

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der Assoziation von Acetylcholinesterase- /
Butyrylcholinesteraseaktivität mit dem postoperativen Delir bei
älteren Patienten mit großem intraabdominalchirurgischem
Eingriff

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Zdravka Bosančić

aus Split / Kroatien

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	8
2 Abstract	10
3 Einleitung	11
3.1 Postoperatives Delir (POD)	11
3.1.1 Definition und klinische Bedeutung	11
3.1.2 Pathophysiologie	13
3.2 Abdominalchirurgie und POD	15
3.3 Rolle von Acetyl- und Butyrylcholinesterase	16
3.4 Zielstellung	17
4 Methodik	18
4.1. BioCog-Studie	18
4.1.1 Studiendesign	18
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	18
4.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Subpopulation.....	19
4.1.4 Studienablauf	21
4.1.5 Delirtestung	22
4.2 Bestimmung der Cholinesteraseaktivität	23
4.3 Umgang mit unterschiedlichen postoperativen Messzeitpunkten	23
4.4 Biometrie und statistische Auswertung	24
5 Ergebnisse	25
5.1 Basischarakteristika und Gruppenunterschiede	25
5.2 Cholinesteraseaktivitäten	28
5.2.1 Präoperative Acetylcholinesterase-Aktivität	28
5.2.2 Präoperative Butyrylcholinesterase-Aktivität	29
5.2.3 Postoperative Acetylcholinesterase-Aktivität	30
5.2.4 Postoperative Butyrylcholinesterase-Aktivität	31
5.2.5 Übersicht der prä- und postoperativen Cholinesteraseaktivitäten.....	32

5.3 Relative Aktivitätsänderung der Cholinesteraseaktivitäten	33
5.4 Logistische Regressionsanalyse	35
5.5 Untersuchung des Einflusses des postoperativen Messzeitpunktes	38
6. Diskussion	42
6.1 Studienergebnisse.....	42
6.2 Stärken und Schwächen	48
6.4 Ausblick.....	50
6.5 Conclusio.....	51
7 Literaturverzeichnis	52
8 Eidesstattliche Versicherung	59
9 Lebenslauf	60
10 Danksagung.....	61

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte und aus dem Englischen übersetzte Version der evidenz- und konsensusbasierten Aussagen hinsichtlich der Risikofaktoren des POD (9).....	12
Tabelle 2: Basischarakteristika und Gruppenunterschiede hinsichtlich der Entwicklung von POD (N=127).....	26
Tabelle 3: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 1) hinsichtlich der Assoziation von präoperativer AChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD (N=127).....	35
Tabelle 4: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 2) hinsichtlich der Assoziation von präoperativer BuChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N=127)..	36
Tabelle 5: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 3) hinsichtlich der Assoziation von postoperativer AChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N=127).	36
Tabelle 6: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 4) hinsichtlich der Assoziation von postoperativer BuChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N= 127).	37
Tabelle 7: Vergleich der ¹ Stichprobe mit N=108 Patienten (Messzeitpunkt ausschließlich am 1. postoperativen Tag) und der ² Vergleichsgruppe mit N=127 (Messzeitpunkt bei 85% am 1. und bei 15% am 3. postoperativen Tag) hinsichtlich der Inzidenz von POD und postoperativer AChE- und BuChE-Aktivität.....	38
Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen zur Assoziation von postoperativer AChE- bzw. BuChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD zwischen der Stichprobe mit N=108 Patienten (Messzeitpunkt ausschließlich am 1. postoperativen Tag) und der ³ Vergleichsgruppe mit N=127 (Messzeitpunkt bei 85% am 1. und bei 15% am 3. postoperativen Tag).	39
Tabelle 9: Vergleich der am 1. postoperativen Tag gemessenen Aktivitäten von AChE- bzw. BuChE (N=19) mit den am 3. postoperativen Tag gemessenen Aktivitäten (N=108).	40

Abbildung 1: Einschlussbaum der untersuchten Subpopulation aus der BioCog-Studie. Dies war eine multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie mit Patienteneinschluss an drei Standorten.....	20
Abbildung 2: Vergleich der präoperativen AChE- Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm.....	28
Abbildung 3: Vergleich der präoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm.....	29
Abbildung 4: Vergleich der postoperativen AChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm.....	30
Abbildung 5: Vergleich der postoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm.....	31
Abbildung 6: Darstellung der prä- und postoperativen AChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als gruppiertes Boxplot-Diagramm.	32
Abbildung 7: Darstellung der prä- und postoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als gruppiertes Boxplot-Diagramm.	33
Abbildung 8: Vergleich der relativen Aktivitätsänderung Δ von prä- zu postoperativer AChE- und BuChE-Aktivität bei Patienten ohne POD (N=75) und Patienten mit POD (N=52) als gruppiertes Boxplot-Diagramm.....	34

Abkürzungsverzeichnis

ACh: Acetylcholin

AChE: Acetylcholinesterase

ACTH: Adrenocorticotropin

ADS: Anticholinergic Drug Scale

ASA-PS: American Society of Anesthesiologists' physical status classification system

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

BBB: Blood-brain barrier

BE: Blutentnahme

BioCog: Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly

BMI: Body Mass Index

BuChE: Butyrylcholinesterase

CAM: Confusion Assessment Method

CAM-ICU: Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit

CCI: Charlson Comorbidity Index

CCM: Campus Charité Mitte

CIAS: Clinical Impairment Assessment Score

CVK: Campus Virchow Klinikum

DDS: Delirium Detection Scale

DSM-5: American Psychiatric Association's fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GDS: Geriatrische Depressionsskala

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist

ISCED: International Standard Classification of Education

LPS: Lipopolysaccharid

MMSE: Mini-Mental-State-Examination

MRT: Magnetresonanztomographie

NO: Stickstoffmonoxid

NSAID: Nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente

Nu-DESC: Nursing Delirium Screening Scale

OR: Odds Ratio

POD: Postoperatives Delir

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion

postop.: postoperativ

präop: präoperativ

Q₁: unteres Quartil (25. Perzentile)

Q₃: oberes Quartil (75. Perzentile)

R²: Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke

ROS: Reaktive Sauerstoffspezies

SD: Standardabweichung

SNZ: Schnitt-Naht-Zeit

SOP: Standard Operating Procedure

TNF- α : Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

WP: work package

ZNS: Zentrales Nervensystem

α -7-nAChR: Nikotinerger alpha-7-Acetylcholinrezeptor

Δ : Relative Aktivitätsänderung

1 Zusammenfassung

Einleitung: Beim postoperativen Delir (POD) handelt es sich um eine relevante und häufige postoperative Komplikation. Es tritt bei 13% bis 41% der Patienten auf, das Risiko steigt mit zunehmendem Alter. Patienten mit einem abdominalchirurgischen Eingriff sind besonders häufig betroffen. Die Pathophysiologie ist nicht hinreichend geklärt. Man nimmt an, dass unter anderem eine Dysregulation im cholinergen System sowie neuroinflammatorische Prozesse wesentlich zur Entstehung beitragen. Es soll untersucht werden, ob eine Assoziation von Acetyl-/ Butyrylcholinesterase- (AChE bzw. BuChE) Aktivität mit dem POD bei älteren Patienten mit großem abdominalchirurgischem Eingriff besteht.

Methodik: Es wurde eine Subpopulation aus der BioCog-Studie, einer prospektiven multizentrischen Observationsstudie, gebildet. Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 65 Jahren, die sich am Virchow-Klinikum der Charité einem elektiven intraabdominalchirurgischen Eingriff unterzogen. Weitere Einschlusskriterien waren eine Operationsdauer von mindestens 60 Minuten und das Erreichen von mehr als 23 Punkten in der Mini-Mental-State-Examination (MMSE). Die Patienten wurden bis zum 7. postoperativen Tag zweimal täglich auf das Vorhandensein eines POD gescreent. Hierbei wurden die validierten Testinstrumente Nursing Delirium Screening Scale (Nu-Desc), Confusion Assessment Method (CAM), und Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit (CAM-ICU) verwendet. Die Cholinesteraseaktivitäten wurde prä- und postoperativ mit einem validierten photometrischen rapid-point-of-care-testing-Verfahren gemessen. Eine multivariable logistische Regression wurde unter Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 127 Patienten untersucht (Altersmedian 73 Jahre, 59% weiblich). Davon waren 52 Patienten (41%) von einem POD betroffen. Patienten mit POD waren signifikant älter, hatten eine längere Operations- und Anästhesiezeit und mehr Komorbiditäten als Patienten ohne POD. Nach Adjustierung für die Confounder Alter, Schnitt-Naht-Zeit (SNZ) und Charlson Comorbidity Index (CCI), zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der postoperativen AChE-Aktivität (U/gHb) und dem Auftreten von POD. Die Odds Ratio (OR) war 0,93 mit einem Konfidenzintervall (CI) von 0,867 bis 0,998. Die relative Aktivitätsänderung der Cholinesterasen von prä- nach postoperativ unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Schlussfolgerung: Wir konnten den bisherigen Wissensstand hinsichtlich der Assoziation von AChE- und BuChE-Aktivität mit dem POD um neue Erkenntnisse für abdominalchirurgische Eingriffe erweitern. Weitere Untersuchungen zur postoperativen Verlaufsdynamik der Cholinesteraseaktivitäten sollten unternommen werden, um die Zusammenhänge künftig besser verstehen zu können.

2 Abstract

Introduction: The postoperative delirium (POD) describes an important postoperative complication after surgery. 13% to 41% of all surgical patients develop POD. Patients with abdominal surgery are exposed to higher risk, as well as elderly patients. The etiology of POD is still not explored well. Leading hypotheses emphasize the role of the cholinergic pathway in neuroinflammation and POD. The aim of this study was to investigate if acetyl and butyryl cholinesterase (AChE and BuChE) activity are associated with POD in older patients undergoing intraabdominal surgery.

Methods: BioCog was a prospective multicentric observational study. A sample of BioCog study patients (65 years and older) undergoing elective intraabdominal surgery of at least 60 minutes in Berlin formed the study population. Only patients who scored more than 23 points in the Mini-Mental-State-Examination were included.

After the surgery, delirium screening was performed on 7 consecutive days, twice a day, using the test instruments Nursing Delirium Screening Scale (Nu-Desc), Confusion Assessment Method (CAM) and Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit (CAM-ICU). A photometric rapid-point-of-care-testing was used to measure pre- and postoperative cholinesterase activities. To evaluate the association between cholinesterase activities and POD, multivariable logistic regression analysis was performed, taking confounders into account.

Results: 127 patients were included (mean age 73 years, 59% female). POD occurred in 52 patients (41%). Patients suffering from POD were significantly older, had a longer time of surgery and anesthesia as well as higher comorbidity scores compared to patients without POD. After adjusting for covariates, the logistic regression identified an association between postoperative AChE activity (U/gHb) and the development of POD. The odds ratio (OR) was 0.93 with a confidence interval (CI) from 0.867 to 0.998. The relative change in enzyme activities from pre- to postoperative did not differ between the groups.

Conclusion: We expanded the current state of knowledge regarding the association between cholinesterase activities and POD by providing new information considering only patients with abdominal surgery. Course dynamics of postoperative cholinesterase activities should be investigated furthermore to clear up interrelations between the cholinergic system and POD.

3 Einleitung

3.1 Postoperatives Delir (POD)

3.1.1 Definition und klinische Bedeutung

In Deutschland und anderen westlichen Industrieländern wird die Bevölkerung nicht nur immer älter, auch die Altersstruktur verändert sich. Der Anteil von älteren Menschen in der Bevölkerung steigt gegenüber dem Anteil der jüngeren immer weiter an. Damit rückt der ältere Patient zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung. Das Patientenalter stellt für das Auftreten zahlreicher Erkrankungen einen epidemiologischen Risikofaktor da, von Knochenbrüchen über Demenzerkrankungen bis hin zu Tumorerkrankungen. Auch in der operativen Medizin spielt das Patientenalter eine entscheidende Rolle: Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, eine postoperative Komplikation zu erleiden, wozu auch das postoperative Delir (POD) zählt.

Als POD bezeichnet man eine (sub-)akute Verschlechterung des kognitiven und psychomotorischen Gesundheitszustandes, die infolge eines chirurgischen Eingriffs auftritt. Gemäß den Kriterien der American Psychiatric Association's fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) kommt es dabei zu einer Störung der Aufmerksamkeit, des Bewusstseins und der Orientierung, wobei weitere kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Sprache oder Wahrnehmung beeinträchtigt sind. Das Störungsbild muss sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes entwickelt haben, fluktuiert meist im Tagesverlauf und darf nicht auf andere neurokognitive Störungen zurückzuführen sein (1).

Je nach Population und Art des operativen Eingriffs tritt das POD bei 13% bis 41% aller chirurgischen Patienten auf (2). Es stellt keineswegs nur ein zeitlich limitiertes, reversibles Phänomen dar, sondern zieht bleibende Folgen mit sich. Patienten mit POD haben im Vergleich zu Patienten ohne POD einen insgesamt langsameren Genesungsprozess sowie ein erhöhtes Risiko langfristig kognitive Verschlechterungen zu erleiden und in ihren alltäglichen Aktivitäten auf Unterstützung angewiesen zu sein (3, 4). Konkret bedeutet dies, dass Patienten nach einem POD längere Krankenhausaufenthalte haben und länger auf intensivmedizinischen Stationen verweilen müssen (4, 5). Sie können seltener aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen werden und müssen häufiger in Pflegeheimen oder ähnlichen Institutionen untergebracht werden (5, 6). Außerdem entwickeln sie häufiger eine Demenz und weisen unabhängig höhere Mortalitätsraten auf (6-8).

Die Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie hat evidenzbasierte Risikofaktoren in der 2017 veröffentlichten Leitlinie "*Evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium*" zusammengefasst. Diese sind in vereinfachter Form in Tabelle 1 dargestellt (9). Den Risikofaktoren wurde der Empfehlungsgrad A bzw. B zugeteilt. Dabei wurden nicht nur Studienlage und Evidenzlevel der zugrundeliegenden Daten berücksichtigt, sondern auch die Übereinstimmung innerhalb der teilnehmenden Experten.

Tabelle 1: Vereinfachte und aus dem Englischen übersetzte Version der evidenz- und konsensusbasierten Aussagen hinsichtlich der Risikofaktoren des POD (9). Der ¹Empfehlungsgrad wurde von den Experten in A (stark) und B (bedingt) kategorisiert.

Aussage zu Risikofaktoren	Empfehlungsgrad ¹
Höheres Alter	B
Komorbiditäten (z.B. zerebrovaskuläre wie Hirninfarkte, kardiovaskuläre, peripher-vaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Anämie, Morbus Parkinson, Depression, Chronisches Schmerzsyndrom, Angststörungen)	B
Ergebnisse von Komorbiditätenscores wie ASA-PS ² , CCI ³ oder CIAS ⁴ vor dem chirurgischen Eingriff	B
Präoperatives Fasten von Flüssigkeiten und Dehydratation	B
Hyponatriämie und Hypernatriämie	B
Medikamente mit anticholinergem Effekt (z.B. gemessen an einem Score für anticholinerge Medikation)	B
Alkohol-bezogene Erkrankungen (ICD-10) ⁵ / Alkoholsuchterkrankungen (DSM-5) ⁶	A
Art des Eingriffs (abdominal oder kardiothorakal)	B
intraoperative Blutung	B
Dauer der Operation	A
Schmerz	A

²American Society of Anesthesiologists' physical status classification system; ³Charlson Comorbidity Index; ⁴Clinical Impairment Assessment Score; ⁵International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ⁶Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Grundsätzlich kann man zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren unterscheiden (10). Prädisponierende Faktoren sind individuelle Merkmale, die bestimmen, wie vulnerabel bzw. anfällig ein Patient für das Auftreten eines POD ist. Hierzu zählen beispielsweise vorbestehende Komorbiditäten wie demenzielle Erkrankungen, Depressionen oder Alkoholsüchterkrankungen (11). Einen weiteren wichtigen prädisponierenden Faktor stellt das Patientenalter dar. Bereits in einer 1994 veröffentlichten prospektiven Kohortenstudie mit 1341 Patienten konnte gezeigt werden, dass ein Patientenalter von über 70 Jahren einen unabhängigen Risikofaktor für das POD darstellt, die Odds Ratio (OR) war 3,3 (12). Diese Beobachtung wurde seither mehrfach bestätigt und ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass sich mit zunehmendem Alter auch prädisponierende Risikofaktoren häufen (9).

Als präzipitierend gelten Faktoren, die extern bedingt sind, beispielsweise durch einen Krankenhausaufenthalt oder schädliche Umwelteinflüsse (12). Hierzu zählen unter anderem Medikamente mit anticholinergem Effekt und postoperative Schmerzen. Auch die Art des operativen Eingriffs ist ein präzipitierender Faktor, auf den im Kapitel „3.3 Abdominalchirurgie und POD“ genauer eingegangen wird.

3.1.2 Pathophysiologie

3.1.2.1 Neuroinflammation

Die Pathophysiologie hinter dem POD ist nicht abschließend geklärt. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Hypothesen zur Entstehung des POD entwickelt. Man geht davon aus, dass neuroinflammatorische Vorgänge im zentralen Nervensystem (ZNS) infolge chirurgischer Eingriffe dabei eine bedeutende Rolle spielen könnten (13). Im Folgenden sollen die pathophysiologischen Hintergründe der Neuroinflammation dargestellt werden. Bei jedem chirurgischen Eingriff kommt es zur Eröffnung intakter Gewebestrukturen und körpereigener Schutzbarrieren, was eine Aktivierung des Immunsystems zur Folge hat (14). Kaskadenartig freigesetzte proinflammatorische Moleküle führen zur lokalen Inflammation des Gewebes sowie zur Schwächung der Blut-Hirn-Schranke. Dies ermöglicht eine Interaktion perivaskulärer Makrophagen mit der Mikroglia, ZNS-spezifischen Leukozyten (13, 15). Auch die fehlende Blut-Hirn-Schranke der zirkumventrikulären Region, wo Zytokine frei vom Blut ins Hirnparenchym diffundieren können, stellt einen wichtigen Kommunikationsweg für humorale Transmission und Aktivierung von Mikroglia dar (15). Aktivierte Mikroglia verlassen ihren Ruhezustand und

beginnen umgehend zahlreichen immunologischen Aufgaben nachzugehen und neuroinflammatorische Prozesse voranzutreiben. Dazu zählen die Sekretion inflammatorischer und anti-inflammatorischer Moleküle, Phagozytose, Rekrutierung und Aktivierung weiterer Mikroglia, Apoptoseinduktion und Apoptoseregulation, aber auch das Herunterfahren der immunologischen Reaktion bei abgeschwächtem Stimulus (16). Die Aktivierung der Mikroglia, die physiologischerweise strengen Regulationsmechanismen unterliegt, spielt folglich eine wichtige Rolle in der Kommunikation zwischen peripherem Immunsystem und ZNS sowie der Induktion neuroinflammatorischer Prozesse.

Im Rahmen der akuten Neuroinflammation werden überschießend proinflammatorische Mediatoren wie beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) exprimiert. Diese wiederum können zu Störungen der synaptischen Transmission sowie der neuronalen Plastizität führen und langfristig neurodegenerative Prozessen induzieren (17). Außerdem schwächen sie astrozytäre Tight Junctions und treiben die Infiltration immunmodulatorischer Zellen aus dem peripheren Blut sowie die Freisetzung toxischer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) voran (16). Diese neuroinflammatorischen Vorgänge können zu akuten neurokognitiven Funktionsausfällen wie dem POD führen, aber auch irreversible Folgeschäden und Neurodegeneration zur Folge haben (18).

3.1.2.2 Cholinerges Erklärungsansatz

Wenn fehlregulierte neuroinflammatorische Prozesse eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des POD spielen sollten, stellt sich die Frage, warum es überhaupt zu dieser Fehlregulation kommt, bzw. welche physiologischen Mechanismen gestört sind. Bei der hypothetischen Klärung dieser Frage legen viele Erklärungsmodelle ihren Schwerpunkt auf die Dysregulation von Neurotransmittersystemen (19). Es entwickelte sich schon vor Jahrzehnten der Erklärungsansatz, dass eine Dysregulation des cholinergen Systems wesentlich an der Entstehung des POD beteiligt sei (20).

Komplexe cholinerge Signalwege spielen eine entscheidende Rolle in der Regulation von Mikroglia-Aktivierung (21). Das Acetylcholin (ACh), ein biogenes Amin, ist bekanntermaßen einer der wichtigsten und biologisch ältesten Neurotransmitter im peripheren und zentralen Nervensystem. Die ZNS-spezifischen Mikroglia exprimieren einen nikotinergen alpha-7-Acetylcholinrezeptor (α -7-nAChR), über den die Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine wie TNF- α und Lipopolysaccharide (LPS) inhibiert wird;

in Anwesenheit von ACh wird somit die Freisetzung gehemmt und die weitere Entzündungsreaktion im Gehirn gebremst (22). Auch in der systemischen Inflammation kann ACh inflammatorische Reaktionen reduzieren (21). So hemmt es unter anderem in Makrophagen die Freisetzung zahlreicher Zytokine (23).

Es gibt verschiedene Hypothesen, warum es zu einer insuffizienten Entzündungsregulation kommt und welche Mechanismen hierbei eine Rolle spielen (24). Zum einen vermutet man, dass durch die Einnahme von anticholinerg wirkenden Medikamenten nikotinerge und muskarinerge Rezeptoren blockiert und somit ACh-vermittelte Effekte antagonisiert werden (24). Doch auch eine gestörte ACh-Synthese kommt als Ursache für den ACh-Mangel infrage: Eine Verschlechterung des zerebralen Metabolismus, beispielsweise nach Hypoxie oder Hypoglykämie, kann die Synthese von Cholin zu ACh stören (25). Aber auch Übertragungsstörungen des synaptischen Spaltes und diverse aus dem Gleichgewicht geratene Neurotransmittersysteme (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Melatonin, Gammaaminobutyrylsäure, Glutamate) stellen potenzielle Ursachen für erniedrigte ACh-Level dar (24).

3.2 Abdominalchirurgie und POD

Verschiedene Operationen bergen auch verschiedene Risiken, das POD tritt nicht bei allen Operationen gleich häufig auf. In einer Publikation aus dem Jahr 2015 wurden die Häufigkeiten von POD nach Operationsgebieten unterteilt (2). Am häufigsten trat das POD nach großen abdominalchirurgischen, thoraxchirurgischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen auf. Die Art des operativen Eingriffs, besonders wenn abdominell oder kardiothorakal, sollte als intraoperativer Risikofaktor für das Auftreten von POD in Betracht gezogen werden (9).

Die Bauchhöhle ist nicht nur Sitz wichtiger immunologischer Organe, beispielsweise der Milz, dem Differenzierungsort von T- und B-Lymphozyten oder des Darms, der von spezialisiertem lymphatischem Gewebe, kurz GALT genannt, ausgekleidet wird. Auch ziehen zahlreiche Fasern des vegetativen Nervensystems durch den Bauchraum und verlaufen im Peritoneum, das die intraperitonealen Organe der Bauchhöhle auskleidet. Diese Strukturen sind Basis für den sog. inflammatorischen Reflex, der sich bidirektional zwischen vegetativen Fasern und ZNS abspielt (21). Hierbei scheinen vor allem parasympathische Fasern des Nervus Vagus für die immunologische Verschaltung von Abdomen und Zentralem Nervensystem verantwortlich zu sein (26). Immunzellen

reagieren lokal auf Reize wie Gewebszerstörung im Rahmen eines Traumas und setzen unter anderem Zytokine frei. Diese Zytokine aktivieren afferente Neuronen des Nervus Vagus, die Rezeptoren für diese Mediatoren exprimieren (26). Die afferenten Neurone werden über Ganglien verschaltet und führen ins ZNS, genauer zu limbischem System, Hirnstamm und Hypophyse. Von hier aus wird eine reflexartige, cholinerge antiinflammatorische Gegenregulation in die Wege geleitet: Über efferente Fasern des Nervus Vagus wird durch cholinerge Transmission die Zytokinfreisetzung der Makrophagen gehemmt. Darüber hinaus wird im Hypothalamus über die Freisetzung von Adrenocorticotropin (ACTH) auch humoral eine antiinflammatorische Gegenregulation induziert (21).

3.3 Rolle von Acetyl- und Butyrylcholinesterase

Die Schwankungen der ACh-Spiegel direkt im synaptischen Spalt zu messen ist hoch komplex, aufwändig und in vielen Fällen nicht möglich (27). Auch Plasma-ACh ist ungeeignet, da es zu labil für Labormessungen ist (28). Um dennoch Schwankungen und Änderungen des cholinergen Stoffwechsels besser quantitativ zu erfassen, wurde bereits in früheren Studien die Aktivität der Cholinesterasen aus dem peripheren Blut bestimmt (27). Die Aktivität des ACh hängt nämlich maßgeblich von der Aktivität der Cholinesterasen ab (29). Dies sind Enzyme, die die hydrolytische Spaltung der Cholin-Ester katalysieren.

Die Acetylcholinesterase (AChE) ist auch bekannt als die spezifische Cholinesterase. Sie reguliert die Konzentration und Aktivität des ACh im synaptischen Spalt, indem sie den Neurotransmitter hydrolysiert und damit inaktiviert (28). Ist diese Hydrolysierung gestört, verbleibt das ACh im synaptischen Spalt und blockiert damit den Weg für weitere Stimuli (30). Das Enzym ist hauptsächlich in den Membranen roter Blutzellen, im Hirngewebe sowie im Skelettmuskel lokalisiert (31).

Die Butyrylcholinesterase wird auch als unspezifische oder Pseudocholinesterase bezeichnet und kommt hauptsächlich im Plasma, in Leber, in Lunge und im Hirngewebe vor (31). Eine Hauptaufgabe dieses Enzyms besteht in der Entgiftung inhalierter oder über die Nahrung aufgenommener Toxine, beispielsweise Physostigmin und Kokain, welche durch die BuChE hydrolysiert und so zu ihren inaktiven Metaboliten umgewandelt werden (32). Man nimmt an, dass die BuChE Funktionen der AChE übernehmen kann, falls diese das ACh nicht mehr suffizient hydrolysiert (33).

Ergebnisse bereits publizierter Studien deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität der Cholinesterasen und dem Auftreten von POD geben könnte (27, 34, 35). Allerdings wurde bei keiner der uns bekannten Studien dieser Zusammenhang bei einem Patientenkollektiv mit abdominalchirurgischem Eingriff untersucht. Diese Lücke soll durch unsere Arbeit geschlossen werden, nicht zuletzt, da diese Patienten besonders häufig von einem POD betroffen sind.

3.4 Zielstellung

Es ist das Ziel dieser Arbeit, die Assoziation von peripherer Acetylcholinesterase- und Butyrylcholinesteraseaktivität und dem POD bei älteren Patienten mit großem intraabdominalchirurgischem Eingriff zu untersuchen.

4 Methodik

4.1. BioCog-Studie

4.1.1 Studiendesign

Die Untersuchung erfolgte im Rahmen der BioCog-Studie (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly, www.biocog.eu). Dies war eine multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie, welche das übergeordnete Ziel trug, Biomarker-Panels zur Risikostratifizierung und Prädiktion des klinischen Outcomes hinsichtlich POD und postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) zu entwickeln. Hierfür wurde eine Förderung durch das European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) bewilligt, auch wurde regelgerecht ein positives Ethikvotum eingeholt (Ethikkommission, Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin, Reference EA2/092/14; Medisch Ethische Toetsingscommissie, UMC Utrecht, Reference 14/469). Lokale Datenschutzbestimmungen und ethische Grundsätze gemäß der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten. Die Studie lief von Oktober 2014 bis Juni 2019, in Deutschland an den Standorten der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte (CCM) und Campus Virchow Klinikum (CVK) sowie in den Niederlanden am Universitätsklinikum in Utrecht.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen. Die erwartete Operationsdauer musste mindestens 60 Minuten betragen. Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung musste eine unterschriebene Einwilligung des Patienten vorliegen. Patienten, die parallel an Interventionsstudien teilnahmen, auf gerichtliche oder behördliche Anordnung hin in Anstalten untergebracht waren, keinen festen Wohnsitz hatten oder deren Teilnahme an neurokognitiven Testungen aufgrund neuropsychiatrischer, ophthalmologischer oder otologischer Erkrankungen nicht möglich war, wurden nicht eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde eine Mini-Mental-State-Examination (MMSE) durchgeführt, wobei eine Punktzahl von 23 oder weniger Punkten zum Ausschluss führte. Waren die Patienten nicht damit einverstanden, dass die pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der Studie gespeichert und weitergegeben werden, konnte ebenfalls kein Einschluss erfolgen. Unter folgenden Bedingungen trat ein vorzeitiges Ausscheiden eines Patienten aus der Studie ein:

Widerruf der Teilnahme durch den Patienten, nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums, Exklusion aus Sicherheits- oder anderen medizinischen Gründen. Die Teilnahme an der Studie war stets freiwillig und unabhängig von der Partizipation erhielten alle Patienten eine dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechende Behandlung. Die Patienten erhielten keine Bezahlung für die Teilnahme, ihnen entstanden dabei auch keinerlei Kosten. Sie hatten jederzeit die Möglichkeit, ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zu widerrufen. Patienten wurden zu Drop Outs erklärt, wenn trotz initialem Einschluss eine primäre Erhebung der Endziele POD bzw. POCD nicht erreicht werden konnte. Gründe hierfür waren zum Beispiel, dass die Operation verschoben bzw. abgesagt wurde, die Patienten die Studienteilnahme vor Erreichen des Endziels widerriefen oder die Patienten vor Erreichen des Endziels verstarben.

4.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Subpopulation

Für die Stichprobe dieser Arbeit wurden Patienten eingeschlossen, die am CVK der Charité- Universitätsmedizin Berlin in die BioCog-Studie eingeschlossen wurden. Ferner wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen intraabdominalchirurgischen Eingriff hatten. „Intraabdominalchirurgisch“ wurde so definiert, dass es im Rahmen der Operation zur Eröffnung der Bauchhöhle, genauer des Peritoneums kam. Dies wurde anhand der Operationsberichte geprüft. Nicht berücksichtigt wurden Patienten, bei denen eine andere Eingriffsart durchgeführt wurde. Auch Patienten, bei denen ein abdominalchirurgischer Eingriff ohne Eröffnung des Peritoneums stattfand, wurden nicht berücksichtigt. Für den Einschluss in diese Stichprobe war ebenso zwingend notwendig, dass die Messwerte für die Cholinesteraseaktivitäten sowohl zum präoperativen, als auch zum postoperativen Zeitpunkt vorlagen. Patienten, bei denen die Messung nur prä- oder nur postoperativ erfolgt ist, wurden nicht eingeschlossen.

Die Abbildung 2 zeigt den Einschlussbaum. Von den 439 am CVK eingeschlossenen Patienten wurden 45 zu Dropouts. Es verblieben 394 Patienten, die das primäre Endziel (POD / kein POD) erreichten. Davon hatten 167 Patienten einen intraabdominalchirurgischen Eingriff. Bei 40 der verbliebenen 167 Patienten waren die Messwerte der Cholinesteraseaktivität nicht vollständig vorhanden. Somit konnte die oben genannte Zielstellung letztlich bei 127 Patienten mit intraabdominalchirurgischem Eingriff und vorliegenden prä- und postoperativen AChE- und BuChE-Aktivitätsmessungen untersucht werden.

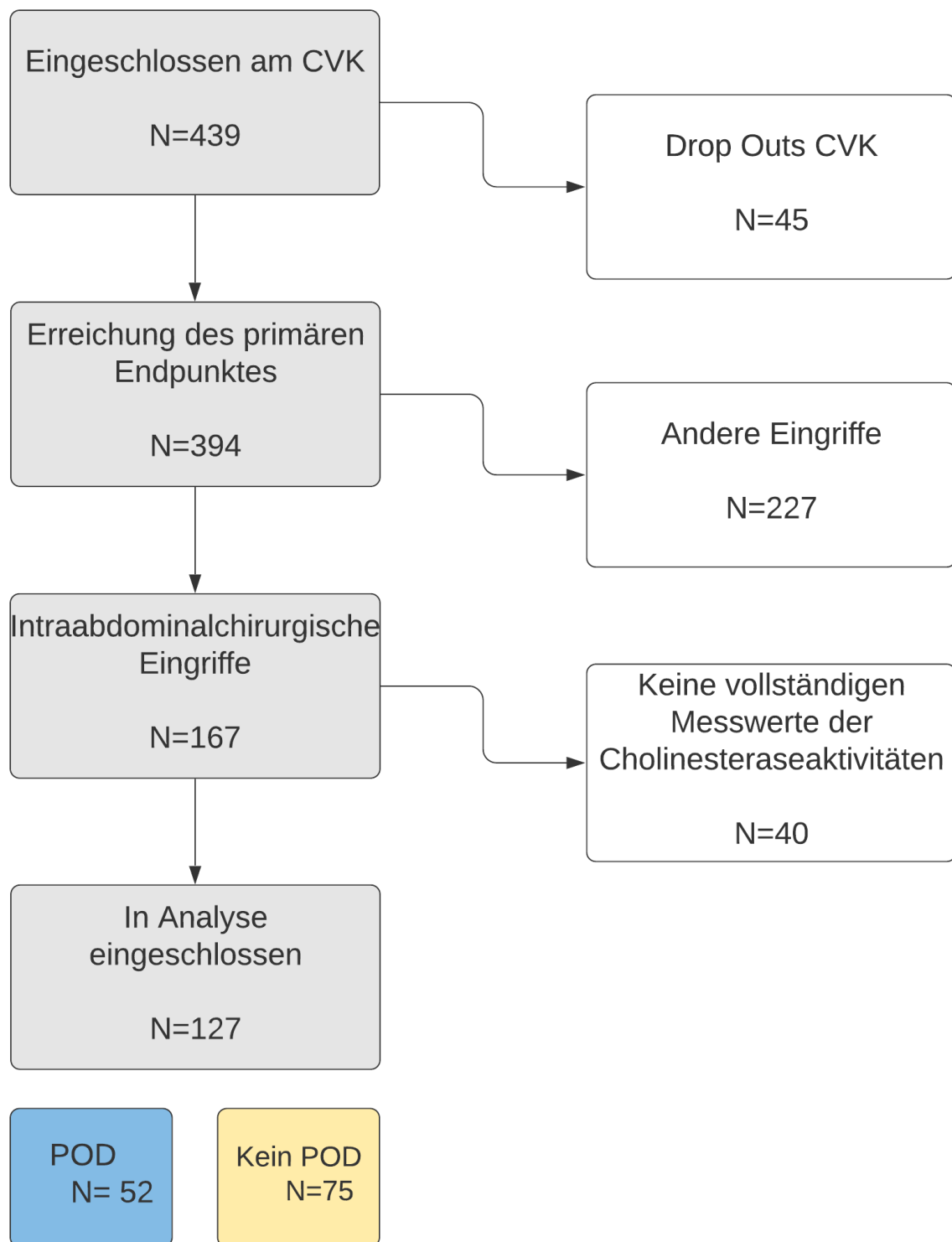


Abbildung 1: Einschlussbaum der untersuchten Subpopulation aus der BioCog-Studie. Dies war eine multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie mit Patienteneinschluss an drei Standorten. Das Diagramm beginnt beim Patienteneinschluss am Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité Universitätsmedizin Berlin.

4.1.4 Studienablauf

Die Studie teilte sich in sechs verschiedene Arbeitsbereiche, sogenannte work packages (WP1-WP6), wobei im Folgenden nur näher auf das WP1, die Klinische Studie und ihren Ablauf, eingegangen wird.

Über das Krankenhausinformationssystem wurden täglich alle Patienten gescreent. Stimmt die Patienten nach informierter Aufklärung der Teilnahme mündlich und schriftlich zu, konnte das präoperative Assessment erfolgen. In einer ausführlichen Anamnese wurden demographische Daten erhoben. Der Bildungsstand wurde anhand der International Standard Classification of Education (ISCED) klassifiziert (36). Je nach abgeschlossener Schul- / Hochschul- / Berufsausbildung wird der Bildungsstand dabei in folgende Kategorien eingeteilt: niedrig (ISCED- Stufen 0 bis 2), mittel (ISCED- Stufen 3 bis 4) oder hoch (ISCED- Stufen 5 bis 8). Gewicht und Größe wurden erfragt und daraus der Body Mass Index (BMI) als Indikator für den Ernährungszustand errechnet. Hauptdiagnose, geplante Operation, Voroperationen, Begleit- und Nebenerkrankungen wurden dokumentiert, ebenso die Dauermedikation und ob die Patienten Raucher bzw. Nichtraucher waren. Die Einnahme anticholinerg wirkender Medikamente wurde gesondert in der Anticholinergic Drug Scale festgehalten (37). Je nach Medikament werden hierbei unterschiedlich viele Punkte vergeben und letztlich alle zu einer Summe addiert. Das Erreichen von 1 oder mehr Punkten wurde von uns als auffällig, Summen darunter als unauffällig eingestuft. Das Physical Scoring System zur Einteilung des körperlichen Zustandes von der American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) wurde genutzt, um den körperlichen Zustand der Patienten zu kategorisieren (38). Gesunde Patienten fallen in die Kategorie ASA 1, Patienten mit leichter Allgemeinerkrankung in die Kategorie ASA 2, Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung in die Kategorie ASA 3. ASA 4-6 kam nicht vor. Der Charlson Comorbidity Index (CCI), ein Komorbiditätenindex zur Abschätzung von Morbidität und Mortalität, der sich abhängig vom Vorliegen bestimmter prognostisch relevanter Nebenerkrankungen errechnet, wurde erhoben (39). Für die Bewertung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens und Selbstständigkeit wurde der Barthel-Index genutzt, ein geriatrisches Assessment mit einhundert erreichbaren Punkten (40). Patienten mit maximaler Punktzahl gelten in unserer Untersuchung als "vollkommen selbstständig", Patienten mit weniger als hundert Punkten als "eingeschränkt selbstständig". Ob eine depressive Symptomatik besteht, wurde mithilfe der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) ermittelt. Dabei können maximal 15 Punkte erreicht werden, wobei 0-5 Punkte als unauffällig gelten, 5-10 Punkte für eine leichte bis

mäßige Depression sprechen und 10-15 Punkte Hinweis für eine schwere Depression sind. Der Alkoholkonsum wurde anhand des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) bewertet und als normal beziehungsweise gefährlich eingestuft (41). Ab einem Scorewert von 8 oder mehr Punkten spricht man von gefährlichem Alkoholkonsum, damit besteht der Verdacht auf eine alkoholbezogene Störung. Mit höherem Scorewert steigt die Wahrscheinlichkeit der Abhängigkeit.

Frühestens eine halbe Stunde nach der Narkoseausleitung erfolgte die erste postoperative Visite, je nach Zustand des Patienten entweder im Aufwachraum oder auf Intensivstation. Die Visite wurde zweimal täglich, morgens und abends, wiederholt. Im Rahmen der postoperativen Visite wurden verschiedene Delirscreeningtests angewandt. Einmal täglich fand eine Kurvenvisite statt. Einerseits, um verabreichte Medikamente zu dokumentieren und andererseits, um zu detektieren, ob durch das Stationspersonal Hinweise auf ein POD schriftlich festgehalten worden waren. Die Patienten wurden nach diesem Protokoll sieben Tage lang nach dem Eingriff visitiert. Kurz vor der stationären Entlassung der Patienten wurde das oben beschriebene präoperative Assessment wiederholt, postoperative Komplikationen und die Entlassungsmedikamente wurden dokumentiert. Aus dem Operationsbericht und dem Anästhesieprotokoll wurden unter anderem Informationen über Schnitt-Naht-Zeit (SNZ) und Dauer der Anästhesie gewonnen.

4.1.5 Delirtestung

Für das POD-Screening kamen verschiedene Verfahren zum Einsatz: Nursing Delirium Screening Scale (Nu-Desc), Confusion Assessment Method (CAM), Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit (CAM-ICU) sowie die Kurvenvisite (42-44).

Das POD wurde gemäß den DSM-5-Kriterien definiert. Als delirant wurden Patienten dann eingestuft, wenn sie innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage mindestens zwei kumulative Punkte im Nu-Desc und / oder einen positiven CAM Score und / oder einen positiven CAM-ICU hatten und / oder aus der Patientenkurve Hinweise für ein POD hervorgingen. Letzteres traf zum Beispiel zu, wenn Beschreibungen wie "Patient war verwirrt", "agitiert", "schläfrig", "desorientiert", "delirant" oder "Patient erhielt antipsychotische Therapie" vermerkt waren.

4.2 Bestimmung der Cholinesteraseaktivität

Am Tag der Operation erhielten die Patienten morgens auf Station eine präoperative Blutentnahme (BE), welche am Morgen des ersten postoperativen Tages wiederholt wurde. Fiel der erste postoperative Tag auf einen Samstag oder Sonntag, was in dieser Subpopulation bei 19 Patienten (15%) der Fall war, wurde das Blut erst am darauffolgenden Montag entnommen. Im Rahmen der prä- und postoperativen Studienblutentnahme wurde ein zusätzliches EDTA-Röhrchen für die Bestimmung der Cholinesteraseaktivität mit Blut befüllt. Zur Bestimmung der Enzymkinetik wurde ein validiertes photometrisches rapid-point-of-care-testing-Verfahren genutzt (ChE check mobile®, Securetec Detektions-Systeme AG, Neubiberg, Germany). Den Angaben des Herstellers entsprechend wurde hierfür eine 10 µl Kapillare des entnommenen Vollblutes in einer Küvette mit einem AChE-Substrat vermengt und die Enzymkinetik photometrisch untersucht; dasselbe wurde mit einem BuChE-Substrat wiederholt.

4.3 Umgang mit unterschiedlichen postoperativen Messzeitpunkten

In unserer Studienpopulation fand die postoperative BE in der Regel am ersten postoperativen Tag statt. Fiel dieser auf einen Samstag, wurde die BE, wie bereits erklärt, aufgrund der Laborarbeitszeiten erst am darauffolgenden Montag, dem dritten postoperativen Tag, durchgeführt. Dies traf auf 19 Patienten (15%) zu, was bedeutet, dass bei 108 Patienten die Messung der Cholinesteraseaktivitäten am ersten postoperativen Tag erfolgte. Es wurde bewusst die Entscheidung getroffen, diese 19 Patienten nicht aus der Studienpopulation auszuschließen, da sonst Informationen über die präoperative Cholinesteraseaktivitäten verloren gegangen wären, die von diesem Umstand nicht beeinflusst werden. Ferner gibt es bisher keine uns bekannten Studien, die belegen, wann der optimale Zeitpunkt für die postoperative Messung der Cholinesteraseaktivitäten ist.

Stattdessen wurden, um den Einfluss des Messzeitpunktes zu berücksichtigen, im Anschluss ausgewählte Berechnungen mit der Stichprobe von 108 Patienten wiederholt. Die Ergebnisse wurden mit den vorherigen der Studienpopulation (N=127) verglichen. Zur Berechnung der Gruppenunterschiede wurde ein t-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

4.4 Biometrie und statistische Auswertung

Die Grundgesamtheit wurde anhand der primären Zielvariable POD in die beiden zu vergleichenden Gruppen - Patienten mit POD und Patienten ohne POD - unterteilt. Die Grundgesamtheit sowie die beiden Untergruppen wurden anschließend unter Anwendung von deskriptiven statistischen Verfahren beschrieben. Die Normalverteilung metrischer Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Die in unseren Basischarakteristika beschriebenen metrischen Variablen waren allesamt nicht normalverteilt und wurden als Median mit 25%- Perzentile (Q_1) und 75%- Perzentile (Q_3) angegeben. Dasselbe galt für ordinale Daten. Bei nominalen und kategorialen Daten erfolgte die Deskription mit Häufigkeiten und Prozentangaben. Alle Tests wurden, wenn nicht anderes angegeben, zweiseitig mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Bei metrischen und ordinalen Daten wurden die Unterschiede zwischen unabhängigen Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test getestet, bei nominalen und kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test. Alle p-Werte sollten als explorativ interpretiert werden, da keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen wurden. Unterschiede der präoperativen und der postoperativen AChE- bzw. BuChE-Aktivität zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-u-Test getestet und anhand von Boxplots veranschaulicht. Die relative Aktivitätsänderung (Δ) der AChE- und der BuChE-Aktivität wurde in einem gruppierten Boxplotdiagramm dargestellt, die Gruppenunterschiede wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Zur besseren Darstellung wurden die Werte für die BuChE-Aktivität (U/l) mit dem Faktor 0,01 skaliert und in der Einheit 100U/l angegeben.

Es folgte eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse, diese wurde für die bekannten potenziellen Einflussgrößen Alter, SNZ und CCI a priori adjustiert. Aufgrund der Korrelation von Anästhesie-Zeit mit der SNZ und der Korrelation von ASA-PS mit dem CCI, wurde für diese beiden Variablen (Anästhesie-Zeit, ASA-PS) nicht adjustiert. Die Korrelation wurde in einer Korrelationsanalyse mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten überprüft.

Die multivariable binär logistische Regression mit der abhängigen Variable POD wurde in vier separaten Modellen angewendet (jeweils für die präoperativen und postoperativen Werte von AChE- und BuChE-Aktivität) unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Alter, SNZ und CCI, welche über schrittweise Vorwärtsselektion hinzugefügt wurden.

Im Anschluss wurde eine Stichprobe mit 108 Patienten gebildet, deren postoperative Cholinesteraseaktivitätsmessung ausschließlich am ersten postoperativen Tag erfolgt war. Für diese Stichprobe (N=108) wurden die postoperativen Mittelwerte der AChE- und BuChE-Aktivität ermittelt und den Ergebnissen der untersuchten Studienpopulation (N=127) gegenübergestellt. Auch die logistische Regression wurde mit dieser Stichprobe für die postoperative AChE- und BuChE-Aktivität wiederholt. Zuletzt wurde mit dem t-Test bei unabhängigen Stichproben geprüft, ob sich die Verteilung der Werte für die postoperative AChE- und BuChE-Aktivität zwischen den Patienten mit BE am 1. postoperativen Tag (n=19) von den Patienten mit BE am 3. postoperativen Tag (n=108) unterschied. Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mithilfe der Statistik-Software IBM© SPSS© Statistics, Version 24 (©1989, 2016 by SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

5 Ergebnisse

5.1 Basischarakteristika und Gruppenunterschiede

In unserer Stichprobe waren 52 Patienten (41%) von einem POD betroffen. Die Gruppe der Patienten mit POD unterschied sich statistisch signifikant von der Gruppe ohne POD hinsichtlich der Merkmale Alter, ASA-PS, CCI, SNZ sowie Anästhesie-Zeit (Tabelle 2). Patienten mit POD waren signifikant älter und erreichten signifikant höhere Punktzahlen im CCI. Die Verteilung der Patienten hinsichtlich des körperlichen Ausgangszustandes auf die Kategorien ASA I, II bzw. III unterschied sich ebenfalls signifikant zwischen den Patienten mit POD von den Patienten ohne POD. Ferner hatten die Patienten mit POD signifikant längere Operations- und Anästhesiezeiten. Hinsichtlich der anderen Merkmale Geschlecht, Bildungsstand, MMSE, BMI, Barthel-Index, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Depressivität und Konsum anticholinergischer Dauermedikamente gab es keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 2: Basischarakteristika und Gruppenunterschiede hinsichtlich der Entwicklung von POD (N=127). Darstellung der nicht normalverteilten Variablen als Median (25.Perzentile; 75.Perzentile) und der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben; Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und ohne POD wurden für stetige Variablen mit dem ¹Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen mit dem ²Chi-Quadrat-Test berechnet. ³Fehlende Angaben zum Bildungsstand: N=8 (6,3%), zum Barthel-Index: N= 2 (1,6%), zum Rauchverhalten: N=14 (11%), zum Alkoholkonsum: N=15 (11,8%) zum ADS: N=1(0,8%).

Merkmal	Gesamt N=127	Patienten mit POD N=52 (41%)	Patienten ohne POD N=75 (59%)	p-Wert
Alter (Jahre)	73 (69;76)	73 (71;77)	72 (69;75)	0,023 ¹
weibliches Geschlecht	75 (59,1%)	30 (58%)	45 (60%)	0,795 ²
Bildungsstand ³				0,947 ²
niedrig	16 (12,6%)	6 (12,8%)	10 (13,9%)	
mittel	62 (48,8%)	24 (51,1%)	38 (52,8%)	
hoch	41 (32,3%)	17 (36,2%)	24 (33,3%)	
MMSE (Pkt.)	29 (28;30)	29 (27;30)	29 (28;30)	0,316 ¹
BMI (kg/m ²)	26 (23;29)	26 (23; 29)	26 (23;29)	0,533 ¹
ASA-PS				0,042 ²
I	3 (2,4%)	1 (1,9%)	2 (2,7%)	
II	70 (55,1%)	22 (42,3%)	48 (64%)	
III	54 (42,5%)	29 (55,8%)	25 (33,3%)	

CCI (Pkt.)	2 (1;3)	3 (2;3)	2 (1;3)	0,016 ¹
Barthel-Index ³				0,138 ¹
reduzierte Punktzahl	24 (18,9%)	13 (25,5%)	11 (14,9%)	
Rauchverhalten ³				0,056 ²
Raucher	10 (7,9%)	7 (14,9%)	3 (4,5%)	
Gefährlicher Alkoholkonsum ³				0,389 ²
normal	103 (81,1%)	42 (89,4%)	61 (93,8%)	
gefährlich	9 (7,1%)	5 (10,6%)	4 (6,2%)	
GDS (Pkt.)	1 (0;3,1)	1,2 (0;3,2)	1 (0;3,1)	0,615 ¹
Schnitt-Naht-Zeit (min)	232 (127;358)	312 (190;393)	196 (120;301)	0,001 ¹
Anästhesie-Zeit (min)	340 (219;465)	423 (288;503)	298 (199;394)	<0,001 ¹
ADS ³				0,812 ²
auffällig	23 (18,3%)	10 (19,2%)	13 (17,6%)	

MMSE: Mini-Mental-State-Examination; BMI: Body-Mass-Index; ASA-PS: American Society of Anesthesiologists' physical status classification; CCI: Charlson Comorbidity Index; GDS: Geriatric Depression Scale; ADS: Anticholinergic Drug Scale

5.2 Cholinesteraseaktivitäten

5.2.1 Präoperative Acetylcholinesterase-Aktivität

Patienten mit POD hatten in der explorativen Analyse eine präoperativ niedrigere AChE-Aktivität als Patienten ohne POD (siehe Abbildung 2). Der Median lag bei den Patienten mit POD bei 44,3 U/gHb (Q_1 : 39,8 U/gHb; Q_3 : 48,2 U/gHb), bei den Patienten ohne POD bei 46,7 U/gHb (Q_1 : 42,5 U/gHb; Q_3 : 50,3 U/gHb). Der Unterschied war mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,06$).

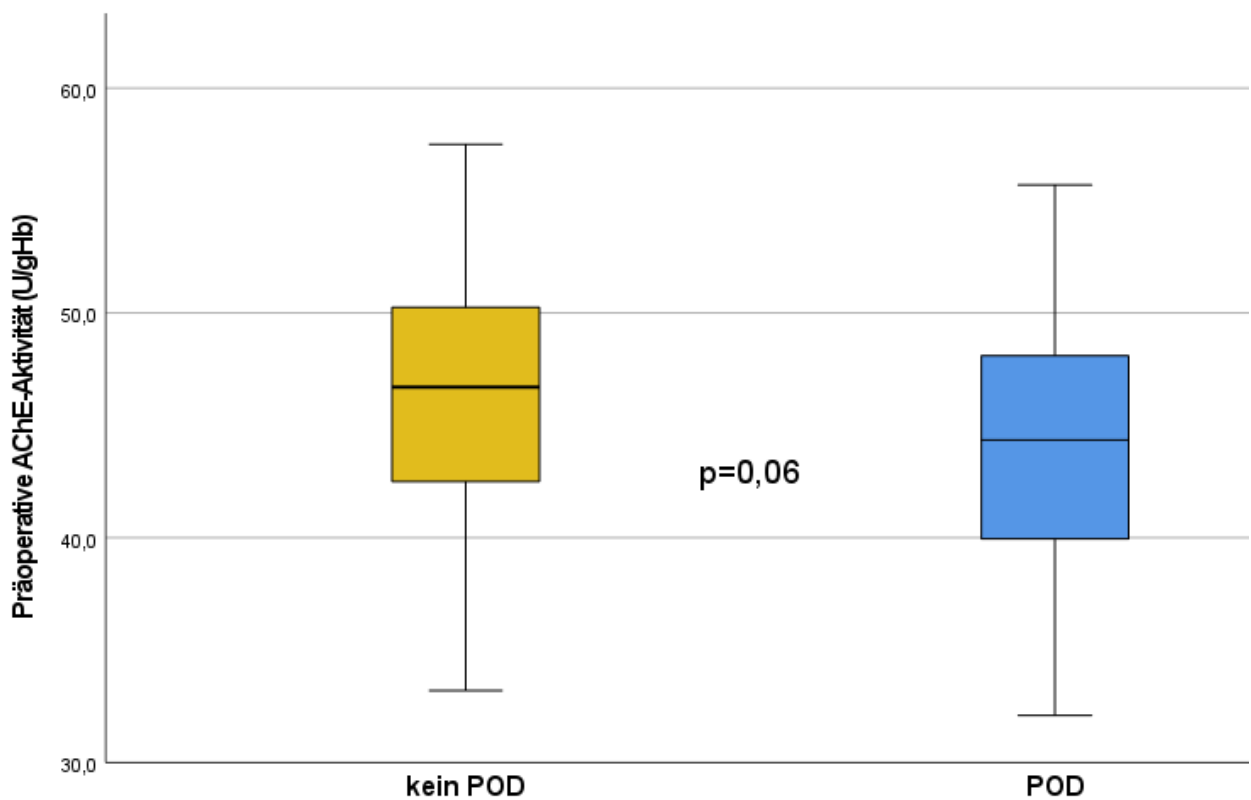


Abbildung 2: Vergleich der präoperativen AChE- Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm. Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und ohne POD wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

5.2.2 Präoperative Butyrylcholinesterase-Aktivität

Patienten mit POD hatten eine niedrigere präoperative Aktivität der BuChE (siehe Abbildung 3). Der Median der BuChE-Aktivität lag bei den Patienten mit POD bei 24,6 100U/l (Q_1 :18,8 100U/l; Q_3 : 28,8 100U/l), bei den Patienten ohne POD bei 25,6 100U/l (Q_1 :20,7 100U/l; Q_3 : 30,6 100U/l). Der Unterschied war im Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant ($p=0,104$).

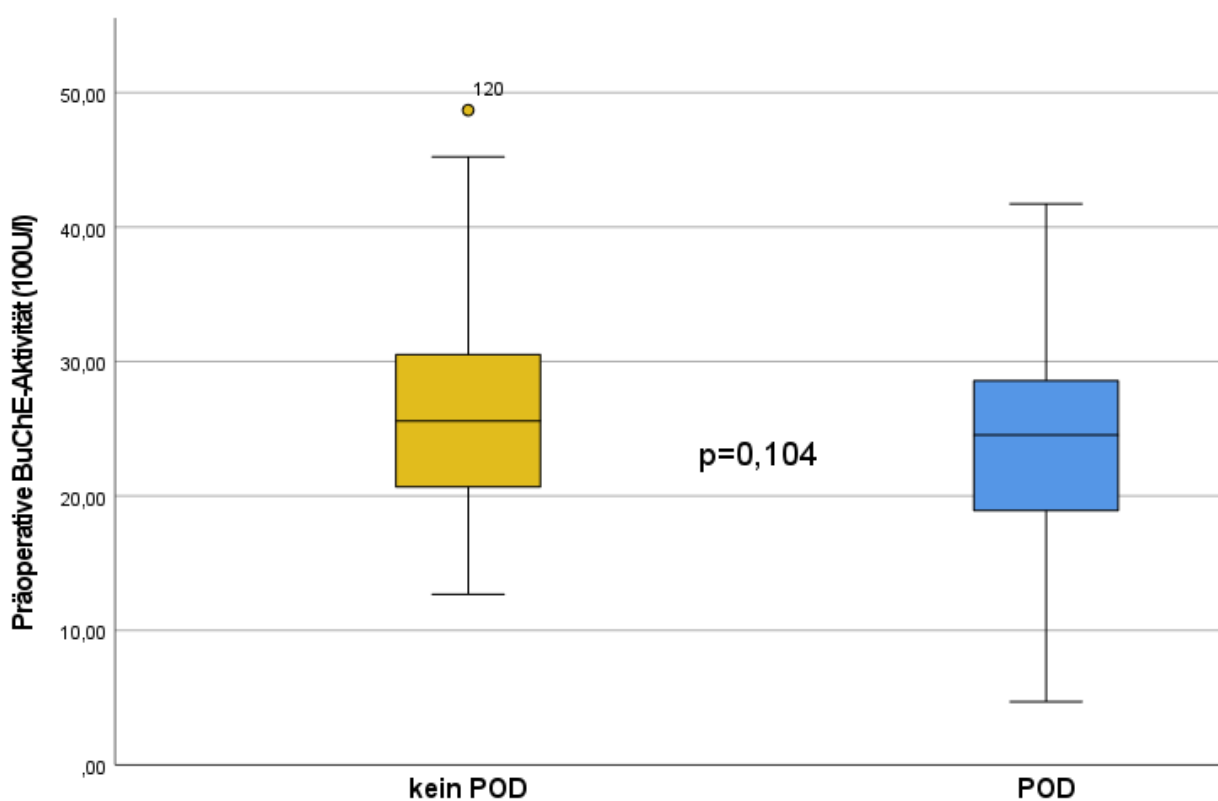


Abbildung 3: Vergleich der präoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm. Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und ohne POD wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

5.2.3 Postoperative Acetylcholinesterase-Aktivität

Der Median der postoperativen AChE-Aktivität lag bei den Patienten mit POD bei 42,3 U/gHb (Q₁:39,4 U/gHb; Q₃: 48,6 U/gHb), bei den Patienten ohne POD bei 45 U/gHb (Q₁:41,9 U/gHb; Q₃: 48,7 U/gHb). Es zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test auch postoperativ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, p=0,056 (siehe Abbildung 4).

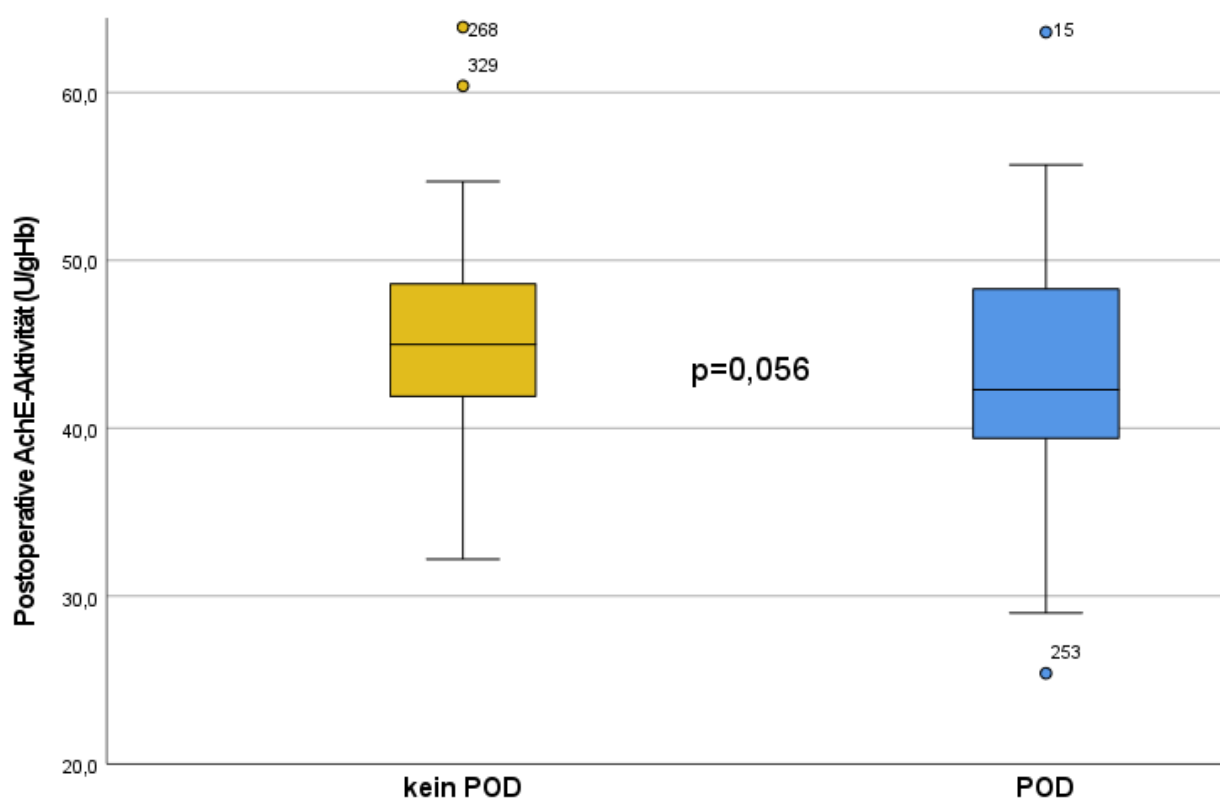


Abbildung 4: Vergleich der postoperativen AChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm. Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und ohne POD wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

5.2.4 Postoperative Butyrylcholinesterase-Aktivität

Es zeigte sich bei der postoperativen BuChE-Aktivität kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit POD und Patienten ohne POD (siehe Abbildung 5). Der Mann-Whitney-U-Test ergab $p=0,107$. Der Median der postoperativen BuChE-Aktivität lag bei den Patienten mit POD bei 19,7 100U/l ($Q_1:14,8$ 100U/l; $Q_3: 26,6$ 100U/l), bei den Patienten ohne POD bei 22,5 100U/l ($Q_1:17,9$ 100U/l; $Q_3: 26,4$ 100U/l).

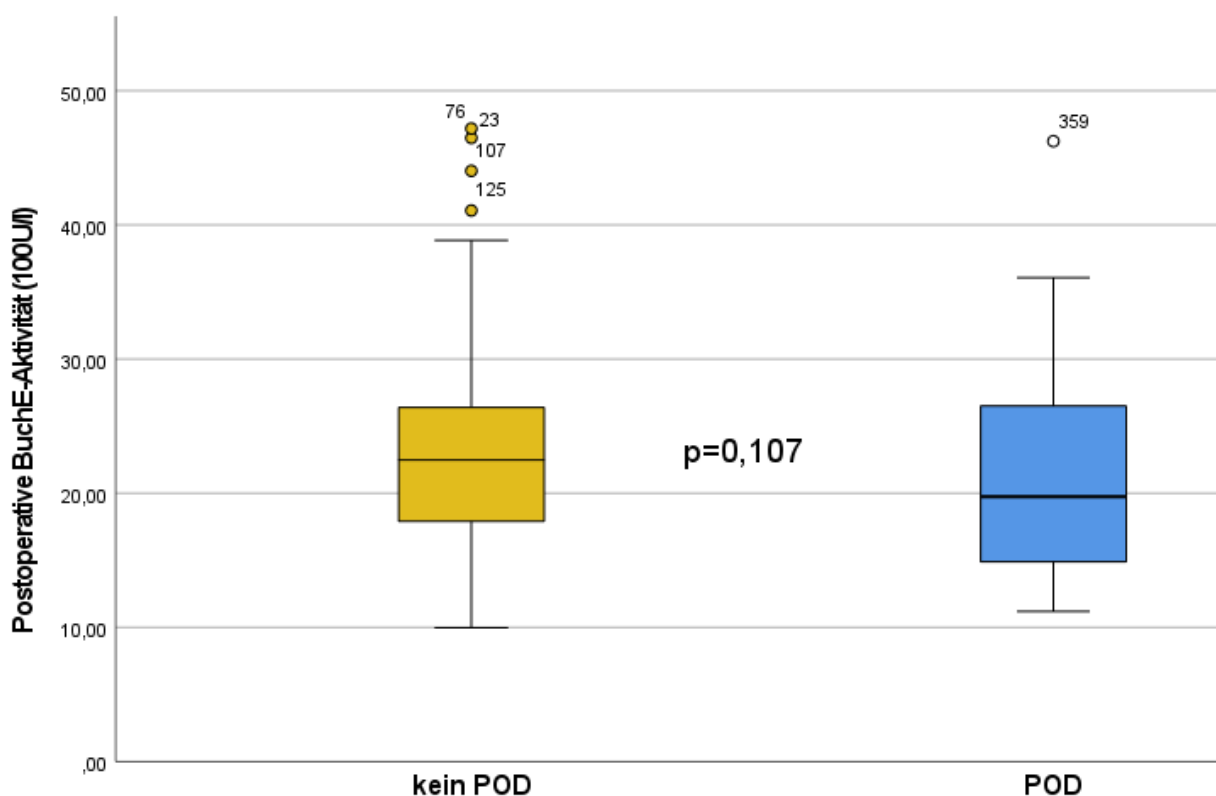


Abbildung 5: Vergleich der postoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als Boxplot-Diagramm. Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p -Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und ohne POD wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

5.2.5 Übersicht der prä- und postoperativen Cholinesteraseaktivitäten

Im Folgenden sind die prä- und postoperativen Cholinesteraseaktivitäten der Übersichtlichkeit halber noch einmal gruppiert dargestellt (siehe Abbildungen 6 und 7). Die beiden Diagramme veranschaulichen, dass sich die Enzymaktivitäten sowohl für die AChE, als auch für die BuChE nur geringfügig zwischen den Gruppen unterscheiden. Die Unterschiede waren im Mann-Whitney-U-Test statistisch nicht signifikant.

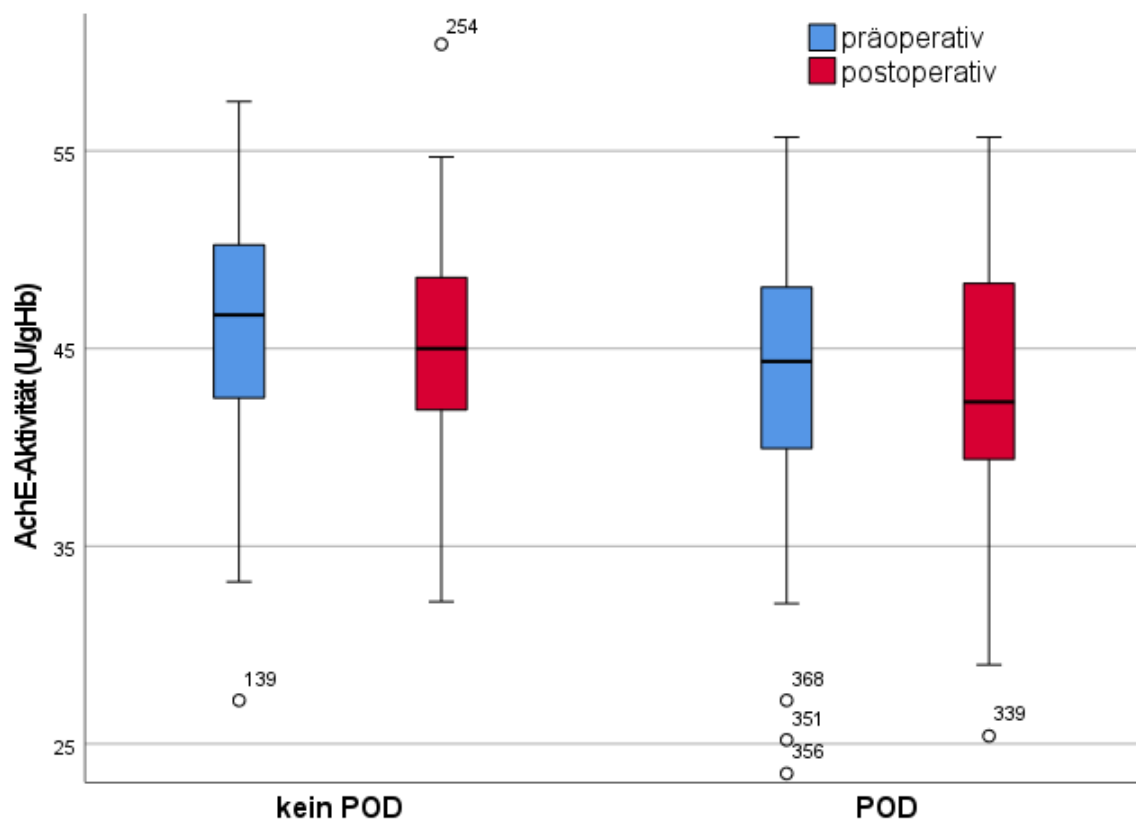


Abbildung 6: Darstellung der prä- und postoperativen AChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als gruppiertes Boxplot-Diagramm.

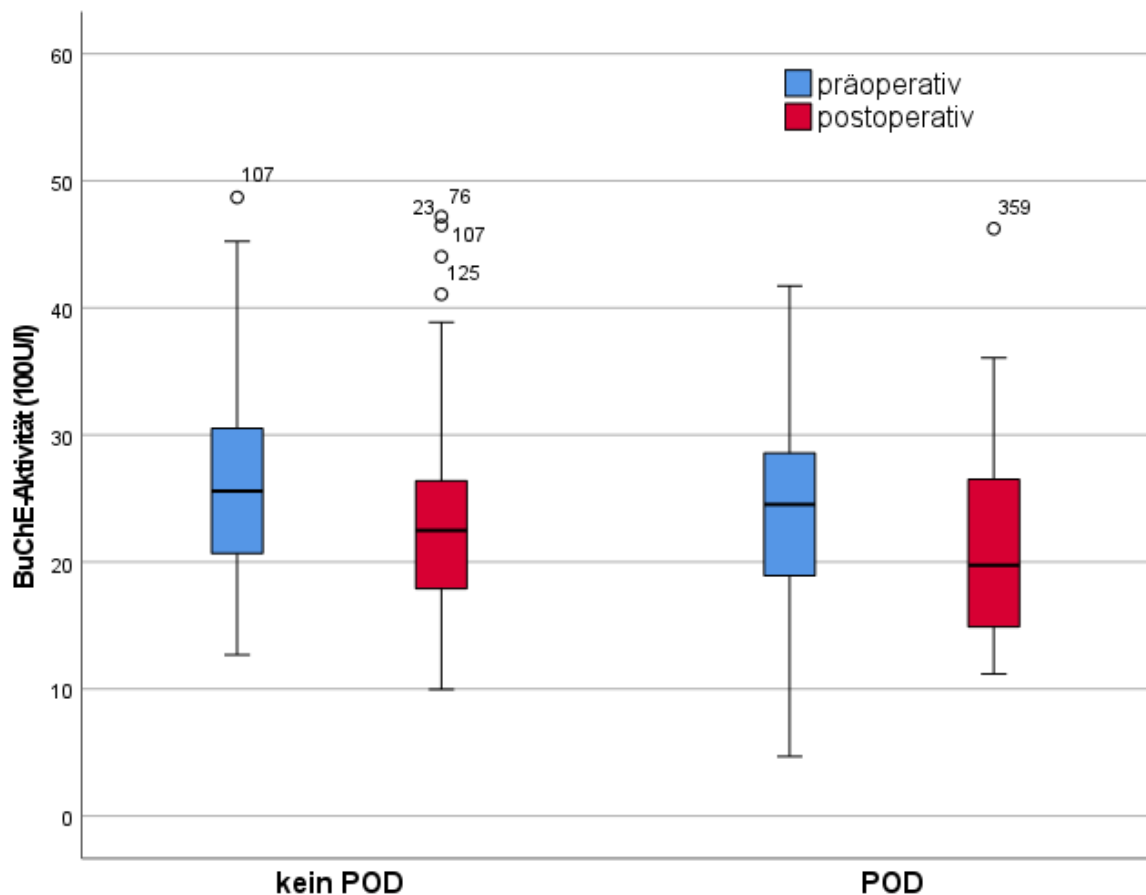


Abbildung 7: Darstellung der prä- und postoperativen BuChE-Aktivität bei Patienten mit POD (N=52) und Patienten ohne POD (N=75) als gruppiertes Boxplot-Diagramm.

5.3 Relative Aktivitätsänderung der Cholinesteraseaktivitäten

Bei der Untersuchung der Assoziation von Cholinesteraseaktivitäten und POD ist es nicht nur von Interesse zu untersuchen, ob Patienten mit POD prä- bzw. postoperativ höhere bzw. niedrigere Messwerte aufweisen im Vergleich zu Patienten ohne POD. Ebenfalls untersucht werden soll, ob sich die relative Aktivitätsänderung (Δ), also das Verhältnis vom prä- zu postoperativem Messwert, zwischen den beiden Gruppen (POD/ kein POD) unterscheidet. Ungeachtet der Höhe der Aktivität wird nur deren Veränderung betrachtet. Das nachfolgende gruppierte Boxplot-Diagramm zeigt die relative Aktivitätsänderung (Δ) der AChE- und BuChE-Aktivität vom präoperativen zum postoperativen Wert (Abbildung 9). Die Mediane sind im Diagramm als Dezimalzahlen dargestellt, die Umrechnung in

Prozentangaben ermöglicht jedoch eine bessere Vorstellung der Verlaufsdynamik von prä- zu postoperativ. Bei Patienten ohne POD sank die AChE-Aktivität im Median von prä- nach postoperativ um 3,5 % (-0,035), die BuChE-Aktivität stieg im Median um 12% (0,12) an. Bei Patienten mit POD sanken beide Enzymaktivitäten im Median, die AChE-Aktivität um 0,2% (-0,002), die BuChE-Aktivität um 5,3% (-0,053).

Das Diagramm soll verdeutlichen, dass eine ausgeprägte Streuung der Werte vorlag; für beide Enzyme in beiden Gruppen ergaben sich sowohl Steigerungen als auch Senkungen. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine Unterschiede im Vergleich zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne POD hinsichtlich der relativen Aktivitätsänderung, weder für die AChE- ($p=0,891$) noch für die BuChE-Aktivität ($p=0,965$).

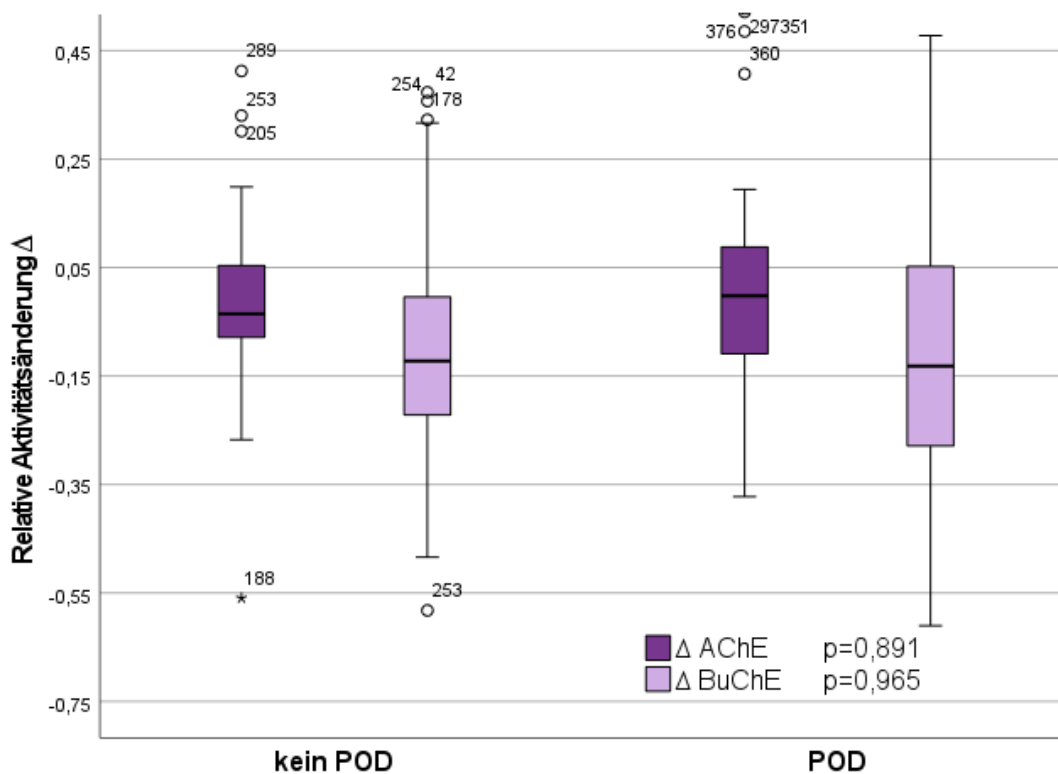


Abbildung 8: Vergleich der relativen Aktivitätsänderung Δ von prä- zu postoperativer AChE- und BuChE-Aktivität bei Patienten ohne POD (N=75) und Patienten mit POD (N=52) als gruppiertes Boxplot-Diagramm. Test auf Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test; p -Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet. Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit POD und Patienten ohne POD wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

5.4 Logistische Regressionsanalyse

Der Zusammenhang der jeweiligen Cholinesteraseaktivität und dem Auftreten eines POD wurde in binär logistischen Regressionsanalysen mit der abhängigen Variable POD untersucht. Die Modelle wurden jeweils für die Einflussgrößen Alter, SNZ und CCI adjustiert (Tabellen 3-6). Die Variablen wurden per Einschlussverfahren in das Modell aufgenommen. Es wurden vier separate Modelle berechnet (jeweils für prä- und postoperative AChE- und BuChE-Aktivität). Tabelle 3 zeigt das Ergebnis des ersten Regressionsmodells für die präoperative AChE-Aktivität, es wies eine mittlere Erklärungsstärke auf, $R^2 = 0,219$. Bei einer um 1 U/gHb höheren präoperativen AChE-Aktivität nimmt die Chance, ein POD zu erleiden, relativ um 5,5% ab.

Tabelle 3: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 1) hinsichtlich der Assoziation von präoperativer AChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD (N=127). Abhängige Variable: POD, unabhängige Variablen: präoperative AChE-Aktivität, Alter, SNZ, CCI. ¹OR = Odds Ratio mit Konfidenzintervall 95%; ²Regressionskoeffizient B; Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke (R^2) = 0,219; p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Variable	OR ¹ (CI 95%)	p-Wert	B ²
AChE-Akt. präop. (U/gHb)	0,945 (0,894-1,000)	0,049	-0,056
Alter	1,078 (0,992-1,172)	0,078	0,075
SNZ	1,005 (1,001-1,008)	0,004	0,004
CCI	1,239(0,944-1,628)	0,123	0,215

Tabelle 4 stellt die Ergebnisse des zweiten Regressionsmodells dar. Es zeigt sich keine statistisch signifikante Assoziation von präoperativer BuChE-Aktivität mit dem Auftreten eines POD.

Tabelle 4: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 2) hinsichtlich der Assoziation von präoperativer BuChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N=127). Abhängige Variable: POD, unabhängige Variablen: präoperative BuChE-Aktivität, Alter, SNZ, CCI. ¹OR = Odds Ratio mit Konfidenzintervall 95%; ²Regressionskoeffizient B; Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke (R^2) = 0,188; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Variable	OR ¹ (CI 95%)	p-Wert	B ²
BuChE-Akt. präop. (100U/l)	0,979 (0,931- 1,029)	0,405	-0,021
Alter	1,075 (0,989-1,169)	0,088	0,073
SNZ	1,004 (1,001-1,007)	0,008	0,004
CCI	1,227 (0,937-1,606)	0,137	0,204

Im dritten Regressionsmodell zeigt sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen postoperativer AChE-Aktivität mit dem Auftreten eines POD (Tabelle 5). Bei einer um 1 U/gHb höheren postoperativen AChE-Aktivität nimmt die Chance, ein POD zu entwickeln, um 5,7% ab.

Tabelle 5: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 3) hinsichtlich der Assoziation von postoperativer AChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N=127). Abhängige Variable: POD, unabhängige Variablen: postoperative AChE-Aktivität, Alter, SNZ, CCI. ¹OR = Odds Ratio mit Konfidenzintervall 95%; ²Regressionskoeffizient B; Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke (R^2) = 0,217; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Variable	OR ¹ (CI 95%)	p-Wert	B ²
AChE-Akt. postop. (U/gHb)	0,943 (0,89-1,0)	0,050	-0,058
Alter	1,090(1,001-1,187)	0,048	0,086
SNZ	1,005(1,002-1,008)	0,002	0,005
CCI	1,223(0,933-1,605)	0,145	0,202

Die Ergebnisse des vierten Regressionsmodells sind in Tabelle 6 dargestellt. Die postoperative BuChE-Aktivität war statistisch nicht signifikant mit der Entwicklung eines POD assoziiert.

Tabelle 6: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Modell 4) hinsichtlich der Assoziation von postoperativer BuChE-Aktivität mit der Entwicklung eines POD (N= 127). Abhängige Variable: POD, unabhängige Variablen: postoperative BuChE-Aktivität, Alter, SNZ, CCI. ¹OR = Odds Ratio mit Konfidenzintervall 95%; ²Regressionskoeffizient B; Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke (R^2) = 0,185; p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Variable	OR ¹ (CI 95%)	p-Wert	B ²
BuChE-Akt. postop. (100U/l)	0,985 (0,937-1,036)	0,56	-0,015
Alter	1,077 (0,991-1,170)	0,081	0,074
SNZ	1,004 (1,001-1,007)	0,006	0,004
CCI	1,230(0,940-1,610)	0,132	0,207

5.5 Untersuchung des Einflusses des postoperativen

Messzeitpunktes

Wie in der Methodik bereits erwähnt, wurde bei 19 der 127 Patienten (15%) aufgrund der Umgebungsbedingungen die erste postoperative Blutentnahme erst am darauffolgenden Montag, also am dritten postoperativen Tag durchgeführt. Entsprechend wurde auch die postoperative Aktivitätsmessung der Cholinesterasen an diesem Tag durchgeführt.

Um zu prüfen, ob dies einen Einfluss auf die Robustheit der Ergebnisse hatte, wurde eine zweite Stichprobe mit 108 Patienten, die ihre postoperative Cholinesteraseaktivitätsmessung ausschließlich am ersten postoperativen Tag hatten, untersucht. In Tabelle 7 werden die Ergebnisse hinsichtlich POD-Inzidenz und postoperativer Cholinesteraseaktivitäten der beiden Stichproben (127 vs. 108 Patienten) gegenübergestellt. In der Stichprobe mit 108 Patienten war die prozentuale Aufteilung in die Gruppen POD und Kein POD nahezu identisch wie in der Stichprobe mit 127 Patienten. Auch hinsichtlich der postoperativen AChE- und BuChE-Aktivität lagen die Unterschiede nur im Dezimalstellenbereich.

Tabelle 7: Vergleich der ¹Stichprobe mit N=108 Patienten (Messzeitpunkt ausschließlich am 1. postoperativen Tag) und der ²Vergleichsgruppe mit N=127 (Messzeitpunkt bei 85% am 1. und bei 15% am 3. postoperativen Tag) hinsichtlich der Inzidenz von POD und postoperativer AChE- und BuChE-Aktivität. Darstellung der kategorialen Variablen als Häufigkeiten mit Prozentangaben und der metrischen Variablen postoperative AChE- und BuChE-Aktivität als arithmetisches Mittel (\pm Standardabweichung).

Stichprobe mit 108 Patienten ¹		
	POD	kein POD
Inzidenz POD	45 (41,7%)	63 (58,3%)
(Vergleichswert ²)	52 (41%)	75 (59%)
AChE-Akt. postop. (U/gHbl)	43,8 (\pm 6,9)	45,7 (\pm 5,4)
(Vergleichswert ²)	43,3 (\pm 7,1)	45,1 (\pm 6,2)
BuChE-Akt. postop. (100U/l)	21,9 (\pm 7,7)	23,7 (\pm 8)
(Vergleichswert ²)	21,3 (\pm 7,9)	23,5 (\pm 8)

Auch die logistische Regressionsanalyse wurde für diese Population (N=108) für die postoperative AChE- und BuChE-Aktivität wiederholt und den Ergebnissen der ersten Untersuchung gegenübergestellt (Tabelle 8). Das Modell wurde zweimal, getrennt für postoperative AChE- und BuChE-Aktivität, durchgeführt und für die Confounder Alter, SNZ und CCI adjustiert. Die postoperative AChE-Aktivität war erneut mit dem Auftreten von POD assoziiert. Die OR lag bei 0,93 und das Konfidenzintervall war breiter (0,867-0,998), schloss aber die Zahl 1 nicht mit ein. Aus diesen Werten lässt sich berechnen, dass bei einer um 1 U/gHb höheren postoperativen AChE-Aktivität die Chance, ein POD zu entwickeln, relativ um 7% abnimmt (vgl. 5,7% bei Studienpopulation mit N=127). Es gab keine Assoziation zwischen postoperativer BuChE-Aktivität und dem Auftreten von POD.

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen zur Assoziation von postoperativer AChE- bzw. BuChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD zwischen der Stichprobe mit N=108 Patienten (Messzeitpunkt ausschließlich am 1. postoperativen Tag) und der ³Vergleichsgruppe mit N=127 (Messzeitpunkt bei 85% am 1. und bei 15% am 3. postoperativen Tag). Abhängige Variable: POD, unabhängige Variablen: postoperative AChE- Aktivität (Modell 1) bzw. BuChE- Aktivität (Modell 2), Alter, SNZ, CCI. ¹OR = Odds Ratio mit Konfidenzintervall 95%; R²= Pseudo Bestimmtheitsmaß von Nagelkerke; p-Wert ≤0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Modell	Variable	OR ¹ (CI 95%)	p-Wert	R ²
1	AChE-Aktivität postoperativ (U/gHb)	0,93 (0,867-0,998)	0,044	0,216
	(Vergleichswert ³)	0,943 (0,89-1,0)	0,050	0,217
2	BuChE-Aktivität postoperativ (100U/l)	0,988 (0,936-1,043)	0,663	0,172
	(Vergleichswert ³)	0,985 (0,937-1,036)	0,56	0,185

Vervollständigend wurde mit dem t-Test untersucht, ob sich die Mittelwerte der Cholinesteraseaktivitätsmessungen am 1. Tag (N=108) signifikant von den Mittelwerten der Messungen am 3. Tag (N=19) unterschieden (siehe Tabelle 9). Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test, es ließ sich eine Gleichheit der Varianzen annehmen. Bei der postoperativen AChE-Aktivität machte es einen signifikanten Unterschied, ob die BE am ersten oder am dritten postoperativen Tag erfolgte. Bei der postoperativen BuChE-Aktivität war die Verteilung der Werte in beiden Gruppen gleich, es machte keinen statistisch signifikanten Unterschied, ob die Messung am ersten oder am dritten postoperativen Tag durchgeführt wurde.

Es zeigt sich eine erheblich voneinander abweichende Gruppengröße, 108 vs. 19 Patienten. In letzterer ist die Standardabweichung, folglich die Streuung der Daten, größer. Die Mittelwerte waren sowohl für die AChE-, als auch für die BuChE-Aktivität am 3. postoperativen Tag kleiner im Vergleich zu den am ersten postoperativen Tag gemessenen Mittelwerten.

Tabelle 9: Vergleich der am 1. postoperativen Tag gemessenen Aktivitäten von AChE-bzw. BuChE (N=19) mit den am 3. postoperativen Tag gemessenen Aktivitäten (N=108). Angabe der Enzymaktivität als Mittelwert mit Standardabweichung (SD); ¹Konfidenzintervall mit 95% Konfidenzniveau; *p-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet; die ²Gruppenunterschiede zwischen den am 1. postop. Tag und den am 3. postop. Tag gemessenen Aktivitäten wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

AChE-Aktivität (U/gHb)	Messzeitpunkt	Mittelwert (U/gHb)	SD (U/gHb)	CI ¹ (95%)
N=108	1. postop. Tag	44,9	6,1	43,7- 46,1
N=19	3. postop. Tag	41,4	8,7	37,2 - 45,6
Gruppenunterschied ²	p= 0,032*			

BuChE-Aktivität (100U/l)	Messzeitpunkt	Mittelwert (100U/l)	SD (100U/l)	CI (95%)
N=108	1. postop. Tag	23,0	7,9	21,5- 24,5
N=19	3. postop. Tag	20,3	8,5	16,2 - 24,4
Gruppenunterschied ²	p=0,182			

6. Diskussion

6.1 Studienergebnisse

In dieser Arbeit wurde die Assoziation von peripherer AChE- und BuChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD bei 127 älteren Patienten mit großem intraabdominalchirurgischem Eingriff untersucht. Bei 41% der untersuchten Patienten trat postoperativ ein POD auf. Es zeigten sich im explorativen Gruppenvergleich für prä- und postoperative AChE- und BuChE-Aktivität keine statistisch signifikanten Unterschiede, auch nicht für die relative Aktivitätsänderung von prä- zu postoperativ. In der binär logistischen Regressionsanalyse konnte jedoch eine Assoziation zwischen verminderter postoperativer AChE-Aktivität und dem Auftreten eines POD identifiziert werden. Hinsichtlich der Assoziation von präoperativer AChE-Aktivität mit dem POD waren die Ergebnisse nicht eindeutig. Das Ergebnis war zwar, gemessen am p-Wert, statistisch signifikant, das Konfidenzintervall schloss allerdings die Zahl 1 mit ein. Zudem konnte herausgestellt werden, dass es einen Unterschied in der Aktivitätsmessung machte, ob die postoperative Blutentnahme am ersten oder am dritten postoperativen Tag erfolgte. Die Assoziation von Cholinesteraseaktivitäten mit dem Auftreten eines POD wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. Diese zeigten zudem sehr heterogene Ergebnisse. In einer 2011 veröffentlichten Studie von Cerejeira et. al. wurde berichtet, dass Patienten mit POD nach Hüft-TEP eine signifikant niedrigere präoperative AChE-Aktivität hatten als Patienten ohne POD (34). In einer kürzlich publizierten Arbeit berichten Adam et. al. von ihrer prospektiven Observationsstudie mit 114 herzchirurgischen Patienten (45). In dieser Studie wurde eine postoperativ verminderte AChE-Aktivität als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten des POD identifiziert (45). Interessanterweise gibt es jedoch auch Arbeiten mit entgegengesetzten Ergebnissen: So kamen Müller et al. 2019 in ihrer Studie mit 650 Patienten (≥ 18 Jahre) und elektivem Eingriff zu dem Ergebnis, dass in der POD-Gruppe die AChE-Aktivität prä- und postoperativ signifikant erhöht war (46). Plaschke et. al. wiederum berichten, bei 103 Patienten (≥ 18 Jahre) mit Operation im Kopf-Hals-Bereich hätten sie eine präoperativ erniedrigte BuChE-Aktivität als signifikanten Risikofaktor für das POD identifizieren können (27) .

Um zu klären, wieso es zu gegensätzlichen Beobachtungen in den oben genannten Studien kam, könnte es zielführend sein, die Einschlusskriterien zu vergleichen. Es fällt auf, dass in Studien, die Patienten bereits ab einem Alter von 18 Jahren einschlossen, kein Unterschied in der AChE-Aktivität zwischen Patienten mit und Patienten ohne POD

beobachtet wurde (27, 46, 47) . In Studien, die ein höheres Patientenalter als Einschlusskriterium und das mittlere Patientenalter folglich höher war, wurde häufiger eine Assoziation zwischen AChE-Aktivität und POD beobachtet (34, 35, 48). Es scheint in jüngeren Studienpopulationen weniger Unterschiede hinsichtlich der AChE-Aktivität zwischen Patienten mit und Patienten ohne POD zu geben. Dies könnte darin begründet sein, dass das cholinerge System jüngerer Patienten resilienter gegenüber externen Einflüssen, wie z.B. Narkosen, Operationen, Medikamenten, ist und die Enzymaktivitäten dadurch seltener beeinflusst werden. In Tierversuchen mit Ratten konnte beobachtet werden, dass gerade die cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn, dem angenommenem Hauptsitz des cholinergen Systems, bei älteren Tieren vulnerabler gegenüber externen, toxischen Einflussfaktoren waren (49). Diese Zellen haben, verglichen mit Neuronenpopulationen in anderen Arealen des ZNS, einen besonders hohen Metabolismus (49). Mit steigendem Alter kann dieser insuffizient kompensiert sein (49). Dies könnte erklären, warum es bei den Studien, je nach Durchschnittsalter der Studienpopulation, zu unterschiedlichen Ergebnissen kam. Während bei jüngeren, gesunden Patienten durch externe Stimuli vermutlich weniger starke Veränderungen des cholinergen Stoffwechsels evoziert werden, könnte es bei älteren Patienten, aufgrund des altersbedingten eingeschränkten zerebralen Stoffwechsels, intraoperativ häufiger zu zentralnervösen Mangelsituationen kommen. Von diesem Mangel wären unter anderem cholinerge Neurone betroffen. Mit dem Alter verändert sich das Gehirn in vielerlei Hinsicht: Morphologisch kommt es zu einem Verlust von Hirnmasse sowie einem Abbau von Dendriten und Synapsen. Auch physiologische Veränderungen, wie ein verminderter zerebraler Blutfluss und Veränderungen in den Neurotransmittersystemen, machen das Gehirn des Patienten mit steigendem Alter vulnerabler (50, 51). Bislang gibt es keine Hinweise dafür, dass die Cholinesteraseaktivität bei älteren Menschen grundsätzlich reduziert ist im Vergleich zur Enzymaktivität jüngerer Menschen (52). Allerdings wurde beobachtet, dass innerhalb der Gruppe der älteren Patienten, jene mit höherer Gebrechlichkeit (sog. Frailty) eine niedrigere Cholinesteraseaktivität hatten (52).

In unserer Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit POD und den Patienten ohne POD hinsichtlich der präoperativen AChE-Aktivität. Berücksichtigt man die große Streuung der Werte, ist zwar die Signifikanz durch das festgelegte Signifikanzniveau ($p \leq 0,05$) nicht gegeben, aber in Anbetracht der Mediane und unter der Annahme einer nicht diskontinuierlichen Enzymaktivität ist eine Tendenz zur Assoziation niedriger präoperativer AChE-Aktivitäten mit dem POD

ersichtlich. Diese Tendenz berücksichtigt, im Gegensatz zur Signifikanzprüfung, alle nicht kompensierten Enzymaktivitäten. Auch die Ergebnisse der logistischen Regression bestätigen dies. Wir vermuten daher, es könnte eine Assoziation von präoperativ verminderter AChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD bestehen. Auch in anderen Studien wurde dies bereits beobachtet (35).

In Einklang mit den obigen Überlegungen wäre das cholinerge System älterer Patienten bereits präoperativ, altersbedingt eingeschränkt. Dies mag mit der natürlichen, interindividuell unterschiedlich ausgeprägten Neurodegeneration zusammenhängen, die mit steigendem Alter zunimmt und in einer cholinergen Hypofunktion resultieren kann (49). Diese Hypofunktion kann präoperativ noch kompensiert sein, verstärkt aber die Vulnerabilität des Patienten. Ein beeinträchtigendes Ereignis könnte dazu führen, dass die Kapazität des vulnerablen, cholinergen Systems bei älteren Patienten erschöpft wird und dekompensiert. Diese Dekompensation könnte sich in Form einer verminderten postoperativen AChE-Aktivität äußern und klinisch als POD manifestieren.

Ein solch beeinträchtigendes Ereignis kann, wie in unserer Studie, eine abdominalchirurgische Operation sein. Intra- und perioperativ wirken sich einige Faktoren auf das cholinerge System aus. Bei einer abdominalchirurgischen Operation wird unter anderem an viszeralen parasymphatischen Fasern manipuliert. Diese sind an immunologischen Mechanismen und der Kommunikation zwischen Peripherie und ZNS beteiligt (21). Es wäre denkbar, dass im Rahmen der Operation parasymphatische Nervenfasern lädiert werden, wodurch die direkte, neuronale Informationsweitergabe gestört würde. Folglich wären auch antiinflammatorische Mechanismen betroffen, die über diese Nervenfasern reguliert werden. Neben der Manipulation an viszeralem Gewebe können weitere perioperative Faktoren zu einer Dysregulation des cholinergen Systems beitragen. Isofluran beispielsweise, ein volatiles Anästhetikum, ist ein potenter Hemmer des nikotineren nACh-Rezeptors (53). In Tierversuchen mit Ratten hat eine Blockade dieses Rezeptors zur Verschlechterung der Gedächtnisfunktion geführt (54). Auch Propofol wirkt in höheren Dosen inhibitorisch auf diese nikotineren Rezeptoren sowie zahlreiche weitere anticholinerg wirkende Medikamente, die im Rahmen einer Anästhesie Anwendung finden, beispielsweise Atropin, Scopolamin, Oxibutin (53).

Eine verlängerte OP-Zeit wurde bereits als ein Risikofaktor für das Auftreten von POD identifiziert (9). Auch in unseren Modellen war die Schnitt-Naht-Zeit unabhängig mit dem Auftreten von POD assoziiert. Wir bestätigen, dass die Dauer der Operation auch bei abdominalchirurgischen Eingriffen einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Wir

vermuten, dass die verschiedenen Einflussfaktoren bei längeren OP-Zeiten kumulieren und damit auch die negativen, unerwünschten Einflüsse kumulieren. Diese Einflüsse könnten sich auch auf das cholinerge System auswirken und die anti-inflammatorische Gegenregulation beeinträchtigen. Welchen Effekt dies auf die AChE- und BuChE-Aktivität hat, soll im Folgenden weiter diskutiert werden.

Abdominalchirurgische Eingriffe nehmen in Hinblick auf die Entwicklung des POD gewissermaßen eine Sonderstellung ein: Zusätzlich zu humoralen inflammatorischen Mechanismen zwischen Peripherie und zentralem Nervensystem, spielt sich über peritoneal verlaufende vegetative Nervenfasern ein inflammatorischer Reflex ab (21). Über diesen wird die Immunantwort zusätzlich moduliert (21). Die systemische und lokale Immunantwort wird über cholinerge, antiinflammatorische Mechanismen kontrolliert und moduliert (55). Die Cholinesterasen, insbesondere die AChE, hydrolysieren und inaktivieren das Acetylcholin, den wichtigsten Neurotransmitter des parasympathischen Nervensystems. Wird die AChE gehemmt, beispielsweise durch Medikamente wie Cholinesterase-Inhibitoren, wird das ACh langsamer gespalten und verbleibt länger im synaptischen Spalt (56). In unserer Studie konnten wir beobachten, dass eine postoperativ verminderte AChE-Aktivität mit dem POD assoziiert war. Außerdem vermuten wir auch eine Assoziation von verminderter präoperativer AChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD. Auf den ersten Blick wirkt diese Beobachtung widersprüchlich. Schließlich müsste eine verminderte AChE-Aktivität eine höhere Verfügbarkeit von ACh zur Folge haben - und damit eine stärkere antiinflammatorische Gegenregulation, weniger Neuroinflammation und weniger POD bedeuten. Ebendieser Gedanke wurde bereits in Medikamentenstudien zum POD umgesetzt. In der Annahme, durch ein längeres Verbleiben des ACh im synaptischen Spalt werde die Inhibition der Mikroglia verstärkt und damit die Delirinzidenz bzw. -intensität reduziert, wurden Patienten in verschiedenen Studien Cholinesterasehemmer verabreicht (57-60). In keiner der Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die Medikamenteneinnahme die Inzidenz oder die Dauer des POD signifikant verringert werden konnte. Eine weitere Studie, die den Effekt des AChE-Hemmers Rivastigmin auf die Dauer des Delirs untersuchen wollte, musste sogar vorzeitig beendet werden (61). Obwohl der Einschluss von 440 Patienten geplant war, wurde die Studie nach Einschluss von 104 Patienten abgebrochen, da es zu einer erhöhten Mortalitätsrate in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe gekommen war. Die Ergebnisse dieser Studien legen nahe, dass

der Einsatz von AChE-Inhibitoren nicht zu einer Reduktion der Neuroinflammation bei Patienten mit POD beigetragen haben.

Es könnte sein, dass eine verminderte AChE-Aktivität bei Patienten mit POD die antiinflammatorische Gegenregulation zügelt und damit die Neuroinflammation begünstigt. Diese Hypothese soll im Folgenden dargelegt werden. Die AChE spaltet das ACh in die Substrate Acetat und Cholin, sie ist eines der schnellsten Enzyme des menschlichen Körpers (62). All jenes ACh, das nach Freisetzung in den synaptischen Spalt nicht unmittelbar an einen Rezeptor bindet, wird sofort durch die AChE hydrolysiert, dies sind schätzungsweise 50% (63). Auf diese Weise wird ACh zwar inaktiviert, gleichzeitig kann neu freigesetztes ACh dadurch an die Rezeptoren binden, was das postsynaptische exzitatorische Potenzial verstärkt (62). Das durch die Hydrolyse entstandene Cholin wird wieder in die Zelle aufgenommen und für die Synthese von neuem ACh wiederverwendet (62). Es wäre also denkbar, dass durch eine Verminderung der AChE-Aktivität weniger Substrat zur Bildung von neuem ACh zur Verfügung stünde. Ebenso denkbar wäre, dass durch eine reduzierte Aktivität der AChE, das ACh im synaptischen Spalt länger am Rezeptor verbleibt, was das Initiieren neuer Stimuli behindern könnte (45). Beide Mechanismen könnten zur Folge haben, dass das postsynaptische exzitatorische Potenzial reduziert und die antiinflammatorische Gegenregulation beeinträchtigt wird. Eine verminderte antiinflammatorische Gegenregulation bedeutet eine verminderte ACh-Freisetzung (64). Dies wiederum könnte die verminderte AChE-Aktivität erklären. Insgesamt würde dadurch die proinflammatorische Immunreaktion überwiegen und könnte letztlich eine Neuroinflammation und damit das Auftreten von POD begünstigen (64). Die verminderte AChE-Aktivität wäre in diesem Kontext nicht nur Ursache, sondern auch Folge einer beeinträchtigten antiinflammatorischen Immunreaktion.

In unseren Untersuchungen wurde keine Assoziation zwischen der BuChE-Aktivität und dem Auftreten von POD beobachtet. Insbesondere bei den Patienten mit POD war die Streuung der relativen Aktivitätsänderung der BuChE von prä- zu postoperativ groß. Wir können daher keine definitiven Aussagen zur Assoziation von BuChE-Aktivität und dem POD treffen. Da die BuChE in vielerlei Hinsicht unspezifisch ist, wird sie auch als unspezifische Cholinesterase bezeichnet. Es ist daher schwierig, ihre Rolle innerhalb der Pathophysiologie des POD zu definieren. Die BuChE hat ein weiteres Substratspektrum als die AChE und kommt in mehr Gewebearten vor (65). Sie wirkt unter anderem an der Detoxikation von Giften und der Metabolisierung von Medikamenten (z.B. von

Physostigmin, Kokain, Organphosphorester) mit (32). Ebenso ist sie an der hydrolytischen Spaltung von Cholinestern, am Fettmetabolismus und an der Ghrelin-Freisetzung beteiligt (32). Es gibt Hypothesen, eine erniedrigte BuChE-Aktivität könnte als perioperativer Inflammationsmarker dienen (46, 66). Dies können wir aufgrund der breiten Streuung unserer Werte weder bestätigen, noch ausschließen. Ehe die bislang noch unklar definierte Rolle der BuChE hinsichtlich des POD weiter spezifiziert werden kann, sollte in diesem Bereich noch weitere Grundlagenforschung betrieben werden (65). Auch zum postoperativen Verlauf der Cholinesteraseaktivitäten gibt es bisher keine genauen Daten. Zudem ist nicht geklärt, wann genau sie postoperativ ein Minimum erreichen. In unserer Untersuchung hatte der postoperative Messzeitpunkt einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Verteilung der postoperativen AChE-Aktivität. In der Patientengruppe, bei der die BE am 3. postoperativen Tag erfolgte, waren die Werte niedriger. Dabei ist zu beachten, dass die Gruppen ungleich verteilt waren (108 vs. 19 Patienten) und in der kleineren Gruppe sowohl Standardabweichung, als auch Konfidenzintervall größer waren. In einer 2017 publizierten Studie mit 217 durchschnittlich 65 Jahre alten herzchirurgische Patienten erfolgte die Messung der Cholinesteraseaktivitäten am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag (47). Die AChE-Aktivität war dabei sowohl bei Patienten mit, als auch ohne POD am ersten postoperativen Tag am geringsten. Die BuChE-Aktivität hingegen war in beiden Gruppen am dritten postoperativen Tag am geringsten. Adam et al. führten bei 114, durchschnittlich 69 Jahre alten Patienten die Cholinesteraseaktivitätsmessungen präoperativ sowie am ersten und zweiten postoperativen Tag nach elektivem herzchirurgischem Eingriff durch (45). Sie beobachteten, dass die Mediane beider Enzymaktivitäten sowohl bei Patienten mit, als auch bei Patienten ohne POD am ersten postoperativen Tag am geringsten waren. Diese Beobachtungen zeigen, dass die Verlaufsdynamik der Cholinesteraseaktivitäten womöglich sehr heterogen ist. Von welchen Faktoren diese Dynamik beeinflusst wird, ist nur wenig erforscht. Es gibt Publikationen, die unter anderem anhand von Tierversuchen zeigen, dass die neuronale Freisetzung des ACh einem zirkadianen Rhythmus unterliegt (67-69). Das cholinerge System ist vermutlich so reguliert, dass es im Wachzustand und während motorischer Aktivität eine erhöhte, und im Schlafzustand eine verminderte Neurotransmission aufweist (67). Bei nachtaktiven Katzen konnte beobachtet werden, dass die ACh-Freisetzung nachts, während ihrer aktiven Phase, um bis zu 70% höher ist als in der Ruhephase (70). Auch die AChE-Aktivität war in Tierversuchen mit Ratten von diesem

zirkadianen Rhythmus betroffen, verhielt sich allerdings reziprok zur Freisetzung von ACh (71, 72). Die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus von Säugetieren ist komplex und nicht vollständig erforscht. Auf genetischer Ebene findet, vereinfacht gesagt, eine rhythmische Genexpression von Transkriptionsfaktoren statt, die durch die sog. CLOCK-Gene codiert werden (73). Auf neurophysiologischer Ebene wird der Schlaf-Wach-Rhythmus vor allem durch Hirnstamm und Areale des Vorderhirns reguliert, wobei auch das cholinerge System, vor allem für das Wachwerden, involviert ist (74). Beim POD beobachten wir eine Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus und eine fluktuierende Symptomatik. Es ist nicht endgültig geklärt, ob diese Störung des zirkadianen Rhythmus eine Folge des POD ist oder vielmehr in kausalem Zusammenhang mit diesem steht (75). Unabhängig davon, ob es Ursache oder Wirkung ist, beeinflusst die Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus vermutlich auch das cholinerge System und damit auch die Cholinesteraseaktivitäten. Dies könnte erklären, warum die Enzymaktivität in Studien bislang heterogen verlief. Dennoch schließt dies nicht aus, dass auch weitere Faktoren, zum Beispiel postoperativ verabreichte anticholinerg wirkende Medikamente, einen Einfluss auf die postoperative Enzymaktivität gehabt haben. Bisher lässt sich folglich nicht festlegen, wann der optimale Zeitpunkt zur Messung der Cholinesteraseaktivitäten ist. Diesen zu bestimmen ist, wie eben beschrieben, aufgrund verschiedener Einflussfaktoren schwierig. Es ist möglich, dass sich der richtige Zeitpunkt gar nicht generell festlegen lässt, sondern individuell bestimmt werden muss.

6.2 Stärken und Schwächen

Eine große Stärke dieser Arbeit und damit auch der Studie war das ausführliche prä- und postoperative Assessment der Patienten. Alle Patienten wurden mit einem standardisierten Assessment durch geschultes Studienpersonal charakterisiert. In unserer Untersuchung war dies besonders in Hinblick auf die Messung der Cholinesteraseaktivitäten sowie die gründliche Detektion von POD bedeutsam. Die zeitliche Abfolge sowie der Zeitpunkt der postoperativen Visite erfolgten nach einem genauen Zeitschema. Dadurch wurde gewährleistet, untersucherabhängige Unterschiede in der Erfassung der relevanten Daten zu minimieren und die Vergleichbarkeit der Daten zu vergrößern. Die umfassende Studiendatenbank ermöglichte es, relevante Confounder in die Analyse einzubeziehen. Die postoperative Visite erfolgte sieben Tage lang, zweimal täglich. Zudem wurde ein Chartreview

durchgeführt, also eine Sichtung der durch das Personal in der Patientenkurve dokumentierten Auffälligkeiten bezüglich POD. Auf diese Weise konnten zirkadiane Schwankungen in der Ausprägung des POD berücksichtigt werden. Zusätzlich wurden für die Detektion des POD mehrere validierte Testinstrumente herangezogen, da jedes Testinstrument situationsbedingt unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten aufweist. Einige der bisher publizierten Studien werteten nur postoperative Aktivitäten der Cholinesterasen aus, in unserer Studie wurde das Assessment prä- und postoperativ durchgeführt. Die Untersuchung von prä- und postoperativen Werten brachte einen hohen Informationsgewinn mit sich, weil die externen Einflussfaktoren, die zwischen diesen beiden Zeitpunkten auf den Patienten einwirkten (Medikamente, Schmerzen, Operation usw.) in die Diskussion der Ergebnisse miteinbezogen werden konnten. Unter anderem bot sich dadurch die Möglichkeit zu untersuchen, ob die relative Aktivitätsänderung der Cholinesteraseaktivitäten von prä- zu postoperativ das Risiko, ein POD zu erleiden, beeinflusst. Dies wurde in keiner der uns bekannten Studien bisher untersucht. Auch wenn wir letztlich zu dem Ergebnis kamen, dass sich die relative Aktivitätsänderung nicht zwischen den Gruppen unterschied, ist auch diese Erkenntnis ein Informationsgewinn.

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die Stichprobenzahl mit 127 Patienten. Da die Cholinesteraseaktivitäten standortbedingt nur in Berlin gemessen wurde, konnten keine Patienten aus dem Studienstandort Utrecht berücksichtigt werden. Hinzu kam die weitere Einschränkung der Studienpopulation aufgrund von fehlenden Werten. Bei fast einem Viertel (N=40) der in Betracht kommenden 167 abdominalchirurgischen Patienten waren prä- und postoperative Aktivität der Cholinesterasen nicht vollständig erhoben worden. Die präoperativen Werte fehlten bei 20 Patienten, von denen 8 ein POD hatten. Die postoperative AChE-Aktivität fehlte bei 31 Patienten, von denen 10 ein POD hatten, die postoperative BuCHE-Aktivität bei 34 Patienten, von denen 12 ein POD hatten. Wir konnten die Gründe für die fehlenden Werte nicht auswerten, daher wäre es für zukünftige Untersuchungen zu den Cholinesteraseaktivitäten wichtig, auch Umgebungsbedingungen (Zirkadiane Rhythmik, Gründe für fehlende BE, etc.) schriftlich zu erfassen. Eine weitere Limitation stellt der Zeitpunkt der BE dar. Die präoperative BE erfolgte in der Regel am Morgen der Operation, zu diesem Zeitpunkt haben eventuell schon Einflüsse auf die ChE-Aktivität stattgefunden. Die postoperative BE war bei einem Teil der Patienten (15%) nicht am ersten, sondern erst am dritten Tag erfolgt, was die Aussagekraft der Ergebnisse der ersten logistischen Regression mit N=127 Patienten

einschränkt. Aufgrund der Tatsache, dass das Blut prä- und postoperativ einmal pro Tag entnommen wurde, konnte die zirkadiane Rhythmik der Enzyme nicht berücksichtigt werden. Wir untersuchten in unserer Studie ältere Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen. Eine allgemeine Übertragung der Ergebnisse auf jüngere Patientenpopulationen bzw. Populationen mit anderen Eingriffsarten sollte somit nur kritisch erfolgen. Da keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen wurden, können alle p-Werte als explorativ interpretiert werden.

6.4 Ausblick

Das rapid-point-of-care-testing-Verfahren zur Messung der Cholinesteraseaktivität hat sich im klinischen Alltag als schnell, unkompliziert und effizient erwiesen. Präoperativ sollte, will man den tatsächlichen Baseline-Wert eines Patienten erhalten, der Messzeitpunkt optimalerweise so gewählt werden, dass möglichst wenig iatrogene, durch den Krankenhausaufenthalt bedingte Einflüsse auf den Patienten stattgefunden haben. Hinsichtlich der postoperativen Verlaufsdynamik der Cholinesteraseaktivität waren die Studienergebnisse bislang heterogen. Die Cholinesteraseaktivitäten scheinen einer zirkadianen Rhythmik zu unterliegen und vom dysregulierten Schlaf-Wach-Rhythmus deliranter Patienten beeinflusst zu werden. Ihre Dynamik sollte weiter erforscht werden. Hierbei wäre es ein guter Ansatz, z.B. postoperative Messungen mehrmals täglich und über einen längeren Zeitraum durchzuführen. Da beim rapid-point-of-care-testing-Verfahren der Cholinesteraseaktivitäten nur zwei Kapillaren mit je 10 µl Blut befüllt werden, kann über eine kapilläre Analyse, ähnlich einer Blutzuckermessung, die Probengewinnung erfolgen. Dies ist für Patienten wesentlich angenehmer als die Blutentnahme aus einer peripheren Vene. Erkenntnisse zur postoperativen Verlaufsdynamik der Cholinesteraseaktivität könnten genutzt werden, um Informationen darüber zu gewinnen, in welchem zeitlichen und quantitativen Zusammenhang der Verlauf der Cholinesteraseaktivität mit dem POD und seiner Intensität steht. Auch die Beeinflussung der Cholinesteraseaktivität durch externe oder angeborene Faktoren sollte weiter untersucht werden. Man nimmt an, dass sich neben zahlreichen Medikamenten auch weitere Faktoren wie Leberfunktion, Mangelernährung, Übergewicht, Herz-, Nieren- oder Schilddrüsenerkrankungen auf die Aktivität von AChE und BuCHE auswirken können (76). Weitere Untersuchungen in diesem Bereich sollten unternommen werden.

6.5 Conclusio

Wir konnten in unserer Untersuchung eine Assoziation zwischen einer erniedrigten postoperativen AChE-Aktivität mit dem Auftreten von POD bei älteren Patienten mit abdominalchirurgischem Eingriff feststellen. Es gab zu dieser Thematik bislang nur wenige Studien, die Studienpopulationen aus rein abdominalchirurgischen Patienten bildeten. Somit konnten wir dazu beitragen, den bisherigen Wissensstand um neue Erkenntnisse hinsichtlich POD und Cholinesteraseaktivität bei abdominalchirurgischen Patienten zu erweitern. Diese Arbeit hatte einen explorativen, hypothesengenerierenden Ansatz. Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, das cholinerge System spiele eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des POD. Wir vermuten, dass eine postoperativ verminderte AChE-Aktivität in diesem komplexen Zusammenspiel als Marker für überschießende neuroinflammatorische Prozesse gewertet werden könnte. Allerdings gibt es neben der zirkadianen Rhythmik und den anticholinergen Medikamenten vermutlich noch weitere, bislang unbekannte Einflussfaktoren auf die AChE-Aktivität. Die Manipulation an viszeralen Nervenfasern wurde als möglicher Einflussfaktor diskutiert. Es wird sich daher schwierig gestalten, Normwerte der prä- und postoperativen AChE-Aktivität bei Patienten mit POD zu definieren. Womöglich sind diese individuell festzulegen. Wir hoffen, dass in Zukunft weitere Einflussfaktoren identifiziert und pathophysiologische Hintergründe des POD geklärt werden können. Aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft wird dieses Thema in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. Ein verkanntes POD ist nicht nur gefährlich für den Gesundheitszustand des Patienten, sondern führt auch zu einer starken psychischen Belastung und Unsicherheit bei den Angehörigen. Solange wir das POD noch nicht ursächlich behandeln können, bleibt es Priorität, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und dem Krankheitsbild mit adäquaten präventiven und therapeutischen Maßnahmen entgegenzutreten.

7 Literaturverzeichnis

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Dsm-5®), 5th ed. Washington, DC. Amer Psychiatric Pub Inc. 2013.
2. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:112.
3. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008;26(1):26-31.
4. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clinical orthopaedics and related research.* 2004(422):195-200.
5. Rosgen BK, Krewulak KD, Stelfox HT, Ely EW, Davidson JE, Fiest KM. The association of delirium severity with patient and health system outcomes in hospitalised patients: a systematic review. *Age Ageing.* 2020;49(4):549-57.
6. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, Kalisvaart KJ. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008;26(1):1-8.
7. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(7):1335-40.
8. Lundstrom M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(7):1002-6.
9. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
10. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 1996;275(11):852-7.

11. Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Current opinion in critical care*. 2011;17(2):131-40.
12. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, Haas S, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. A Clinical Prediction Rule for Delirium After Elective Noncardiac Surgery. *JAMA*. 1994;271(2):134-9.
13. Yang T, Terrando N. The Evolving Role of Specialized Pro-resolving Mediators in Modulating Neuroinflammation in Perioperative Neurocognitive Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1161:27-35.
14. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, Frazier A, Yang H, Ivanova S, Borovikova L, Manogue KR, Faist E, Abraham E, Andersson J, Andersson U, Molina PE, Abumrad NN, Sama A, Tracey KJ. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999;285(5425):248-51.
15. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun*. 2004;18(5):407-13.
16. Garden GA, Möller T. Microglia biology in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(2):127-37.
17. Di Filippo M, Sarchielli P, Picconi B, Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(8):402-12.
18. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773-5.
19. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
20. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*. 1981;2(8248):651-3.
21. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
22. Shytle RD, Mori T, Townsend K, Vendrame M, Sun N, Zeng J, Ehrhart J, Silver AA, Sanberg PR, Tan J. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem*. 2004;89(2):337-43.

23. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62.
24. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-72.
25. Gibson GE, Blass JP. Impaired synthesis of acetylcholine in brain accompanying mild hypoxia and hypoglycemia. *J Neurochem*. 1976;27(1):37-42.
26. Goehler LE, Gaykema RP, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):49-59.
27. Plaschke K, Schulz S, Hoffmann J, Weigand M, Bruckner T, Schramm C, Kopitz J, editors. *The Association of Blood Cholinergic Esterases and Other Risk Factors on the Development of Postoperative Delirium* 2017.
28. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase--new roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(4):294-302.
29. Das UN. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2007;13(12):Ra214-21.
30. Downes GB, Granato M. Acetylcholinesterase function is dispensable for sensory neurite growth but is critical for neuromuscular synapse stability. *Developmental biology*. 2004;270(1):232-45.
31. Jbilo O, Bartels CF, Chatonnet A, Toutant JP, Lockridge O. Tissue distribution of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase messenger RNA. *Toxicol*. 1994;32(11):1445-57.
32. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacol Ther*. 2015;148:34-46.
33. Li B, Stribley JA, Ticu A, Xie W, Schopfer LM, Hammond P, Brimijoin S, Hinrichs SH, Lockridge O. Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse. *J Neurochem*. 2000;75(3):1320-31.
34. Cerejeira J, Batista P, Nogueira V, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. Low preoperative plasma cholinesterase activity as a risk marker of postoperative delirium in elderly patients. *Age Ageing*. 2011;40(5):621-6.

35. Zhao B, Ni Y, Tian X. Low Plasma Cholinesterase Activity is Associated With Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery in Elderly Patients: A Prospective Observational Study. *Psychosomatics*. 2019;60(2):190-6.
36. Eurostat. International Standard Classification of Education (ISCED) 2011 [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/International_Standard_Classification_of_Education_\(ISCED\)](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/International_Standard_Classification_of_Education_(ISCED)). Accessed July 1st, 2020.
37. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-6.
38. Anesthesiologists ASoc. ASA Physical Status Classification System 2014. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Accessed July 1st, 2020.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
40. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
41. Babor TF H-BJ, Saunders JB, Monteiro MG The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Care. 2001.
42. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-75.
43. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*. 1990;113(12):941-8.
44. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9.
45. Adam EH, Haas V, Lindau S, Zacharowski K, Scheller B. Cholinesterase alterations in delirium after cardiosurgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031212.

46. Muller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, Bitzinger D, Barth E, Meister M, Kranke P, Herrmann C, Wernecke KD, Spies CD. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(2):114-22.
47. John M, Ely EW, Halfkann D, Schoen J, Sedemund-Adib B, Klotz S, Radtke F, Stehr S, Hueppe M. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. *J Intensive Care.* 2017;5:29.
48. White S, Calver BL, Newsway V, Wade R, Patel S, Bayer A, O'Mahony MS. Enzymes of drug metabolism during delirium. *Age Ageing.* 2005;34(6):603-8.
49. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):555-63.
50. Mrazek RE, Griffin ST, Graham DI. Aging-associated changes in human brain. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 1997;56(12):1269-75.
51. Praticò C, Quattrone D, Lucanto T, Amato A, Penna O, Roscitano C, Fodale V. Drugs of anesthesia acting on central cholinergic system may cause post-operative cognitive dysfunction and delirium. *Med Hypotheses.* 2005;65(5):972-82.
52. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(9):895-900.
53. Fodale V, Santamaria LB. The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesthesia and analgesia.* 2003;97(4):1207; author reply
54. Levin ED, Bradley A, Addy N, Sigurani N. Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience.* 2002;109(4):757-65.
55. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2005;19(6):493-9.
56. Kleinschmidt S, Ziegeler S, Bauer C. [Cholinesterase inhibitors. Importance in anaesthesia, intensive care medicine, emergency medicine and pain therapy]. *Anaesthesist.* 2005;54(8):791-9.
57. Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhart CS, Grapow M, Gagneux A, Filipovic M, Seeberger MD, Pargger H, Siegemund M, Carrel T, Seiler WO, Berres M, Strebel SP, Monsch AU, Steiner LA. Rivastigmine for the prevention of

- postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1762-8.
58. Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(12):1100-6.
 59. Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(4):343-9.
 60. Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 Suppl 2:S282-8.
 61. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, Spronk PE, van Gool WA, van der Mast RC, Kesecioglu J, Slooter AJ. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9755):1829-37.
 62. Taylor P, Camp S, Radić Z. Acetylcholinesterase. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of Neuroscience.* Oxford: Academic Press; 2009. p. 5-7.
 63. Bittner DM. Combination therapy of acetylcholinesterase inhibitor and vitamin E in Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(5):511-3.
 64. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine.* 2018;37:547-56.
 65. Pope CN, Brimijoin S. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. *Biochem Pharmacol.* 2018.
 66. Lampón N, Hermida-Cadahia EF, Riveiro A, Tutor JC. Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):356-63.
 67. Davis B, Sadik K. Circadian Cholinergic Rhythms: Implications for Cholinesterase Inhibitor Therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2006;21(2):120-9.
 68. Jimenez-Capdeville ME, Dykes RW. Daily changes in the release of acetylcholine from rat primary somatosensory cortex. *Brain research.* 1993;625(1):152-8.

69. Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain research*. 1995;671(2):329-32.
70. Kametani H, Kawamura H. Circadian rhythm of cortical acetylcholine release as measured by in vivo microdialysis in freely moving rats. *Neurosci Lett*. 1991;132(2):263-6.
71. Owasoyo JO, Okonmah AD, Soliman KFA, Walker CA. Circadian variation in the acetylcholinesterase activity of specific rat brain areas. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*. 1980;11(4):251-6.
72. Schiebeler H, von Mayersbach H. Circadian variations of acetylcholine esterase (E.C.3.1.1.7) in rat brains. *Int J Chronobiol*. 1974;2(3):281-9.
73. Trott AJ, Menet JS. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1. *PLoS genetics*. 2018;14(1):e1007156.
74. Yamakawa GR, Basu P, Cortese F, MacDonnell J, Whalley D, Smith VM, Antle MC. The cholinergic forebrain arousal system acts directly on the circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13498-503.
75. Fitzgerald JM, Adamis D, Trzepacz PT, O'Regan N, Timmons S, Dunne C, Meagher DJ. Delirium: a disturbance of circadian integrity? *Medical hypotheses*. 2013;81(4):568-76.
76. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia*. 1997;52(3):244-60.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Zdravka Bosancic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Untersuchung der Assoziation von Acetylcholinesterase- / Butyrylcholinesteraseaktivität mit dem postoperativen Delir bei älteren Patienten mit großem intraabdominalchirurgischem Eingriff" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle meiner Doktormutter, Frau. Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des Promotionsthemas. Mit Unterstützung vieler kluger Köpfe hat sie die BioCog Studie entwickelt, die Rahmenbedingungen geschaffen und die erfolgreiche Umsetzung in die Wege geleitet und begleitet. Sie hatte ein offenes Ohr für Fragen und war stets motiviert, jegliche Unklarheiten zusammen anzugehen. Es ist bewundernswert, wie schnell sie die wegweisenden Antworten parat hatte.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Betreuerin, Frau Dr. med. Maria Heinrich (ehem. Olbert) für die kontinuierliche Betreuung meiner Doktorarbeit, die zahlreichen Ratschläge und die hilfreiche Kritik bei der Umsetzung. Ihre strukturierte und problemorientierte Herangehensweise sowie ihre wissenschaftliche Expertise inspirierten mich in meiner eigenen Arbeit. Für all die investierte Zeit und Mühe gebührt ihr mein herzlichster Dank.

Auch bei den anderen Studienärzten, Frau Dr. med. Fatima Yürek, Frau PD Dr. med. Anika Müller, Frau Alissa Wolf, Herrn PD Dr. Gunnar Lachmann und Herrn Dr. med. Rudolf Mörgeli möchte ich mich für die vorbildliche Zusammenarbeit bedanken. Freundschaftlich und zugleich zielstrebig wurden Probleme ins Auge gefasst und gemeinsam bewältigt.

An all meine Mitdoktoranden, insbesondere an Herrn Firas Nosierat, Frau Juliane Dörfler, Frau Helene Michler sowie Herrn Ken Dieter Michel geht mein Dank für die produktive, zielführende und freundschaftliche Teamarbeit.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. Sophie Piper für ihre ausführliche Beratung in der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Allen Patientinnen und Patienten, die der Studienteilnahme zugestimmt und damit einen wichtigen Teil zum wissenschaftlichen Fortschritt beigetragen haben, danke ich für diese selbstlose und ehrenwerte Entscheidung.

Zu guter Letzt möchte ich besonders meiner lieben Familie danken, die mich in all den Jahren unterstützt und begleitet hat, sowie meinem ehemaligen Lehrer und mittlerweile geschätzten Freund, Herrn Dr. Helmut Benedikt Leibinger, der seinen Schülern von klein auf die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten nahegelegt und stets vorbildlich vorgelebt hat, tibi maximas gratias ago.