus der Patientenkohorte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Vorerkrankungen und Nikotinabusus

*Pulmonale Vorerkrankungen (inklusive Verdacht auf pulmonale Erkrankung), ausgenommen Bronchialkarzinom; Fisher's exact Test

^ „nein“=kein Bronchialkarzinom, „ja“=bestätigtes Bronchialkarzinom, „V.a.“= Verdacht auf das Vorliegen eines Bronchialkarzinoms; Fisher's exact Test

°Keine Information darüber bei jeweils einem Patienten in jeder Kohorte; Fisher's exact Test

#Ein packyear (py) und entspricht einem Zigarettenkonsum von einer Schachtel täglich über ein Jahr, hier Angabe der kumulativen py, Angaben über py nur teilweise vorhanden. Die Signifikanz wurde berechnet aus Angaben über den Nikotinkonsum (Fisher's exact Test), die Anzahl an packyears wurde nicht einbezogen.

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Pulmonale VE* - n (%)			n.s.
nein	8 (20,5)	13 (37,1)	
ja	31 (79,5)	22 (62,9)	
Bronchialkarzinom[^] - n (%)			n.s.
nein	26 (66,7)	18 (51,4)	
ja	9 (23,1)	13 (37,1)	
V.a.	4 (10,3)	4 (11,4)	
Kardiale VE[°] - n (%)			n.s.
nein	30 (78,9)	24 (70,6)	
ja	8 (21,1)	10 (29,4)	
Nikotinabusus[#] - n (%)			n.s.
Nichtraucher	12 (30,8)	7 (20)	
Ex	13 (33,3)	17 (48,6)	
py- Median (Range)	30 (2-78)	30 (2-60)	
Aktiv	14 (35,9)	11 (31,4)	
py- Median (Range)	20 (0,2-80)	30 (15-70)	

Die Mehrzahl der Patienten hatte mindestens eine pulmonale Vorerkrankung, die Untersuchungsgruppen unterschieden sich in dieser Hinsicht nicht signifikant voneinander. In Abbildung 3 sind die in den Untersuchungskohorten häufigsten Vorerkrankungen zusammengefasst, diese traten als singuläre

Erkrankung, in Kombination miteinander oder mit anderen Komorbiditäten auf. Viele der dokumentierten Erkrankungen traten nur bei jeweils einem Patienten auf, diese werden hier nicht explizit aufgeführt.

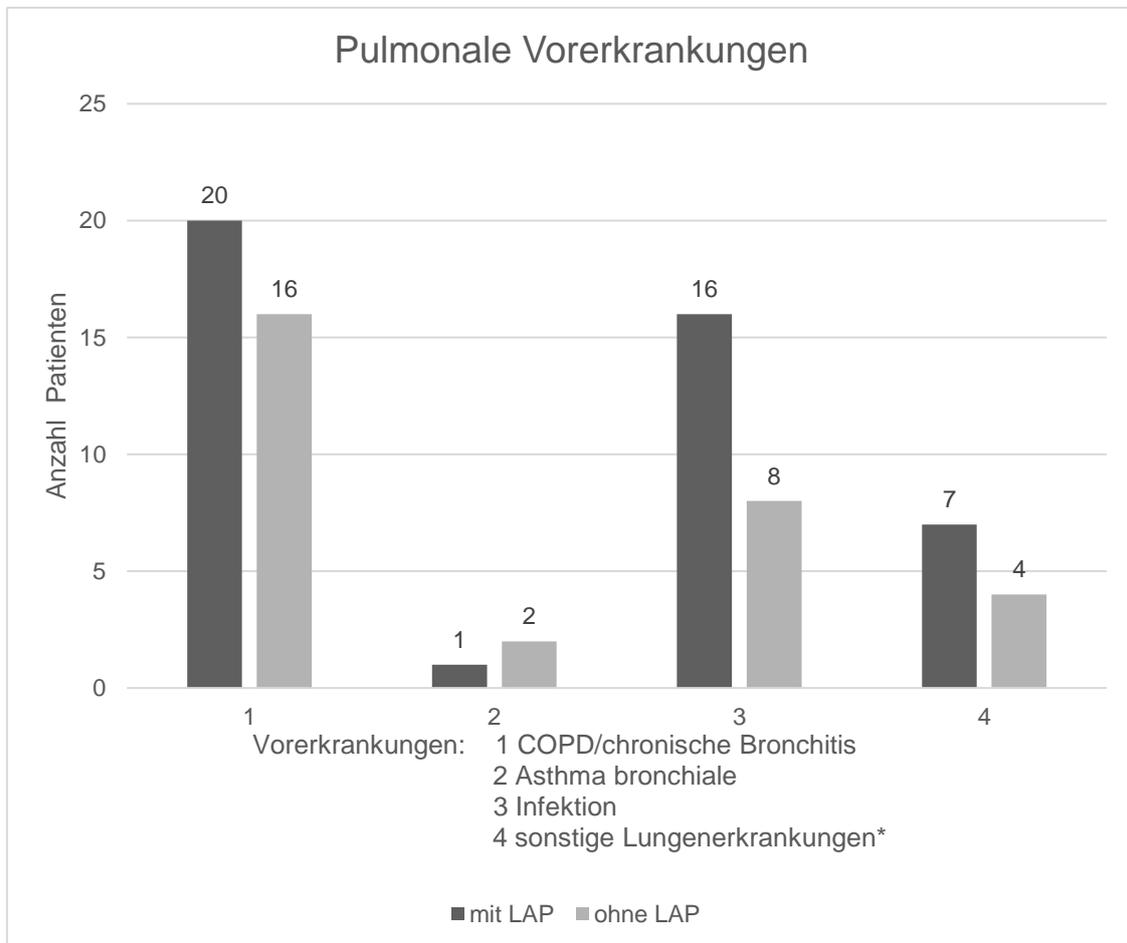


Abbildung 3: Häufige pulmonale Vorerkrankungen der Patienten (Mehrfachnennungen möglich; inklusive „Verdacht auf“ diese Erkrankung und „Zustand nach“ dieser Erkrankung)

* Autoimmunerkrankungen mit Lungenmanifestation und andere Lungenerkrankungen (interstitielle Lungenerkrankungen, exogene Lungenschädigungen (Pneumokoniose, exogen-allergische und toxische Alveolitis), Lungendestruktion bei Immundefekt)

Auch hinsichtlich des Auftretens eines Bronchialkarzinoms gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

Die Mehrheit der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen hatte keine dokumentierte kardiale Vorerkrankung, hinsichtlich deren Auftreten gab es

keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. In Abbildung 4 sind die bei mehr als einem Patienten dokumentierten kardialen Vorerkrankungen zusammengefasst, auch diese traten sowohl alleine als auch zusammen mit anderen Komorbiditäten auf. Diagnosen, die nur einen Patienten betrafen, werden hier nicht aufgeführt.

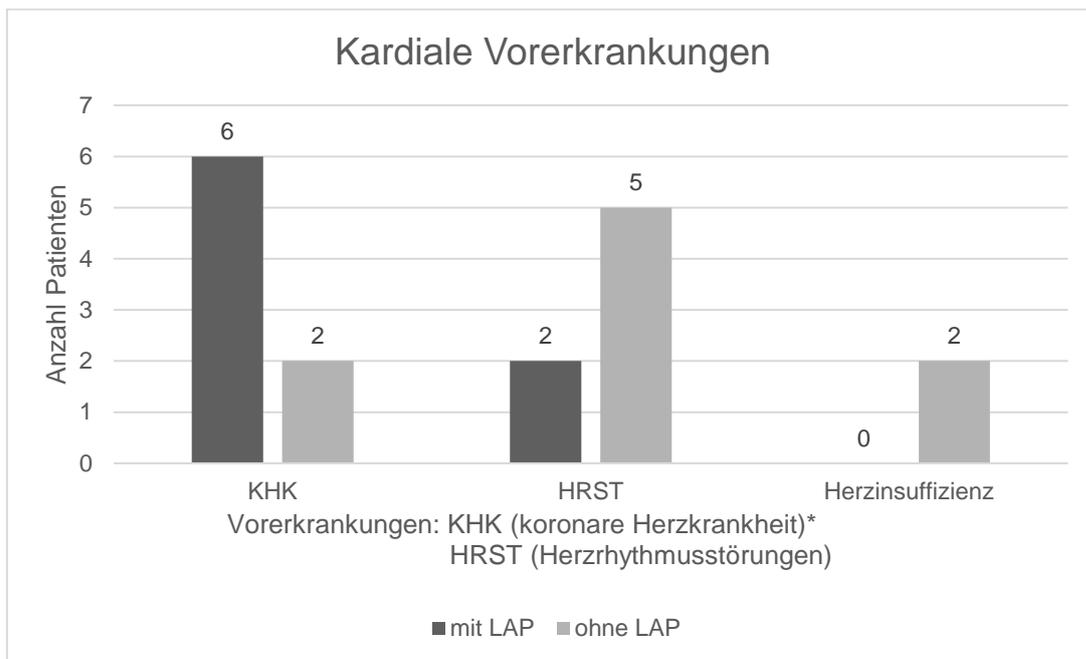


Abbildung 4: Kardiale Vorerkrankungen der Patienten (Mehrfachnennungen möglich; inklusive „Verdacht auf“ diese Erkrankung und „Zustand nach“ dieser Erkrankung)
*KHK mit oder ohne stattgehabten Herzinfarkt

Hinsichtlich des stattgehabten Nikotinkonsums war die Mehrzahl der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen aktiver oder ehemaliger Raucher, hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied. Auffällig ist eine sehr große Spannweite der Anzahl der packyears. (vgl. Tabelle 2)

3.2 Bronchoskopie

3.2.1 Voraussetzungen

Hinsichtlich der Schleimhautverhältnisse, der bronchoskopischen Voruntersuchungen sowie der Angst der Patienten vor der FFB bestanden keine signifikanten Unterschiede. (Tabelle 3)

Tabelle 3: Voraussetzungen der Bronchoskopie

**Mehrfachnennung beim Schleimhautstatus möglich; unbekannt jeweils in einem Fall mit LAP und ohne LAP; Fisher's exact Test*

^keine Angabe über vorherige FFB in 3 Fällen mit LAP und einem Fall ohne LAP; Fisher's exact Test

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Schleimhaut* - n (%)			n.s.
normal	14 (36,8)	6 (17,6)	
atroph	16 (42,1)	17 (50)	
entzündlich verändert	4 (10,5)	4 (11,8)	
vulnerabel	2 (5,3)	1 (2,9)	
atroph+vulnerabel	2 (5,3)	3 (8,8)	
entzündlich verändert+vulnerabel	0 (0)	2 (5,9)	
atroph+ entzündlich verändert+vulnerabel	0 (0)	1 (2,9)	
FFB zuvor^ - n (%)			n.s.
0	24 (66,7)	19 (55,9)	
≥1	12 (33,3)	15 (44,1)	

3.2.2 Intervention

In Tabelle 4 sind die während der FFB durchgeführten Prozeduren in beiden Untersuchungsgruppen zusammengefasst. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der initial gemessene sowie der minimale MAP, die Sauerstoffsättigung (letztere ausgewertet unabhängig von einer initialen oder periinterventionellen

Sauerstoffapplikation) sowie die periinterventionell verabreichte Sauerstoffmenge unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Eine orotracheale Intubation über das Bronchoskop wurde immer angestrebt, lediglich in einem dokumentierten Fall in der Gruppe ohne LAP erfolgte dies nicht, so dass die FFB ohne Intubation durchgeführt wurde, dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Tabelle 4: Interventionsparameter

* Keine Angabe über Interventionsarten in jeweils einem Fall in beiden

Untersuchungsgruppen. BL=Bronchiallavage, BAL=bronchoalveoläre Lavage, EBB=endobronchiale Biopsie, TBB=transbronchiale Biopsie, TBNA=transbronchiale Nadelaspiration, EBUS=endobronchialer Ultraschall; Fisher's exact Test

^Keine Angabe zur Intubation in jeweils drei Fällen mit LAP und ohne LAP, Fisher's exact Test

°Keine Angabe zu MAP minimal in vier Fällen mit LAP und fünf Fällen ohne LAP; t-Test (gleiche Varianzen)

#Keine Angabe zur initialen SpO₂ in einem Fall mit LAP und zur minimalen SpO₂ in vier Fällen ohne LAP; Mann-Whitney-U-Test

**Keine Angabe zur Sauerstoffapplikation in einem Fall mit LAP und vier Fällen ohne LAP; Mann-Whitney-U-Test

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Interventionen* - n (%)			n.s.
Keine Intervention	1 (2,6)	0 (0)	
BL±BAL±EBB	27 (71,1)	24 (70,6)	
EBUS-	7 (18,4)	8 (23,5)	
TBNA/TBNA±EBB/TBB±BL/BAL			
Komplexe Interventionen	1 (2,6)	2 (5,9)	
Andere Interventionen	2 (5,3)	0 (0)	
Intubation^ - n (%)			n.s.
ja	36 (100)	31 (96,9)	
nein	0 (0)	1 (3,1)	
MAP [mmHg]° - Mittelwert±SD			
initial	98,5±13,9	102,4±15,3	n.s.
minimal	79,8±14,0	85,5±16,1	n.s.
SpO₂ [%]# - Median (Range)			
initial	96 (82-100)	95 (77-100)	n.s.
minimal	90 (72-99)	89 (50-97)	n.s.
Sauerstoffapplikation [l/min]** -			n.s.
Median (Range)	5 (2-10)	5 (2-15)	

Hinsichtlich der dokumentierten Dauer unterschieden sich die Angaben des UKT und der TUM erheblich, daher wurde dieser Parameter sowohl für die

Gesamtkohorte als auch getrennt für beide Kliniken ausgewertet. Die Gesamtmenge an zur Sedierung verabreichtem Propofol wurde zur besseren Vergleichbarkeit bei der insgesamt sehr inhomogenen Untersuchungsdauer der einzelnen Patienten in mg/min umgerechnet. Da hier ebenfalls die unterschiedliche Untersuchungsdauer von UKT und TUM das Ergebnis beeinflusst, wurde auch dieser Parameter kombiniert und für die einzelnen Kliniken getrennt ausgewertet (Tabelle 5).

Innerhalb dieser Gruppen unterschied sich die Untersuchungsdauer der Patienten mit LAP nicht signifikant von der Untersuchungsdauer der Patienten ohne LAP.

Innerhalb der Kliniken gab es keinen signifikanten Unterschied der Propofoldosis im Verhältnis zur Untersuchungsdauer zwischen den untersuchten Gruppen.

Tabelle 5: Untersuchungsdauer und Propofoldosis an UKT und TUM

**Untersuchungsdauer TUM normalverteilt, UKT und Gesamtpopulation nicht normalverteilt (Darstellung durch den Median zur besseren Vergleichbarkeit mit dem UKT). Keine Angabe darüber in einem Fall mit LAP und sechs Fällen ohne LAP am UKT; Mann-Whitney-U-Test für das UKT und die Gesamtpopulation, t-Test (gleiche Varianzen) für die TUM*

^Keine Angaben zur Propofoldosis in einem Fall mit LAP und sechs Fällen ohne LAP am UKT und in einem Fall ohne LAP an der TUM; jeweils t-Test (gleiche Varianzen)

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Untersuchungsdauer [min]* - Median			
(Range)			
UKT+TUM	15 (5-50)	18 (5-45)	n.s.
UKT	10 (6-40)	12,5 (5-40)	n.s.
TUM	30 (5-50)	30 (10-45)	n.s.
Propofoldosis[mg/min]^ - Mittelwert±SD			
UKT+TUM	17,0±9,7	17,4±10,0	n.s.
UKT	21,7 ±7,0	21,4 ± 8,9	n.s.
TUM	5,5 ± 3,7	7,5 ± 3,3	n.s.

3.2.3 Postinterventionelle Überwachung

Die postinterventionellen Parameter aus dem AWR über die Aufenthaltsdauer, den initialen und minimalen MAP, die initiale und minimale SpO₂ sowie die durchschnittlich applizierte Sauerstoffmenge unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Untersuchungsgruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Postinterventionelle Überwachungsparameter

**Keine Angabe für die Überwachungsdauer im AWR in drei Fällen mit LAP und fünf Fällen ohne LAP; Mann-Whitney-U-Test*

^Keine Angabe für den initialen MAP im AWR in einem Fall ohne LAP, für den minimalen MAP im AWR in drei Fällen mit LAP und 14 Fällen ohne LAP; MAP initial Mann-Whitney-U-Test, MAP minimal t-Test (gleiche Varianzen)

°Keine Angabe für die initiale SpO₂ im AWR in jeweils einem Fall mit und ohne LAP, für die minimale SpO₂ im AWR in zwei Fällen mit LAP und acht Fällen ohne LAP; Mann-Whitney-U-Test

#Keine Angabe über die Sauerstoffapplikation im AWR in drei Fällen mit LAP und zwei Fällen ohne LAP; Mann-Whitney-U-Test

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Dauer AWR [min]* - Median (Range)	45 (15-120)	40 (20-120)	n.s.
MAP [mmHg]^			
initial – Median (Range)	85,3 (62-128,7)	81,8 (34-134,3)	n.s.
minimal - Mittelwert±SD	78,6 ± 13,7	83,3 ± 14,2	n.s.
SpO₂ [%]° - Median (Range)			
initial	94,5 (70-100)	93 (75-100)	n.s.
minimal	93 (70-98)	92 (75-100)	n.s.
Sauerstoffapplikation [l/min]^# - Median (Range)	2 (0-6)	2 (0-6)	n.s.

3.2.4 Komplikationen

In Tabelle 7 ist eine Übersicht über die Begleitmedikation während und nach der FFB sowie über die beobachteten Komplikationen dargestellt. Als Begleittherapie während der FFB wurden bei Bedarf Infusionslösungen

verwendet. Auffällig ist, dass diese in erster Linie an der TUM appliziert wurden (dort war nur ein Fall ohne Infusionstherapie), am UKT gab es insgesamt nur zwei Fälle in denen eine Infusionstherapie dokumentiert war. Darüber hinaus wurden lediglich in der Gruppe mit LAP einmal 5mg Midazolam und in der Gruppe ohne LAP in einem Fall 2ml Akrinor®, jeweils zusammen mit Infusionslösung, verabreicht. Dies ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Eine transiente mechanische Ventilation (Masken-Beutel-Beatmung) als Komplikation einer zu tiefen Sedierung war in vier Fällen mit LAP und in zwei Fällen ohne LAP notwendig. Periinterventionell wurden in der Gruppe mit LAP keine weiteren Komplikationen beschrieben, in der Gruppe ohne LAP wurde in zwei Fällen ein Sättigungsabfall (mit jeweils notwendiger Masken-Beutel-Beatmung) beschrieben. Daher wurde die Notwendigkeit einer Masken-Beutel-Beatmung als Parameter für eine respiratorische Insuffizienz statt der Komplikationen ausgewertet, hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Im AWR wurden verschiedene Medikamente verabreicht. In der Mehrzahl der Fälle war eine weitere Medikation im AWR jedoch nicht notwendig. Die postinterventionelle Medikamentengabe unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Untersuchungsgruppen.

Tabelle 7: Peri- und postinterventionelle Komplikationen und Begleitmedikation

*Keine Angabe über Begleitmedikation der Intervention in fünf Fällen ohne LAP;
Fisher's exact Test

^Keine Angabe über die Notwendigkeit einer Masken-Beutel-Beatmung in drei Fällen ohne LAP; Fisher's exact Test

°Keine Angabe über die Medikation im AWR in vier Fällen mit LAP und fünf Fällen ohne LAP; Fisher's exact Test

#Keine Angabe über Komplikationen im AWR jeweils in fünf Fällen mit und ohne LAP;
Fisher's exact Test

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Medikamente FFB* - n (%)			n.s.
keine	27 (69,2)	21 (70,0)	
Infusion	11 (28,2)	8 (26,7)	
5mg Midazolam + Infusion	1 (2,6)	0 (0)	
2ml Akrinor® + Infusion	0 (0)	1 (3,3)	
Maskenbeatmung FFB^ - n (%)			n.s.
ja	4 (10,3)	2 (6,3)	
nein	35 (89,7)	30 (93,8)	
Medikamente postinterventionell° - n (%)			n.s.
keine	23 (65,7)	20 (66,7)	
Paracodein® Tropfen	8 (22,9)	6 (20,0)	
Paracodein® Tropfen + Infusion	0 (0)	3 (10)	
Paracodein® Tropfen + Metamizol	1 (2,9)	0 (0)	
Bronchodilatator+Solu-Decortin® 100mg Inhalation	1 (2,9)	0 (0)	
Pulmicort®-Inhalation	2 (5,7)	0 (0)	
	0 (0)	1 (3,3)	
Komplikationen postinterventionell# - n (%)			n.s.
ja	11 (32,4)	5 (16,7)	
nein	23 (67,6)	25 (83,3)	

Bei der Mehrzahl der Patienten traten im AWR keine weiteren Komplikationen auf, hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen unterschieden sich beide

Untersuchungsgruppen nicht signifikant. Auf dem Bogen erfasste Probleme, die die FFB nicht betrafen (z.B. schwierige Verständigung durch Schwerhörigkeit oder die Abwesenheit einer Lesebrille), wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Mehrheit der beschriebenen Komplikationen überschritten sich mit den in der CRF ebenfalls erfassten Parametern Hustenreiz, Würgereiz und Dyspnoe. Darüber hinaus wurden Probleme durch Sekret, Schmerzen (auch durch Husten), Tachykardie, Hypertonie, Kopfschmerzen, Heiserkeit, Tremor, Stridor, Spastik, Wärmegefühl und eine notwendige Stabilisierung mittels Sauerstoffmaske beschrieben.

3.3 Hustenaktivität

In Tabelle 8 ist eine Übersicht der Hustenaktivität dargestellt. Hinsichtlich der Dauer, der Zahl an EH und HC sowie der kumulativen Hustenzahl (EH und HC summiert) gab es weder über den gesamten Untersuchungszeitraum noch in den einzelnen zweiminütigen Auswertungsabschnitten signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 8: Übersicht über die Hustenaktivität; Mann-Whitney-U-Test für Hustendauer, Anzahl der Einzelhustenepisoden (EH), der Hustencluster (HC) und der kumulativen Hustenzahl (EH+HC)

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Hustendauer [s] – Median (Range)			
Gesamt	61 (2-570)	38 (3-243)	n.s.
- 0-2 min	9 (0-246)	7 (0-54)	n.s.
- 2-4 min	13 (0-69)	10 (0-41)	n.s.
- 4-6 min	12 (0-201)	6 (0-60)	n.s.
- 6-8 min	9 (0-38)	4 (0-46)	n.s.
- 8-10 min	8 (0-123)	7 (0-56)	n.s.
Hustenzahl (EH+HC) – Median (Range)			
Gesamt	12 (1-59)	9 (1-57)	n.s.
- 0-2 min	3 (0-14)	3 (0-12)	n.s.
- 2-4 min	3 (0-13)	2 (0-11)	n.s.
- 4-6 min	3 (0-12)	2 (0-13)	n.s.
- 6-8 min	2 (0-13)	1 (0-10)	n.s.
- 8-10 min	2 (0-11)	2 (0-11)	n.s.
Anzahl EH – Median (Range)			
Gesamt	3 (0-23)	3 (0-32)	n.s.
- 0-2 min	0 (0-5)	1 (0-6)	n.s.
- 2-4 min	0 (0-5)	1 (0-6)	n.s.
- 4-6 min	1 (0-4)	0 (0-9)	n.s.
- 6-8 min	0 (0-7)	0 (0-5)	n.s.
- 8-10 min	0 (0-5)	0 (0-6)	n.s.
Anzahl HC – Median (Range)			
Gesamt	9 (0-40)	7 (1-42)	n.s.
- 0-2 min	2 (0-9)	2 (0-8)	n.s.
- 2-4 min	3 (0-9)	1 (0-7)	n.s.
- 4-6 min	2 (0-9)	1 (0-10)	n.s.
- 6-8 min	2 (0-9)	1 (0-9)	n.s.
- 8-10 min	1 (0-7)	1 (0-9)	n.s.

3.3.1 Hustendauer

Eine Übersicht über die Verteilung der Ergebnisse für die Hustengesamtdauer in den beiden Untersuchungsgruppen ist in Abbildung 5 dargestellt.

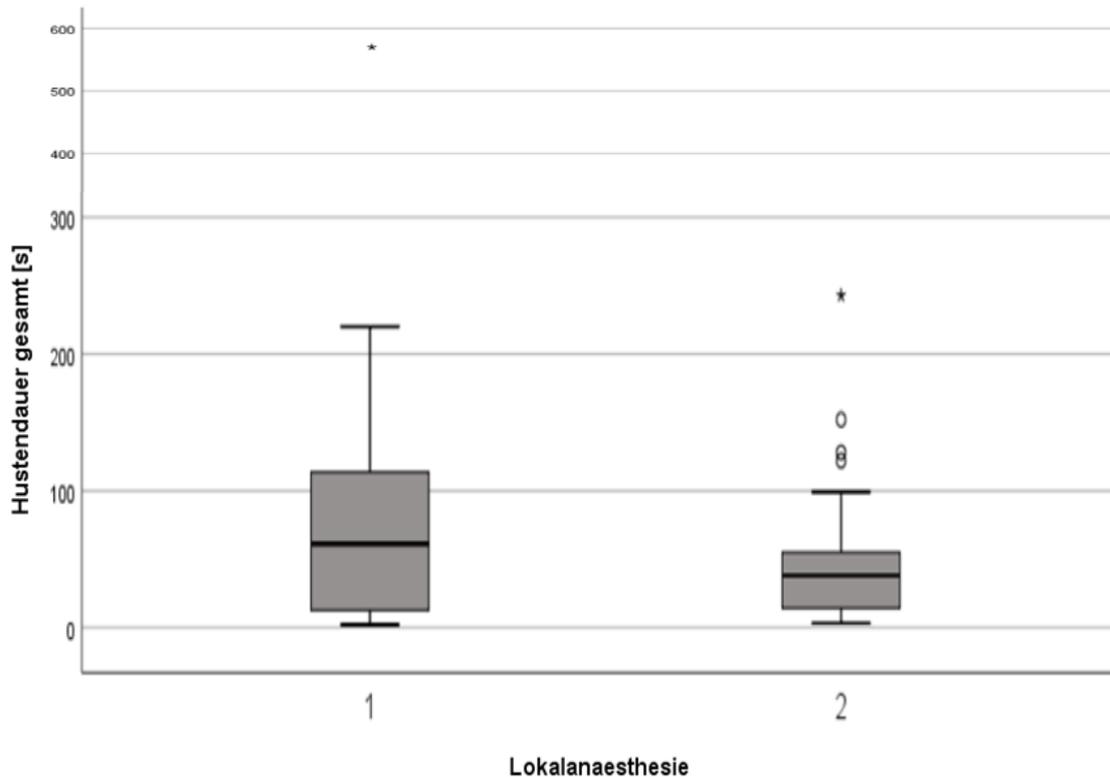


Abbildung 5: Box-Plot Hustendauer gesamt (Lokalanaesthesie 1=Gruppe mit LAP, Lokalanaesthesie 2=Gruppe ohne LAP)

Zur Analyse des zeitlichen Verlaufs der Hustenaktivität wurden die Messdaten zusätzlich zur kumulativen Auswertung des Gesamtintervalls von zehn Minuten auch im Hinblick auf etwaige Unterschiede im Verlauf der zehn Minuten untersucht. Hierzu wurde das Gesamtintervall in fünf Intervalle mit je zwei Minuten Dauer unterteilt. Analog zur Gesamtdauer zeigt sich im Median in allen Intervallen eine kürzere Hustendauer in der Gruppe ohne LAP (Abbildung 6).

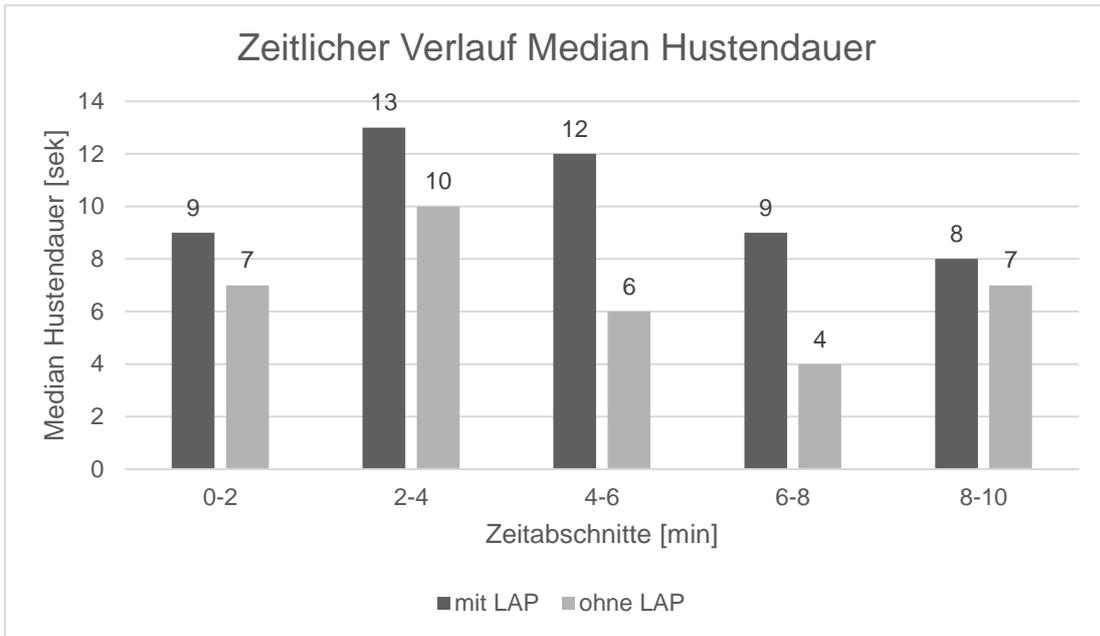


Abbildung 6: Mediane Hustendauer in den beiden Untersuchungsgruppen, aufgeschlüsselt in Intervallen von jeweils zwei Minuten.

3.3.2 Evaluation von Zusammenhängen der Hustendauer mit Patienten- und Interventionscharakteristika

Zur Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die kumulative Hustendauer als primären Endpunkt wurde die Korrelation bzw. Assoziation zwischen der Hustengesamtdauer und verschiedenen Parametern der Patienten- und Interventionscharakteristika (unabhängig von der Zuordnung zu den Gruppen mit oder ohne LAP und von der durchführenden Klinik) untersucht.

Für die metrischen Variablen Alter, BMI, Untersuchungsdauer und pro Minute verwendete Propofolmenge wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Hierbei zeigt sich für das Alter eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,01$), für alle anderen Parameter konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Abbildung 7 zeigt eine grafische Darstellung des Zusammenhangs von Alter und der Hustengesamtdauer mittels Streudiagramm.

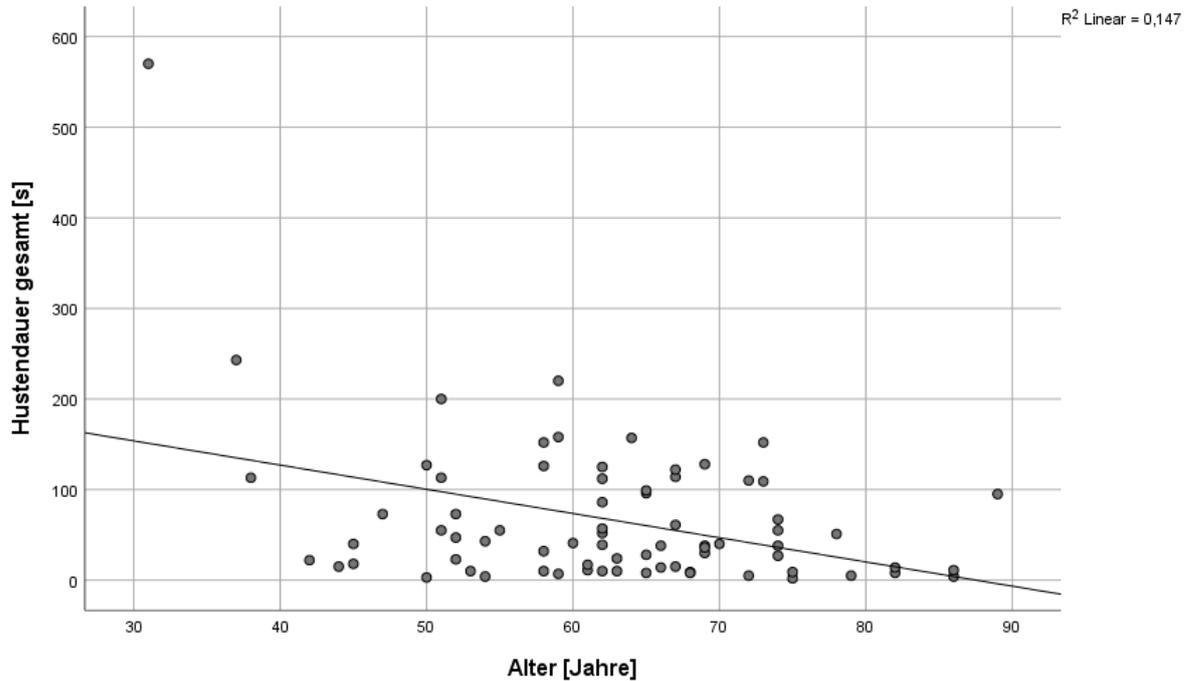


Abbildung 7: Streudiagramm von Alter und Hustengesamtdauer (ein Punkt entspricht einem Fall) mit eingezeichneter linearer Anpassungslinie der Gesamtsumme

Da die ausgewerteten Patienten ein Alter zwischen 31 und 89 Jahren hatten, wurden zur weiteren Analyse drei Alterskohorten gebildet: 40 ± 10 Jahre (10 Fälle), 80 ± 10 Jahre (18 Fälle) und die übrige Gruppe der 51- bis 69-jährigen (46 Fälle). Hinsichtlich des Medians ist die Hustendauer in der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen um 42,5% im Vergleich zur Gruppe der 30- bis 50-Jährigen reduziert (Abbildung 8).

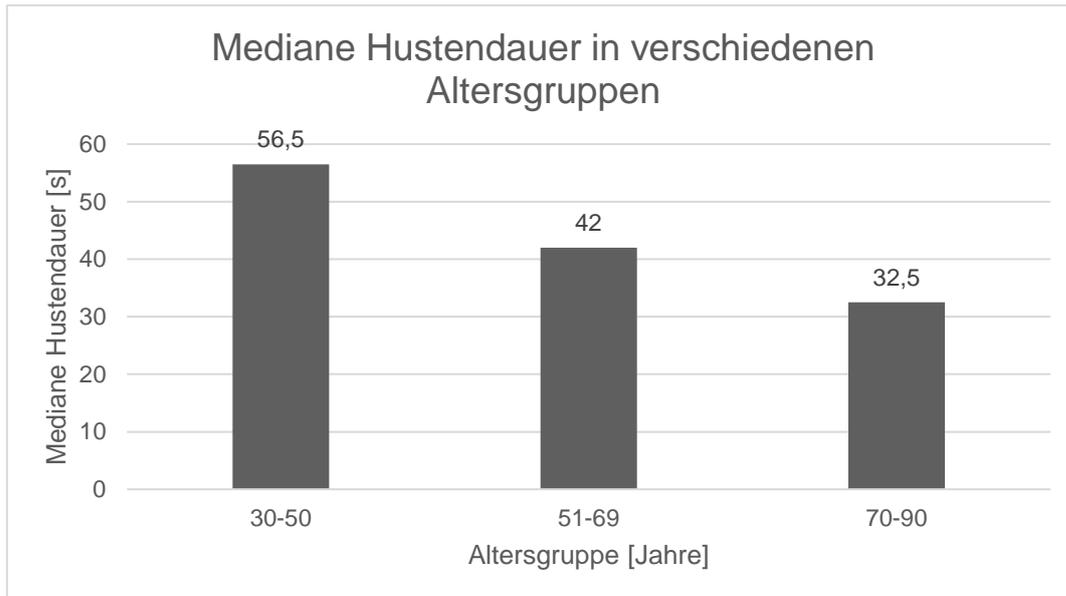


Abbildung 8: Mediane Hustendauer in verschiedenen Altersgruppen der Gesamtkohorte

3.3.3 Weitere Hustencharakteristik

Die Anzahl der zusammenhängenden Hustenstöße (Hustenepisoden) unterschied sich sowohl in der Gesamtbetrachtung (Abbildung 9) als auch in der Unterteilung in EH (Abbildung 10) und HC (Abbildung 11) nicht signifikant zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Auch hier kann man jedoch eine Tendenz zu einer geringeren Hustenanzahl bei der Gesamtzahl und den HC in der Gruppe ohne LAP erkennen.

Auch in Verlaufsbeobachtung in zweiminütigen Intervallen kann diese Tendenz nachvollzogen werden, wobei bei den verschiedenen Parametern weder in der Gesamtzeit noch in den zweiminütigen Intervallen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte (siehe auch Tabelle 8).

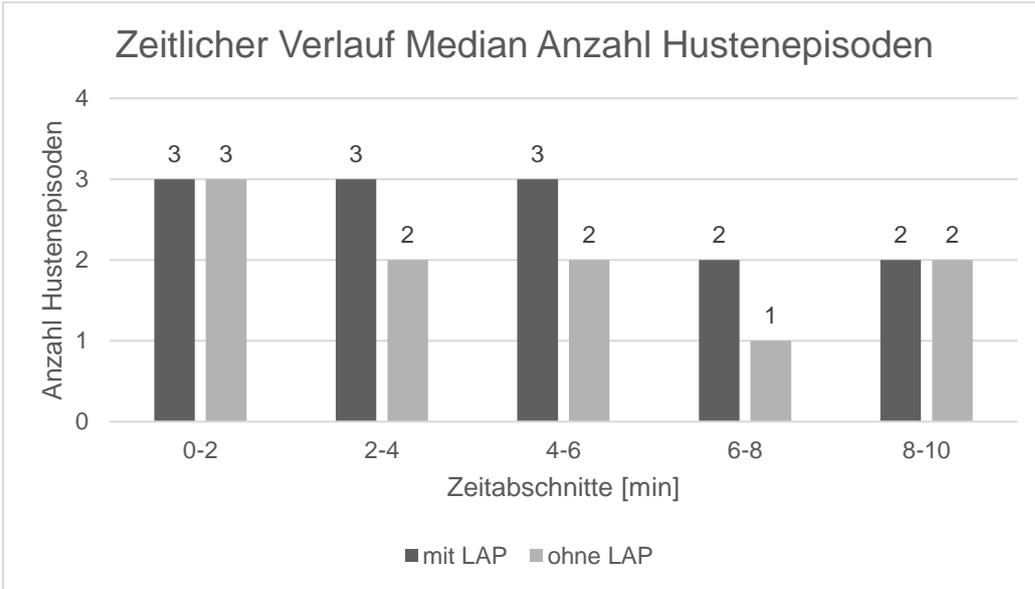


Abbildung 9: Median der Anzahl der Hustenepisodes in den Untersuchungsgruppen, aufgeschlüsselt in Intervallen von jeweils zwei Minuten

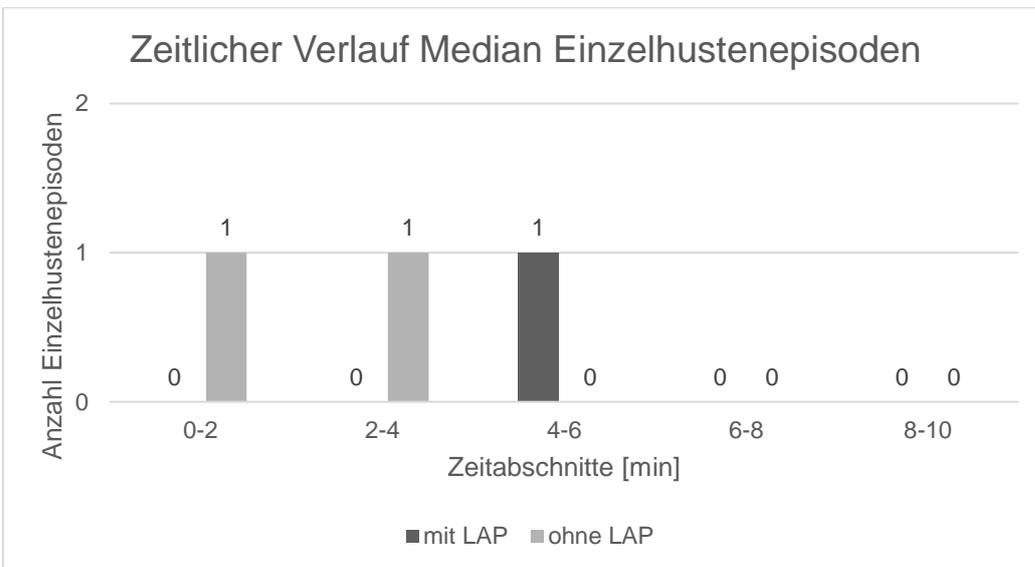


Abbildung 10: Median der Anzahl der Einzelhustenepisodes in den Untersuchungsgruppen, aufgeschlüsselt in Zeitabschnitten von jeweils zwei Minuten

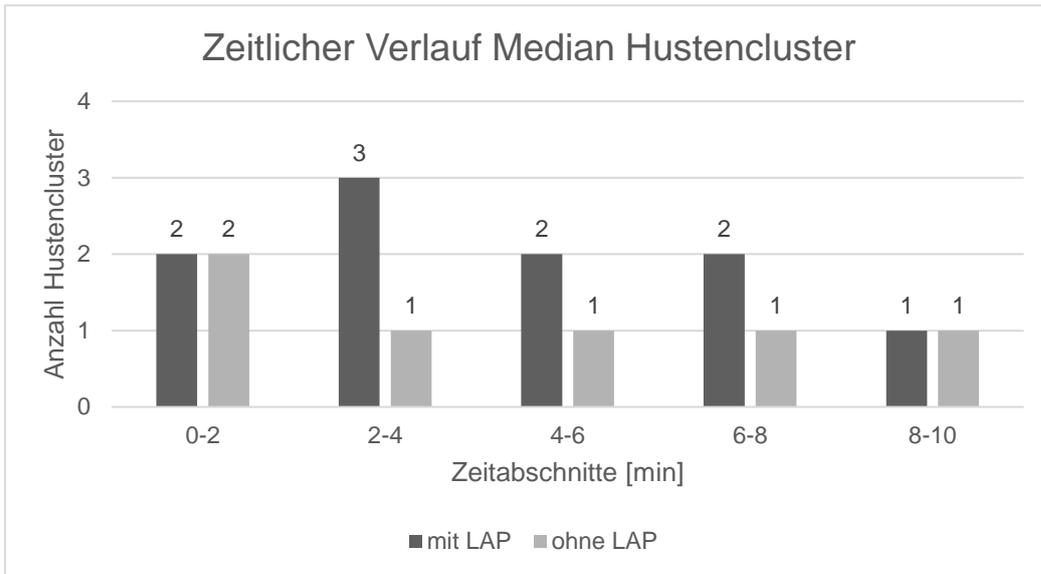


Abbildung 11: Median der Anzahl der Hustencluster in den Untersuchungsgruppen, aufgeschlüsselt in Zeitabschnitten von jeweils zwei Minuten.

Eine Übersicht über die Dauer der HC ist in Tabelle 9 dargestellt. Auch wenn die mediane Gesamtdauer der HC und deren Maximalwert sowie der Maximalwert der durchschnittlichen Dauer eines HC in der Gruppe mit LAP deutlich höher war, konnten kein signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen nachgewiesen werden.

Tabelle 9: Auswertung der Dauer der Hustencluster; Mann-Whitney-U-Test für die Gesamtdauer der Hustencluster und für die durchschnittliche Dauer eines Hustenclusters

	Mit LAP n=39 (100%)	Ohne LAP n=35 (100%)	p- Wert
Gesamtdauer Hustencluster [s]			
- Median (Range)	60 (0-570)	31 (2-234)	n.s.
durchschnittliche Dauer eines Hustenclusters [s]			
- Median (Range)	4,8 (2,0-81,4)	4,7 (2,0-8,1)	n.s.

3.4 Evaluation von Durchführbarkeit und Belastung durch die Bronchoskopie

3.4.1 Ärztliche Evaluation

Die Sedierungstiefe des Patienten wurde vom untersuchenden Arzt für beide Gruppen am häufigsten mit „adäquat“ angegeben (Abbildung 12). Die Unterschiede waren nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test), man kann jedoch eine Tendenz zu einer etwas tieferen Sedierung in der Gruppe ohne LAP erkennen.

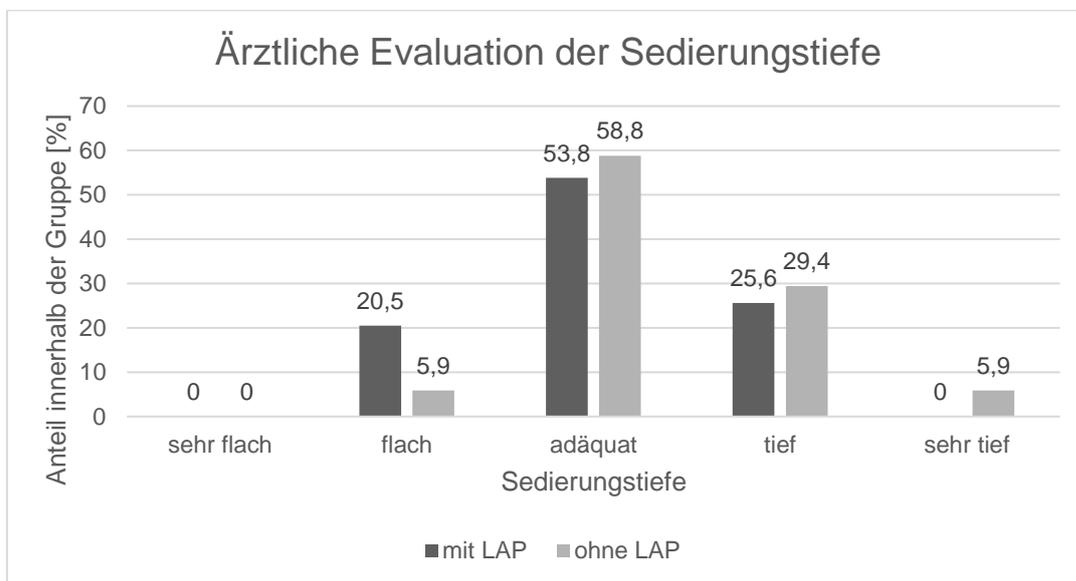


Abbildung 12: Evaluation der Sedierungstiefe durch den bronchoskopierenden Arzt. Keine Angabe in einem Fall in der Gruppe ohne LAP.

Die Einschätzung des Arztes über den Hustenreiz der Patienten unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test), insgesamt wurde der Hustenreiz in der Gruppe ohne LAP seltener als „häufig“ eingeschätzt als in der Gruppe mit LAP (Abbildung 13).

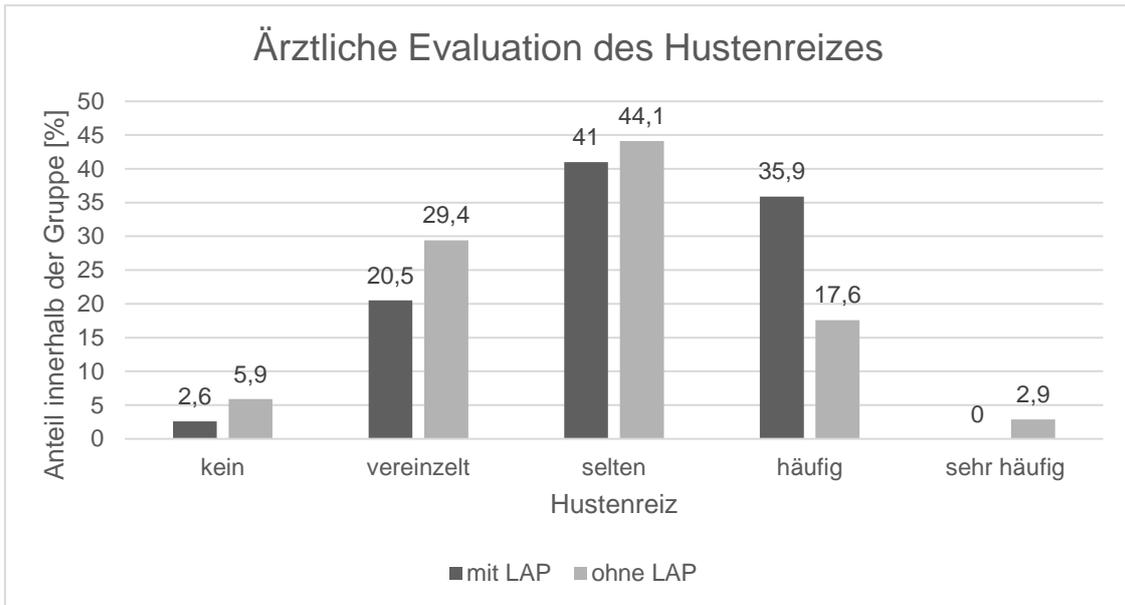


Abbildung 13: Evaluation des Hustenreizes durch den bronchoskopierenden Arzt. Keine Angabe in einem Fall in der Gruppe ohne LAP.

Auch bezüglich der Einschätzung des Arztes über den Würgereiz der Patienten während der FFB gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test), eine Tendenz zu einer Bewertung des Würgereizes als geringer in der Gruppe ohne LAP ist jedoch zu erkennen (Abbildung 14).

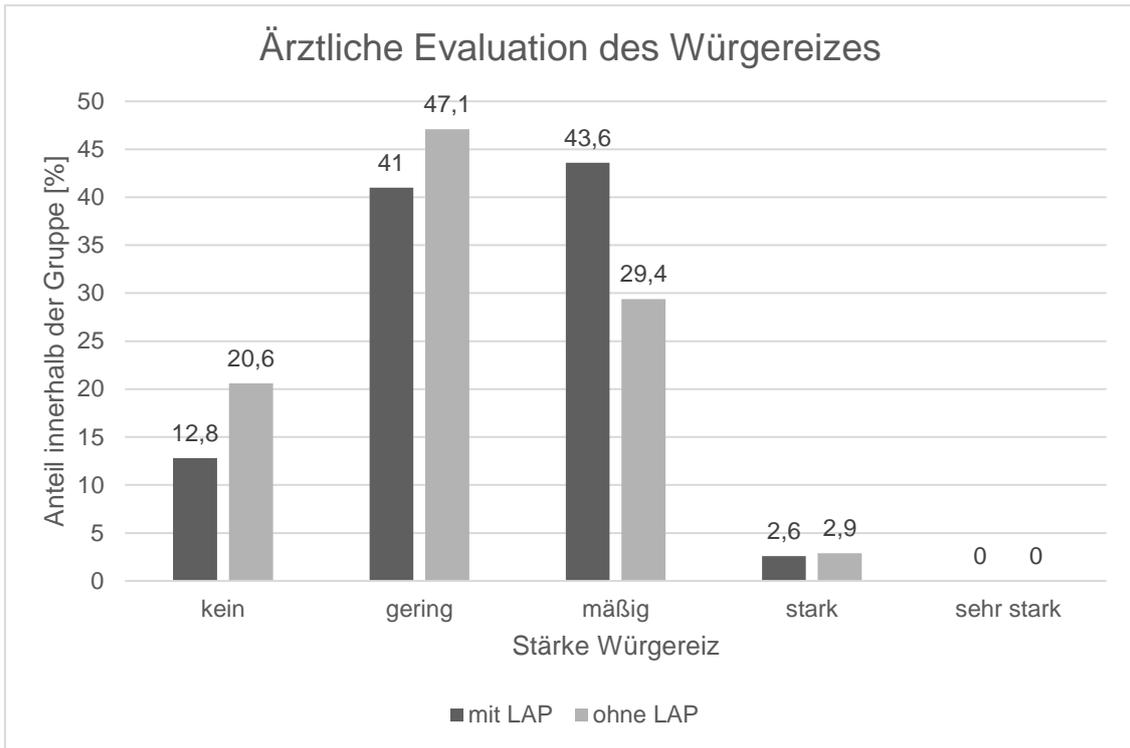


Abbildung 14: Evaluation des Würgereizes durch den bronchoskopierenden Arzt. Keine Angabe in einem Fall ohne LAP.

Nach Einschätzung des Arztes war die Belastung des Patienten insgesamt überwiegend „durchschnittlich“ oder „gering“, die Bewertungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Untersuchungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test), auffällig ist jedoch eine insgesamt eher höher bewertete Belastung der Patienten in der Gruppe mit LAP (Abbildung 15).

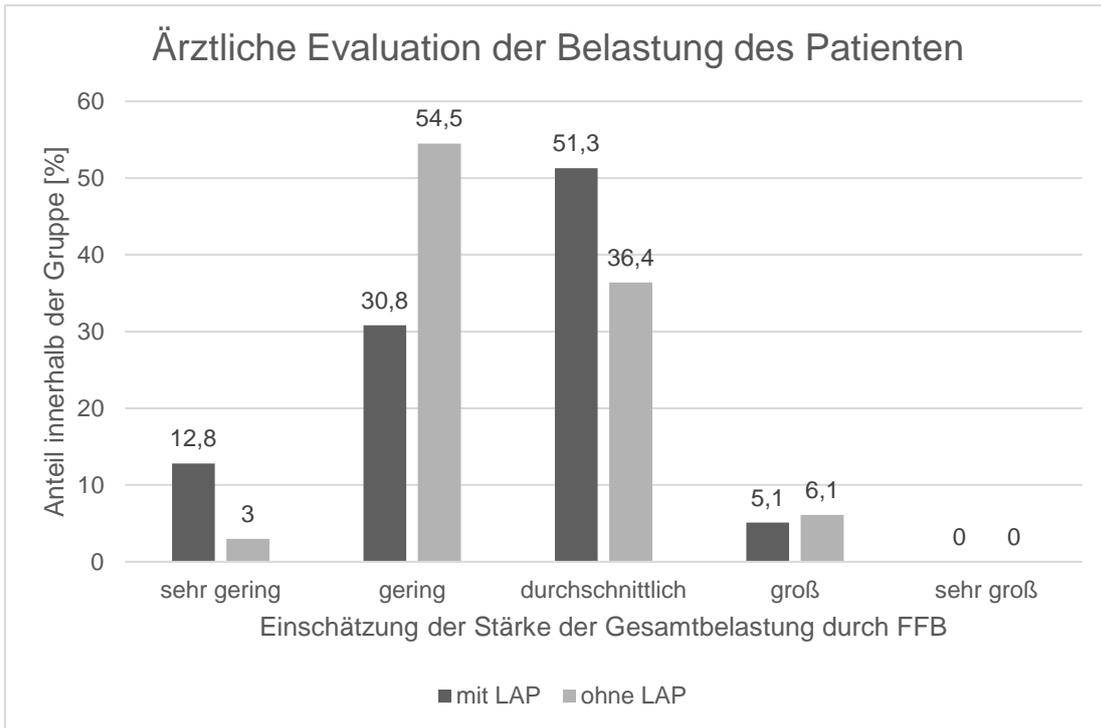


Abbildung 15: Gesamtbelastung des Patienten durch die FFB in der Evaluation durch den bronchoskopierenden Arzt. Keine Angabe darüber in zwei Fällen ohne LAP.

3.4.2 Evaluation durch das Pflegepersonal

Die Evaluation von Durchführbarkeit und Belastung des Patienten durch die FFB erfolgte zudem durch das Pflegepersonal, das den jeweiligen Patienten postinterventionell im AWR betreute. Abbildung 16 zeigt anhand einer semiquantitativen Skala die pflegerische Evaluation des Hustenreizes des Patienten im AWR. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test). Während in der Gruppe ohne LAP Husten zwar häufiger „vereinzelt“ auftrat, wurde die Hustenaktivität im Vergleich zur Gruppe mit LAP seltener mit „selten“, „häufig“ oder „sehr häufig“ bewertet.

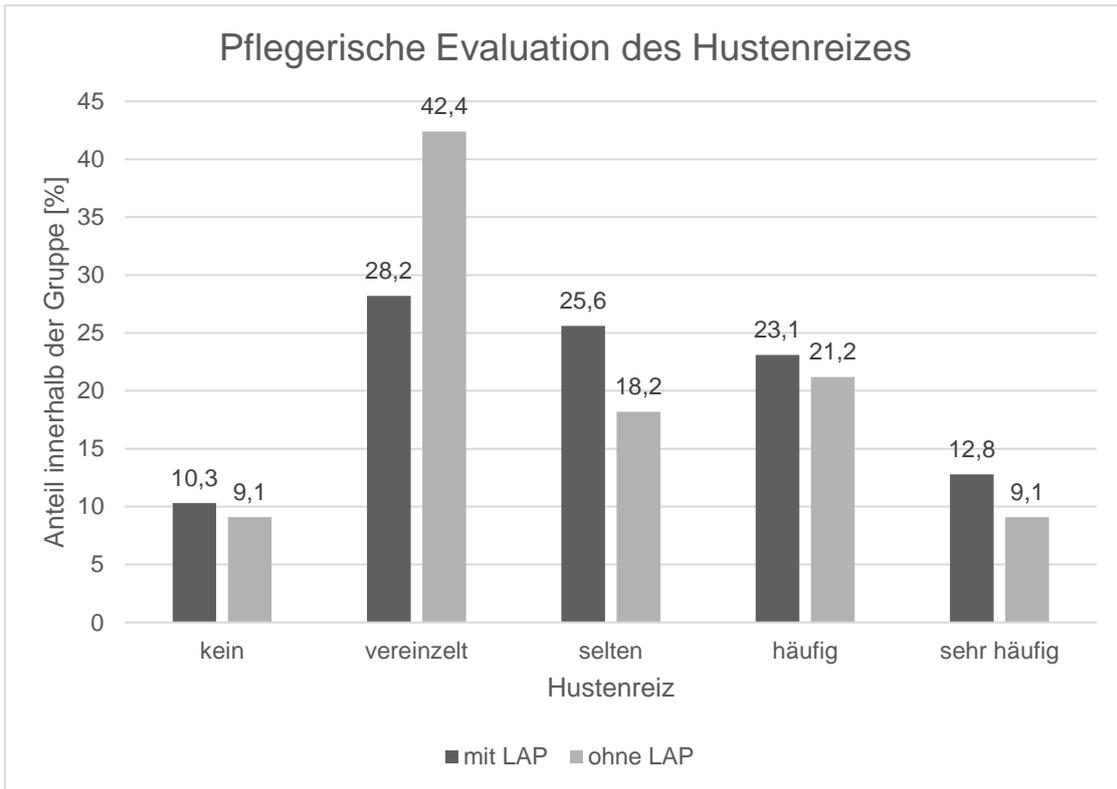


Abbildung 16: Pflegerische Evaluation des Hustenreizes des Patienten im AWR. Keine Angabe dazu in zwei Fällen ohne LAP.

Die in Abbildung 17 dargestellte Bewertung des postinterventionellen Würgereizes des Patienten durch die betreuende Pflegekraft im AWR zeigt, dass Würgereiz generell augenscheinlich kein größeres Problem darstellte, wenn dieser auftrat, dann nur „gering“ oder „mäßig“. Tendenziell war dies etwas häufiger in der Gruppe ohne LAP der Fall, die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen waren jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

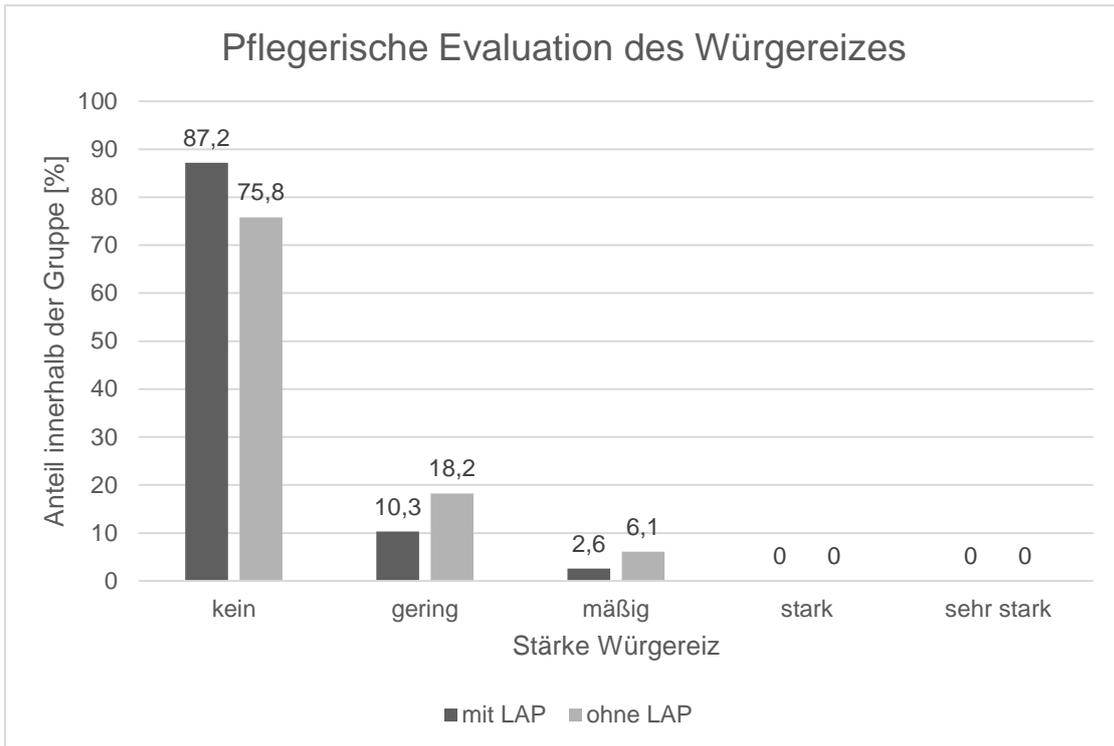


Abbildung 17: Pflegerische Evaluation des Würgereizes des Patienten im AWR. Keine Angabe darüber in zwei Fällen ohne LAP.

Auch bei der Einschätzung des Pflegepersonals über die Dyspnoe des Patienten wurde überwiegend „keine“ Dyspnoe angegeben, eine leichte Tendenz zu einer etwas stärkeren Dyspnoe in dieser Bewertung in der Gruppe mit LAP ist zu erkennen, es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 18).

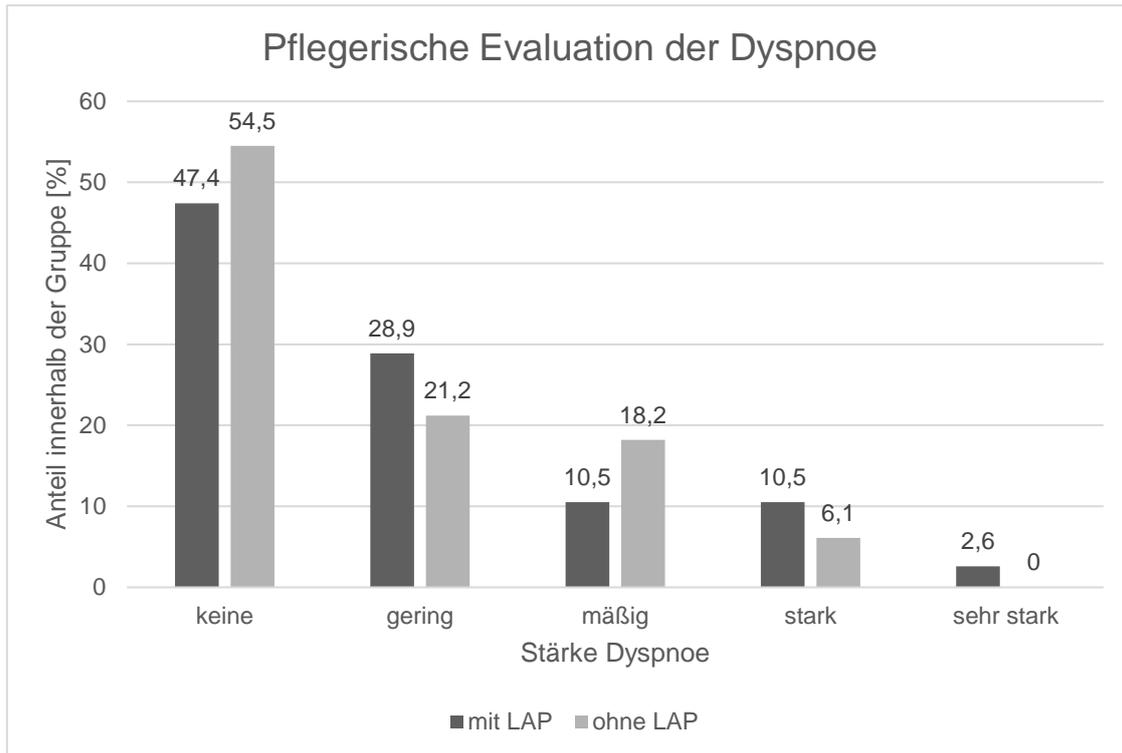


Abbildung 18: Pflegerische Evaluation der Stärke der Dyspnoe des Patienten im AWR. Keine Angabe darüber in einem Fall mit LAP und zwei Fällen ohne LAP.

Nach Einschätzung des Pflegepersonals war die Gesamtbelastung des Patienten durch die FFB überwiegend „durchschnittlich“ oder unterdurchschnittlich, auch hier ist eine Tendenz zu einer höheren Belastung in der Gruppe mit LAP zu erkennen, die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen sind nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 19).

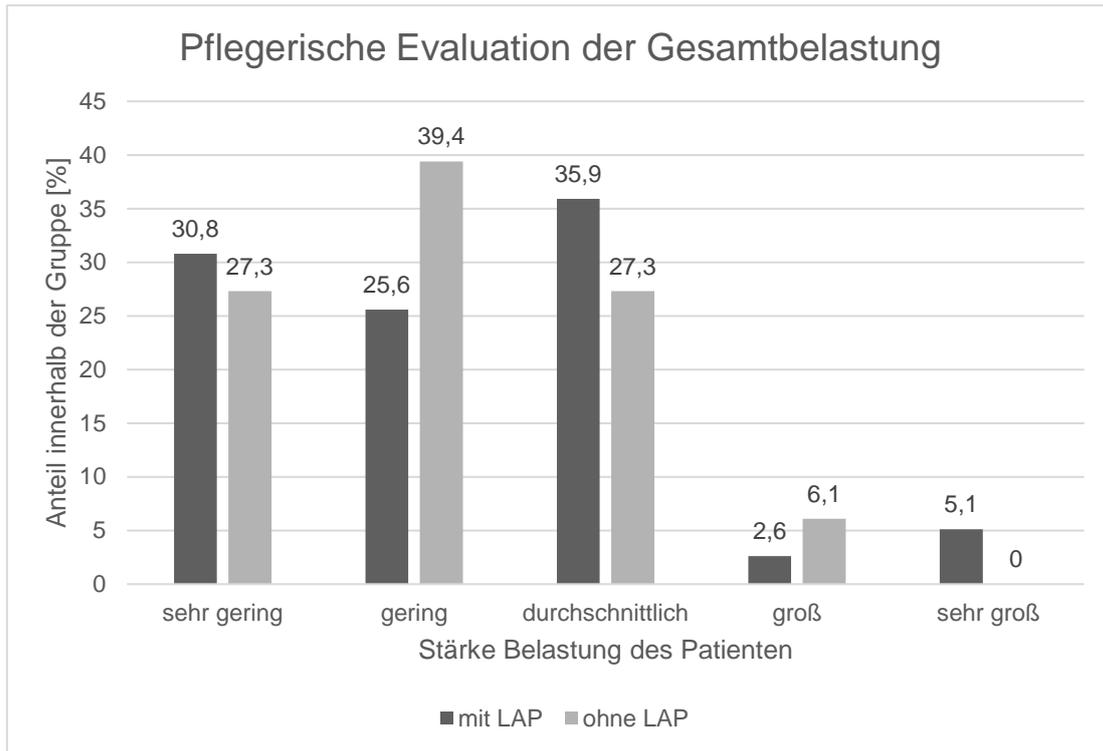


Abbildung 19: Pflegerische Evaluation der Gesamtbelastung des Patienten durch die FFB. Keine Angabe darüber in zwei Fällen ohne LAP.

3.4.3 Evaluation durch den Patienten

Viele der Patienten (15, also 44,1% mit LAP und 16, also 48,5% ohne LAP) gaben an, keine Erinnerung an die FFB zu haben. 13 Patienten (38,2%) mit LAP und 9 Patienten (27,3%) ohne LAP konnten sich an die Propofol-Injektion erinnern, 3 Patienten (8,8%) mit LAP und 5 Patienten (15,2%) ohne LAP an die Injektion und das durch das Propofol ausgelöste Gefühl des „Brennens“ in der Vene, ein Patient in der Gruppe ohne LAP erinnerte sich nur an dieses „Brennen“. Ein Patient aus der Gruppe mit LAP erinnerte sich an die Injektion und das Brennen des Propofols sowie an die LAP mittels Rachenspray, ein weiterer Patient aus dieser Untersuchungsgruppe erinnerte sich nur an die Injektion und an die LAP. Ein Patient aus der Gruppe ohne LAP gab an, sich an das Rachenspray, also die LAP, zu erinnern, wobei diese Erinnerung aufgrund des Ablaufs der QM schwer nachzuvollziehen ist. Ein Patient aus der Gruppe mit LAP gab an, sich an das Arztgespräch zu erinnern, ein Patient aus der Gruppe ohne LAP konnte sich an den Beißschutz als „Mundkeil“ erinnern.

Keiner der untersuchten Patienten konnte sich an das Einführen oder Herausziehen des Bronchoskops erinnern. Keine Angaben gab es in fünf Fällen mit LAP und in zwei Fällen ohne LAP. Hinsichtlich der Erinnerungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen (Fisher's exact Test).

Die Evaluation von der Angst vor der FFB, Husten, Dyspnoe, Würgereiz und der Gesamtbewertung der FFB durch die Patienten erfolgte mittels einer Ordinalskala von null bis zehn, wobei null als „keine Angst/ keine Dyspnoe/ kein Würgen/ kein Husten/ nicht schlimm in der Gesamtbewertung“ und zehn als „Todesangst vor FFB/ schlimmste Erstickungsangst/ schwerster Würgereiz/ unerträglichster Husten/ extrem schlimm in der Gesamtbewertung“ bewertet wurde. Zur übersichtlicheren Darstellung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die insgesamt elf Skalenränge zu fünf Rängen analog zur ärztlichen und pflegerischen Kategorisierung zusammengefasst.

In Abbildung 20 ist die Einschätzung der Angst vor der FFB von Patienten aus beiden Untersuchungsgruppen dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten hatte keine oder wenig Angst vor der FFB, der Median lag bei null in der Gruppe mit LAP und bei 1,5 in der Gruppe ohne LAP. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen waren nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test), tendenziell war die Angst vor der Bronchoskopie in der Gruppe ohne LAP etwas größer.

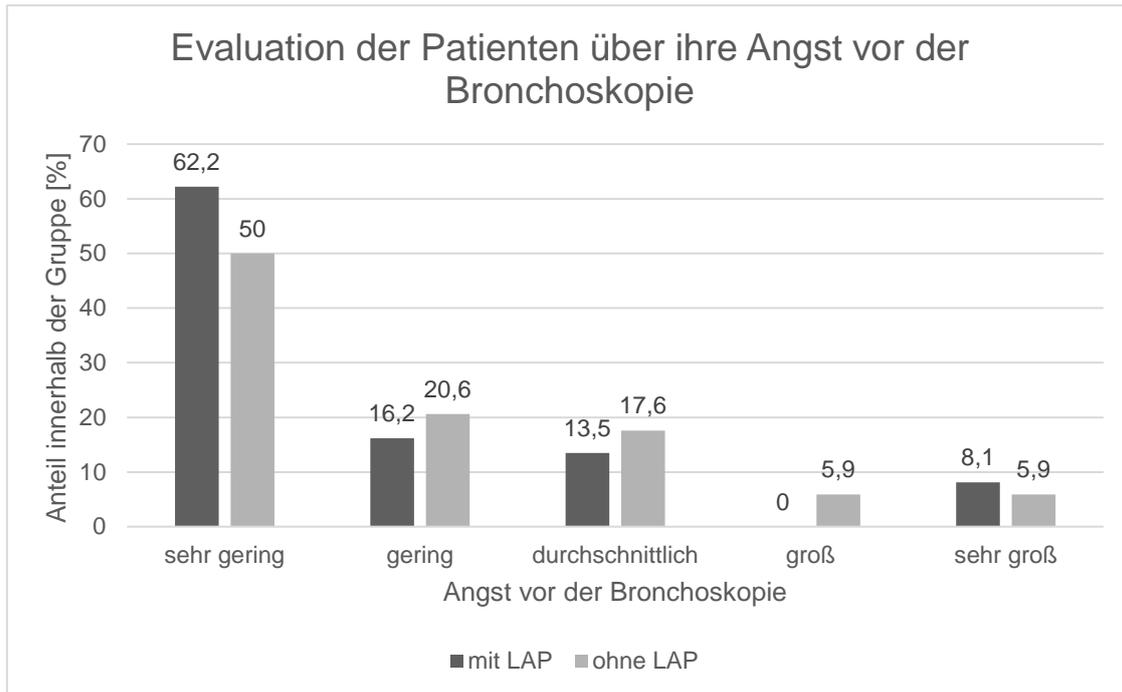


Abbildung 20: Angst der Patienten vor der FFB auf einer Skala von null (keine Angst) bis zehn (Todesangst), zusammengefasst in fünf Skalenrängen. Keine Angabe darüber in zwei Fällen mit LAP und einem Fall ohne LAP.

Die Mehrzahl der Patienten hatte keine oder nur sehr geringe Dyspnoe, sehr starke Dyspnoe kam nur in einem Fall ohne LAP vor, der Median lag bei null in der Gruppe mit LAP und eins in der Gruppe ohne LAP. Ein Patient aus der Gruppe ohne LAP gab den Wert „2“ an, merkte jedoch dazu an, dass die Dyspnoe im Vergleich zu vorher nicht zugenommen habe und deshalb vernachlässigbar sei (es wurde dennoch der Wert „2“ in die Auswertung genommen). Die Verteilung der Antworten ist in Abbildung 21 dargestellt. Trotz fehlender Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test) kann ein Trend zu einer etwas stärkeren Dyspnoe in der Gruppe ohne LAP gesehen werden.

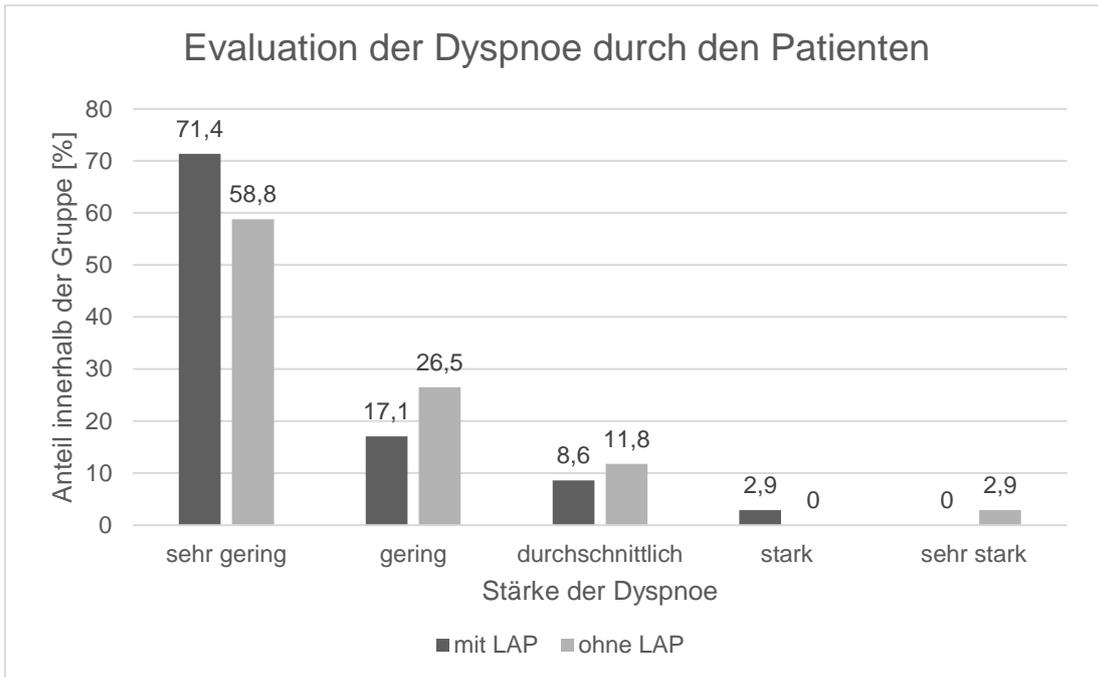


Abbildung 21: Evaluation der Stärke der Dyspnoe nach der FFB durch den Patienten auf einer Skala von null (keine Luftnot) bis zehn (schlimmste Erstickenangst), zusammengefasst in fünf Skalenrängen. Keine Angabe darüber in vier Fällen mit LAP und einem Fall ohne LAP.

Würgereiz wurde von einer deutlichen Mehrheit der Patienten beider Untersuchungsgruppen als fehlend oder sehr gering wahrgenommen, der Median lag in beiden Gruppen bei null (Abbildung 22). Auch hier ist bei fehlender Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test) eine Tendenz zu einem etwas stärkerem Würgereiz in der Gruppe ohne LAP zu erkennen.

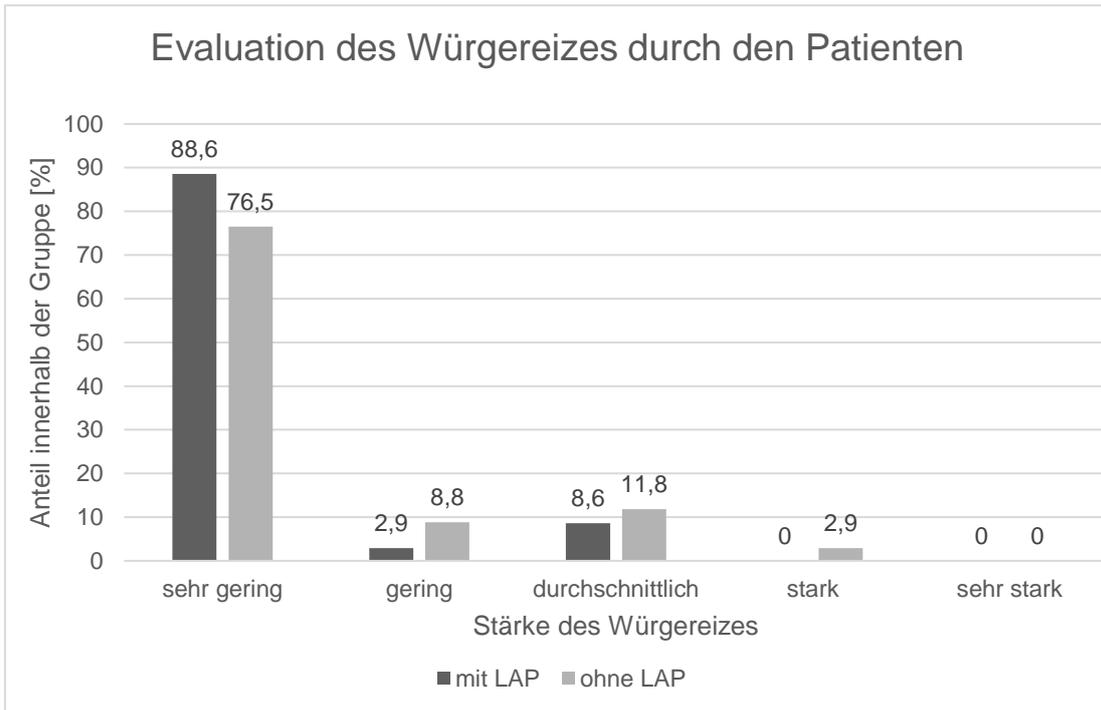


Abbildung 22: Evaluation der Stärke des Würgereizes nach der FFB durch den Patienten auf einer Skala von null (kein Würgen) bis zehn (schwerster Würgereiz), zusammengefasst in fünf Skalenrängen. Keine Angabe darüber in vier Fällen mit LAP und einem Fall ohne LAP.

Der Hustenreiz nach der FFB wurde im Median von den Patienten als durchschnittlich empfunden (Medianwert vier in der Gruppe mit LAP und fünf in der Gruppe ohne LAP). Obwohl auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen gefunden werden konnte (Mann-Whitney-U-Test), ist in der Gruppe ohne LAP eine Tendenz zu einem stärkeren Hustenreiz zu erkennen (Abbildung 23).

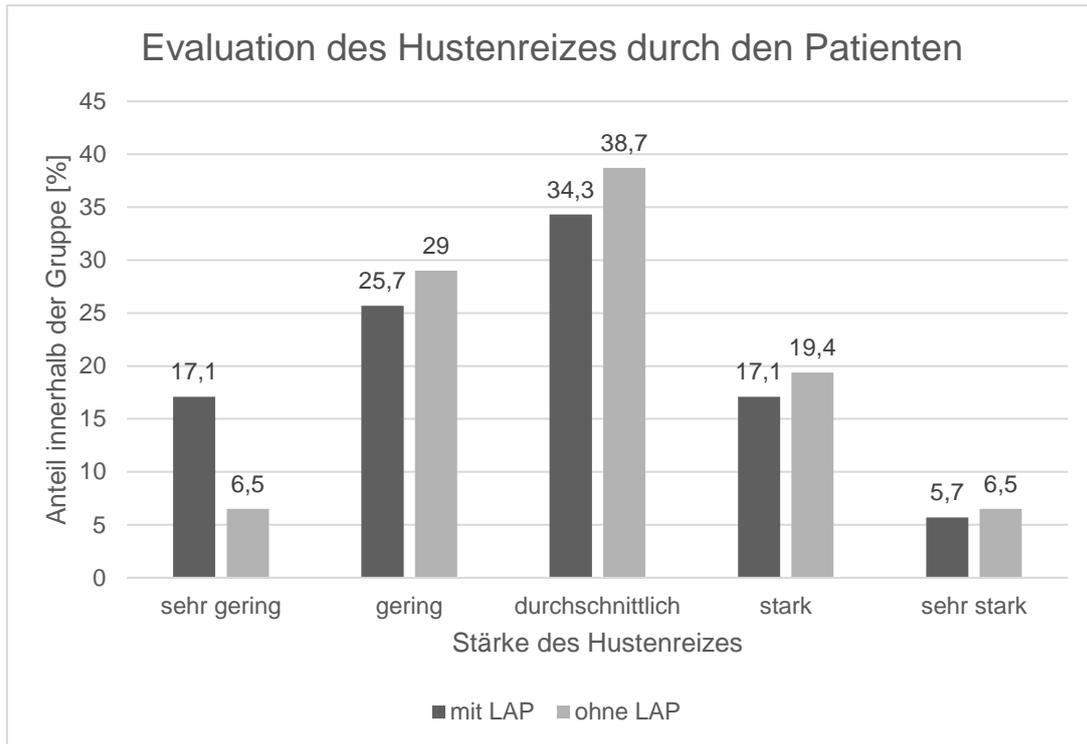


Abbildung 23: Evaluation der Stärke des Hustens nach der FFB durch den Patienten auf einer Skala von null (kein Husten) bis zehn (unerträglicher Husten), zusammengefasst in fünf Skalenrängen. Keine Angabe darüber in jeweils vier Fällen mit und ohne LAP.

In der Gesamtbewertung empfand die Mehrzahl der Patienten die FFB als nicht oder wenig schlimm (Abbildung 24), der Median lag für beide Untersuchungsgruppen bei null. Auch hier kann bei fehlender Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test) eine Tendenz zu einer etwas schlechteren Bewertung der FFB in der Gruppe ohne LAP erkannt werden.

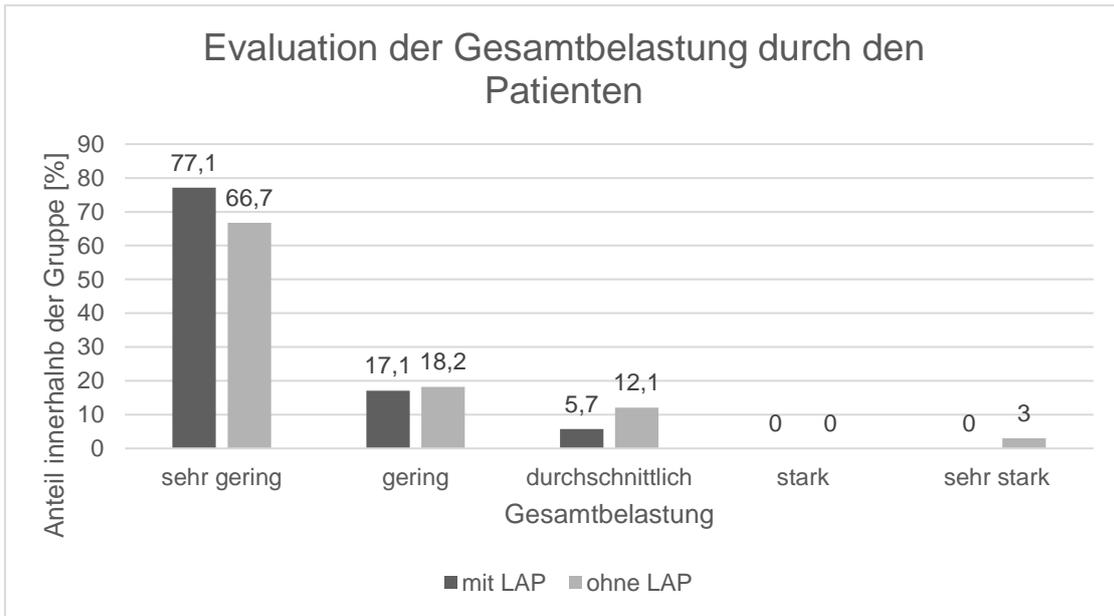


Abbildung 24: Gesamtbewertung der FFB durch die Patienten auf einer Skala von null (nicht schlimm) bis zehn (extrem schlimm), zusammengefasst in fünf Skalenrängen. Keine Angabe darüber in vier Fällen mit LAP und zwei Fällen ohne LAP.

Im Vergleich zu den Erwartungen zuvor wurde die FFB überwiegend als „harmloser als erwartet“ oder „viel harmloser als erwartet“ beschrieben (Abbildung 25). Die Bewertung der FFB im Vergleich zur Erwartung der Patienten unterschied sich signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen ($p=0,027^*$, Mann-Whitney-U-Test), wobei diese Bewertung in der Gruppe ohne LAP insgesamt etwas schlechter war als in der Gruppe mit LAP.

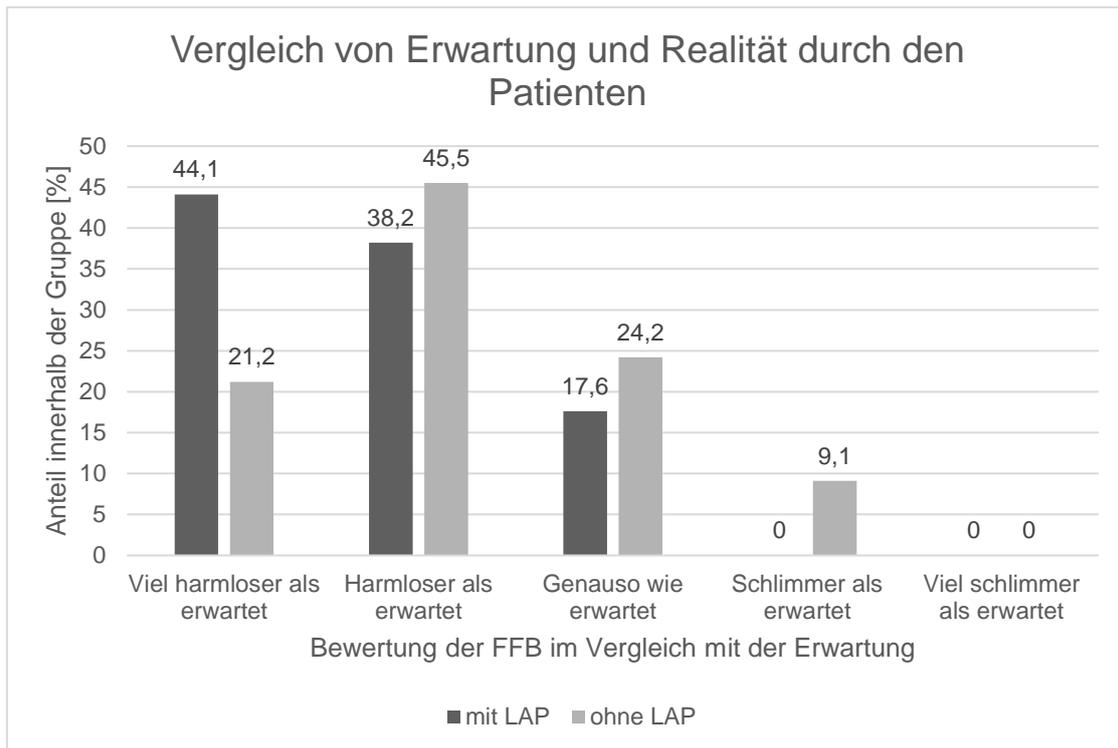


Abbildung 25: Vergleich von Erwartung und Realität der FFB durch den Patienten. Keine Angabe darüber in fünf Fällen mit LAP und zwei Fällen ohne LAP.

Am unangenehmsten bei der FFB wurde von 16 Patienten mit LAP (45,7%) und 19 Patienten ohne LAP (55,9%) der Hustenreiz empfunden. Die Atemnot wurde von zwei Patienten mit LAP (5,7%) und von zwei Patienten ohne LAP (5,9%) als unangenehmster Punkt benannt, wobei zwei Patienten (5,7%) in der Gruppe mit LAP Hustenreiz und Atemnot zusammen als am Unangenehmsten angegeben hatten (diese wurden als eigene Gruppe ausgewertet). Von jeweils einem Patienten wurde in der Gruppe mit LAP die Propofol-Injektion und die Inhalation und in der Gruppe ohne LAP der Würgereiz, der Beissschutz und eine nasse Hose als das Unangenehmste benannt.

13 Patienten in der Gruppe mit LAP (37,1%) und 10 Patienten in der Gruppe ohne LAP (29,4%) gaben an, dass sie nichts Unangenehmes empfunden hatten. Keine Angabe darüber gab es in vier Fällen mit LAP und einem Fall ohne LAP. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied (Fisher's exact Test).

Die Mehrheit der untersuchten Patienten (30 Patienten (88,2%) mit LAP, 25 Patienten (78,1%) ohne LAP) hatten keine Änderungswünsche bezüglich einer künftigen FFB. In der Gruppe mit LAP wünschte sich jeweils ein Patient eine frühere Gabe und eine höhere Dosis des Schlafmittels zusammen mit mehr LAP, in der Gruppe ohne LAP wünschten sich lediglich zwei Patienten mehr LAP, davon einer zusammen mit weniger Schlafmittel, ein weiterer Patient wollte künftig nur weniger Schlafmittel. Weniger bzw. keinen Hustenreiz oder dessen Linderung wünschten sich zwei Patienten aus der Gruppe mit LAP und drei Patienten aus der Gruppe ohne LAP. Ein Patient aus der Gruppe ohne LAP wünschte sich mehr zu trinken. Keine Angabe darüber gab es in fünf Fällen mit LAP und drei Fällen ohne LAP. Auch hier gab es zwischen den Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied (Fisher's exact Test, jeweils eigene Gruppen für die einzelnen Wunsch-Kombinationen).

4 Diskussion

Die vorliegende QM befasst sich mit der Fragestellung, ob bei der aktuell gängigen Praxis der Sedierung von Patienten während einer FFB die pharyngeale und laryngeale Applikation von LA zur Verminderung der Hustenaktivität und zur Verbesserung der Untersuchungsbedingungen und des Patientenkomforts noch notwendig ist. Als primärer Endpunkt wurde die Hustendauer der Patienten im AWR betrachtet.

4.1 Ergebnisse der Qualitätssicherungsmaßnahme im Literaturkontext

4.1.1 Patientenkollektiv und FFB

Hinsichtlich der Zusammensetzung des Patientenkollektivs sowie der Voraussetzungen der FFB unterschieden sich die beiden Untersuchungsgruppen nicht relevant voneinander. Der einzig statistisch signifikante Unterschied betraf die Geschlechterverteilung, hier wurden in der Gruppe ohne LAP signifikant mehr Männer untersucht. Verschiedene Studien konnten eine erhöhte Sensibilität und teils auch eine erhöhte Hustenaktivität auf Hustenstimuli bei Frauen im Vergleich zu Männern in verschiedenen Untersuchungskohorten nachweisen ([61-63] nach [64]).

Bezüglich des Auftretens von kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen und eines Bronchialkarzinoms gab es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, die Mehrzahl der Patienten in beiden Untersuchungsgruppen hatte keine kardialen Vorerkrankungen, mindestens eine pulmonale Vorerkrankung, kein Bronchialkarzinom und einen aktiven oder ehemaligen Nikotinabusus. Allerdings ist sowohl die Heterogenität dieser Vorerkrankungen als auch das sehr unterschiedliche Ausmaß des Nikotinkonsums ein relevanter Einflussfaktor auf die Ergebnisse der QM, insbesondere hinsichtlich der Hustenaktivität, aber auch bezüglich der anderen erfassten Parameter. Dennoch wurde die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen mit einem ECOG-Status von null oder eins bewertet, was dafür spricht, dass der Allgemeinzustand der Patientenkohorte

insgesamt trotz der verschiedenen Vorerkrankungen vergleichbar und mindestens akzeptabel war.

Ebenso waren die Interventionen sehr heterogen hinsichtlich der Dauer und der Invasivität, in der hier getroffenen Unterteilung gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Auch andere Parameter wie die Durchführung einer endotrachealen Intubation, die bei der FFB vorgefundenen Schleimhautverhältnisse, initialer MAP und initiale SpO₂ unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Untersuchungsgruppen, daher ist ihnen kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse zuzuschreiben.

Auch bei den für die subjektiven Bewertungen der Patienten bedeutsamen Fragen nach zuvor durchgeführten Bronchoskopien und nach der Angst vor dieser FFB gab es keinen signifikanten Unterschied.

Insgesamt waren die Unterschiede in den oben genannten Punkten nicht groß genug, um ihnen einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der QM zuzuschreiben.

4.1.2 Hustencharakteristik

Die Hustendauer unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Untersuchungsgruppen, jedoch war in der Gruppe mit LAP im Durchschnitt, im Median, beim Maximalwert und im zeitlichen Verlauf in jedem zwei Minuten Intervall (sowohl im Durchschnitt als auch im Median) die Hustendauer stets länger als in der Gruppe ohne LAP. Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, zeigt sich bei den Durchschnittswerten in beiden Gruppen eine eher kontinuierlich abnehmende Tendenz, bei den Medianwerten nahm die Dauer in beiden Untersuchungsgruppen zunächst etwas zu, um dann zum Ende der Aufnahmedauer hin ebenfalls eher abzunehmen.

Hinsichtlich der Hustenzahl ergaben sich sowohl in der Gesamtzahl als auch in der Aufschlüsselung in EH und HC keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Man kann jedoch ablesen, dass in der Gruppe ohne LAP mehr EH auftraten, während in der Gruppe mit LAP sowohl die Gesamtzahl an Hustenepisoden als auch die Anzahl der HC höher als in der Gruppe ohne LAP

war, zudem war die mediane und maximale Gesamtdauer und die maximale durchschnittliche Dauer eines HC in der Gruppe mit LAP höher. Diese Beobachtung korrespondiert mit der oben ausgeführten Tendenz zu einer längeren Hustendauer in der Gruppe mit LAP. Im zeitlichen Verlauf lässt sich ebenfalls der bei der Auswertung der Hustendauer festgestellte Trend zu einer Abschwächung der Hustenaktivität im Verlauf des Aufzeichnungsintervalls nachvollziehen.

Eine mögliche Hypothese zur Erklärung wäre die Annahme, dass durch die LAP Husten als Schutzreflex initial unterdrückt wird und daher mehr Sekret aspiriert wird, wodurch es im weiteren Verlauf mit Nachlassen der Wirkung der LAP zu einem kompensatorisch stärkeren Hustenreiz kommt, um das Bronchialsystem von dem aspirierten Material zu reinigen.

Diese Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen einer randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Studie von Antoniades und Worsnop, in der durch die laryngeale und tracheobronchiale Applikation von LA eine signifikante Reduktion von Husten und benötigter Sedativdosis nachgewiesen werden konnte, wobei die Husten- und Stridorrate durch eine Audioaufnahme während der Bronchoskopie ermittelt wurde sowie der Eindruck von an der FFB beteiligten Arzt und Pflegekraft über eine visuelle Analogskala quantifiziert wurde [40]. Ein wichtiger Unterschied zu unserer QM ist hierbei die Verwendung der LA; in beiden Untersuchungsgruppen wurde oropharyngeal LA appliziert, wohingegen in unserer QM in der Gruppe ohne LAP weder oropharyngeal noch laryngeal LA appliziert wurde, die tracheobronchiale Applikation jedoch nicht untersagt wurde. Der entscheidende Unterschied zu unserer Untersuchung ist, dass die gemessene Husten- und Stridoraktivität in der genannten Studie lediglich während der FFB gemessen und ausgewertet wurde, wohingegen diese bei uns nur ein Punkt in der Auswertung (als subjektive Einschätzung des bronchoskopierenden Arztes) ist, unser Hauptaugenmerk bezüglich der Hustenaktivität und deren quantitative Auswertung dagegen postinterventionell lag. Aufgrund der unterschiedlichen Konzepte sind die Ergebnisse dieser Studie demnach nicht sinnvoll mit den Ergebnissen unserer QM zu vergleichen.

Ein weiterer Unterschied ist die Definition der Hustenaktivität. Während Antoniades und Worsnop diese (zusammen mit dem Stridor) über die aus einer Audioaufnahme ermittelte Frequenz evaluieren, war unser primärer Endpunkt die Hustendauer. Die Hustenfrequenz wurde als sekundärer Endpunkt ermittelt, wobei in unserem Fall die Hustenfrequenz rein über die Dauer der Episoden definiert und nicht separat ausgezählt wurde. Dieses Vorgehen ist im Literaturkontext bisher eher unüblich. In einem Review über Komplikationen und Unannehmlichkeiten bei der FFB stellten Leiten et al. fest, dass in keiner der von ihnen erfassten Studien die Hustendauer evaluiert wurde [65]. Lediglich zwei Studien berücksichtigten auch den postinterventionellen Husten der Patienten ([66, 67] nach [65]), wobei in beiden Studien die Fragestellung der Sedierung von Patienten bei einer FFB galt und nur bei Dang et al. der Patient selbst zum postinterventionellen Husten befragt wurde.

Da die Patientenbelastung durch Husten sowohl von der Anzahl der Hustenepisoden als auch von deren Dauer abhängt, wurde in der QM die Hustendauer, die beide Faktoren beinhaltet, als primärer Endpunkt gewählt. Da jedoch bei unseren Ergebnissen die Aussagen, die durch die Hustendauer gemacht werden können, mit denen über die Anzahl der Hustenepisoden korrespondieren, ist eine Vergleichbarkeit mit den anderen Studien gegeben, mit unserem Ansatz können jedoch noch genauere Analysen erfolgen.

Die einzige Studie, die - ähnlich wie die vorliegende QM - die Applikation von LA auf Larynx und Trachea untersucht und dabei den postinterventionellen Husten bewertet, ist eine ältere Studie von Augstkalns und Bradshaw, in der der mögliche Vorteil einer LA von Larynx und Trachea bei einer FFB in Vollnarkose evaluiert wurde. Die Testgruppe ohne LA war teilweise placebokontrolliert, ein hinsichtlich der LA verblindeter Anästhesist bewertete postinterventionell das Auftreten und die Dauer bzw. den Schweregrad von Husten und Laryngospasmus, wobei ohne LA signifikant mehr Spasmen auftraten, die aber nie in die dritte (schwerste) Kategorie eingruppiert wurden. Hinsichtlich des Hustens konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [55]. Auch die Ergebnisse über die fehlende Reduktion der Hustenaktivität durch LA

korrespondieren mit denen dieser QM. Eine starke Einschränkung der Aussagekraft und Vergleichbarkeit ist jedoch die Tatsache, dass die FFB in der Studie unter Vollnarkose durchgeführt wurde, was auch durch die Autoren der Studie als möglicher Einflussfaktor auf die Hustenaktivität bewertet wird [55].

In der Analyse der Korrelation möglicher Einflussfaktoren auf die Hustendauer war nur für das Alter ein signifikantes Ergebnis zu beobachten. Dieser Aspekt ist vor allem deshalb interessant, weil in der Literatur bisher keine sinkende Hustenaktivität mit zunehmendem Alter explizit beschrieben wurde. Smith et al. beschreiben in einer größeren retrospektiven Studie jedoch eine hohe Inzidenz von stillen Aspirationen bei Patienten im höheren Alter [68]. Dies lässt sich auch durch Ergebnisse anderer Studien erklären, nach denen die sensible Wahrnehmung mechanischer Stimuli mit zunehmendem Alter abnimmt ([69, 70] nach [68]). Da das auch die Schleimhaut betrifft, könnte die Verringerung der Hustendauer nach einer FFB mit zunehmendem Alter dadurch erklärt werden. Da diese Ergebnisse im Rahmen einer explorativen Datenanalyse ermittelt wurden, können sie jedoch nur als Hypothese, nicht als Beweis gewertet werden.

4.1.3 Machbarkeit

In der QM konnte die Machbarkeit einer FFB ohne LAP, die sich bereits in der klinischen Routine gezeigt hatte, bestätigt werden. Es musste in keinem Fall die FFB abgebrochen oder eine Änderung des Verfahrens durch Applikation von LAP in der Gruppe ohne LAP vorgenommen werden.

Hinsichtlich der objektiven Parameter (MAP, SpO₂, Sauerstoffbedarf, Überwachungsdauer im AWR) konnten sowohl bei den für die FFB dokumentierten Werten als auch bei der Nachüberwachung der Patienten im AWR keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Generell war die Rate an Komplikationen gering, die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen benötigte periinterventionell keine weitere Medikation. Die im AWR dokumentierten Komplikationen und applizierten Medikamente könnte

man möglicherweise auch teilweise auf die Vorerkrankungen der Patienten zurückführen, alle Komplikationen in der ausgewerteten Gruppe waren beherrschbar.

In der Gruppe ohne LAP kam es in zwei Fällen zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung mit notwendiger Masken-Beutel-Beatmung, in der Gruppe mit LAP mussten vier Patienten beatmet werden, ohne dass ein SpO₂-Abfall dokumentiert wurde, was jedoch ebenfalls auf eine respiratorische Insuffizienz hinweist. Alle diese Fälle könnten als Komplikation im Rahmen einer zu hohen Propofoldosis gewertet werden, es ist jedoch auch möglich, dass die respiratorische Insuffizienz durch einen vorerkrankungsbedingt schlechten pulmonalen Ausgangsstatus und die bronchoskopischen Interventionen begünstigt wurden. In keinem der Fälle war eine Veränderung des postinterventionellen Prozederes oder eine weitere Beeinträchtigung des Patientenzustands dokumentiert.

Berücksichtigt werden muss jedoch ein Patient aus der Gruppe ohne LAP, der innerhalb der ersten zehn Minuten im AWR komatös auf die Intensivstation verlegt werden musste. Dieser Fall wurde in der statistischen Auswertung aufgrund formaler Kriterien ausgeschlossen, dennoch ist er als die schwerste Komplikation, die im Rahmen dieser QM aufgetreten ist, in der Bewertung mit zu betrachten.

In Zusammenschau aus den beschriebenen Fällen mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung stellt sich die Frage, ob das verantwortliche Personal in der Gruppe ohne LAP eher zu einer tieferen Sedierung (akzidentell oder zur Herstellung adäquater Untersuchungsbedingungen) neigte als mit LAP.

Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass sich die Propofoldosis als objektiver Parameter nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen unterschied. Interessanterweise wurde an der TUM etwas mehr Propofol in der Gruppe ohne LAP verwendet, am UKT wurde in dieser Gruppe dagegen weniger Propofol verwendet als in der Gruppe mit LAP. An zusätzlicher sedierender Medikation wurde lediglich in einem Fall mit LAP Midazolam verabreicht. Bezüglich dieses Parameters findet sich also kein Hinweis auf eine insgesamt tiefere Sedierung in der Gruppe ohne LAP. In dem beschriebenen Fall wurden 160mg Propofol

für eine zehnmünütige Intervention verabreicht (16mg/min), diese Dosis ist niedriger als die in dieser QM verwendete mittlere Propofoldosis am UKT. Zudem kann auch die Grunderkrankung des Patienten (eine interstitielle Lungenerkrankung) ein wichtiger Aspekt zur Erklärung des komatösen Zustandes nach der FFB sein.

Durch den bronchoskopierenden Arzt wurde die Sedierungstiefe in beiden Gruppen am häufigsten als adäquat angesehen. Obwohl die Sedierungstiefe sich nicht signifikant unterschied, könnte man eine Tendenz zu einer eher flacheren Sedierung bei der Verwendung von LAP erkennen. Hinsichtlich der anderen untersuchten subjektiven Parameter bestanden keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Untersuchungsbedingungen insgesamt adäquat waren und hierbei durch die Verwendung von LAP keine relevante Veränderung bzw. Verbesserung erreicht werden konnte.

Auch bei den subjektiven Parametern im AWR gab es keine signifikanten Unterschiede, man kann jedoch eine Tendenz zu einer eher geringeren Patientenbelastung aus Sicht der Pflegekräfte im AWR in der Gruppe ohne LAP erkennen.

Die Bewertung der Patienten hinsichtlich verschiedener Gesamteindrücke sowie des Empfindens von Husten, Dyspnoe und Würgereiz ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Eine geringe Tendenz zur stärkeren Wahrnehmung von Husten, Dyspnoe und Würgereiz in der Gruppe ohne LAP kann festgestellt werden. Auch die Bewertung der FFB insgesamt und im Vergleich zu den Erwartungen war in der Gruppe mit LAP tendenziell etwas besser, wobei in beiden Gruppen eine große Mehrheit die FFB als nicht oder wenig schlimm bzw. besser oder genauso wie erwartet wahrgenommen hat. Das Ergebnis der Bewertung der FFB im Vergleich zu den Erwartungen vor der FFB war statistisch signifikant.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die - statistisch jeweils nicht signifikante - Beobachtung, dass die objektiv gemessene eher längere

Hustendauer in der Gruppe mit LAP mit einer von den Patienten eher als geringer eingeschätzten Belastung durch den Husten einhergeht.

Insgesamt kann man feststellen, dass es bis auf einen Parameter (der Vergleich der Realität der FFB mit den Erwartungen vor der FFB) keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich objektiver und subjektiver Parameter gab und dass die FFB auch von den Patienten in den meisten Fällen als wenig belastend wahrgenommen wurde.

Diese Ergebnisse ähneln den Ergebnissen von de la Morena et. al., die in einer randomisierten, prospektiven, doppelt-verblindeten Studie bei Ösophagogastroduodenoskopien mit oder ohne LA in der gesamten Gruppe (ausgenommen einer kleinen Subgruppe) keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der applizierten Propofoldosis finden konnten. Auch hinsichtlich der Komplikationsraten sowie der Zufriedenheit der Untersucher konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied durch die Verwendung von LA gesehen werden [56].

In einer von Konrad et al. durchgeführten Studie über die Verwendung von LA bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation im Vergleich zu einer FFB ohne LA unter Vollnarkose bzw. einer Vertiefung der Sedierung konnte ein signifikanter Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks nachgewiesen werden [49]. Die Ergebnisse unserer QM sind hiermit nur eingeschränkt vergleichbar, da in dieser der arterielle Sauerstoffpartialdruck nicht ermittelt wurde. Annähernd damit korrespondieren könnte die Sauerstoffsättigung, hierbei ergaben sich hinsichtlich der gemessenen Minimalwerte während der FFB und im AWR jedoch keine signifikanten Unterschiede. Des Weiteren wurde in der Studie die Verwendung bronchialer LA untersucht, während in unserer QM die Verwendung von laryngealer und pharyngealer LA evaluiert wurde. Die untersuchte Gruppe von langzeitbeatmeten Patienten auf einer Intensivstation, die einer rein diagnostischen FFB unterzogen wurden, unterscheidet sich zudem zu ausgeprägt von der Zielgruppe dieser QM, um sie miteinander zu vergleichen. Die Studie bestätigt jedoch die These, dass die Applikation von LA mit relevanten Nebenwirkungen auf den Respirationstrakt einhergehen kann.

Neben der eingangs erwähnten geringen Studienlage zu diesem Thema ist es sehr auffällig, dass bisher die Empfindung der Patienten einen eher geringen Stellenwert in den Untersuchungen hatte. Im Review von Leiten et al. wurden insgesamt 20 Studien gefunden, die den Patientenkomfort bei einer FFB evaluieren, wobei dies sehr heterogen erfasst wurde. Der einzige in wenigen Studien übereinstimmende Parameter war die „*willingness to return*“ [65]. Auch in der oben beschriebenen Studie von Antoniadou und Worsnop wurden zur subjektiven Evaluation des Hustens nur der bronchoskopierende Arzt und die beteiligte Pflegekraft befragt, nicht jedoch der Patient selbst [40]. Bei Augstkalns und Bradshaw beurteilte ein an der FFB nicht beteiligter Anästhesist die untersuchten Parameter [55].

In einer Studie von Hadzri et. al. zur Einschätzung verschiedener Parameter der FFB durch Patienten und den bronchoskopierenden Arzt wurde der Patientenkomfort von den Untersuchern insgesamt als schlechter eingeschätzt als von den Patienten selbst, wobei diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Das Auftreten von Husten zeigte die einzige signifikante Übereinstimmung zwischen beiden Einschätzungen sowie mit der objektiven Hustenanzahl [21]. Auch in einer Studie von Graham et al. korrelierte die Stärke des Hustenreizes mit der Einschätzung von Arzt und Patient [71].

4.2 Limitationen der Qualitätssicherungsmaßnahme

Bei der Gesamtbewertung der QM müssen auch die Limitationen berücksichtigt werden.

Einige ergeben sich aus dem Design der Untersuchung als QM - dieses erlaubte nicht die Randomisierung der Patienten und Verblindung der Untersucher im Rahmen einer Kontrollgruppe mit Applikation eines LA-Placebos.

Auch in der praktischen Durchführung der QM gab es Limitationen. Durch die Tatsache, dass die Audioaufnahmen in einem AWR mit mehreren Patienten

stattfanden, kann letztendlich nicht sichergestellt werden, dass tatsächlich die Hustenaktivität des QM-Patienten und nicht die eines Nachbarpatienten ausgewertet wurde. Durch die Nähe des Mikrofons zum Patienten war zwar eine gewisse Zuordnungsmöglichkeit anhand der Lautstärke möglich, eine Audioaufnahme in einem eigenen Raum oder einem anderweitig akustisch abgetrennten Bereich wäre dennoch zur Vermeidung einer falschen Zuordnung sicherer gewesen, in einigen Fällen blieb die Zuordnung unsicher. Ein weiterer Störfaktor, der dadurch vermieden worden wäre, ist das Auftreten von verschiedenen Hintergrundgeräuschen im Rahmen der Arbeit im Aufwachraum, die ebenfalls aufgezeichnet wurden und in seltenen Fällen die Hustenaufnahmen überdeckten.

Die Auswertung der Hustenaktivität erfolgte angelehnt an die Leitlinien der European Respiratory Society zur Beurteilung von Husten in Audioaufnahmen. Hierbei wird empfohlen, Husten als ‚forcierte expulsive Manöver oder Manöver gegen eine geschlossene Glottis die mit einem oder mehreren charakteristischen Geräuschen assoziiert sind‘ (übersetzt nach [72]) zu definieren. Das manuelle Auswerten von Husten wird zwar als aufwändig angesehen, es gibt jedoch laut dieser Leitlinie auch keine umfassend zufriedenstellende Alternative [72].

Diese Auswertung erfolgte (in Rücksprache bei Grenzfällen mit Dr. Häntschel) durch nur eine Person (die Doktorandin), die zudem durch die Auswertung der Fragebögen hinsichtlich der Gruppenzuordnung nicht verblindet war. Daher lässt sich ein Einfluss der Kenntnis der Untersuchungsgruppe auf das Ergebnis der Hustenauswertung nicht ausschließen. Durch die Hustenauswertung durch eine einzelne Person wurde versucht sicherzustellen, dass die verschiedenen Geräusche bei verschiedenen Patienten gleich bewertet werden, also zum Beispiel als „Husten“ in die Auswertung einfließen oder als „Räuspern“ ausgenommen blieben. Durch die Kombination aus akustischer und graphischer Auswertung wurde die Qualität der Zuordnung und Auswertung erhöht.

Ein weiterer diskussionswürdiger Punkt ist die Tatsache, dass die Patienten ihren Evaluationsbogen noch im AWR ausgefüllt haben. Sinn dieser Planung

war, dass die Eindrücke der FFB und eventueller Beschwerden währenddessen und danach direkt festgehalten werden sollten, um eine Verzerrung oder auch eine Relativierung der Beschwerden durch einen größeren zeitlichen Abstand zu vermeiden. Das bedeutet aber auch, dass die Evaluationsbögen unter einer möglichen Restwirkung der bei allen Patienten verwendeten Sedierung ausgefüllt wurden, die individuell sehr unterschiedlich gewirkt haben kann und daher unter Umständen das Ergebnis ebenfalls verändert haben könnte.

Im Konzept der QM war nicht vorgegeben, ob in der Gruppe „ohne LAP“ überhaupt kein Lokalanästhetikum verwendet wurde oder eine endbronchiale LA durchgeführt wurde. Eine uneinheitliche Verwendung von endobronchialer LA kann nicht ausgeschlossen werden, daher kann der Einfluss dieses Punkts auf die Ergebnisse nicht bewertet werden.

Eine weitere Einschränkung in der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist die Verwendung von Oxybuprocain als LA statt dem in den Vergleichsarbeiten zumeist verwendeten Lidocain. Generell kann für beide Substanzen eine gute und erprobte Wirksamkeit angenommen werden, ein Vergleich in der Anwendung bei einer FFB wurde bisher nicht publiziert. Da diese Untersuchung als QM die beiden gebräuchlichen Verfahren in den beteiligten Kliniken vergleichen sollte, wurde dem übereinstimmenden Klinikstandard entsprechend Oxybuprocain verwendet.

Die Unterschiede in den Patientencharakteristika und Voraussetzungen für die FFB wurden insgesamt als nicht relevant bewertet. Dennoch sind insbesondere die Vorerkrankungen und das Ausmaß des Nikotinabusus, aber auch Ausmaß, Invasivität und Dauer der bei der FFB durchgeführten Prozeduren sehr heterogen. Es ist offensichtlich, dass die angeführten Punkte die Hustenaktivität, aber auch die anderen erfragten Parameter und Komplikationen deutlich beeinflussen können. Der individuelle Einfluss ist jedoch schwer zu berechnen, in dieser QM wurde eine Näherung über die zusätzliche Evaluation des ECOG-Status versucht. Man hätte durch strengere Einschlusskriterien hinsichtlich Vorerkrankungen und Invasivität der Prozedur möglicherweise eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen schaffen können, jedoch hätte sich dann

die Frage gestellt, ob das Ergebnis überhaupt eine Aussagekraft für den klinischen Alltag hat, in dem eben auch häufig stärker vorerkrankte Patienten untersucht und komplexere Interventionen durchgeführt werden.

4.3 Schlussfolgerung

Durch die vorliegende QM konnte gezeigt werden, dass eine FFB bei sedierten Patienten ohne die Applikation von LAP machbar ist und dass diese LAP weder die Hustenaktivität reduziert noch zu signifikant besseren Untersuchungsbedingungen und erhöhter Patientenzufriedenheit führt.

Mit diesen Ergebnissen muss die gängige, aber nur von einer dünnen Datenlage gestützte Verwendung von LAP bei der heutzutage üblichen Sedierung der Patienten während der FFB neu überdacht werden. Auch wenn die Anwendung von LA generell als sicher angesehen wird, gibt es schwerwiegende Nebenwirkungen und auch in dieser Arbeit findet sich mit der Hustenaktivität ein Hinweis auf eine - physiologisch erklärbare - nachteilige Wirkung von LAP. Auch hinsichtlich der Untersuchungsbedingungen und der Patientenzufriedenheit, womit bisher die Verwendung von LA begründet wurde, konnte keine Verbesserung durch die LAP nachgewiesen werden.

Ein zu beachtender Punkt sind jedoch die Nachteile einer möglicherweise notwendigen tieferen Sedierung. In dieser QM waren die Komplikationen in beiden ausgewerteten Gruppen beherrschbar, jedoch muss hierbei auch der aus formalen Gründen ausgeschlossene Fall des Patienten mit angeführt werden, der komatös aus dem AWR auf die Intensivstation verlegt werden musste, was jedoch nicht zwingend ausschließlich die Folge einer zu tiefen Sedierung gewesen sein muss. Sicher sollte ein Verzicht auf LAP nicht eine tiefere Sedierung mit entsprechenden Nebenwirkungen zur Folge haben. Andererseits könnten mit einer durch immer komplexer werdende bronchoskopische Interventionen notwendigen tieferen Sedierung zur Optimierung der Untersuchungsbedingungen die Vorteile der LAP zunehmend schwinden.

Der Aspekt der reduzierten Hustengesamtdauer bei älteren Patienten unseres Gesamtkollektivs müsste gesondert untersucht werden. Er ist jedoch physiologisch sinnvoll zu erklären, daher muss bei der Verwendung von LAP bei älteren Patienten bedacht werden, dass die möglicherweise ohnehin reduzierte Hustenaktivität als Aspirationsschutz dadurch noch weiter verringert werden könnte, was zu vermehrten Aspirationen mit entsprechenden Folgen führen könnte.

In der QM gibt es verschiedene, teils strukturbedingt methodische Einschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse schmälern. Dennoch sind die Ergebnisse ein interessanter Beitrag zu einer bisher kaum untersuchten Fragestellung. Ein randomisiertes, verblindetes und Placebo-kontrolliertes Studienkonzept mit einer einheitlichen Regelung zur Verwendung von endobronchialer LA und einer akustischen Abschirmung der Patienten zur sicheren Zuordnung der Audioaufnahmen könnten die Aussagekraft einer möglichen Folgestudie deutlich erhöhen.

5 Zusammenfassung

Nachdem die FFB anfänglich unter LA ohne Sedierung durchgeführt wurde, findet heutzutage die FFB mit komplexeren Prozeduren und sichereren Sedativa in der klinischen Routine in der Regel unter Sedierung der Patienten statt. Die Frage, ob eine LA unter diesen Bedingungen noch notwendig ist, wurde bislang kaum untersucht.

In dieser QM wurden 100 Patienten aus dem UKT und der TUM rekrutiert, die sich einer elektiven FFB unter Propofol-Sedierung unterzogen. In die Auswertung eingeschlossen wurden 74 Patienten, davon hatten 39 Patienten eine LAP erhalten, bei 35 Patienten wurde die FFB ohne LAP durchgeführt. Zur Auswertung wurden verschiedene Parameter zu den Patienten und der FFB sowie subjektive Eindrücke des bronchoskopierenden Arztes, der Pflegekraft im AWR sowie des Patienten selbst durch Fragebögen erfasst. Zudem wurde von den ersten zehn Minuten des Aufenthaltes der Patienten im AWR eine Audioaufnahme aufgezeichnet.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika und der Interventionsdetails, Messwerte, Begleittherapien und Komplikationen konnte nur bei der Geschlechterverteilung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Allerdings wurde ein Fall aus der Gruppe ohne LAP aus formalen Gründen aus der Auswertung ausgeschlossen, in dem der Patient im AWR komatös war und daher auf die Intensivstation verlegt werden musste. Dies war die schwerste Komplikation während der QM, es gibt jedoch keinen Hinweis auf eine zu tiefe Sedierung während der FFB als Auslöser dafür.

Die Hustendauer als primärer Endpunkt unterschied sich weder in der zehnminütigen Gesamtbetrachtung noch in der Unterteilung der Auswertungszeit in zweiminütige Intervalle signifikant zwischen den beiden Untersuchungsgruppen, es ist jedoch eine Tendenz zu einer etwas längeren Hustendauer in der Gruppe mit LAP zu erkennen. In einer Analyse verschiedener Einflussfaktoren auf die Hustendauer zeigt sich eine signifikante Korrelation der Gesamtdauer mit dem Alter der Patienten.

Die Betrachtung der Hustenzahl, die zusätzlich in EH und HC unterteilt wurde,

zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen, aber eine Tendenz zu einer höheren Hustenzahl und einem höheren Anteil an HC (sowohl hinsichtlich der Anzahl als auch der Dauer) in der Gruppe mit LAP.

Die subjektiven Eindrücke von Arzt, Pflegekraft und Patient zu verschiedenen Begleitsymptomen zeigten ebenfalls zumeist keine signifikanten Unterschiede, bei der Bewertung der Patienten konnte bei den meisten der abgefragten Aspekte eine Tendenz zu einer etwas besseren Bewertung in der Gruppe mit LAP gesehen werden. Die Beurteilung der FFB im Vergleich zu den Erwartungen der Patienten war in der Gruppe mit LAP signifikant besser als in der Gruppe ohne LAP. Insgesamt ist für beide Untersuchungsgruppen bei der Mehrzahl der Patienten eine Zufriedenheit mit der FFB festzustellen.

Diese Ergebnisse müssen in eine Studienlage mit heterogener Aussage zur LA bei der FFB eingeordnet werden, ein vergleichbares Studienkonzept gab es bislang nicht. Die Aussagekraft der vorliegenden QM ist aufgrund der Einbindung in die klinische Routine durch verschiedene methodische Einschränkungen limitiert, dennoch kann man feststellen, dass eine FFB unter Sedierung ohne den Einsatz von LAP ohne relevante Nachteile für den Patientenkomfort und die Untersuchungsbedingungen möglich ist. Komplikationen und Begleitsymptome waren insgesamt beherrschbar und resultieren mutmaßlich auch aus den Vorerkrankungen der Patienten. Die Auswertung der Hustendauer könnte einen Hinweis darauf geben, dass durch die Verwendung von LAP zunächst mehr Sekret aspiriert wird und endobronchial verbleibt, was zu einer verstärkten Hustenaktivität bei Nachlassen der LAP führen könnte. Der Effekt könnte durch eine generell erniedrigte Hustenaktivität bei älteren Patienten verstärkt werden und zu vermehrten Aspirationen in dieser Patientengruppe führen.

Bei fehlendem nachweislichem Vorteil einer LAP und Hinweisen auf deren negative Effekte sollte ihr Einsatz bei der FFB unter Sedierung kritisch überdacht und weiter untersucht werden. Auf eine FFB unter geringer Sedierung sind diese Ergebnisse nicht übertragbar.

6 Veröffentlichungen

Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 2016:

Häntschel M, Ehab A, Böckeler M, Oberle A, Spengler W, Zahn-Paulsen M, Hautmann H, Hetzel J: Flexible Bronchoskopie unter Sedierung und Verzicht auf eine Lokalanästhesie des Pharynx. Pneumologie 2016; 70 - P315

Poster auf dem Kongress der European Respiratory Society 2015:

Häntschel M, Ehab A, Böckeler M, Oberle A, Spengler W, Zahn-Paulsen M, Hautmann H, Hetzel J: Feasibility of flexible bronchoscopy under sedation without local anaesthesia of the pharynx. Eur Respir J 2015; 46: Suppl. 59, PA320

7 Literaturverzeichnis

1. Ikeda, S., N. Yanai, and S. Ishikawa, *Flexible bronchofiberscope*. Keio J Med, 1968. **17**(1): p. 1-16.
2. Ikeda, S.T., E.; Ono, R.; Ishikawa, S., *Flexible Bronchofiberscope*. Jap. J. Clin. Oncol. 1971, 1970. **1** (1): p. 55-65.
3. Du Rand, I.A., J. Blaikley, R. Booton, N. Chaudhuri, V. Gupta, S. Khalid, S. Mandal, J. Martin, J. Mills, N. Navani, N.M. Rahman, J.M. Wrightson, and M. Munavvar, *British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE*. Thorax, 2013. **68** Suppl 1: p. i1-i44.
4. Haussinger, K., A. Ballin, H.D. Becker, P. Bolcskei, R. Dierkesmann, I. Dittrich, W. Frank, L. Freitag, R. Gottschall, W.R. Guschall, W. Hartmann, R. Hauck, F. Herth, D. Kirsten, M. Kohlhauf, A. Kreuzer, R. Loddenkemper, N. Macha, A. Markus, F. Stanzel, H. Steffen, and M. Wagner, *[Recommendations for quality standards in bronchoscopy]*. Pneumologie, 2004. **58**(5): p. 344-56.
5. Haas, A.R., A. Vachani, and D.H. Serman, *Advances in diagnostic bronchoscopy*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(5): p. 589-97.
6. Pearce, S.J., *Fibreoptic bronchoscopy: is sedation necessary?* Br Med J, 1980. **281**(6243): p. 779-80.
7. Suratt, P.M., J.F. Smiddy, and B. Gruber, *Deaths and complications associated with fiberoptic bronchoscopy*. Chest, 1976. **69**(6): p. 747-51.
8. Colt, H.G. and J.F. Morris, *Fiberoptic bronchoscopy without premedication. A retrospective study*. Chest, 1990. **98**(6): p. 1327-30.
9. Gonzalez, R., I. De-La-Rosa-Ramirez, A. Maldonado-Hernandez, and G. Dominguez-Cherit, *Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated?* Acta Anaesthesiol Scand, 2003. **47**(4): p. 411-5.
10. Maltais, F., F. Laberge, and M. Laviolette, *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of lorazepam as premedication for bronchoscopy*. Chest, 1996. **109**(5): p. 1195-8.
11. Rees, P.J., J.G. Hay, and J.R. Webb, *Premedication for fiberoptic bronchoscopy*. Thorax, 1983. **38**(8): p. 624-7.
12. Putinati, S., L. Ballerin, L. Corbetta, L. Trevisani, and A. Potena, *Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy*. Chest, 1999. **115**(5): p. 1437-40.
13. Simpson, F.G., A.G. Arnold, A. Purvis, P.W. Belfield, M.F. Muers, and N.J. Cooke, *Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom*. Thorax, 1986. **41**(4): p. 311-7.
14. Gaisl, T., D.J. Bratton, L.T. Heuss, M. Kohler, C. Schlatzer, M.P. Zalunardo, M. Frey, and D. Franzen, *Sedation during bronchoscopy: data from a nationwide sedation and monitoring survey*. BMC Pulm Med, 2016. **16**(1): p. 113.
15. Smyth, C.M. and R.J. Stead, *Survey of flexible fiberoptic bronchoscopy in the United Kingdom*. Eur Respir J, 2002. **19**(3): p. 458-63.
16. Wahidi, M.M., P. Jain, M. Jantz, P. Lee, G.B. Mackensen, S.Y. Barbour, C. Lamb, and G.A. Silvestri, *American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and*

- sedation during flexible bronchoscopy in adult patients.* Chest, 2011. **140**(5): p. 1342-50.
17. Malik, J.A., D. Gupta, A.N. Agarwal, and S.K. Jindal, *Anticholinergic premedication for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of atropine and glycopyrrolate.* Chest, 2009. **136**(2): p. 347-354.
 18. Williams, T., T. Brooks, and C. Ward, *The role of atropine premedication in fiberoptic bronchoscopy using intravenous midazolam sedation.* Chest, 1998. **113**(5): p. 1394-8.
 19. Cowl, C.T., U.B. Prakash, and B.R. Kruger, *The role of anticholinergics in bronchoscopy. A randomized clinical trial.* Chest, 2000. **118**(1): p. 188-92.
 20. Poi, P.J., S.Y. Chuah, P. Srinivas, and C.K. Liam, *Common fears of patients undergoing bronchoscopy.* Eur Respir J, 1998. **11**(5): p. 1147-9.
 21. Hadzri, H., S. Azarisman, A. Fauzi, H. Roslan, A. Roslina, A. Adina, and M. Fauzi, *Can a bronchoscopist reliably assess a patient's experience of bronchoscopy?* JRSM Short Rep, 2010. **1**(4): p. 35.
 22. Diette, G.B., P. White, Jr., P. Terry, M. Jenckes, R.A. Wise, and H.R. Rubin, *Quality assessment through patient self-report of symptoms prefiberoptic and postfiberoptic bronchoscopy.* Chest, 1998. **114**(5): p. 1446-53.
 23. Hautmann, H., R. Eberhardt, R. Heine, F. Herth, J. Hetzel, M. Hetzel, G. Reichle, B. Schmidt, F. Stanzel, and M. Wagner, *[Recommendations for sedation during flexible bronchoscopy].* Pneumologie, 2011. **65**(11): p. 647-52.
 24. *Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists.* Anesthesiology, 1996. **84**(2): p. 459-71.
 25. Hunkeler, W., H. Mohler, L. Pieri, P. Polc, E.P. Bonetti, R. Cumin, R. Schaffner, and W. Haefely, *Selective antagonists of benzodiazepines.* Nature, 1981. **290**(5806): p. 514-6.
 26. Amrein, R., W. Hetzel, E.P. Bonetti, and M. Gerecke, *Clinical pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil).* Resuscitation, 1988. **16 Suppl**: p. S5-27.
 27. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Propofol-®Lipuro 10 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion,* in Rote Liste Service GmbH- Fachinfo-Service®. 2017, B. Braun Melsungen AG: www.fachinfo.de (Download am 24.02.2018).
 28. James, R. and J.B. Glen, *Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents.* J Med Chem, 1980. **23**(12): p. 1350-7.
 29. Smith, I., P.F. White, M. Nathanson, and R. Gouldson, *Propofol. An update on its clinical use.* Anesthesiology, 1994. **81**(4): p. 1005-43.
 30. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Propofol-®Lipuro 20 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion,* in Rote Liste Service GmbH- Fachinfo-Service®. 2017, B. Braun Melsungen AG: www.fachinfo.de (Download am 20.06.2018).

31. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Propofol-®Lipuro 5 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion*, in *Rote Liste Service GmbH- Fachinfo-Service®*. 2017, B. Braun Melsungen AG: www.fachinfo.de (Download am 20.06.2018).
32. Hales, T.G. and J.J. Lambert, *The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones*. *Br J Pharmacol*, 1991. **104**(3): p. 619-28.
33. Li, K.Y., C. Xiao, M. Xiong, E. Delphin, and J.H. Ye, *Nanomolar propofol stimulates glutamate transmission to dopamine neurons: a possible mechanism of abuse potential?* *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. **325**(1): p. 165-74.
34. Aktories, K., -, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*. 12. Auflage ed. 2017, München: Elsevier. XXVIII, 1113 Seiten, Seite 213-219; 235-236.
35. Ozturk, T., A. Cakan, G. Gulerce, G. Olgac, S. Deren, and A. Ozsoz, *Sedation for fiberoptic bronchoscopy: fewer adverse cardiovascular effects with propofol than with midazolam*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2004. **39**(10): p. 597-602.
36. Chrissian, A.A. and H. Bedi, *Bronchoscopist-directed Continuous Propofol Infusion for Targeting Moderate Sedation During Endobronchial Ultrasound Bronchoscopy: A Practical and Effective Protocol*. *J Bronchology Interv Pulmonol*, 2015. **22**(3): p. 226-36.
37. Clark, G., M. Licker, A.B. Younossian, P.M. Socal, J.G. Frey, T. Rochat, J. Diaper, P.O. Bridevaux, and J.M. Tschopp, *Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy: a randomised trial*. *Eur Respir J*, 2009. **34**(6): p. 1277-83.
38. Heuss, L.T., F. Froehlich, and C. Beglinger, *Nonanesthesiologist-administered propofol sedation: from the exception to standard practice. Sedation and monitoring trends over 20 years*. *Endoscopy*, 2012. **44**(5): p. 504-11.
39. Loukides, S., K. Katsoulis, K. Tsarpalis, P. Panagou, and N. Kalogeropoulos, *Serum concentrations of lignocaine before, during and after fiberoptic bronchoscopy*. *Respiration*, 2000. **67**(1): p. 13-7.
40. Antoniades, N. and C. Worsnop, *Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy*. *Respirology*, 2009. **14**(6): p. 873-6.
41. Gordh, T., *Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic*. 1949. *Anesthesiology*, 2010. **113**(6): p. 1433-7.
42. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Lidocain Braun 1 % Injektionslösung*, in *Rote Liste Service GmbH-Fachinfo-Service*. 2014, B. Braun Melsungen AG: www.fachinfo.de (Download am 24.02.2018).
43. Pickles, J., M. Jeffrey, A. Datta, and A.A. Jeffrey, *Is preparation for bronchoscopy optimal?* *Eur Respir J*, 2003. **22**(2): p. 203-6.
44. *British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. *Thorax*, 2001. **56 Suppl 1**: p. i1-21.

45. *National Institutes of Health workshop summary. Summary and recommendations of a workshop on the investigative use of fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in individuals with asthma.* J Allergy Clin Immunol, 1985. **76**(2 Pt 1): p. 145-7.
46. Langmack, E.L., R.J. Martin, J. Pak, and M. Kraft, *Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research bronchoscopy.* Chest, 2000. **117**(4): p. 1055-60.
47. Sanderson, D.R., *Lignocaine for topical anesthesia in fiberoptic bronchoscopy.* Respiration, 2000. **67**(1): p. 9-10.
48. Ruffles, S.P. and J.G. Gayres, *Fatal bronchospasm after topical lignocaine before bronchoscopy.* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **294**(6588): p. 1658-9.
49. Konrad, F., H. Wiedeck, H. Winter, and J. Kilian, *[Bronchoscopy in ventilated patients: full narcosis or local anesthesia?].* Anasth Intensivther Notfallmed, 1990. **25**(2): p. 160-3.
50. McAlpine, L.G. and N.C. Thomson, *Lidocaine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Relation to histamine airway responsiveness and effect of preservative.* Chest, 1989. **96**(5): p. 1012-5.
51. *Fachinformation Conjucaïn®EDO®, in Rote Liste Service GmbH-Fachinfo-Service®.* 2018, BAUSCH + LOMB, Dr. Mann Pharma: www.fachinfo.de (Download am 04.02.2019).
52. Guay, J., *Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes.* Anesth Analg, 2009. **108**(3): p. 837-45.
53. Benzaquen, B.S., V. Cohen, and M.J. Eisenberg, *Effects of cocaine on the coronary arteries.* Am Heart J, 2001. **142**(3): p. 402-10.
54. Osula, S., P. Stockton, M.M. Abdelaziz, and M.J. Walshaw, *Intratracheal cocaine induced myocardial infarction: an unusual complication of fiberoptic bronchoscopy.* Thorax, 2003. **58**(8): p. 733-4.
55. Augstkalns, I. and E.G. Bradshaw, *The value of topical lignocaine for bronchoscopy under general anaesthesia.* Anaesthesia, 1977. **32**(4): p. 367-70.
56. de la Morena, F., C. Santander, C. Esteban, B. de Cuenca, J.A. Garcia, J. Sanchez, and R. Moreno, *Usefulness of applying lidocaine in esophagogastroduodenoscopy performed under sedation with propofol.* World J Gastrointest Endosc, 2013. **5**(5): p. 231-9.
57. Sun, X., Y. Xu, X. Zhang, A. Li, H. Zhang, T. Yang, and Y. Liu, *Topical pharyngeal anesthesia provides no additional benefit to propofol sedation for esophagogastroduodenoscopy: a randomized controlled double-blinded clinical trial.* Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 6682.
58. Heuss, L.T., A. Hanhart, S. Dell-Kuster, K. Zdrnja, M. Ortmann, C. Beglinger, H.C. Bucher, and L. Degen, *Propofol sedation alone or in combination with pharyngeal lidocaine anesthesia for routine upper GI endoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial.* Gastrointest Endosc, 2011. **74**(6): p. 1207-14.
59. *Issue Information-Declaration of Helsinki.* J Bone Miner Res, 2017. **32**(8): p. BM i-BM ii.
60. Oken, M.M., R.H. Creech, D.C. Tormey, J. Horton, T.E. Davis, E.T. McFadden, and P.P. Carbone, *Toxicity and response criteria of the*

- Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
61. Fujimura, M., S. Sakamoto, and T. Matsuda, *Bronchodilator-resistive cough in atopic patients: bronchial reversibility and hyperresponsiveness. Intern Med*, 1992. **31**(4): p. 447-52.
 62. Diczpinigaitis, P.V. and K. Rauf, *The influence of gender on cough reflex sensitivity. Chest*, 1998. **113**(5): p. 1319-21.
 63. Kastelik, J.A., R.H. Thompson, I. Aziz, J.C. Ojoo, A.E. Redington, and A.H. Morice, *Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(7): p. 961-4.
 64. Plevkova, J., T. Buday, N. Kavalcikova-Bogdanova, I. Ioan, and S. Demoulin-Alexikova, *Sex differences in cough reflex. Respir Physiol Neurobiol*, 2017. **245**: p. 122-129.
 65. Leiten, E.O., E.M. Martinsen, P.S. Bakke, T.M. Eagan, and R. Gronseth, *Complications and discomfort of bronchoscopy: a systematic review. Eur Clin Respir J*, 2016. **3**: p. 33324.
 66. Dang, D., P.C. Robinson, S. Winnicki, and H.P. Jersmann, *The safety of flexible fibre-optic bronchoscopy and proceduralist-administered sedation: a tertiary referral centre experience. Intern Med J*, 2012. **42**(3): p. 300-5.
 67. Ni, Y.L., Y.L. Lo, T.Y. Lin, Y.F. Fang, and H.P. Kuo, *Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. Chang Gung Med J*, 2010. **33**(4): p. 443-52.
 68. Smith, C.H., J.A. Logemann, L.A. Colangelo, A.W. Rademaker, and B.R. Pauloski, *Incidence and patient characteristics associated with silent aspiration in the acute care setting. Dysphagia*, 1999. **14**(1): p. 1-7.
 69. Calhoun, K.H., B. Gibson, L. Hartley, J. Minton, and J.A. Hokanson, *Age-related changes in oral sensation. Laryngoscope*, 1992. **102**(2): p. 109-16.
 70. Kenshalo, D.R., Sr., *Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. J Gerontol*, 1986. **41**(6): p. 732-42.
 71. Graham, D.R., J.G. Hay, J. Clague, M. Nisar, and J.E. Earis, *Comparison of three different methods used to achieve local anesthesia for fiberoptic bronchoscopy. Chest*, 1992. **102**(3): p. 704-7.
 72. Morice, A.H., G.A. Fontana, M.G. Belvisi, S.S. Birring, K.F. Chung, P.V. Diczpinigaitis, J.A. Kastelik, L.P. McGarvey, J.A. Smith, M. Tatar, and J. Widdicombe, *ERS guidelines on the assessment of cough. Eur Respir J*, 2007. **29**(6): p. 1256-76.

8 Anhang

8.1 ECOG-PS

Die Einteilung des Performance Status nach Richtlinien der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) dient der umfassenden Einschätzung der Beeinträchtigung eines Krebspatienten durch eine Erkrankung. [60]

- **Grad 0:** Vollständige Aktivität, Leistungsfähigkeit ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
- **Grad 1:** Eingeschränkt bei körperlich anstrengenden Aktivitäten, aber gehfähig und in der Lage, leichten oder sitzenden Tätigkeiten nachzugehen, zum Beispiel leichte Hausarbeit oder Bürotätigkeit
- **Grad 2:** Gehfähig und in der Lage, sich vollständig selbst zu versorgen, aber außerstande zu arbeiten. Während über 50% der wach verbrachten Zeit Aktivität möglich
- **Grad 3:** Nur zu einer eingeschränkten Selbstversorgung in der Lage, in über 50% der wach verbrachten Zeit an Bett oder Stuhl gebunden.
- **Grad 4:** Komplette pflegebedürftig, keine Selbstversorgung möglich, vollständig an Bett oder Stuhl gebunden
- **Grad 5:** Tot

(Einteilung übersetzt und modifiziert nach [60])

8.2 Case Report Forms

8.2.1 CRF Arzt

8.2.1.1 UKT

Seite 1

EVALUATIONSBOGEN ARZT:

Patientenetikett

Untersucher

Hetzel Spengler

Patienten-Charakteristika

ID: _____

Alter: _____ Jahre

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Vorerkrankungen

Lungenerkrankung: nein / ja: COPD; Asthma; _____

Bronchialkarzinom: nein / ja: _____

Herzkrankung: nein / ja: _____

Nikotinabusus: Raucher, ___ py / Ex- Raucher /

Nichtraucher

Untersuchungsablauf

Prozedur: BL, BAL, EBB, TBNA, EBUS-TBNA

Blutdruck: initial _____ / _____ mmHg

minimal _____ / _____ mmHg

Sauerstoffsättigung initial _____ %

minimal _____ %

Sauerstoffapplikation im Durchschnitt _____ l/min

Untersuchungsbeginn ____ . ____ Uhr

Untersuchungsende ____ . ____ Uhr

Intubation ja / nein

Medikation

Lokalanästhesie pharyngeal ja / nein

Propofol Gesamtmenge _____ in mg

initialer Bolus _____ in mg

bei Bolusappl. Bolusmenge (à 3ml) _____ in mg

bei Perfusorappl. Laufrate initial _____ in ml/h

Unters.-Ende _____ in ml/h

Begleittherapie

Applikation von Infusion i.v. (gesamt) _____ ml
 Applikation von Akrinor i.v. _____ ml
 Applikation von Arterenol i.v. _____ ml
 sonstige: _____

Schleimhautverhältnisse

- normal
- atrophisch
- entzündlich verändert
- vulnerabel

Seite 2

ID: _____

Komplikationen

Notwendigkeit der Beutelbeatmung ja / nein
 Weitere Probleme _____

ECOG - Status: 0 1 2 3

Sedierung: sehr flach flach adäquat tief sehr tief

Hustenreiz: kein vereinzelt selten häufig sehr häufig

Würgereiz: kein gering mäßig stark

sehr stark

Subj. Einschätzung zur Belastung des Patienten: sehr gering gering durchschnittlich groß sehr groß

Bemerkungen:

EVALUATIONSBOGEN ARZT:

Patientenetikett

Untersucher

Hetzel Spengler

Patienten-Charakteristika

ID: _____
 Alter: _____ Jahre
 Größe: _____ cm
 Gewicht: _____ kg

Vorerkrankungen

Lungenerkrankung: nein / ja, welche: _____
 Herzerkrankung: nein / ja, welche: _____
 Nikotinabusus: _____ in py

Untersuchungsablauf

Prozedur: BL, BAL, EBB, TBB, TBNA, EBUS-TBNA

Blutdruck: initial _____ / _____ mmHg
 minimal _____ / _____ mmHg
 Sauerstoffsättigung initial _____ %
 minimal _____ %
 Sauerstoffapplikation im Durchschnitt _____ l/min
 Untersuchungsbeginn _____ . _____ Uhr
 Untersuchungsende _____ . _____ Uhr

Medikation

Lokalanästhesie pharyngeal ja / nein
 Propofol Gesamtmenge _____ in mg
 initialer Bolus _____ in mg
 bei Bolusappl. Bolusmenge (à 3ml) _____ in mg
 bei Perfusorappl. Laufrate initial _____ in ml/h
 Unters.-Ende _____ in ml/h

Begleittherapie

Applikation von Infusion i.v. (gesamt) _____ ml
 Applikation von Akrinor i.v. _____ ml
 Applikation von Arterenol i.v. _____ ml
 sonstige: _____

Komplikationen

Notwendigkeit der Beutelbeatmung ja / nein
 Weitere Probleme _____

ID: _____

ECOG - Status:
 0 1 2 3

Sedierung:
 zu flach flach adäquat tief sehr tief

Hustenreiz:
 kein vereinzelt selten häufig sehr häufig

Würgereiz:
 kein gering mäßig stark
sehr stark

Subj. Einschätzung
zur Belastung
des Patienten: sehr gering gering durchschnittlich groß sehr groß

Bemerkungen:

8.2.2 Pflegekraft

EVALUATIONSBOGEN PFLEGE:

Pflegekraft: _____
Vorname Nachname

Patientenetikett

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:

--

Patienten-ID

Überwachung im Aufwachraum:

Blutdruck: initial _____ / _____ mmHg
minimal _____ / _____ mmHg
Sauerstoffsättigung initial _____ %
minimal _____ %
Überwachungsdauer bis zur Entlassung _____ min
Notwendigkeit zur Gabe von Medikamenten nein / ja, welche: _____
Sauerstoffgabe nein / ja, _____ l/min
Komplikationen nein / ja, welche: _____

Hustenreiz: kein vereinzelt selten häufig sehr häufig

Würgereiz:
kein gering mäßig stark
sehr stark

Dyspnoe: kein gering mäßig stark sehr stark

Subj. Einschätzung
zur Belastung
des Patienten: sehr gering gering durchschnittlich groß sehr groß

Bemerkungen:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Keine Luftnot Schlimmste Erstickungsangst

5. Litten Sie **nach** der Bronchoskopie unter Würgereiz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Kein Würgen Schwerster Würgereiz

6. Mussten Sie **nach** der Untersuchung Husten?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Kein Husten Unerträglichster Husten

7. Wie schlimm war die Bronchoskopie insgesamt für Sie?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nicht schlimm Extrem schlimm

8. Wie empfanden Sie die Bronchoskopie im Vergleich zu Ihrer Erwartung?

Viel harmloser als erwartet Harmloser als erwartet genauso wie erwartet schlimmer als erwartet Viel schlimmer als erwartet

9. Was empfanden Sie bei der Bronchoskopie **am unangenehmsten** (bitte nur ein Kästchen ankreuzen)?

- Hustenreiz
- Atemnot
- Bronchoskop
- Injektion des Schlafmittels vor der Untersuchung
- Es gab nichts Unangenehmes
- Sonstiges: _____

10. Was würden Sie sich bei einer erneuten Bronchoskopie **wünschen**? (mehrere Antworten möglich)

- Keine Änderung
- Mehr Betäubung in Nase und Hals (Lokalanästhesie)
- Weniger Betäubung in Nase und Hals (Lokalanästhesie)
- Mehr Schlafmittel
- Weniger Schlafmittel
- Sonstiges: _____

Vielen Dank Ihre Hilfe! Durch Ihre und die Antworten vieler weiterer Patienten hoffen wir, Bronchoskopien künftig noch erträglicher und sicherer zu gestalten.

Bitte geben Sie den Fragebogen bei den Schwestern und Pflegern im Aufwachraum ab!

Ich bin mit der Analyse der von mir angegebenen Daten in anonymisierter Form einverstanden.

Ort und Datum (eigenhändig geschrieben)

Unterschrift

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung VIII der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter der Leitung von PD Dr. med. Jürgen Hetzel (Doktorvater) und Dr. med. Maik Häntschel (Betreuer) durchgeführt.

Die Konzeption der QM erfolgte durch Herrn PD Dr. Hetzel. Die Organisation der Datenerhebung (CRF und Audiodateien) erfolgte am UKT durch Herrn PD Dr. Hetzel und an der TUM durch Herrn Prof. Dr. Hautmann, die Durchführung durch die zuständigen Mitarbeiter des UKT bzw. der TUM.

Die Aufbereitung der Daten zur Auswertung erfolgte eigenständig durch mich in Rücksprache mit Herrn PD Dr. Hetzel und Herrn Dr. Häntschel. Die statistische Auswertung erfolgte nach anfänglicher Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine anderen außer den angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ettlingen, den 11.11.2019

10 Danksagungen

Ich danke Herrn PD Dr. Hetzel für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung während der Dissertation.

Ein besonderer Dank geht außerdem an Herrn Dr. Maik Häntschel für die zuverlässige Betreuung, die fachliche Unterstützung, Beratung und Motivation.

Ein großer Dank geht an die Patienten, die an der QM teilgenommen haben. Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Endoskopieabteilungen am UKT und an der TUM herzlich bedanken, ohne die diese QM nicht möglich gewesen wäre.

Für diese QM wurde die methodische Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Hierfür möchte ich mich bei Herrn Dr. Blumenstock bedanken.

Meinen Eltern Karin und Henning möchte ich für die Ermöglichung des Studiums und für die Unterstützung und Zuversicht in allen Lebenslagen danken. Außerdem danke ich meiner wunderbaren Schwester Larissa für die Mischung aus Verständnis, Geduld und Motivation, die mich immer wieder aufgebaut hat. Ohne euch gäbe es diese Arbeit nicht!

Außerdem möchte ich mich bei meinen Großeltern und vielen weiteren Familienmitgliedern und Freunden bedanken, die mich immer begleitet und unterstützt haben.