

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

DISSERTATION

**Einfluss von Dexmedetomidin auf die perioperative Acetyl-
und Butyrylcholinesterase-Aktivität im Kontext der
Delirpathogenese bei älteren Patient*innen**

**The Effect of dexmedetomidine on acetyl and
butyrylcholinesterase activity in the context of delirium
pathogenesis in elderly patients**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Yanite Jacob

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract – Deutsch	11
Abstract – English	13
1 Einleitung	15
1.1 Das postoperative Delir (POD).....	15
1.2 Dexmedetomidin (DEX)	16
1.3 Acetylcholin.....	19
1.3.1 Cholinesterasen	22
1.3.2 Acetylcholinesterase	22
1.3.3 Butyrylcholinesterase	23
1.3.4 Cholinesterasebestimmung mit Ellmans-Reagenz (84, 85)	24
1.4 Neuroimmunologische Entzündungsmodulation	26
1.5 Pathophysiologie des postoperativen Delirs	29
1.6 Fragestellung	31
2 Methoden	32
2.1 Studiendesign	32
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	33
2.2 Messzeitpunkte der AChE- und BChE-Aktivitätsbestimmungen	35
2.3.1 Perioperative Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität	36
2.3.2 ChE check mobile® – AChE-, BChE-Testung.....	36
2.4 Perioperative Gabe des Prüfpräparats	38
2.4.1 Beschreibung des Prüfpräparats.....	38
2.4.2 Richmond Agitation Sedation Scale	38
2.4.3 Behandlungsschema.....	39

2.5 Erhebung der CAM/CAM-ICU	41
2.6 Die Anticholinergic Drug Scale (ADS)	43
2.7 Statistische Analyse	44
3 Ergebnisse	46
3.1 CONSORT – Flussdiagramm	46
3.2 Charakteristika der Studienpopulation.....	48
3.2.1 Intraoperative Einflussfaktoren auf die Aktivität der Cholinesterasen	50
3.3 Die perioperative AChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin.....	51
3.3.1 Verlauf der AChE-Aktivität von präoperativ zu Tag 1 postoperativ	53
3.3.2 AChE-Aktivitätsdifferenz im Vergleich: Placebo vs. Dexmedetomidin	54
3.3.3 Zusammenfassung: perioperativer Verlauf der AChE-Aktivität	56
3.4 Die perioperative BChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin.....	57
3.4.1 Verlauf der BChE-Aktivität von präoperativ zu Tag 1 postoperativ	59
3.4.2 BChE-Aktivitätsdifferenz im Vergleich: Placebo vs. Dexmedetomidin	60
3.4.3 Zusammenfassung: perioperativer Verlauf der BChE-Aktivität	62
3.4 Die Delirinzidenz Placebo vs. Dexmedetomidin	63
4 Diskussion	64
4.1 Allgemeine Einordnung der Ergebnisse.....	64
4.2 Die perioperative Aktivitätsminderung der Cholinesterasen	65
4.3 Einfluss von Dexmedetomidin auf den perioperativen Verlauf der Acetyl- und Butyrylcholinesterase-Aktivität	69
4.3.1 Einfluss des Anästhetika-sparenden Effekts auf die Cholinesterasen	71
4.3.2 Einfluss der Sympathikolyse auf die Cholinesterasen.....	71
4.3.3 Einfluss der sedativen Wirkung auf die Cholinesterasen	72
4.3.4 Einfluss der Antiinflammation auf die Cholinesterasen	73
4.3.5 Zusammenfassung: Wirkmechanismen von Dexmedetomidin im Kontext der cholinerg-inflammatorischen Delirpathogenese	74
4.4 Abschließende Diskussion	77

4.5 Limitation	80
4.6 Schlussfolgerung	81
Literaturverzeichnis	83
Eidesstattliche Versicherung	93
Lebenslauf	94
Danksagung	96
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	97

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Der ACh-Zyklus an einer cholinergen Synapse.....	21
Abbildung 2 Prinzip des Ellman-Assays zur Bestimmung der AChE-Aktivität (84):	25
Abbildung 3: Die Milz und der cholinerg-antiinflammatorische Reflex (CAIR).....	28
Abbildung 4: Schematische Darstellung der NEUPRODEX-Studie	33
Abbildung 5: Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU).....	42
Abbildung 6: CONSORT – Flussdiagramm der vorliegenden Sekundäranalyse	47
Abbildung 7: Verlauf der AChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin (n = 56).....	51
Abbildung 8: AChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP0	55
Abbildung 9: AChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP1	55
Abbildung 10: Verlauf der BChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin (n = 56).....	57
Abbildung 11: BChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP0	61
Abbildung 12: BChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP1	61
Abbildung 13: Postoperatives Delir – DEX vs. Placebo (n = 56).....	63
Abbildung 14: Delirprotektion via Dexmedetomidin und die cholinerge Homöostase ...	76
Tabelle 1: Darstellung der Untersuchungs- und Interventionszeitpunkte	35
Tabelle 2: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	39
Tabelle 3: Confusion Assessment Method (CAM).....	41
Tabelle 4: Die Basis-Charakteristika	49
Tabelle 5: Opioid-, Anästhetika- und Transfusionsbedarf (n = 56).....	50
Tabelle 6: Deskriptive Übersicht der perioperativen AChE-Aktivität.....	51
Tabelle 7: Vergleich der AChE-Aktivität PräOP und PostOP1	54
Tabelle 8: Deskriptive Übersicht der perioperativen BChE-Aktivität.....	58
Tabelle 9: Vergleich der BChE-Aktivität PräOP und PostOP1	60

Abkürzungsverzeichnis

ABW	Adjustiertes Idealgewicht
Abs	Absatz
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
ADS	Anticholinergic Drug Scale
Amb	Ambulanz
AMG	Arzneimittelgesetz
ASA	American Society of Anesthesiologists Risk Classification
AV-Block	Atrioventrikuläre Blockierung
AWR	Aufwachraum
AZ	Astrozyten
BChE	Butyrylcholinesterase
β-HCG	humanes Choriongonadotropin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
Ca	Calcium
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CABG	Koronararterienbypass-Operation
CAIP	cholinerg-antiinflammatorischer Pathway
CAIR	cholinerg-antiinflammatorischer Reflex
CarAT	Carnitinacetyltransferase
CCM	Campus Charité Mitte
ChE	Cholinesterase

CHT	Cholintransporter
CLP	Cecal Ligation and Puncture
CoA	Cotransporter A
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CVK	Campus Virchow Klinikum
DEX	Dexmedetomidin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNB	5-(3-Carboxy-4-nitrophenyl) Disulfanyl-2-nitrobenzoesäure (Synonym: Ellmans-Reagenz)
Enlr	Einleitungsraum
et Vol%	Endtidale Gaskonzentration
EUDRA-CT- No.	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Number
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GPI	Glycosyl-Phosphatidylinositol
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMGB	High-Mobility-Group-Box
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren
IBW	Idealgewicht nach Broca
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ISS	Injury Severity Score
K	Kalium
KM	Kummulativmenge
LaGeSo	Landesamts für Gesundheit und Soziales
LPS	Lipopolysaccharid

LR	Lauftrate
LZM	Langzeitmedikamente
mAChR	Muskarinernerger Acetylcholinrezeptor
ME	Maligne Erkrankung
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MG	Mikroglia
MM	Multimorbid
MMSE	Mini Mental State Examination
mRNA	Messenger ribonucleic acid
nAChR	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
Ncl	Nucleus
NEUPRODEX	Neuroprotektion durch Dexmedetomidin
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
NIH	National Institutes of Health
NLM	National Library of Medicine
NNChS	Nicht neuronales cholinerges System
NSt	Normalstation
NTS	Nucleus tractus solitarii
NYHA	New York Heart Association Classification
OCT	Organischer Kationentransporter
OP	Operation
PACU	Post anesthesia care unit
POD	Postoperatives Delir
PostOP 0	Tag 0 postoperativ (unmittelbar postoperativ)
PostOP 1	Tag 1 postoperativ

PP	Prüfpräparat
PPh	Polypharmazie
PPPD	Pylorus-erhaltende partielle Duodenopankreatektomie
PräOP	Präoperativ
PSYM	Parasympathikus
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
SAA	Anticholinerge Aktivität im Serum
SAE	Sepsis assoziierte Enzephalopathie
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SLC	Solute Carrier
SYMP	Sympathikus
Th	T-Helferzellen
TNB	Thionitrobenzoat
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor Alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract – Deutsch

Einleitung: Nach operativen Eingriffen ist das postoperative Delir die häufigste klinisch manifeste Form der akuten zerebralen Dysfunktion. In der Pathogenese wird unter anderem eine dysregulierte inflammatorische Reaktion auf das chirurgische Trauma diskutiert. Dexmedetomidin ist ein hochspezifischer Alpha-2-Adrenorezeptoragonist, unter anderem mit Auswirkungen auf das Immunsystem und positivem Effekt auf die postoperative Delirinzidenz. Studien zufolge ist ein Zusammenhang zwischen der Dexmedetomidin vermittelten Antiinflammation und der cholinergen Entzündungsregulation möglich. Zudem werden die Acetyl- und Butyrylcholinesterase als Biomarker sowohl für das postoperative Delir als auch für den Schweregrad einer akuten Entzündung diskutiert. Die folgende Arbeit untersucht anhand der Cholinesterase-Aktivitäten einen möglichen Einfluss von Dexmedetomidin auf das cholinerge System im Hinblick auf eine potenzielle Kausalität zwischen seiner delirprotektiven Wirkung und der Delirpathogenese.

Methode: Eine Sekundäranalyse einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie nach deutschem Arzneimittelgesetz (NEUPRODEX). Insgesamt konnten die Daten von 56 Patient*innen ab 60 Jahren nach großen chirurgischen Operationen ausgewertet werden. Die doppelblinde Applikation von Dexmedetomidin oder Placebo sowie die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivitäten mittels einer photometrischen Point-of-Care-Messung erfolgten perioperativ. Zudem wurde die postoperative Delirinzidenz mittels der CAM/CAM-ICU ermittelt.

Ergebnisse: In der Placebo-Gruppe zeigte die perioperative Aktivität beider Cholinesterasen signifikante Schwankungen (Acetylcholinesterase $p = 0,018$; Butyrylcholinesterase $p = 0,003$) und insgesamt eine postoperative Aktivitätsabnahme. Im Gegensatz dazu verlief die Acetylcholinesterase-Aktivität in der Dexmedetomidin-Gruppe stabil ($p = 0,857$) und die Aktivität der Butyrylcholinesterase mit einer signifikanten Schwankung ($p = 0,030$), die mit einem Wiederanstieg am ersten postoperativen Tag einhergeht. Beim direkten Vergleich der Aktivitätswerte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Bis zum ersten postoperativen Tag wurden insgesamt 14 Patient*innen (25 %) als Delir-positiv mit dem CAM/CAM-ICU erfasst. Davon befanden sich 3 (5,4 %) in der Dexmedetomidin- und 11 (19,6 %) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,030$).

Schlussfolgerung: Die perioperative Gabe von Dexmedetomidin zeigte neben einer signifikant niedrigeren Delirinzidenz, einen stabilen Verlauf der Acetylcholinesterase-Aktivität und eine rasche Erholung der Butyrylcholinesterase-Aktivität, während bei den mit Placebo behandelten Patienten ein kontinuierlicher Rückgang beider Enzymaktivitäten zu beobachten war. Die Ergebnisse deuten auf einen regulierenden Einfluss von Dexmedetomidin auf das cholinerge System hin, der möglicherweise die Delirentwicklung positiv beeinflusst.

Abstract – English

Introduction: After surgical procedures, postoperative delirium is the most common clinically manifest form of acute cerebral dysfunction. The pathogenesis of delirium includes a dysregulated inflammatory response to surgical trauma. Dexmedetomidine is a highly specific alpha-2-adrenoreceptor agonist with beneficial effects on the incidence of postoperative delirium. Its pharmacologic spectrum includes, inter alia, effects on the immune system during the postoperative period. Studies suggest that there may be a link between dexmedetomidine-mediated anti-inflammation and cholinergic regulation of inflammation. In addition, acetyl and butyrylcholinesterase are discussed as biomarkers for both postoperative delirium and the severity of acute inflammation. By determining if there is a causality between its delirprotective effect and delirium pathogenesis through measuring perioperative cholinesterase activities, this dissertation investigated the possible influence of dexmedetomidine on the cholinergic system.

Methods: A Secondary analysis of a randomized, controlled, clinical trial according to the German Drug Law (NEURODEX). In total, the study was able to collect data from 56 patients aged 60 years or older after they had major surgery. The Double-blind application of dexmedetomidine or placebo and the point-of-care measurement of cholinesterase activities were performed perioperatively. In addition, postoperative delirium incidence diagnosed by CAM/CAM-ICU was also determined.

Results: In the placebo group, cholinesterase activities exhibited with significant fluctuations (acetylcholinesterase $p = 0.018$; butyrylcholinesterase $p = 0.003$) and a postoperative decrease. In contrast, the dexmedetomidine group showed a stable course of acetylcholinesterase activity ($p = 0.857$) and a significant fluctuation in the activity course of butyrylcholinesterase ($p = 0.030$), which was accompanied by an elevation on the first postoperative day. Direct comparison of activity levels at the measurement time points revealed no significant difference between the groups (acetylcholinesterase $p = 0.194$ and 0.257 ; butyrylcholinesterase $p = 0.293$ and 0.908). A total of 14 patients (25%) were classified as positively delirious. Of these, three patients (5.4%) were in the dexmedetomidine group and 11 patients (19.6%) were in the placebo group ($p = 0.030$).

Conclusion: In addition to a significantly lower incidence of delirium, the perioperative administration of dexmedetomidine was paralleled by a stable acetylcholinesterase activity and a rapid recovery of butyrylcholinesterase activity, while a continuous decline

in both enzyme activities was observed in patients treated with the placebo. The results indicate that dexmedetomidine has a regulatory influence on the cholinergic system, which could have a positive impact on the development of delirium.

1 Einleitung

1.1 Das postoperative Delir (POD)

Das postoperative Delir ist je nach Population und chirurgischem Eingriff, mit einer Inzidenz von 5 bis 52 %⁽¹⁾ die häufigste, klinisch manifeste Form der akuten zerebralen Dysfunktion nach operativen Eingriffen. Bei intensivstationären und maschinell beatmeten Patient*innen kann die Inzidenz zwischen 11 und 80 % variieren ⁽²⁾. Die Kriterien der DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders) definieren das Delir als eine akut auftretende und im Tagesverlauf fluktuierende Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins, kombiniert mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten, die nicht im Kontext einer stark reduzierten bzw. fehlenden Wachheit auftraten und nicht besser durch eine andere neurokognitive Störung erklärt werden können ⁽³⁾.

Anhand psychomotorischer Symptome lässt es sich in drei Subtypen unterteilen:

Das hyperaktive Delir imponiert mit Agitiertheit bis hin zu Aggressivität, wohingegen das hypoaktive Delir mit Verminderung der Aktivität bis zur Lethargie einhergeht. Bei der dritten Mischform treten beide Subtypen alternierend auf ⁽⁴⁾. Zudem wurde das Spektrum der Delirdiagnostik durch das subsyndromale Delir erweitert, um Patient*innen zu diagnostizieren, die einzelne Symptome aufweisen und sonst von den DSM-5- oder ICD-10-Kriterien nicht erfasst würden ⁽⁵⁾.

Für die betroffenen Patient*innen birgt das postoperative Delir das Risiko neben einem verschlechterten Outcome eine erhöhte Mortalität sowie ein prolongiertes, bis zu 6 Monate andauerndes kognitives Defizit direkt nach Krankenhauserlassung zu erleiden ⁽⁶⁻¹⁰⁾. Im intensivmedizinischen Bereich ist ein Delir mit einer verlängerten Beatmungsdauer, einer längeren Intensivbehandlung und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt assoziiert ⁽¹¹⁾. Zudem hat sich in klinischen Studien gezeigt, dass das postoperative Delir in bis zu einem Drittel der Fälle erstes Symptom einer Sepsis sein kann ^(12, 13).

In zahlreichen Untersuchungen zum postoperativen Delir wird auf dessen erhöhte Inzidenz bei internistischen Erkrankungen wie z. B. Herzinsuffizienz, malignen Tumoren und Infektion hingewiesen ⁽¹⁴⁾. Die genauen Inzidenzangaben in der Literatur weisen jedoch eine hohe Spannweite auf, für die unter anderem verschiedene prädisponierende

und präzipitierende Faktoren (nä. Abs.) verantwortlich sind. Sie sollten in Abhängigkeit der untersuchten Population sowie der Art und Schwere des Eingriffs betrachtet werden. Nach abdominalchirurgischen Operationen entwickelt etwa ein Drittel der Patient*innen ein POD (15-17). Die Arbeitsgruppe um Rudolph et al. und nachfolgend Saczynski und Kollegen konnten für ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv mit koronararterieller Bypass-Chirurgie (CABG) eine Delirinzidenz um 50 % und 46 % zeigen (9, 18). In einer prospektiven Studie mit 86 kardiochirurgischen Patient*innen kommen Norkiené et al. wiederum auf eine Inzidenz von 13,3 % (19).

Die Ätiologie des postoperativen Delirs ist multifaktoriell bedingt. Jeder/jede der Patient*innen besitzt ein individuelles Delirrisiko, welches durch prädisponierende und präzipitierende Faktoren determiniert wird. Die prädisponierenden Faktoren fassen die individuelle Vulnerabilität zusammen und beinhalten z.B. ein erhöhtes Alter oder ein bestehendes präoperatives kognitives Defizit. Sie gelten als nicht oder zumindest nicht kurzfristig modifizierbar. Die präzipitierenden Faktoren gelten als eher modifizierbar und meinen vor allem im perioperativen Kontext die Narkose, den chirurgischen Eingriff und die Verabreichung einer Vielzahl von Medikamenten (2). Diesbezüglich gibt es Studien, die belegen, dass die Wahl des Opioids (20, 21) und des Hypnotikums (22) während der Allgemeinanästhesie einen Einfluss auf die Delirinzidenz ausüben. Entsprechend gehört die präventive Modifikation der perioperativen Phase zu den delirprotektiven Maßnahmen in der Allgemeinanästhesie.

1.2 Dexmedetomidin (DEX)

Dexmedetomidin (DEX) als rechtsdrehendes Enantiomer wurde in den 1990er Jahren aus Medetomidin synthetisiert und ist zur klinischen Anwendung für die Sedierung erwachsener Patient*innen seit 2011 in Europa zugelassen (23). Es ist ein hochspezifischer und selektiver Alpha-2-Adrenorezeptoragonist, der im Vergleich zu Clonidin, welcher seit den 1960er Jahren als erster zentraler Alpha-2-Adrenorezeptoragonist zugelassen ist, eine 8-fach höhere Alpha-2-Rezeptor-Selektivität besitzt; die Affinität α_1 : α_2 beträgt 1: 162 (23). Bei kontinuierlicher Infusion wird die Wirkung dosisabhängig nach 30-45 min erreicht (24). Die Distributionshalbwertszeit beträgt 6-8 min und die terminale Halbwertszeit ist nach 2-2,5 Stunden erreicht. Die Eliminierung

findet zu 95 % in der Leber statt, wo Dexmedetomidin über direkte Glukuronidierung und N-Methylierung sowie über CYP-P450-Metabolisierung fast vollständig zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt wird (24, 25).

Die kardiovaskulären Wirkungen, die gleichzeitig auch die wichtigsten unerwünschten Effekte ausmachen, sind dosisabhängig. Bei niedriger Infusionsrate dominiert die zentrale Wirkung von Dexmedetomidin mit Bradykardie und Hypotonie als Folge, während bei hohen Dosen bzw. einer schnellen Infusionsrate, die peripheren vasokonstriktiven Wirkungen mit Hypertonie überwiegen und die bradykarde Wirkung weiter bestehen bleibt (25). Entsprechend sind die im intensivmedizinischen Bereich hauptsächlich auftretenden unerwünschten Effekte Hypo- und Hypertension sowie Bradykardie (24, 25). Die spezifischen sympathikolytischen Effekte von Dexmedetomidin, die neben der Sedierung die Analgesie und Anxiolyse umfassen, werden hauptsächlich über eine Reduktion der Noradrenalin-Freisetzung in synaptischen Nervenendigungen erreicht (24). Die Sedierung wird ohne eine nennenswerte Atemdepression durch die Verminderung der Hirnaktivität im Locus coeruleus vermittelt, was zu einem klinischen Zustand ähnlich dem Non-rapid-eye-movement (NREM)-Schlaf führt (23). Die erreichbare Sedierungstiefe entspricht hierbei dem Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 bis -3 (S. 39), in der das Erwecken durch verbale oder taktile Stimuli noch möglich ist (23, 24). Klinische Untersuchungen im perioperativen Rahmen haben gezeigt, dass Dexmedetomidin den Bedarf an Hypnotika (26, 27) und Opioiden (28) signifikant senken kann. Zusätzlich wurde ein positiver Effekt auf die postoperative Schmerzempfindung und den Bedarf an Opioiden in der postoperativen Phase belegt (29, 30).

Neben den beschriebenen Effekten umfasst das Wirkspektrum von Dexmedetomidin außerdem die direkte Neuro- und Organprotektion, die hauptsächlich auf antiinflammatorische Eigenschaften des Alpha-2-Adrenorezeptoragonisten schließen lässt. Insbesondere im ZNS sollen Alpha-2-Rezeptoragonisten die Aktivität des Sympathikus verringern (31), was eine inflammatorische Antwort entweder direkt über Zelloberflächenrezeptoren oder indirekt durch eine Veränderung des sympathischen/parasympathischen Gleichgewichts zu Gunsten des Parasympathikus moduliert (32, 33). Bei experimenteller Sepsis (34, 35), aber auch bei postoperativen Patient*innen (36, 37) konnte gezeigt werden, dass Dexmedetomidin als perioperative Co-Administration den proinflammatorischen Zytokinspiegel (TNF-alpha, IL6/8 und CRP)

senken kann (38, 39). Hierfür wird eine Reihe von Mechanismen postuliert – darunter die Augmentation des cholinerg-antiinflammatorischen Reflexes.

Xiang et al. fanden in einer experimentellen Studie heraus, dass die antiinflammatorische Wirkung von Dexmedetomidin über einen $\alpha 7$ -nAChR-abhängigen (Alpha 7 nikotinerger Acetylcholinrezeptor) Mechanismus des cholinerg-antiinflammatorischen Reflexes erfolgt. Sie verglichen vagotomierte und nicht vagotomierte Mäuse nach Lipopolysaccharid (LPS)-induzierter Immunantwort und stellten fest, dass sich die antiinflammatorische Wirkung durch das perioperativ verabreichte Dexmedetomidin nur bei den nicht vagotomierten Mäusen zeigte. Die Serumkonzentrationen der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α waren in der vagotomierten Gruppe signifikant höher als in der nicht vagotomierten Gruppe. Durch die Blockade des $\alpha 7$ -nAChRs mit α -Bungarotoxin kam es zu einer Aufhebung der antiinflammatorischen Wirkung von Dexmedetomidin (40). 2015 publizierten Zhaoguo et al. im Zusammenhang mit der Milz die Rolle von Dexmedetomidin bei der Behandlung einer LPS induzierten Sepsis an Mäusen. Sie fanden heraus, dass die präventive Verabreichung von Dexmedetomidin die NF- κ B-Aktivierung sowie die Produktion von TNF- α , IL-6 und IL-1 β sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene in der Milz abschwächt. Umgekehrt schwächte die präventive Injektion von α -Bungarotoxin, einem selektiven $\alpha 7$ nAChR-Antagonisten, die genannten Effekte von Dexmedetomidin (41). Der $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor befindet sich unter anderem auf Makrophagen und entsprechend auf den Mikrogliazellen im ZNS (42) und nimmt als Alpha-Untereinheit des nikotinerger Acetylcholinrezeptors beim cholinerg-antiinflammatorischen Reflex (CAIR) eine bedeutende Rolle ein (43).

Weitere experimentelle Studien bekräftigen mit vergleichbaren Ergebnissen diesen Wirkmechanismus von Dexmedetomidin (44-46). Zudem finden sich Publikationen über die direkte Modulation der Zytokinproduktion durch Dexmedetomidin via $\alpha 2$ -Adrenozeptoren auf Makrophagen/Mikrogliazellen während einer Entzündungsreaktion (47, 48). Sun et al. haben 2018 in einer In-vitro-Studie mit höchsten supraklinischen Dosen beschrieben, wie Dexmedetomidin direkt die M1/M2-Polarisation von LPS-stimulierten Mikrogliazellen durch Hemmung der M1- und Förderung der M2-Polarisation zu Gunsten einer Antiinflammation moduliert (49).

Des Weiteren gibt es Beschreibungen auch aus klinischen Studien, wonach Dexmedetomidin das Th1/Th2-Zytokin-Gleichgewicht bei Patient*innen mit chirurgischem und anästhesiologischem Stress in Richtung Th1 verschieben kann (50-52). In einer großangelegten Metaanalyse mit insgesamt 4842 Patient*innen, von denen

2454 Patient*innen in Dexmedetomidin-Gruppen und 2388 Patient*innen in Kontrollgruppen waren, konnte gezeigt werden, dass die perioperative Gabe von Dexmedetomidin die perioperative Immunreaktion durch Minderung einer überschießenden Stress- und Immunantwort zu Gunsten der antiinflammatorischen Prozesse modulieren kann (53).

1.3 Acetylcholin

Acetylcholin (ACh) ist phylogenetisch ein sehr altes Molekül, das bereits vor der Entstehung von Nervenzellen existierte (54). Es findet sich sowohl bei Säugetieren als auch in ein- und mehrzelligen Organismen (54). Nach seiner Isolierung 1914 aus Pilzen durch Henry Dale folgte 10 Jahre später die Entdeckung seiner Funktion am Froschherzen als „der Vagusstoff“ durch Otto Loewi, der dann durch Henry Dale als Acetylcholin identifiziert wurde (55). Seither wurde ACh nicht nur in neuronalem Gewebe, sondern auch in praktisch allen Zelltypen, u. a. in Epithelien, Endothelien und Immunzellen nachgewiesen. In diesen nicht-neuronalen Geweben soll Acetylcholin Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Aufbau und Erhalt von Zell-Zell-Kontakten vermitteln und antiinflammatorische Wirkungen ausüben (56). So ist ACh nicht nur als reiner Neurotransmitter zu betrachten, sondern auch als ein „universeller Zytotransmitter“, der im sogenannten nicht-neuronal-cholinergen System (NNChS) regulatorische Prozesse auto- und parakrin vermittelt (57, 58). Durch die Acetylcholinesterasen, die ubiquitär vorkommen, wird die Wirkung von ACh lokal begrenzt. Hierdurch entstehen Zonen, in denen die Zellen des NNChSs dynamisch miteinander interagieren und mit den terminalen Axonen „Neuro-Effektor-Bezirke“ bilden. Das ermöglicht eine Regulation an Ort und Stelle von z. B. lokalen Immunprozessen und eine rasche Informationsweiterleitung (57).

Als Neurotransmitter wirkt ACh an cholinergen Synapsen im ZNS, in Ganglien des autonomen Nervensystems und an der motorischen Endplatte. Es moduliert im ZNS die kognitive Leistungsfähigkeit, den generellen Erregungslevel und ist an der Regulation der Schlaf-Wach-Zyklen beteiligt (59, 60).

Für die Bildung von ACh ist die Cholinacetyltransferase (ChAT), ein spezifisches Enzym, welches im Soma produziert und in die Axonterminale transportiert wird, zuständig. Die ChAT synthetisiert ACh im Zytosol der Axonterminale aus Acetyl-Coenzym A (Acetyl-

CoA), welches durch Mitochondrien generiert wird, und aus Cholin, das zum Großteil nach dem Abbau von ACh wiederaufgenommen wird (60). In der ACh-Synthese ist dieser Wiederaufnahmemechanismus der geschwindigkeitsbestimmende Faktor und wird durch den präsynaptisch an der Plasmamembran lokalisierten, natriumabhängigen und hochaffinen Cholintransporter (CHT1) aus der Familie der Natrium-(Na⁺) /Glukose-Cotransporter (SLC5) vermittelt (61).

Das ACh wird durch den vesikulären ACh-Transporter in die synaptischen Vesikel transportiert, dort gespeichert und bei Eintreffen eines Aktionspotenzials exozytotisch freigesetzt. Die Depolarisation der Zellmembran durch das eintreffende Aktionspotenzial bewirkt die Öffnung spannungsabhängiger Calcium(Ca²⁺)-Kanäle, wodurch Calcium einströmt, das zur Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran führt und dadurch die Entleerung von ACh in den synaptischen Spalt bedingt (60). In nicht neuronalen Zellen existiert neben der ChAT und mit geringerer Effizienz ein alternativer Synthesemechanismus durch die Carnitin-Acetyltransferase (CarAT) (62). Zudem besitzen sie für die auto-und parakrine Wirkung von ACh Plasmamembran-gebundene organische Kationentransporter (OCT) der SLC22-Familie, die Konzentrations- und Membranpotentialabhängig einen bidirektionalen ACh-Transport ermöglichen (63, 64).

Die Wirkungen des AChs werden neuronal und nicht neuronal durch Rezeptorbindung vermittelt. Es existieren zwei Subtypen des Acetylcholinrezeptors: Ionotrope und metabotrope ACh-Rezeptoren, die nach ihrem jeweiligen Agonisten benannt, als nikotinerge und muskarinerge ACh-Rezeptoren bekannt sind. Muskarinerge ACh-Rezeptoren (mAChR) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und nikotinerge ACh-Rezeptoren (nAChR) sind ligandengesteuerte Ionenkanäle (60). Die Freisetzung des Acetylcholins aus cholinergen Nervenendigungen wird durch positive Rückkopplung an präsynaptische nikotinerge ACh-Rezeptoren kontrolliert. Präsynaptische muskarinerge ACh-Rezeptoren vermitteln hingegen die Autoinhibition (61). Die Wirkung von ACh wird durch Aufspaltung in Acetat und Cholin durch die Acetylcholinesterasen extrem schnell deaktiviert. Aufgrund dieser sehr schnellen Inaktivierung des Acetylcholins ist seine laborchemische Bestimmung nur indirekt über die periphere Aktivität der Cholinesterasen möglich.

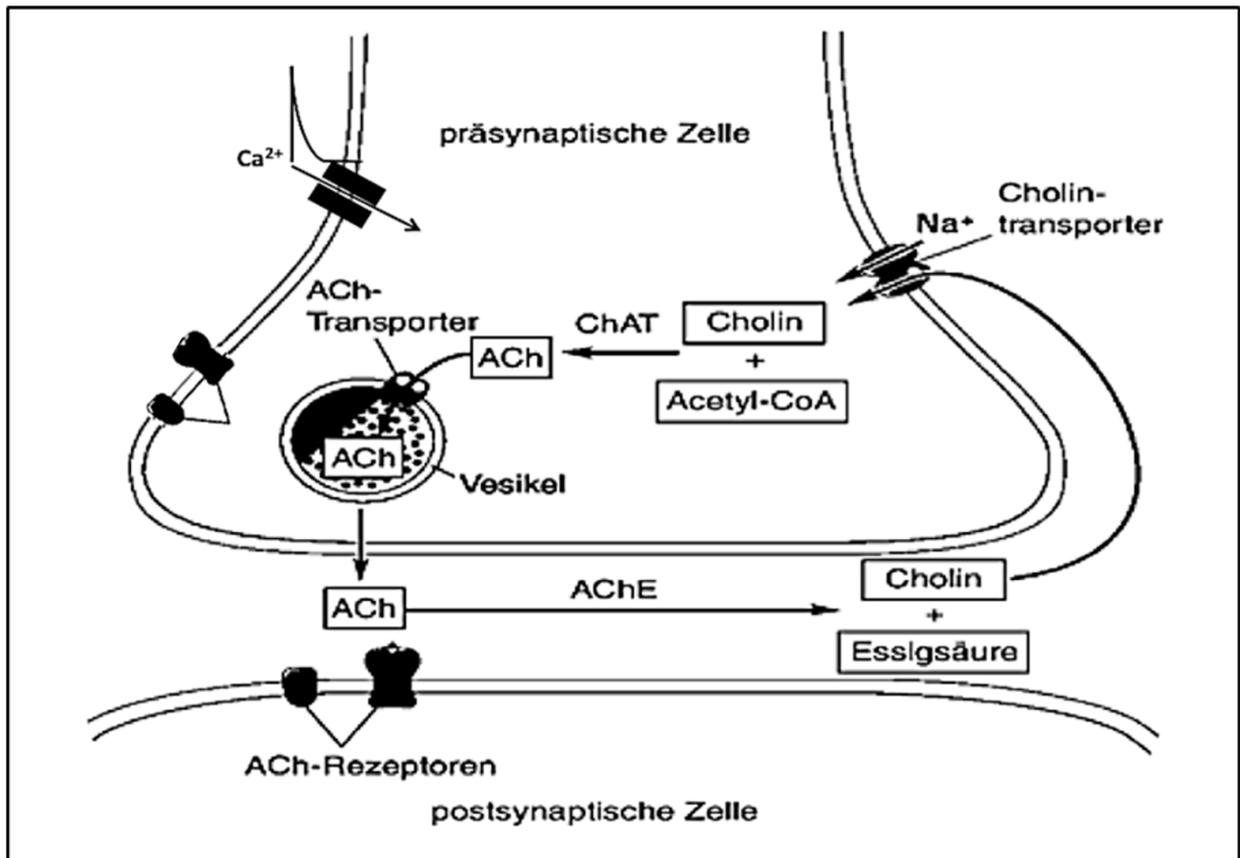


Abbildung 1: Der ACh-Zyklus an einer cholinergen Synapse

Die Darstellung ist modifiziert aus (59). Biosynthese von Acetylcholin im Cytoplasma cholinergischer Nervenendigungen aus Cholin und Acetyl-CoA unter Katalyse durch das Enzym ChAT. Speicherung des AChs in Vesikeln und exozytotische Freisetzung beim Eintreffen eines Aktionspotenzials durch Calciumeinstrom über spannungsabhängige Calciumkanäle. Im synaptischen Spalt besetzt das ACh sowohl prä- als auch postsynaptische cholinerge Rezeptoren und vermittelt präsynaptisch die Autoinhibition und postsynaptisch eine Hemmung oder Aktivierung der Adenylatcyclase, eine Änderung der Membranpermeabilität für Kationen (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) oder eine Protein-Phosphorylierung. Die an prä- und postsynaptischen Membranen lokalisierte Acetylcholinesterase hydrolysiert das freigesetzte ACh in Cholin und Essigsäure. Das Cholin wird über ein hochaffines Transportsystem in die cholinergen Nervenendigungen wiederaufgenommen.

1.3.1 Cholinesterasen

Die Cholinesterasen Acetyl- und Butyrylcholinesterase kommen in nahezu dem gesamten menschlichen Organismus vor und hydrolysieren Acetylcholin und verwandte Ester zu Cholin und Essigsäure. Darüber hinaus werden den Cholinesterasen weitere Funktionen wie z. B. die regulatorische Beteiligung an Zellproliferation und Apoptose zugesprochen (65). Die beiden Cholinesterasen zeigen große Übereinstimmungen in ihrer Struktur sowie ihrem Katalysemechanismus und weisen hohe Sequenzhomologien auf. Unterschieden werden sie u. a. hinsichtlich ihrer Substratspezifität für Acetylcholin und Butyrylcholin und ihres Hauptsyntheseorts.

1.3.2 Acetylcholinesterase

Die Acetylcholinesterase (AChE) spielt eine entscheidende Rolle bei der Reizweiterleitung in Nervenzellen und ist für die rasche Inaktivierung des Neurotransmitters Acetylcholin verantwortlich. Dadurch kann die Konzentration von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen im Nervensystem reguliert werden (66). Mit einer bemerkenswerten Geschwindigkeit hydrolysiert die AChE membranständig innerhalb von Millisekunden im synaptischen Spalt den exozytotisch freigesetzten Neurotransmitter Acetylcholin zu Cholin und Acetat. Sie ist somit das am schnellsten spaltende Enzym im menschlichen Organismus (66, 67). Ihre Hydrolyseaktivität wird diffusionskontrolliert, was bedeutet, dass der geschwindigkeitslimitierende Faktor nicht die katalytische Kapazität, sondern die Diffusion des Acetylcholins zum Enzym ist (68). Diese extrem hohe Geschwindigkeit ist für eine rasche Repolarisation der postsynaptischen Membran unerlässlich, da nur so die erforderliche Menge an Aktionspotenzialen pro Sekunde übertragen werden kann (69). Die AChE arbeitet bei niedriger Substratkonzentration mit einer sehr hohen Affinität zu Acetylcholin am effektivsten und wird bei Substratüberschuss inhibiert (70). Die pharmakologische Hemmung, z. B. durch reversible Cholinesterasehemmer, ist im aktiven Zentrum am katalytischen Serinrest möglich (70). Im menschlichen Organismus liegen drei molekulare Formen mit vergleichbarer Aktivität vor. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Löslichkeit, Plasmamembranbindung und Quartärstruktur. Für alle drei Varianten kodiert ein Gen, das auf Chromosom 7q22 lokalisiert ist (71). Alternatives Splicing der mRNA erlaubt die Entstehung von drei unterschiedlichen AChE Varianten, die sich lediglich in ihrer C-terminalen Sequenz unterscheiden. Die AChE-R (R = read through), die als mono-, di- und tetrameres Protein im Blutplasma vorkommt, die membranassoziierte

AChE-T (T = tailed), die sich u. a. im neuronalen Gewebe befindet, und die AChE-H (H = hydrophob), die über einen GPI-Anker (Glycosyl-Phosphatidylinositol-Anker) auf der Erythrozyten Membran lokalisiert ist. Im Zentralnervensystem ist eine an einem Lipidanker gebundene tetramere Form der AChE die Hauptform (69, 71). Es wird angenommen, dass diese verschiedenen Formen auch andere nicht-cholinerge Funktionen haben müssen (72). Stress soll z.B. eine schnelle und langanhaltende Expression der Readthrough-Variante (AChE-R) im Gehirn der Maus induzieren (73, 74). Zudem weisen Ergebnisse aus experimentellen Studien darauf hin, dass während einer Entzündung die Expression und Aktivität von AChE zellspezifisch durch eine direkte Interaktion mit dem $\alpha 7$ -nAChR aber auch durch die Bindung von NF- κ B (Nuclear factor kappa B) an das AChE-Promotorgen moduliert wird (75, 76).

In dieser Studie wurde zum laborchemischen Nachweis die erythrozytäre AChE-Aktivität als Surrogatparameter des zentralen cholinergen Haushaltes bestimmt. Atack et al. konnten eine hohe Äquivalenz zwischen der zentralen AChE-Aktivität im Liquor cerebrospinalis und der peripheren AChE-Aktivität aufzeigen (77).

1.3.3 Butyrylcholinesterase

Die Butyrylcholinesterase (BChE), auch als Pseudocholinesterase oder Plasma-Cholinesterase bekannt, ist in ihrer molekularen Struktur eng mit der AChE verwandt und wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert (78). Sie wird von einem eigenen Gen auf Chromosom 3 kodiert und bildet der AChE vergleichbare komplexe Formen (77). Eine lösliche, hydrophile Form von BChE, bestehend aus einem Tetramer, repräsentiert 95 % der im Plasma gefundenen Aktivität (79). Im ZNS wird die BChE nicht wie die AChE neuronal exprimiert, sondern überwiegend von Gliazellen synthetisiert. Sie ist verstärkt im Hippocampus, Cortex und Thalamus nachweisbar (80). Mit einer ähnlich hohen katalytischen Kapazität wie die AChE besitzt die BChE eine geringere Affinität zu Acetylcholin und hydrolysiert etwas langsamer neben Acetylcholin auch andere aliphatische Ester (78). Sie wird bei hoher Substratkonzentration nicht inhibiert und zeigt indes eine weitaus größere Effizienz (81). Ihre definitive Funktion ist bislang noch ungeklärt. Aufgrund der hepatischen Synthese kann über die labormedizinische Bestimmung als Surrogat auf die Lebersyntheseleistung rückgeschlossen werden – der Serumspiegel zeigt sich bei einer Leberschädigung vermindert. Zudem ist ihre Alteration

als unspezifischer Marker bei einer Reihe metabolisch beeinflusster Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, chronische Infektion, Mangelernährung, Malignome) bekannt (78). Des Weiteren existiert eine autosomal-rezessive, hereditäre Form des BChE-Mangels mit Mutationen im BChE-Gen der Chromosomenregion 3q26.1-q26.2 (75). Je nach Ausmaß der Aktivitätsminderung, ob genetisch bedingt oder erworben, kommt es durch erhöhte Sensitivität gegenüber bestimmten Muskelrelaxantien (Mivacurium, Succinylcholin) und Lokalanästhetika (z. B. Procain) zu prolongierter Apnoe mit entsprechend verlängerter Nachbeatmungszeit (78). Im ZNS konnten Musulam et al. an AChE-Knockout-Mäusen eine ausreichende kompensatorische Fähigkeit der BChE demonstrieren (79). Allerdings besteht eine Diskrepanz zwischen den im Liquor cerebrospinalis gemessenen Aktivitäten der BChE und den Plasmaaktivitäten (77), weshalb sich die BChE als Surrogatparameter für den cholinergen Transmitterhaushalt nur bedingt eignet. Diskutabel wäre hier ihre Wertung als Verlaufsparemeter zur Abbildung eines inflammatorischen Prozesses. Ihre kürzere Latenz und negative Korrelation gegenüber dem CRP ist bereits beschrieben (82, 83), weshalb sie als zusätzlicher inflammatorischer Verlaufsmarker immer mehr an Bedeutung gewinnt. Die Publikation von Zivkovic et al. 2015 erlaubte die Wertung der BChE-Aktivitäten als Indikator einer schweren systemischen Inflammation (83). Demzufolge sollte die Aktivität der BChE auch im Kontext der physiologischen Immunantwort auf das operativ induzierte Trauma beurteilt werden.

1.3.4 Cholinesterasebestimmung mit Ellmans-Reagenz (84, 85)

Die Acetylcholinesterase hydrolysiert das Thioester Acetylcholin in Thiocholin und Acetat. Bei der Reaktion von Thiocholin mit dem Ellman-Reagenz (DTNB) zu Thionitrobenzoat (TNB) kommt es zum gelben Farbumschlag, der photometrisch als Extinktionsänderung gemessen werden kann. Nach gleichem Prinzip und mit Butyrylthiocholin als Substrat erfolgt die Bestimmung der Butyrylcholinesterase-Aktivität. Durch das Butyrylthiocholin wird gleichzeitig die membrangebundene, erythrozytäre AChE kompetitiv gehemmt.

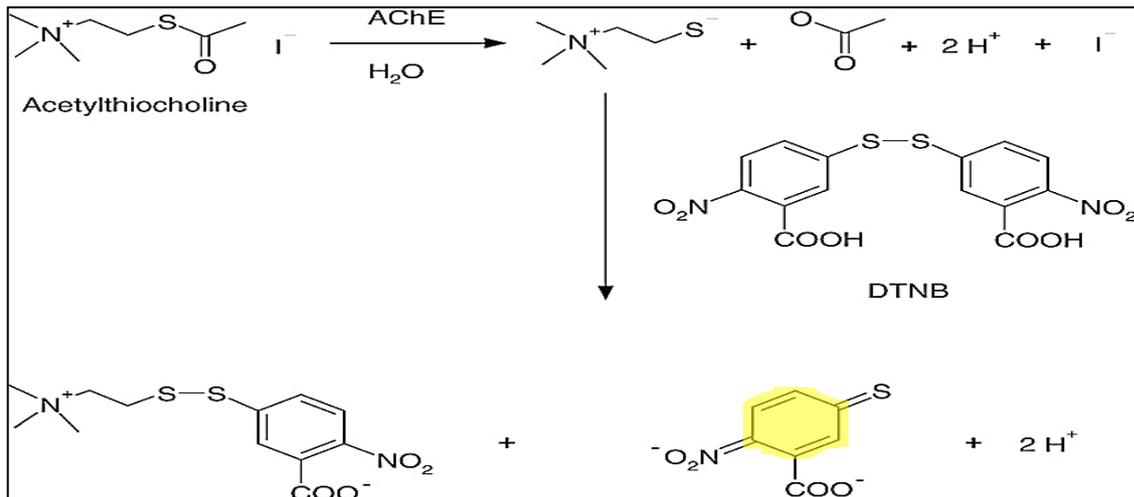


Abbildung 2 Prinzip des Ellman-Assays zur Bestimmung der AChE-Aktivität (84):

Das Substrat Acetylthiocholin wird durch die AChE hydrolysiert und das erzeugte Thiocholin reagiert mit dem Ellmans-Reagenz (DTNB) unter Bildung von TNB⁻ (gelb), welches bei 412 nm photometrisch gemessen wird. Dabei ist die Bildung von TNB⁻ direkt proportional zur Hydrolyse von Acetylthiocholin.

Für die Aktivitätsbestimmung der Cholinesterasen wurde ein portables, photometrisches Gerät verwendet, dessen Methodik sich aus dem beschriebenen Standardverfahren ableitet. Hierfür wurde die Ellmans-Methode von F. Worek et al. im Wesentlichen an den Schwachpunkten modifiziert.

Modifikation nach F. Worek et al. (84, 85)

Die Modifizierung durch die Arbeitsgruppe um F. Worek 1999 beinhaltet unter anderem die Optimierung der Testsensitivität als eine der Hauptlimitationen der Ellman-Methode. Die hohe Hämoglobinabsorption bei 412 nm, die dem Absorptionsmaximum des Farbindikators TNB entspricht, erlaubt keine exakte AChE-Aktivitätsbestimmung im Vollblut bzw. in Erythrozyten. Zudem führt die starke Verdünnung der Blutproben, die zur Umgehung dieser Interferenz notwendig ist, zu einer verminderten Assay-Sensitivität. Ein weiterer Verlust der Testsensitivität ergibt sich durch eine Reaktion des Ellman-Reagenz DTNB mit Sulfhydrylgruppen der Testmatrix.

Für hinreichend genauere Testergebnisse wurde die Wellenlänge auf 436 nm geändert, wodurch sich die Hb-Absorption auf 25 % und die TNB-Absorption auf 80 % reduzieren. Zudem ermöglicht die deutlich geringere Hämoglobinabsorption eine Verwendung von Low-Tech-Photometern und eine höhere Probenkonzentration. Da sich das TNB-

Spektrum in Abhängigkeit der Temperatur ändert und die Aktivität der Cholinesterasen ebenfalls temperaturabhängig ist, wurde die Testmethode entsprechend der allgemeingültigen Temperatur für Enzym-Assays mit humanem Material, auf 37,0 °C definiert. Des Weiteren werden für die AChE und BChE spezifische Substrate verwendet, wodurch sich die Gefahr einer Kreuzreaktion minimiert und zudem eine Zentrifugation entfällt. Die Zugabe von Triton X-100, ein nicht ionisches Tensid, ermöglicht die komplette Lyse der Erythrozytenmembran.

1.4 Neuroimmunologische Entzündungsmodulation

Auf eine Störung der körperlichen Integrität, die infektiös und/oder traumatisch bedingt sein kann, folgt eine physiologische Inflammation des Organismus. Das Immunsystem reagiert in der Regel, dem Reiz entsprechend, mit einer fein abgestimmten Balance zwischen Pro- und Antiinflammation über die Freisetzung von Zytokinen und anderen Mediatoren, um pathogene Keime zu eliminieren und geschädigtes Gewebe zu reparieren. Zu den typischen proinflammatorischen Zytokinen gehören Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin-6 (IL-6) sowie Interleukin 1 (IL-1). Interleukin 10 und 4 (IL-10, IL-4) gehören bspw. zu den antiinflammatorischen Zytokinen (86). Das Zielgebiet wird lokal über die Diffusion und peripher über den Bluttransport erreicht. Das Ausmaß der immunologischen Antwort wird in der Regel über lokal wirksame Mechanismen reguliert, die humoral und neuronal gesteuert werden. Im Falle der neuronalen Regulation kann das zentrale Nervensystem (ZNS) über zwei Mechanismen auf Inflammation reagieren, nämlich über das autonome Nervensystem und die HPA-Achse (Hypophysen-Nebennieren-Achse) (86). Während das autonome Nervensystem reflexartig schnell, lokal begrenzt und kurzfristig wirkt, verläuft die humorale Antwort über die HPA-Achse etwas langsamer und längerfristiger (86). Aktiviert werden die genannten Systeme über vagale Afferenzen und Efferenzen durch proinflammatorische Zytokine im Entzündungs- bzw. Verletzungsgebiet und/oder über eine direkte Zytokintransmission durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) (87). Die Stärke der Immunreizung und die daraus resultierende Zytokinkonzentration scheinen hierbei ausschlaggebend zu sein: Eine Vagotomie unterbindet die Aktivierung der HPA-Achse nach Injektion geringer LPS-Dosen, während hohe LPS-Dosen unabhängig vom Nervus vagus eine zentralnervöse Immunreaktion auslösen (88). Im Folgenden wird auf den cholinerg-

antiinflammatorischen Reflex (CAIR) bzw. cholinerg-antiinflammatorischen Pathway (CAIP) eingegangen. Dieser neuroimmunologische Mechanismus ist Teil des autonomen Nervensystems und hat insbesondere für die vorliegende Arbeit eine hohe Relevanz. Der CAIR besteht aus dem Parasympathikus mit seinem efferenten Anteil des Nervus vagus, dem Neurotransmitter Acetylcholin und der Alpha7-Untereinheit des nikotinergen Acetylcholinrezeptors ($\alpha 7$ -nAChR) (89). Die Arbeitsgruppe um Kevin Tracey postulierte Anfang 2000 eine Verbindung zwischen Immunsystem und dem parasympathisch cholinergen Nervensystem anhand ihrer experimentellen Beobachtungen und etablierte den Begriff „cholinerg-antiinflammatorischer Reflex“ (90).

Als grundsätzlich parasympathischer Neurotransmitter deaktiviert Acetylcholin über den $\alpha 7$ -nAChR Immunzellen wie Makrophagen und inhibiert deren Zytokinfreisetzung (91). Das Immunsystem fungiert als Sensor und übermittelt die aktuelle immunologische Lage z. B. über IL-1-Rezeptoren in afferenten Neuronen des N. vagus (92, 93). Diese Informationen ziehen durch die post- und präganglionären Fasern zur Medulla oblongata und enden im Ncl. solitarius. Hier werden diese integriert und die Ausgangssignale zu den präganglionären Neuronen im Ncl. dorsalis nervus vagi, deren Axone den efferenten Anteil des N. vagus bilden, koordiniert weitergeleitet (90). Das Innervationsgebiet des N. vagus ist weitläufig im Organismus verteilt und beinhaltet z. B. die abdominalen Organe wie Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt, Niere, aber auch die Lunge und das Herz (94). Durch elektrische und pharmakologische Stimulation des N. vagus konnte in tierexperimentellen Arbeiten die Inhibierung der TNF- α Freisetzung und die Senkung des TNF- α -Spiegels bei Endotoxämie erreicht werden. Umgekehrt führte die Vagotomie zur Exazerbation der TNF- α -Antwort und erhöhte die Sensitivität der Tiere gegenüber dem Endotoxin (95, 96).

Als sekundär lymphatisches Organ scheint die Milz, obwohl sie keine direkte vagale Innervation hat, eine integrale Rolle einzunehmen. Husten et al. sehen die Milz als eine wichtige Schnittstelle zwischen der cholinerg-antiinflammatorischen und der systemischen Regulation der Immunzellen. Sie demonstrierten in einer polymikrobiellen, experimentellen Sepsis die Inaktivierung des CAIR durch eine Splenektomie (97). In einer weiteren Arbeit konnten sie einen Zusammenhang zwischen „Leukozyten-Trafficking“ und dem CAIR herstellen: Durch die elektrische oder medikamentöse Vagusstimulation verminderte sich die Leukozytenkonzentration in peripheren Entzündungsherden und durch eine selektive lienale Denervation wurde der Effekt aufgehoben (98). Darüber hinaus lieferten sie den Hinweis über eine Verbindung des CAIR mit dem N. splenicus

über Nervenfasern aus dem Plexus coeliacus (99). Sympathische Neurone mit $\alpha 7$ -nAChR im Plexus coeliacus werden vagal über Acetylcholin stimuliert und setzen Noradrenalin frei, das über den N. splenicus zur Milz gelangt. Die postganglionären, katecholaminergen, sympathischen Fasern des N. splenicus durchziehen die Milz und enden in der weißen Pulpa der Marginalzone und in der roten Pulpa in unmittelbarer Nähe von Acetylcholin produzierenden T-Zellen (ChAT-T-Zellen), die ihrerseits β -adrenerge Rezeptoren besitzen (96, 99-101). Ankommende Aktionspotenziale bewirken hier durch Noradrenalinausschüttung die Sekretion von Acetylcholin aus den ChAT-T-Zellen und vermitteln über den membranständigen $\alpha 7$ -nAChR auf den Makrophagen eine antiinflammatorische Wirkung (91, 99, 102). Nach medikamentöser Entleerung der Katecholaminspeicher in der Milz war der TNF- α suppressive Effekt durch die Vagusstimulation aufgehoben (99), was die Beteiligung der Milz an der cholinergen Regulation untermauert. In Abbildung 3 ist der CAIR im Zusammenhang mit der Milz schematisch dargestellt.

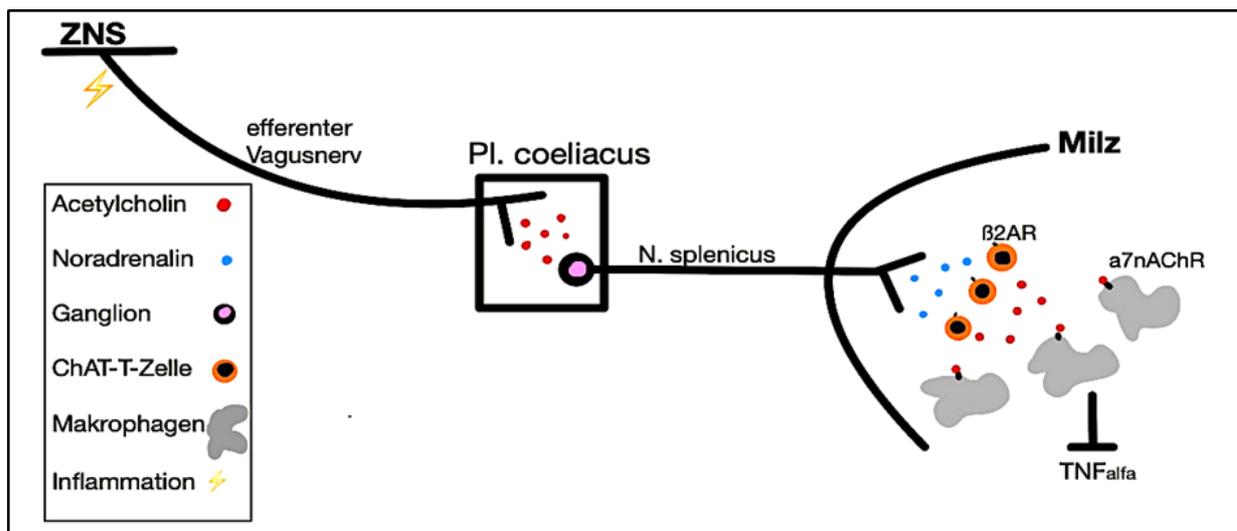


Abbildung 3: Die Milz und der cholinerg-antiinflammatorische Reflex (CAIR)

Pl. (Plexus); N. (Nervus); $\alpha 7$ -nAChR (nikotinerger Alfa7-Acetylcholinrezeptor; $\beta 2$ AR (Beta2-Adrenorezeptor); ZNS (zentrales Nervensystem).

Die inflammatorische Aktivierung der vagalen Efferenz führt zu einer sympathischen Innervation im Plexus coeliacus, die über den N. splenicus zur Freisetzung von Noradrenalin in der Milz führt. Das Noradrenalin bewirkt über $\beta 2$ AR die Ausschüttung von Acetylcholin aus den ChAT positiven T-Zellen. Das Acetylcholin bindet am $\alpha 7$ -nAChR auf den Makrophagen und hemmt so die TNF α -Produktion.

Während einer Entzündung ist die erhöhte Aktivität der proinflammatorischen Mediatoren mit der entsprechend erhöhten cholinergen Aktivität verbunden und bildet eine sensorische Rückkopplung des cholinerg-antiinflammatorischen Reflexes (89). Dies ist ein wichtiger Mechanismus, um das Ausmaß einer Inflammation dem auslösenden Reiz entsprechend zu begrenzen und scheint einen bedeutenden Einfluss auf das immunologische Gleichgewicht und den damit verbundenen Konsequenzen für den Organismus zu haben.

1.5 Pathophysiologie des postoperativen Delirs

Eine genaue und abschließend geklärte Pathophysiologie des postoperativen Delirs ist bis dato noch Gegenstand der Forschung. Die vorliegende Arbeit behandelt den anerkannten Erklärungsansatz, der insbesondere inflammatorische Prozesse in den Vordergrund stellt (87, 103, 104).

Jede Inflammation übt entweder über direkte neuronale Kommunikation (z. B. durch den „neuroinflammatorischen Reflex“) oder durch eine direkte Transmission von Zytokinen über die BHS einen Einfluss auf das zentrale Nervensystem aus. Auslöser des Entzündungsprozesses können Mikroorganismen oder traumatische Verletzungen inklusive operative Eingriffe sein. Die lokale Immunantwort führt zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , Interleukin 1 und Interleukin 6 (IL-1, IL-6), die über vagale Afferenzen direkt ins zentrale Nervensystem weitergeleitet werden (87). Sie können aber auch konzentrationsabhängig die Permeabilität der BHS steigern und so ins zentrale Nervensystem gelangen (105). So kommt es zu einem nachweisbaren Anstieg der TNF- α -Konzentration in umschriebenen Bereichen des zentralen Nervensystems, der im Gegensatz zum peripheren TNF- α -Spiegel noch bis zu 6 Monaten nachweisbar bleibt (106). Es kommt zur Aktivierung der Mikrogliazellen, die ohne eine adäquate Gegenregulation den inflammatorischen Prozess im Gehirn weiter unterhalten und sich schädigend auf Nachbarneurone auswirken können. Klinisch resultiert hieraus das Bild des postoperativen Delirs (87, 103). Beloosesky et al. konnten zeigen, dass hohe CRP- und Interleukin-6-Spiegel mit einer erhöhten postoperativen Delirinzidenz einhergehen (107). Um eine unkontrollierte und überschießende Immunaktivierung der Mikrogliazellen zu vermeiden, werden diese normalerweise durch eine cholinerge Inhibition über den nikotinergen Alpha7-Acetylcholin-Rezeptor ($\alpha 7nAChR$) streng reguliert (87, 103). Besteht

nun ein cholinerges Defizit, das mit einem Mangel an Acetylcholin einhergeht, z. B. durch anticholinerge Medikamente oder durch altersbedingte Neurodegeneration, so verläuft die cholinerge Kontrolle entweder unzureichend oder fällt gänzlich aus (87). Was folgt, ist ein Circulus vitiosus der selbstunterhaltenden Neuroinflammation mit zytotoxischer Schädigung der Astrozytenintegrität und Untergang cholinergener Neurone mit defizitären Folgen im Acetylcholinhaushalt (87). Der Mangel an Acetylcholin ist mit verminderter Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Wahrnehmungsstörungen und unorganisiertem Denken vergesellschaftet (108). Die zunächst akuten kognitiven Einschränkungen des postoperativen Delirs können analog zur inflammatorischen Antwort über Monate persistieren und chronifizieren. Qin et al. beobachteten am Mausmodell mit peripherer LPS-Injektion noch 10 Monate nach Abklingen der peripheren Inflammation eine Mikroglia-Antwort. Zudem verzeichneten sie einen 40%igen Neuronenverlust der Substantia nigra, der durch eine verminderte cholinerge Inhibition augmentiert wurde (106).

Eine Störung in der cholinergen Inhibition kann z. B. Folge einer anticholinergen Medikation sein, die zur Verminderung im Acetylcholinhaushalt führt (109). Das Team um Carnahan et al. hat 2006 zahlreiche Medikamente nach ihrer anticholinergen Wirkung identifiziert und in Form der Anticholinergic Drug Scale (ADS) quantifiziert. Die Serum-Anticholinerge-Aktivität, die analog die zentrale anticholinerge Aktivität repräsentiert, lag bei Medikamenten mit hohen ADS-Werten signifikant höher (110). Zusätzlich haben die Acetylcholinesterasen als integrale Bestandteile des cholinergen Haushalts einen bedeutsamen Einfluss auf die cholinerge Transmitterhomöostase. Ihre Enzymaktivität bestimmt maßgeblich die Inaktivierung des zirkulierenden Acetylcholins und die Verfügbarkeit der Substrate für dessen Neusynthese. Darüber hinaus beeinflussen die Cholinesterasen die Metabolisierung verschiedener Medikamente und Substanzen wie z. B. Aspirin, Muskelrelaxantien, Kokain und Heroin (111, 112). Hierdurch vermuten u. a. Cerejeira und Kollegen, dass die Acetylcholinesterasen als Schnittstelle zwischen der cholinergen Immunmodulation und dem oxidativen Stoffwechselsystem relevanter Pharmaka einen bedeutenden Einfluss auf die Delirpathogenese ausüben könnten. In ihrer Studie mit chirurgischen Patient*innen ab 60 Jahren konnten sie bei allen einen relevanten postoperativen Abfall der Acetylcholinesterase-Aktivitäten aufzeigen und sahen die Erklärung in der immunologischen Reaktion des Organismus auf das operative Trauma. Zudem stellten sie fest, dass die Patient*innen mit einem postoperativen Delir präoperativ eine signifikant niedrigere Cholinesterase-Aktivität aufwiesen als die

Patient*innen ohne ein POD (111). Darüber hinaus liegt die Enzymaktivität der Cholinesterasen während eines Delirs supprimiert vor (113).

1.6 Fragestellung

Das postoperative Delir tritt häufig bei älteren Patient*innen nach großen chirurgischen Eingriffen auf und ist assoziiert mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit, einer postoperativen neurokognitiven Dysfunktion (POCD), einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie schweren postoperativen Komplikationen und Morbidität. Den pathophysiologischen Überlegungen zur Entwicklung eines postoperativen Delirs zufolge, kann eine periphere Inflammation durch defizitären cholinerg-antiinflammatorischen Regulationsmechanismus zu einer unkontrollierten Neuroinflammation führen, die ihrerseits mit postoperativen, kognitiven Störungen in Verbindung gebracht wird. Im Fokus steht hier der hochselektive Alpha2-Adrenorezeptor-Agonist Dexmedetomidin. In klinischen Studien konnte Dexmedetomidin als Anästhesieadjuvans perioperativen Stress und Entzündungen abschwächen und die Immunfunktion chirurgischer Patient*innen schützen, was zu einer Verringerung postoperativer Komplikationen und einer Verbesserung des kognitiven Kurz- und Langzeitgedächtnisses beitragen kann. Zudem deuten jüngste experimentelle Studien darauf hin, dass die entzündungshemmenden Eigenschaften von Dexmedetomidin unter anderem über den cholinerg-antiinflammatorischen Signalweg vermittelt werden. Die Cholinesterasen bilden einen zentralen regulatorischen Bestandteil des cholinergen Systems und finden als Schnittstelle zwischen Immunsystem und Nervensystem ihre Bedeutung sowohl in der Pathophysiologie des Delirs wie auch in inflammatorischen Prozessen des Organismus. Hinsichtlich der bislang fehlenden klinischen Untersuchung zur Einflussnahme von Dexmedetomidin auf die Aktivität der Cholinesterasen ist die Zielsetzung dieser Arbeit eine Erweiterung der Einblicke in die Wirkmechanismen von Dexmedetomidin und die Bildung neuer Perspektiven für Forschungsansätze bezüglich perioperativer Delirprävention und -therapie. So soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, welchen Einfluss die perioperative Gabe von Dexmedetomidin auf den perioperativen Aktivitätsverlauf der Cholinesterasen haben könnte.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit behandelt den Effekt von Dexmedetomidin auf den perioperativen Verlauf der Cholinesterase-Aktivität als Sekundäranalyse der zugrundeliegenden Studie NEURODEX (Neuroprotektion durch Dexmedetomidin), einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen klinischen Studie der Phase IV nach deutschem Arzneimittelgesetz (AMG). Ziel dieser Studie war es die Inzidenz des postoperativen Delirs nach großen kardiochirurgischen oder abdominalchirurgischen Operationen bei Patient*innen ab 60 Jahren durch die perioperative Gabe von Dexmedetomidin zu reduzieren. Entsprechend lautete der primäre Endpunkt der Studie: die postoperative Delirinzidenz gemessen mit der „Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)“ bzw. der „Confusion Assessment Method (CAM)“ bis zum fünften postoperativen Tag. Abbildung 4 zeigt eine schematische Übersicht des Studienablaufs. Die Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Charité Campus Mitte und am Campus Virchow-Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Nach Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und seitens der Ethik-Kommission des Landes Berlin des Landesamts für Gesundheit und Soziales LaGeSo (13/0491-EK 11) konnte die Datenakquise zwischen Juli 2013 und Juli 2018 unter Einhaltung der örtlichen Datenschutzbestimmungen erfolgen. Die Registrierung der Studie ist im Europäischen Register für klinische Studien (Eudra-CT 2013-000823-15) und im NLM/NIH-Register unter www.clinicaltrials.gov (NCT02096068) zu finden. Eine Vorauswahl potenzieller Studienpatient*innen erfolgte anhand der Operationspläne der chirurgischen Abteilungen. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch einen Studienarzt und mündlicher und schriftlicher Zustimmung der Patient*innen zur Studienteilnahme erfolgte der Einschluss in die Studie. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Erfüllung der Aufnahmekriterien, im Folgenden aufgeführt als Ein- und Ausschlusskriterien gemäß dem NEURODEX-Prüfprotokoll.

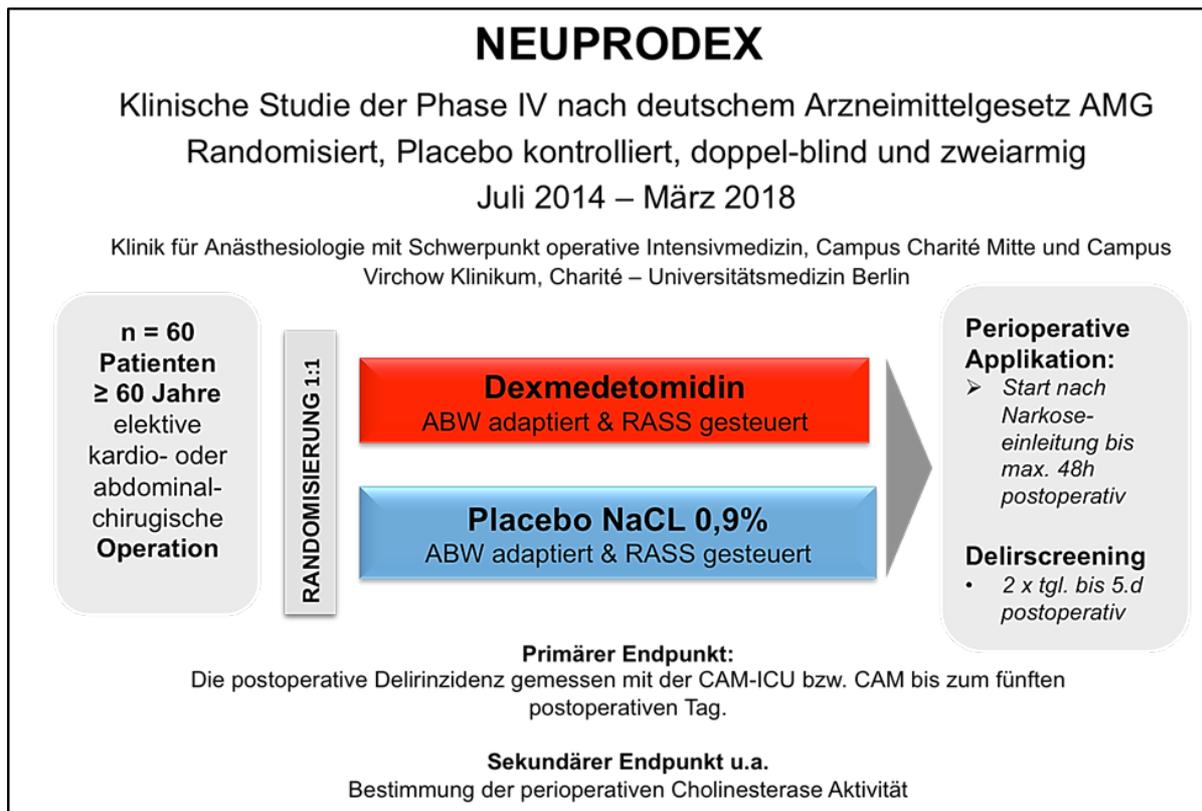


Abbildung 4: Schematische Darstellung der NEUPRODEX-Studie

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 60 Jahre
- Patient*innen zur elektiven Operation in einer der Fachdisziplinen: Kardiovaskuläre Chirurgie am Campus Charité Mitte und Allgemein- und Viszeralchirurgie am Campus Virchow Klinikum der Charité Universitätsmedizin Berlin.
- Aufklärung der Patient*innen und schriftliche Einwilligung gemäß AMG § 40 (1) 3b

Ausschlusskriterien

- Bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltsstoffe
- Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung.
- Mitarbeiter der Charité Universitätsmedizin CVK/CCM
- Analphabetismus oder keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache

- Manifeste kognitive Beeinträchtigung definiert als „Minimal mental status examination (MMSE)“ < 24.
- Schwere Hör- oder Sehbehinderung
- Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese
- Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
- Psychiatrische Erkrankung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol- oder Drogenabusus)
- Akute Intoxikation
- Patient*innen ohne festen Wohnsitz oder Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit für die 3-Monats-Nachuntersuchung gefährden
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zum Zeitpunkt des Einschlusses und während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung
- Häodynamisches Versagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem arteriellem Blutdruck < 55 mmHg trotz Vasopressoren und optimierter Vorlast)
- AV-Blockierung II. oder III. Grades (ohne Schrittmacher)
- Schwere Bradykardie (Herzfrequenz < 50/min präoperativ, dauerhaft)
- Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation
- Präoperatives akutes zerebrovaskuläres Ereignis mit neurologischen Residuen
- Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD-Score > 17)

Einschluss in die Sekundäranalyse:

Die Voraussetzung für den Einschluss in die Sekundäranalyse dieser Arbeit war neben der Erfüllung aller genannten Einschlusskriterien und keiner Ausschlusskriterien der NEUPRODEX-Studie, das zusätzliche Bestehen einer vollständigen Messreihe der perioperativen AChE- und BChE- Aktivität von präoperativ bis zum ersten Tag postoperativ. Patient*innen mit inkompletten Werten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Im nächsten Abschnitt sind die genauen Zeitpunkte der Messungen dokumentiert.

2.2 Messzeitpunkte der AChE- und BChE-Aktivitätsbestimmungen

In Tabelle 1 sind die Erhebungszeitpunkte und die Zeitspanne der Intervention dargestellt. Die präoperative Probengewinnung erfolgte am Abend zuvor oder am Morgen vor der OP-Einleitung. Die postoperativen Blutentnahmen wurden unmittelbar postoperativ im Aufwachraum und am Morgen des ersten postoperativen Tages auf der ICU oder der Normalstation durchgeführt. Die Applikation des Prüfpräparats wurde zum Zeitpunkt der OP-Freigabe durch den Anästhesisten gestartet bis maximal 48h nach OP. Die Delir-Detektion mittels CAM bzw. CAM-ICU erfolgte präoperativ, 15 Minuten und eine Stunde postoperativ. Am ersten postoperativen Tag wurde das Delir-Screening am Morgen zwischen 7 und 9 Uhr und am Abend zwischen 17 und 19 Uhr durchgeführt und zweimal täglich bis zum 5. postoperativen Tag fortgesetzt.

Tabelle 1: Darstellung der Untersuchungs- und Interventionszeitpunkte

AChE (Acetylcholinesterase), BChE (Butyrylcholinesterase), CAM (Confusion Assessment Method) / -ICU (Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit)

*Ort: Amb. (Ambulanz); NSt. (Normalstation); Enlr. (Einleitungsraum); AWR (Aufwachraum); ICU (Intensive Care Unit). **Zeitpunkt: PräOP abends (präoperativ am Vorabend); PräOP morgens (präoperativ vor der Einleitung); PostOP0 10-15 Min (10-15 Minuten postoperativ); PostOP1 8 Uhr ±1h (Tag 1 postoperativ 7-9Uhr); PostOP1 18 Uhr ±1h (Tag 1 postoperativ 17-19 Uhr).

	PräOP		O P	PostOP0		PostOP1	
	Amb/NSt	Enlr		AWR/ICU		ICU/NSt	
Zeitpunkt**	Abends (Vortag der OP)	Morgens (Tag der OP)		10-15 Min.	1 h	8 Uhr ± 1 h	18 Uhr ± 1 h
AChE-/BChE- Aktivität	X	ODER X		X		X	-----
Applikation Prüfpräparat							
CAM/CAM-ICU	X			X	X	X	X

2.3.1 Perioperative Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität

Die präoperative Probengewinnung erfolgte entweder am Abend zuvor oder am Morgen vor der Einleitung. Die postoperativen Blutentnahmen wurden unmittelbar postoperativ im Aufwachraum und am Morgen des ersten postoperativen Tages auf der ICU oder der Normalstation durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten entweder über eine venöse Punktion oder einem bereits liegenden arteriellen Katheter in ein BGA-Röhrchen. Direkt im Anschluss folgte die Bestimmung der Cholinesterase-Aktivitäten mittels einer „Point of Care“-Testung durch das portable „ChE check mobile®“-Gerät der Firma SECURETEC Neubiberg Deutschland. Hierbei handelt es sich um ein photometrisches Gerät, welches ursprünglich für den militärischen Einsatz zur Detektion von Organophosphat- und akuten Pestizid-Intoxikationen entwickelt wurde (114). Das messtechnische Verfahren zur photometrischen Bestimmung der Cholinesterase-Aktivitäten wurde von der Arbeitsgruppe um F. Worek durch Modifikation des Standardverfahrens mit Ellmans-Reagenz entwickelt und bildet die Grundlage für die Point-of-Care-Testung mit dem ChE check mobile® (84, 85).

2.3.2 ChE check mobile® – AChE-, BChE-Testung

Materialien:

- AChE-/BChE-Assay-Kit für Che check mobile® der Firma Securetec:
 - AChE-Reagenziendeckel (rot) mit Acetylthiocholiniodid (ASCh) < 0,1 %
 - BChE-Reagenziendeckel (gelb) mit Butyrylthiocholiniodid (BuSCh) < 1,0 %
 - Küvetten mit Blutverdünnungspuffer
 - Einmalkapillarpipetten
 - Filterpapier
- Handschuhe
- Desinfektionsmittel
- Abwurfeimer

Durchführung:

Die Durchführung der Cholinesterase-Aktivitätsmessung erfolgte gemäß den Herstellerangaben anhand der Bedienungsanleitung ChE check mobile® und beinhaltet im Wesentlichen folgende drei Schritte:

Die Messung der Grundabsorption (Nullmessung), die Hb-Messung (zur Berechnung der erythrozytären AChE) und die Enzymaktivitätsmessung. Nach ca. einer Minute erscheint

das Messergebnis auf der Schaltfläche. Es folgt die Ausgabe der auf den Hämoglobingehalt der Blutverdünnung und 37 °C normierten AChE-/BChE-Aktivität in U/gHb bzw. U/l. Die AChE-Aktivitäten werden auf den Hämoglobin- und nicht auf den Hämatokritgehalt bezogen, da Letzterer eine Zentrifugation der Proben erfordern würde. Die Gesamtanalyse dauert ca. vier Minuten.

Die Referenzwerte liegen laut Hersteller für AChE zwischen 26,7 U/gHb und 50,9 U/gHb sowie für BChE zwischen 2300 U/l und 7000 U/l. Als starke Abweichung gilt ein Wert $\leq 18,6$ U/gHb für die AChE bzw. ≤ 1609 U/L für die BChE.

Die Messvorgänge basieren auf den folgenden Gleichungen von Worek et al. (85):

- Hämoglobinkonzentration ($\mu\text{mol/l Hb}$)

$$\mathbf{Hb = Absorption (A) \times 1000}$$

$$\mathbf{10,8}$$

10,8 = Hämoglobinabsorption bei 546 nm (Extinktionskoeffizient $\epsilon = 10,8 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

- Die Berechnung der Enzymaktivität der AChE/BChE erfolgt über die zeitliche Absorptionszunahme

$$\mathbf{Aktivität (\mu\text{mol/l/min}) = Probe (mE/min) - Leerprobe (mE/min)}$$

$$\mathbf{10,6}$$

10,6 = Absorptionskoeffizient von TNB bei 436 nm ($\epsilon = 10,6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

- Berechnung der spezifischen, erythrozytären AChE-Aktivität:

$$\mathbf{AChE (mU/\mu\text{mol Hb}) = Aktivität (\mu\text{mol/l/min}) \times 1,58 \times 1000}$$

$$\mathbf{Hb (\mu\text{mol/l})}$$

Korrekturfaktor 1,58 für die verschiedenen Verdünnungen der Blutproben aus den Messungen der Hämoglobinkonzentration sowie der AChE-Aktivitäten.

Das ChE check mobile® erfüllte die Anforderungen folgender Normen und Vorschriften:

- Richtlinie 98/79/EG In-vitro-Diagnostika
- DIN EN ISO 18113-2 und DIN EN ISO 18113-3

2.4 Perioperative Gabe des Prüfpräparats

2.4.1 Beschreibung des Prüfpräparats

Das Prüfpräparat konnte entweder das Verum [Dexmedetomidin] oder das Placebo [0,9%ige isotonische Kochsalzlösung] beinhalten. Die Zubereitung und Kennzeichnung der Prüfmedikation wurden von der Apotheke der Charité durchgeführt. Die verblindete Applikation erfolgte intravenös als kontinuierliche Infusion über einen Perfusor. Für die Dosisberechnung wurde das adjustierte Idealgewicht (ABW) verwendet. Es berechnet sich aus dem Idealgewicht nach Broca (IBW = Normalgewicht - 10 %) und dem aktuellen Körpergewicht unter Verwendung folgender Formel:

$$\text{ABW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{aktuelles Gewicht} - \text{IBW})$$

mit IBW in kg = (Körpergröße - 100cm) - 10 %.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen im intensivmedizinischen Bereich des Verum-Präparats [Dexmedetomidin] gehören: Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie mit einer Inzidenz von 25 %, 15 % und 13 % (24). Für eine ausführliche Information zu den Neben- und Wechselwirkungen wird jedoch an dieser Stelle auf die aktuelle Version der Fachinformation zu Dexmedetomidin (Dexdor®) und 0,9%iger isotonischer Natriumchlorid-Lösung (Isotonische Kochsalzlösung Fresenius Infusionslösung®) verwiesen (24, 115). Die Prüfmedikation wurde in der Klinikapotheke für den unmittelbaren Gebrauch rekonstituiert. Dexmedetomidin (Dexdor®) wurde in einer Endkonzentration von 4 µg/ml in einer 50ml-Perfusorspritze verblindet durch die Apotheke bereitgestellt.

2.4.2 Richmond Agitation Sedation Scale

Die Richmond Agitation Sedation Scale, kurz RASS ist eine zehnstufige Skala zur Einschätzung der Sedierungstiefe und des Agitationszustands bei erwachsenen Intensivpatient*innen. Als Goldstandard im intensivmedizinischen Bereich war die Skala in der NEUPRODEX-Studie ein integrales Instrument zur postoperativen Dosisanpassung des Prüfpräparats.

Tabelle 2: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

Modifiziert aus der S3 Leitlinie: „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (3)

	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter; aggressiv
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend als Reaktion auf Stimme (> 10 s)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt als Reaktion auf Stimme (< 10 s)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Öffnung der Augen als Reaktion auf Stimme (aber kein Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Öffnung der Augen durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

2.4.3 Behandlungsschema

Intraoperative Phase:

- Beginn der Applikation nach Einleitung der Allgemeinanästhesie
Lauftrate: 175 µl/kg ABW/h
- Erste Reduktion der Lauftrate am Ende der Hautnaht
Lauftrate: 100 µl/kg ABW/h

Postoperative Phase bei Extubation:

- Zweite Reduktion nach Extubation mit Ziel-RASS 0/-1
 Lauftrate 50 µl/kg ABW/h
- Stopp Lauftrate, wenn Ziel RASS (0/-1) erreicht
- Beendigung der Applikation, wenn Ziel RASS (0/-1) für 2 h ohne Studienmedikation erreicht wurde

Bei intraoperativem Auftreten von Nebenwirkungen (Hypotension oder therapiebedürftige Bradykardie), die nach Ausschluss anderer Ursachen auf das Studienmedikament zurückzuführen waren, konnte die Lauftrate vorzeitig auf 100 µl/kg ABW/h und wenn notwendig auf 50 µl/kg ABW/h reduziert werden. Postoperativ wurde dann die zuletzt applizierte Rate beibehalten. Ergab sich postoperativ der begründete Verdacht auf einen Narkoseüberhang oder stellte man Anzeichen der Überdosierung fest, wurde das Studienmedikament für maximal 30 Minuten pausiert.

Postoperative Phase bei Nachbeatmung:

- Fortführung der Applikation des Studienmedikaments mit der Lauftrate von 100 µl/kg ABW/h nach Ende der Hautnaht, gegebenenfalls mit Anpassung an Ziel-RASS (0/-1).

Wenn zum Zeitpunkt der Extubation eine Überdosierung oder der begründete Verdacht auf einen Narkoseüberhang durch Medikamente mit sedierendem Wirkprofil bestand, wurde das Studienmedikament pausiert.

Nach der Extubation wurde die Behandlung nach Vorgaben der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ mit der Grundsatzbestrebung von wachen, kooperativen Patient*innen (Ziel-RASS 0/-1) fortgeführt. Bei Unterschreitung des Ziel-RASS 0/-1 aufgrund von Übersedierung wurde die Applikation unter der minimalen Titrationsdosis (50 µl/kg IBW/ABW/h) gestoppt. Bei speziellen Indikationen, die einen RASS kleiner -1 erforderten, wurde unabhängig von der Prüfmedikation ein zusätzliches Mittel zur Sedierung appliziert. Die maximale Applikationsdauer der Prüfmedikation war auf 48 h begrenzt. Die Reduktion der Infusionslauftrate nach der Extubation erfolgte stufenweise in 20-minütigen Intervallen um jeweils 50 % der zuletzt applizierten Dosis und wurde mindestens drei Stunden vor einer geplanten Verlegung beendet.

2.5 Erhebung der CAM/CAM-ICU

1990 wurde von Inouye et al. die Confusion Assessment Method entwickelt, um die Delirdetektion für nicht psychiatrisches Personal schnell und effektiv zu ermöglichen (116). Der CAM-ICU ist eine Anpassung dieses Instruments an intensivmedizinische Patient*innen. Für die Delirerfassung wurde die deutsche Version der CAM (Tabelle 3) bzw. CAM-ICU (Abbildung 5) verwendet (3). Zunächst wurde präoperativ entweder auf der Normalstation oder in der Ambulanz, zum Ausschluss eines Delirs, die CAM erhoben. Am Tag der Operation erfolgte die Delirüberwachung insgesamt zweimal, 10-15 Minuten und eine Stunde postoperativ. Vom ersten bis einschließlich dem fünften postoperativen Tag waren die Erhebungszeitpunkte für morgens zwischen 7 und 9 Uhr und abends zwischen 17 und 19 Uhr festgelegt. Als delirant wurden Patient*innen klassifiziert, wenn sie im postoperativen Beobachtungszeitraum mindestens einmal positiv mit der CAM bzw. CAM-ICU erfasst werden konnten.

Tabelle 3: Confusion Assessment Method (CAM)

Modifiziert aus dem NEUPRODEX-Studien-Dokumentationsbogen.

Confusion Assessment Method (CAM)

Confusion Assessment Method (CAM)	ja	nein	nicht beurteilbar
1a) Akuter Beginn: akute Veränderung des mentalen Status			
1b) Fluktuierender Verlauf: fluktuierende Verhaltensauffälligkeit im Tagesverlauf			
2) Aufmerksamkeitsstörung: leicht ablenkbar; Schwierigkeiten, Gesprächen zu folgen			
3) Formale Denkstörung: desorganisiertes Denken			
4) Veränderte Bewusstseinslage: alert, hyperalert, somnolent, soporös, Koma			
Kein Delir			
Delir möglich - wahrscheinlich [1a oder 1b] und 2 und [3 oder 4]			
Delir wahrscheinlich - sicher [1a und 1b] und 2 und [3 oder 4]			

„Confusion Assessment Method für Intensivstation“ (CAM-ICU)

1. Psychische Veränderung?

(bei RASS > (-4) weiter zu 2.; RASS < (-4) später erneut versuchen)

- akuter Beginn?
- ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?



STOPP
KEIN
DELIR

2. Aufmerksamkeitsstörung?

- **A N A N A S B A U M**

buchstabieren

Fehler:

- Patient drückt bei **A** nicht die Hand
- Patient drückt bei einem anderen Buchstaben die Hand
- Ab 3 Fehler weiter mit Punkt 3



STOPP
KEIN
DELIR

3. Bewusstseinsveränderung (aktueller RASS)

- RASS = 0 weiter zu 4



DELIR

4. Unorganisiertes Denken

1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?
2. Gibt es Fische im Meer?
3. Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo?
4. Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?
5. Anweisung: Sagen Sie dem Patienten:

„Halten Sie so viele Finger hoch.“

(2 Finger hochhalten)

„Nun machen sie dasselbe mit der anderen Hand.“

Kann die andere Hand nicht bewegt werden, soll ein Finger hinzugefügt werden.



DELIR



KEIN
DELIR

Abbildung 5: Confusion Assessment Method für Intensivstationen (CAM-ICU)

Modifiziert aus dem NEUPRODEX-Studien-Dokumentationsbogen.

2.6 Die Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Die Anticholinergic Drug Scale ist eine von Carnahan und Kollegen entwickelte Skala zur Einschätzung der medikamentös induzierten, anticholinergen Belastung von Patient*innen (110). Hierfür wurden über 300 Medikamente mit anticholinergem Wirkprofil ermittelt und nach ihren anticholinergen Eigenschaften von 0 Punkte, kein anticholinerges, bis 3 Punkte, deutliches anticholinerges Potenzial, klassifiziert.

Bei der Erstellung der Skala konnte gezeigt werden, dass die dauerhafte Einnahme von potenziell anticholinergen Medikamenten mit hohen ADS-Werten signifikant mit einer erhöhten anticholinergen Aktivität im Serum einhergeht (110). Die Einnahme von Medikamenten mit anticholinergen Nebenwirkungen kann im Rahmen des bereits beschriebenen CAIR zur verminderten cholinergen Inhibition der operativ induzierten Inflammation führen (87). Ein quantitativer Abfall der Cholinesterasen als Ausdruck einer verminderten AcetylcholinKonzentration wäre hier denkbar, obwohl in der Arbeit von Müller et al. kein Zusammenhang zwischen den Cholinesterase-Aktivitäten und einem hohen ADS-Wert gefunden werden konnte (117). Die Studie untersuchte in einer heterogenen Population mit 650 Patient*innen über 18 Jahren die Relevanz der peripheren Cholinesterase-Aktivitäten auf das postoperative Delir nach chirurgischen Eingriffen.

In der vorliegenden Arbeit, gehört die präoperative Belastung durch anticholinerge Medikation als Einflussfaktor auf die Cholinesterase-Aktivitäten zu den Basismerkmalen der zu vergleichenden Randomisierungsgruppen. Für die Bewertung wurde das Belastungsniveau für jedes präoperative Langzeitmedikament eines jeden Patienten bzw. einer jeden Patientin anhand der Skala bestimmt und anschließend aufsummiert.

2.7 Statistische Analyse

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine sekundäre Untersuchung mit einer retrospektiven Analyse der Daten aus der NEUPRODEX-Studie. Die Interpretation aller p-Werte erlaubt keine Rückschlüsse auf die Ergebnisse der Primäranalyse. Für die statistische Analyse der Daten wurden vorab die präoperativen Aktivitätswerte der Cholinesterasen, die entweder am Abend oder am Morgen vor der Operation bestimmt worden waren, zu einer präoperativen Variable zusammengeführt. Nach Ausschluss von unvollständigen Messreihen der perioperativ erhobenen Cholinesterase-Aktivitäten, reduzierte sich die Auswertungspopulation um vier Patient*innen auf $n = 56$. Anschließend erfolgte eine Erweiterung des Datensatzes um eine neue dichotome Variable für die Anticholinergic Drug Scale. Hierfür wurde das kontinuierliche Merkmal, die Anticholinergic Drug Scale mit ursprünglich vier Ausprägungen (0-3), vereinfacht in zwei Stufen erfasst: 0 = 0 Punkte (keine präoperative anticholinerge Belastung) und 1 = (≥ 1) Punkte (anticholinerges Belastungsniveau liegt bei mindestens einem von drei Punkten). Es folgte eine explorative Analyse der für die Arbeit relevanten Basis-Charakteristika sowie des intraoperativen Opioid-, Anästhetika- und Transfusionsbedarfs. Kategoriale Variablen wurden in absoluten Zahlen und Prozentsätzen, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung sowie Median mit dem Interquartilbereich (Perzentile 25 und 75) für die Behandlungsgruppen Dexmedetomidin und Placebo dargestellt und auf Homogenität überprüft. Die unverbundenen Vergleichsgruppen wurden hierzu mittels Mann-Whitney-U Test oder anhand einer Kreuztabelle mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Für die graphische Darstellung der Cholinesterase-Aktivitäten an den Messzeitpunkten präoperativ (PräOP), unmittelbar postoperativ (PostOP0) und Tag 1 postoperativ (PostOP1) wurde das Liniendiagramm mit Median und 95%-Konfidenzintervall gewählt. Ein Vergleich der Cholinesterase-Aktivitätsmessungen innerhalb der drei Erhebungszeiten PräOP, PostOP0 und PostOP1 erfolgte mit dem Friedman-Test für mehrere verbundene Stichproben. Für die Testung auf Unterschiede in Cholinesterase-Aktivität zwischen zwei Messzeitpunkten (PräOP und PostOP1) wurde der Wilcoxon-matched-pairs-Test angewandt.

Die Aktivitätsverläufe der Cholinesterasen wurden zudem auf Differenzunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Dexmedetomidin vs. Placebo) verglichen. Hierfür

wurde für die jeweilige Gruppe die Aktivitätsdifferenz zwischen dem PräOP- und dem PostOP0-Wert sowie zwischen dem PräOP- und dem PostOP1-Wert berechnet und mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen.

Die Auswahl der nicht parametrischen Tests begründet sich durch die Verteilungen der präoperativen Parameter AChE und BChE (Normalverteilung BChE, keine Normalverteilung AChE). Darüber hinaus fielen bei der deskriptiven Betrachtung der AChE hohe Divergenzen zwischen dem Median und dem Mittelwert auf, die typisch für eine schief verteilte Variable sind. Abschließend bekräftigte die Orientierung an vergleichbaren Arbeiten über die perioperativen Cholinesterasen (77, 78, 113-116) die Testauswahl. Es wurde zweiseitig getestet, mit einem Signifikanzniveau von 5%.

Für den postoperativen Zeitraum PostOP0 bis einschließlich PostOP1 wurde anhand einer Kreuztabelle mit dem Chi-Quadrat-Test die Delirinzidenz zwischen den Gruppen verglichen. Für ihre Darstellung wurde ein einfaches Balkendiagramm gewählt.

Die statistische Bearbeitung erfolgte in Korrespondenz mit dem Biometrischen Institut der Charité Universitätsmedizin Berlin, mittels IBM SPSS Statistics® Version 25, IBM Deutschland, Ehningen, Deutschland, für Macintosh.

Die Grundsätze der Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden bei allen Arbeitsschritten, die zur Erstellung dieser Dissertation notwendig waren, eingehalten.

3 Ergebnisse

3.1 CONSORT – Flussdiagramm

Von Juli 2014 bis Juli 2018 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, 63 Patient*innen in die NEUPRODEX-Studie eingeschlossen. Von 484 ausgewählten Patient*innen haben 421 nicht die Einschlusskriterien erfüllt und wurden ausgeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Rahmen des Studienprotokolls entweder in die Placebo- oder die Verum-Gruppe. Schließlich wurden bedingt durch drei Dropouts 60 Patient*innen in die finale Datenanalyse des primären Endpunktes aufgenommen von denen 28 in die Dexmedetomidin-Gruppe und 32 in die Placebo-Gruppe zugeordnet werden konnten. Die Auswertung der für diese sekundäre Analyse relevanten Hauptmerkmale, nämlich die der perioperativen Cholinesterase-Aktivität, erfolgte aufgrund in Einzelfällen inkomplett durchgeführter Messungen, bei insgesamt 56 Patient*innen. Folglich reduzierte sich die Verteilung in den Subgruppen um jeweils zwei Personen und ergab für die Dexmedetomidin-Gruppe 26 und für die Placebo-Gruppe 30 Patient*innen. In Abbildung 6 sind alle Phasen der einzelnen Studienabschnitte mit Stichprobengröße und Ausfallsmerkmalen dargestellt.

CONSORT – Flussdiagramm

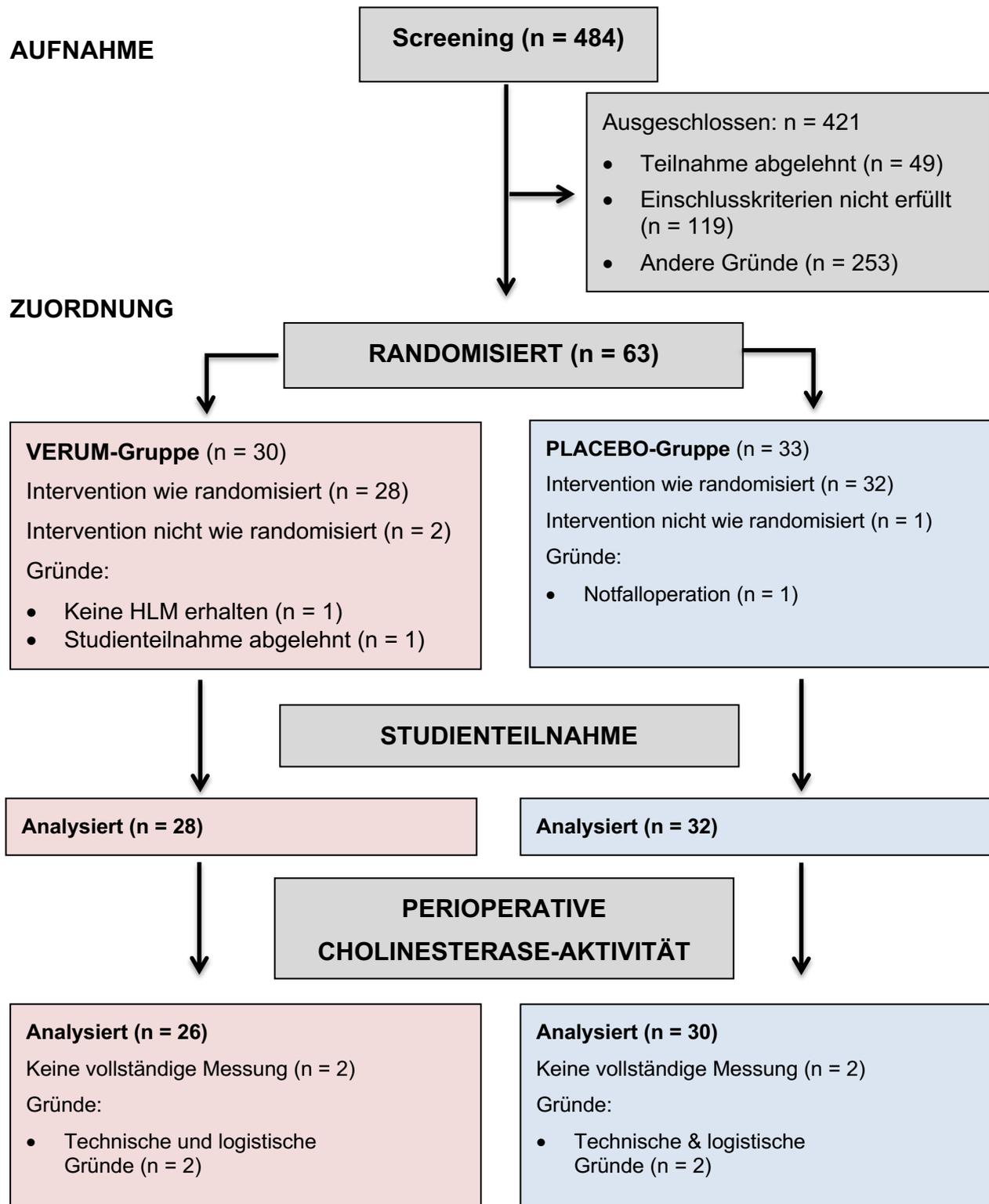


Abbildung 6: CONSORT – Flussdiagramm der vorliegenden Sekundäranalyse

3.2 Charakteristika der Studienpopulation

In Tabelle 4 sind die soziodemografischen, erkrankungsbezogenen und studienspezifischen Basis-Merkmale der Gesamtstudienpopulation dargestellt. Sie bilden die Grundlage für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Subgruppen.

Das Kollektiv dieser Arbeit umfasst insgesamt 56 Patient*innen, wovon 30 in der Randomisierungsgruppe Placebo und 26 in der Randomisierungsgruppe Dexmedetomidin behandelt und analysiert wurden. Mit insgesamt 40 männlichen und 16 weiblichen Probanden wurden deutlich mehr Männer erfasst als Frauen. Der Altersdurchschnitt lag im Mittel bei 70 Jahren. Mit einem BMI von 27,58 kg/m² ist die Gesamtpopulation als präadipös einzustufen. Der präoperative körperliche Zustand wurde mit der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) eingestuft. 27 Patient*innen befanden sich in den ASA-Klassifikationsstufen I und II sowie 29 in den ASA-Klassifikationsstufen III und IV. Die präoperativ eingenommene Dauermedikation der Gesamtpopulation beträgt im Mittel 5,14 Medikamente. Ausgehend von der häufigsten Definition für die Polypharmazie mit fünf oder mehr täglich eingenommenen Medikamenten (118), ist etwas mehr als die Hälfte des Patientenkollektivs (54 %) von Polypharmazie betroffen. Die Beurteilung der präoperativen cholinergen Belastung konnte bei 92,9 % der Patient*innen mittels der Anticholinergic Drug Scale (ADS) erfolgen (106). 7,1 % der Patient*innen waren ohne Dauermedikation bzw. die Medikation war nicht in der ADS aufgelistet. Die Skala erstreckt sich von 0 Punkte (keine anticholinerge Belastung) bis 3 Punkte (deutliche anticholinerge Belastung). Mit 78,6 % ist ein Großteil der Patient*innen präoperativ nicht anticholinerg vorbelastet gewesen. Bei 14,3 % mit einem Gesamtwert von mindestens einem Punkt wäre eine potenziell anticholinerge Belastung durch die Dauermedikation denkbar. Mit einer mittleren Operationsdauer von 4,41 h wurden 44 Patient*innen abdominalchirurgisch und zwölf Patient*innen kardiochirurgisch behandelt. Die durchschnittliche Gesamtmenge der perioperativ applizierten Prüfmedikation betrug 98,30 ml. Alle Variablen wurden jeweils für die Randomisierungsgruppen Placebo und Dexmedetomidin ausgewertet und auf Unterschiede getestet. Bei Betrachtung der angeführten p-Werte wird deutlich, dass sich die beiden Gruppen in den dargestellten Merkmalen nicht signifikant unterscheiden und somit ausgewogen verteilt waren.

Tabelle 4: Die Basis-Charakteristika

Kategoriale Variablen sind in absoluten Zahlen und Prozent dargestellt. Ihr Gruppenvergleich erfolgte mit dem Chi-Quadrat Test (a). Die kontinuierlichen Merkmale wurden zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-Test (b) verglichen und als Mittelwert mit Standardabweichung (s) und Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75 angegeben. Als signifikant wurden p-Werte $\leq 0,05$ betrachtet (zweiseitig). BMI (Body-Mass-Index); ASA (American Society of Anesthesiologists Risk Classification); ADS (Anticholinergic Drug Scale); LZM (Langzeitmedikamente); SNZ (Schnitt-Naht-Zeit); PP (Prüfpräparat); *Präoperative LZM; ** ab ≥ 5 Medikamente

Merkmale	Gesamt n = 56 (100 %)	Placebo n = 30 (53,6 %)	Dexmedetomidin n = 26 (46,4 %)	p-Wert
Alter (Jahre) Mittelwert (SD) Median [IQR]	70,18 \pm 6,64 69 [65 - 75,75]	70,10 \pm 6,12 69 [65 - 75,5]	70,27 \pm 7,32 71,5 [62 - 76,25]	0,928 ^b
Geschlecht männlich weiblich	40 (71,4 %) 16 (28,6 %)	21 (70 %) 9 (30 %)	19 (73,1 %) 7 (26,9 %)	0,799 ^a
BMI, kg/m² Mittelwert (SD) Median [IQR]	27,58 \pm 4,91 27,10 [24,10 - 30,50]	28,12 \pm 4,75 27,29 [24,9 - 32,35]	26,97 \pm 5,11 26,78 [23,3 - 30]	0,465 ^b
ASA I + II III + IV	27 (49,2 %) 29 (51,8 %)	15 (50 %) 15 (50 %)	12 (46,2 %) 14 (53,8 %)	0,774 ^a
LZM* Mittelwert (SD) Median [IQR]	5,14 \pm 3,19 5 [3 - 7]	4,90 \pm 3,01 5 [3,8 - 6]	5,42 \pm 3,42 5 [2,75 - 8]	0,710 ^b
Polypharmazie** ja nein	31 (55,4 %) 25 (44,6 %)	17 (56,7 %) 13 (43,3 %)	14 (53,8 %) 12 (46,2 %)	0,832 ^a
ADS 0 ≥ 1	44 (78,6 %) 8 (14,3 %)	24 (88,9 %) 3 (11,1 %)	20 (80 %) 5 (20 %)	0,375 ^a
Operation Abdominal- Kardiochirurgie	44 (78,6 %) 12 (21,4 %)	24 (75,0 %) 6 (25 %)	20 (78,6 %) 6 (21,4 %)	0,780 ^a
SNZ (h) Mittelwert (SD) Median [IQR]	4,41 \pm 1,90 4,31 [3,0 - 5,9]	4,713 \pm 1,60 4,45 [3,5 - 6,0]	4,05 \pm 2,17 3,58 [2,3 - 5,8]	0,135 ^b
Gesamt PP Mittelwert (SD) Median [IQR]	98,30 \pm 77,78 83,20 [51,9 - 115,5]	98,71 \pm 87,47 76,30 [59,0 - 111,6]	97,83 \pm 66,58 84,80 [46,0 - 123,6]	0,961 ^b

3.2.1 Intraoperative Einflussfaktoren auf die Aktivität der Cholinesterasen

Tabelle 5: Opioid-, Anästhetika- und Transfusionsbedarf (n = 56)

Absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile; Daten der kumulativen Mengen (KM) und Laufrate (LR) als Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75. Statistische Testverfahren: a) Chi-Quadrat-Test nach Pearson b) Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (asymptotisch); Als signifikant wurden p-Werte < 0,05 betrachtet (p-Werte zweiseitig).

Merkmale	Dexmedetomidin n = 26	Placebo n = 30	p-Wert
Prämedikation Midazolam Anzahl (%)	5 (19,2 %)	8 (26,7 %)	0,511 ^a
Propofol; Bolus Anzahl (%) KM; mg; Median [IQR]	26 (100 %) 185 [140 - 200]	29 (96,7 %) 180 [150 - 200]	0,732 ^a 0,706 ^b
Propofol; TIVA Anzahl (%) LR; mg/kg/h; Median [IQR]	9 (34,6 %) 3,65 [3,0 - 4,96]	6 (20 %) 3,77 [3,33 - 5,91]	0,454 ^a 0,680 ^b
Sevofluran Anzahl (%) et Vol%; Median [IQR]	19 (73,1 %) 1,37 [1,15 - 1,55]	21 (70,0 %) 1,45 [1,25 - 1,75]	0,426 ^a 0,126 ^b
Desfluran Anzahl (%) et Vol%; Median [IQR]	7 (26,9 %) 3,86 [3,45 - 4,55]	10 (33,3 %) 4,44 [4,10 - 4,81]	0,386 ^a 0,079 ^b
Fentanyl Anzahl in (%) KM; mg; Median [IQR]	20 (76,9 %) 0,44 [0,40 - 0,75]	24 (80 %) 0,5 [0,36 - 0,93]	0,642 ^a 0,661 ^b
Sufentanil Anzahl (%) KM; µg; Median [IQR]	7 (26,9 %) 201 [100 - 235]	6 (20,0 %) 194 [102,53 - 298,73]	0,369 ^a 0,886 ^b
Rocuronium Anzahl (%) KM; mg; Median [IQR]	15 (57,7 %) 90 [80 - 115]	18 (60 %) 67,5 [50 - 100]	0,188 ^a 0,061 ^b
Cisatracurium Anzahl (%) KM; mg; Median [IQR]	11 (42,3 %) 15 [15 - 20]	13 (43,3 %) 17 [13 - 25,50]	0,372 ^a 0,600 ^b
Erythrozytenkonzentrat Anzahl (%) KM ml; Median [IQR]	3 (11,5 %) 620 [310-620]	4 (13,3 %) 320 [308,5-744,75]	0,421 ^a 0,372 ^b

Ergänzend zu den Basis-Charakteristika wurden in Tabelle 5 der intraoperative Opioid-, Anästhetika- und Transfusionsbedarf als potenzielle Einflussfaktoren auf den cholinergen

Haushalt für die Gruppen Placebo und Dexmedetomidin ausgewertet und auf Unterschiede getestet. Anhand der aufgeführten p-Werte kann angenommen werden, dass sich die Randomisierungsgruppen in den dargestellten Merkmalen nicht signifikant unterschieden haben und somit in gleicherweise den operativ bedingten Einflussfaktoren ausgesetzt waren.

3.3 Die perioperative AChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin

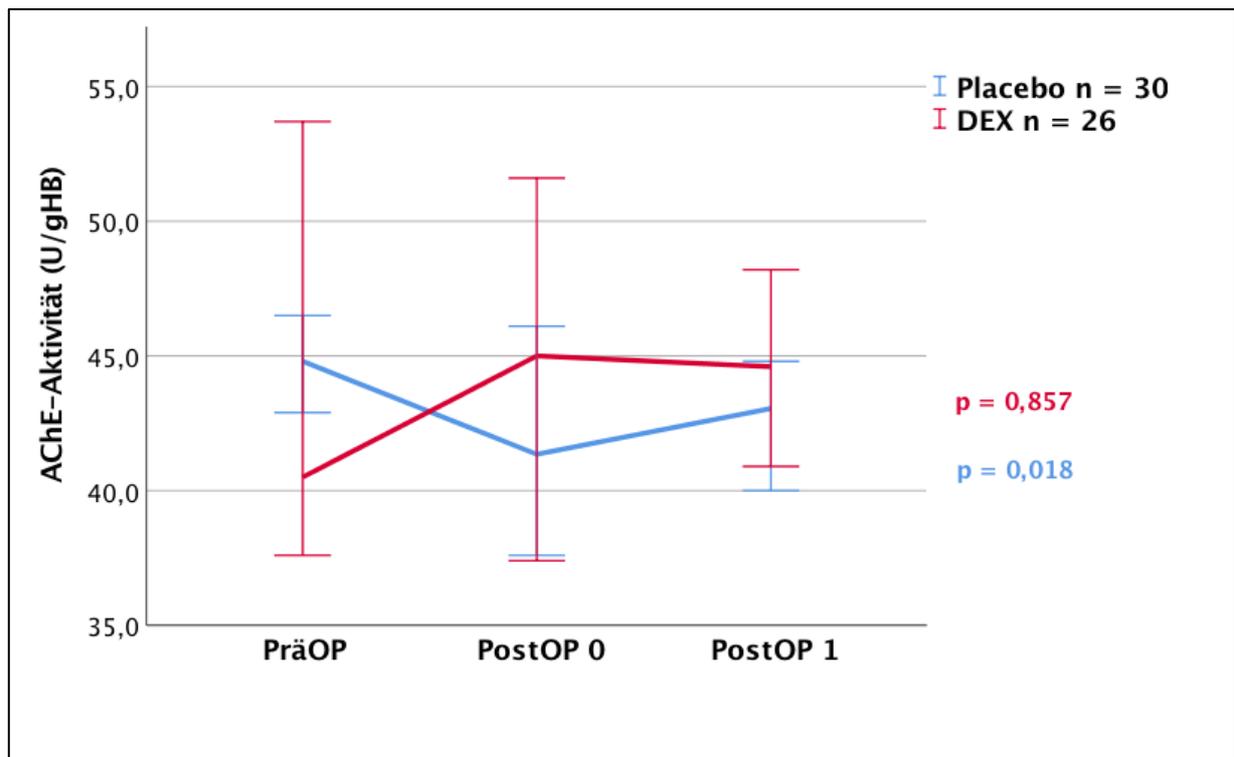


Abbildung 7: Verlauf der AChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin (n = 56

Darstellung der Acetylcholinesterase-Aktivität (AChE-Aktivität) in U/gHb als Liniendiagramm mit T-Balken. Placebo in Blau und DEX (Dexmedetomidin) in Rot. Die Messungen erfolgten präoperativ (PräOP), unmittelbar postoperativ (PostOP0) und am Tag 1 postoperativ (PostOP1). Die Daten sind als Median mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf die Unterschiede innerhalb der Gruppen Placebo bzw. DEX und wurden mit dem Friedman-Test berechnet.

Tabelle 6: Deskriptive Übersicht der perioperativen AChE-Aktivität

Darstellung der präoperativ (PräOP), unmittelbar postoperativ (PostOP0) und am Tag 1 postoperativ (PostOP1) gemessenen Werte (U/gHb) in den Gruppen Placebo und

Dexmedetomidin als Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75. Die p-Werte zu den Messzeitpunkten geben den Unterschied zwischen den Gruppen wieder. Deren Berechnung erfolgte mit dem Mann-Whitney Test. Für die Signifikanzberechnung der Aktivitätsunterschiede innerhalb einer Gruppe wurde der Friedman-Test gewählt.

AChE-Aktivität (U/gHb)	PräOP	PostOP0	PostOP1	p-Wert innerhalb der Gruppe
Placebo (n = 30) Median [IQR]	44,80 [40,88 - 48,05]	41,35 [33,43 - 47,50]	43,05 [38,08 - 45,63]	0,018
DEX (n = 26) Median [IQR]	40,50 [36,78 - 54,90]	45,00 [35,93 - 53,30]	44,60 [40,23 - 49,73]	0,857
p-Wert zwischen den Gruppen	0,388	0,194	0,257	

Beschreibung der perioperativen AChE-Aktivität in den Randomisierungsgruppen Placebo und Dexmedetomidin

Die Abbildung 7 zeigt eine differenzierte Übersicht der perioperativen AChE-Aktivitätsverläufe in der Placebo- und DEX-Gruppe. Die Aktivitätswerte zum Zeitpunkt *PräOP* befinden sich in beiden Gruppen im Referenzbereich zwischen 26,7 und 50,9 U/gHb. In der Placebo-Gruppe mit 30 Probanden liegt dieser Wert mit 44,8 U/gHb ohne statistische Signifikanz höher als in der DEX-Gruppe.

Die Placebo-Gruppe zeigt mit einem p-Wert von 0,018 eine signifikante Veränderung im perioperativen Aktivitätsverlauf der AChE. Diese verläuft mit einer Schwankung, die von *präoperativ (PräOP)* mit 44,8 U/gHb zu *unmittelbar postoperativ (PostOP0)* mit 41,35 U/gHb einen Aktivitätsabfall verzeichnet und bis zum Zeitpunkt *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* um 1,7 U/gHb auf 43,05 U/gHb ansteigt. Somit ergibt sich für die Placebo-Gruppe eine perioperative Gesamtabnahme der AChE-Aktivität von *präoperativ (PräOP)* zu *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* um 1,75 U/gHb.

In der DEX-Gruppe mit 26 Probanden lässt sich mit einem p-Wert von 0,857 kein signifikanter Unterschied im perioperativen Aktivitätsverlauf der AChE beobachten. Die Aktivitätskurve dieser Gruppe verläuft, von *präoperativ (PräOP)* mit 40,50 U/gHb zu *unmittelbar postoperativ (PostOP0)* mit 45,00 U/gHb, mit einer Steigerung um 4,50 U/gHb. Diese Aktivitätszunahme fällt bis zum ersten postoperativen Tag um 0,40 U/gHb ab. Demnach ergibt sich für die DEX-Gruppe eine perioperative Gesamtzunahme der AChE-Aktivität von *präoperativ (PräOP)* zu *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* um 4,10 U/gHb. Ein direkter Vergleich der Werte an den Erhebungszeitpunkten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In Tabelle 6 sind ergänzend zu Abbildung 7 die Messwerte als Median mit dem Interquartilsbereich der Perzentile 25 und 75 und dem entsprechenden p-Wert dokumentiert.

3.3.1 Verlauf der AChE-Aktivität von präoperativ zu Tag 1 postoperativ

In Tabelle 7 werden die AChE-Aktivitätswerte zwischen den Messzeitpunkten *PräOP* und *PostOP1* innerhalb der Subgruppen verglichen. Für die Placebo-Gruppe ergibt sich mit einem p-Wert von 0,037 ein signifikanter Unterschied zwischen den Aktivitätswerten, im Sinne einer Aktivitätsabnahme um 1,75 U/gHb. Die DEX-Gruppe verzeichnet mit einem p-Wert von 0,929 eine nicht signifikante Steigerung von *PräOP* zu *PostOP1* um 4,1 U/gHb.

Tabelle 7: Vergleich der AChE-Aktivität PräOP und PostOP1

Deskriptive Übersicht der präoperativ (PräOP) und Tag 1 postoperativ (PostOP1) erhobenen AChE-Aktivitätswerte (U/gHb) für die Placebo- und Dexmedetomidin-Gruppe als Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Test.

AChE-Aktivität (U/gHb)	PräOP	PostOP1	p-Wert
Placebo (n = 30) Median [IQR]	44,80 [40,88 - 48,05]	43,05 [38,08 - 45,63]	0,037
DEX (n = 26) Median [IQR]	40,50 [36,78 - 54,90]	44,60 [40,23 - 49,73]	0,929

3.3.2 AChE-Aktivitätsdifferenz im Vergleich: Placebo vs. Dexmedetomidin

In den folgenden Abbildungen 9 und 10 ist jeweils die Aktivitätsdifferenz zwischen den Messzeitpunkten präoperativ (PräOP) und unmittelbar postoperativ (PostOP0) sowie zwischen präoperativ (PräOP) und Tag 1 postoperativ (PostOP1) als Vergleich zwischen den Subgruppen in Boxplots dargestellt.

Für die Differenz zwischen präoperativ und unmittelbar postoperativ ergibt sich sowohl in der Placebo- als auch in der DEX-Gruppe ein negativer Wert, gleichbedeutend mit einer Aktivitätssenkung. Mit einem Median von -1,80 U/gHb zeigt die Placebo-Gruppe einen stärkeren Aktivitätsabfall als die DEX-Gruppe mit einem Median von -1,05 U/gHb. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,358 nicht signifikant.

Die Differenz zwischen präoperativ und Tag 1 postoperativ fällt für die Placebo-Gruppe mit einem Median von -1,5 U/gHb ebenfalls negativ aus und ist gleichbedeutend mit einem weiteren Aktivitätsabfall. Die DEX-Gruppe weist mit einem Median von 0,05 U/gHb einen positiven Differenzwert auf, der als Aktivitätssteigerung betrachtet werden kann, aber bei einem p-Wert von 0,191 nicht statistisch signifikant ist.

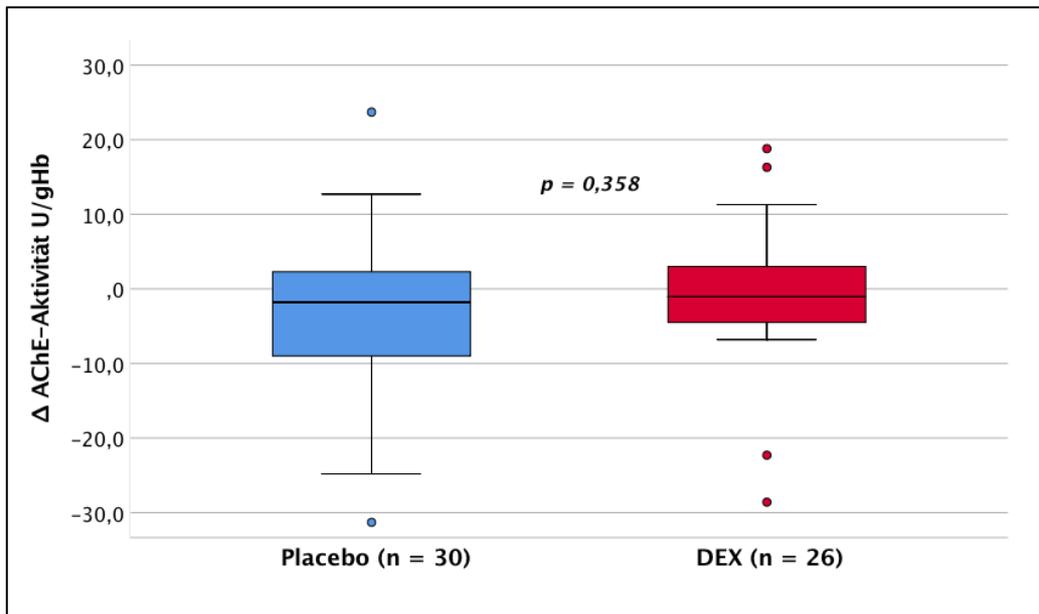


Abbildung 8: AChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP0

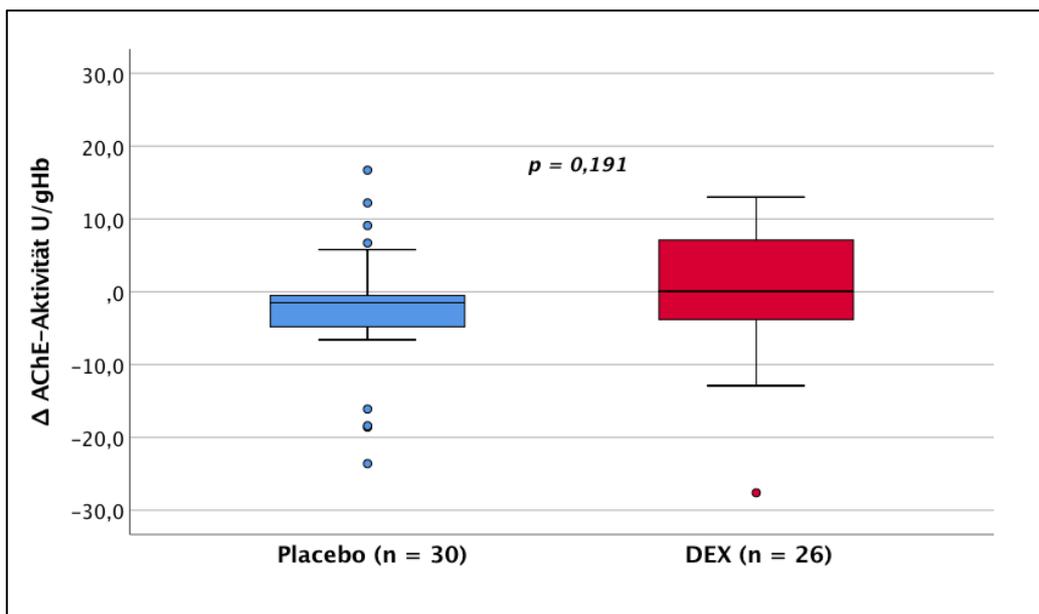


Abbildung 9: AChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP1

AChE-Aktivitätsdifferenz Δ in U/gHb aus den Erhebungszeitpunkten präoperativ (PräOP) und unmittelbar postoperativ (PostOP0) in Abbildung 8 sowie aus präoperativ (PräOP) und Tag 1 postoperativ (PostOP1) in Abbildung 9 als Boxplots für die Gruppen Placebo und DEX (Dexmedetomidin) mit dem Interquartilsbereich der Perzentile 25; 75. Negative Bereiche bilden eine Aktivitätsabnahme ab und positive Bereiche eine Aktivitätszunahme. Die Berechnung des p-Werts erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test.

3.3.3 Zusammenfassung: perioperativer Verlauf der AChE-Aktivität

Die perioperative AChE-Aktivität in Abbildung 7 weist eine Schwankung auf, die in der DEX-Gruppe mit 26 Probanden keine Signifikanz erreicht. In der Placebo-Gruppe hingegen, zeigt sich die perioperative Aktivitätsschwankung mit einer Signifikanz von $p = 0,018$. In dieser Gruppe beobachtet man einen Abfall der perioperativen Aktivitätswerte von *präoperativ (PräOP)* zu *unmittelbar postoperativ (PostOP0)*, gefolgt von einer sich dem präoperativen Aktivitätsniveau annähernden Steigerung am *Tag 1 postoperativ (PostOP1)*. Der Vergleich der Werte am Messzeitpunkt *präoperativ* und *Tag 1 postoperativ* in Tabelle 7, spiegelt in der Placebo-Gruppe, mit einem p-Wert von 0,037, einen signifikanten Aktivitätsunterschied im Sinne einer perioperativen Aktivitätsabnahme um 1,75 U/gHb wider.

Die DEX-Gruppe weist einen nicht signifikant niedrigeren präoperativen Aktivitätswert auf als die Placebo-Gruppe. Ihre Aktivitätskurve verläuft von *präoperativ* zu *unmittelbar postoperativ* mit einer Steigerung der AChE-Aktivität, die bis *Tag 1 postoperativ* minimal abnimmt, sich jedoch weiterhin über das präoperative Niveau hält. Ein Vergleich der Aktivitätswerte zum Messzeitpunkt *präoperativ* und *Tag 1 postoperativ* in Tabelle 7 zeigt eine nicht signifikante Steigerung der Aktivität um 4,1 U/gHb.

In Abbildung 8 und 9 wurde für beide Subgruppen die Differenz aus den Aktivitätswerten, *präoperativ* zu *unmittelbar postoperativ (PräOP - PostOP0)* und *präoperativ* zu *Tag 1 postoperativ (PräOP - PostOP1)* gebildet. Beim direkten Vergleich zwischen den Gruppen fallen in der Placebo-Gruppe höhere, negative Differenzen im Sinne einer Aktivitätsabnahme auf als in der DEX-Gruppe. Zudem beobachtet man in der DEX-Gruppe von *präoperativ (PräOP)* zu *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* eine minimale Steigerung der Aktivität durch den positiven Differenzwert von 0,05 U/gHb. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergibt sich weder für die Differenz von *PräOP* zu *PostOP0* noch von *PräOP* zu *PostOP1*.

3.4 Die perioperative BChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin

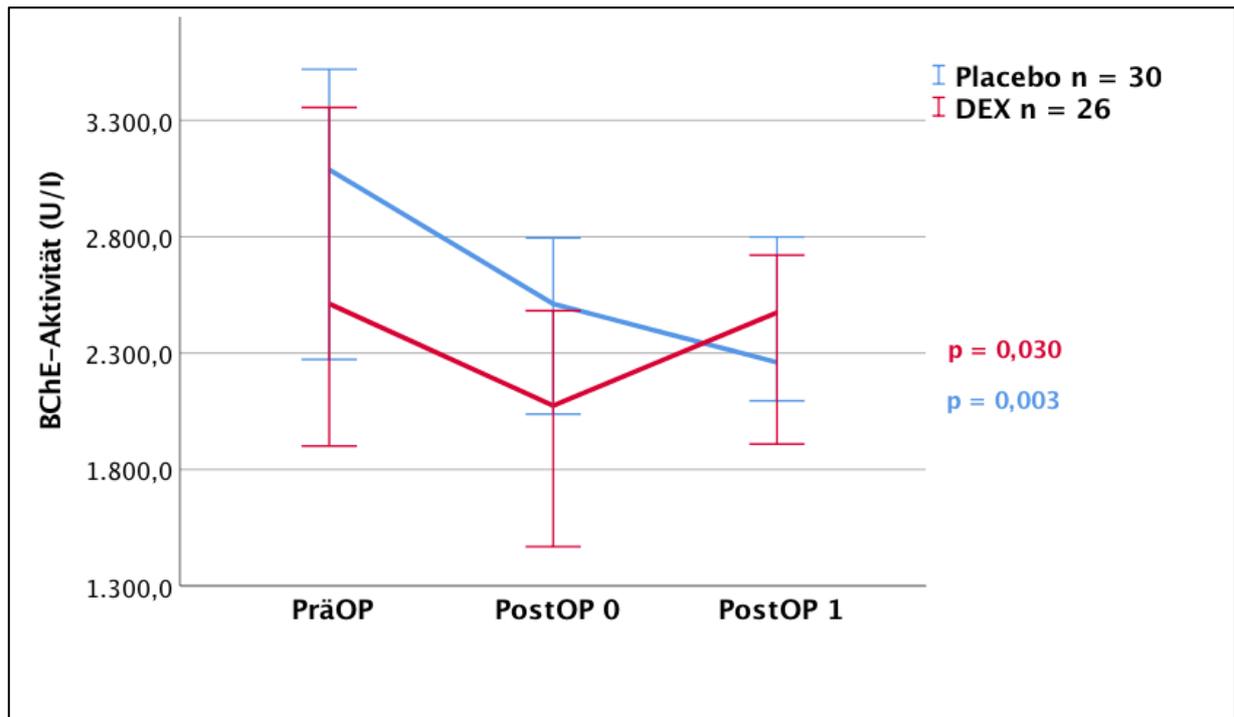


Abbildung 10: Verlauf der BChE-Aktivität Placebo vs. Dexmedetomidin (n = 56)

Darstellung der BChE-Aktivität (Butyrylcholinesterase-Aktivität) in U/l als Liniendiagramm mit T-Balken. Placebo in Blau und DEX (Dexmedetomidin) in Rot. Die Messungen erfolgten präoperativ (PräOP), unmittelbar postoperativ (PostOP0) und am Tag 1 postoperativ (PostOP1). Die Daten sind als Median mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die p-Werte beziehen sich auf die Unterschiede innerhalb der Gruppen Placebo bzw. DEX und wurden mit dem Friedman-Test berechnet.

Tabelle 8: Deskriptive Übersicht der perioperativen BChE-Aktivität

Darstellung der präoperativ (PräOP), unmittelbar postoperativ (PostOP0) und am Tag 1 postoperativ (PostOP1) gemessenen Werte (U/l) in den Gruppe Placebo und Dexmedetomidin als Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75. Die p-Werte zu den Messzeitpunkten geben den Unterschied zwischen den Gruppen wieder. Deren Berechnung erfolgte mit dem Mann-Whitney Test. Für die p-Werte der Aktivitätsunterschiede innerhalb einer Gruppe wurde der Friedman-Test gewählt.

BChE-Aktivität (U/l)	PräOP	PostOP0	PostOP1	p-Wert innerhalb der Gruppe
Placebo (n = 30) Median [IQR]	3087,90 [1871,4 - 3721,15]	2511,65 [1686,10 - 2889,93]	2260,10 [1876,70 - 2927,13]	0,003
DEX (n = 26) Median [IQR]	2511,80 [1766,18 - 3418,63]	2074,35 [1436,15 - 2618,13]	2474,40 [1701,35 - 2874,68]	0,030
p-Wert zwischen den Gruppen	0,194	0,293	0,908	

Beschreibung der perioperativen Butyrylcholinesterase-Aktivität in den Subgruppen Placebo und Dexmedetomidin

Die Abbildung 10 zeigt eine differenzierte Übersicht der perioperativen BChE-Aktivitätsverläufe in der Placebo- und DEX-Gruppe. Ergänzend hierzu sind in Tabelle 8 die entsprechenden Messwerte als Median mit dem Interquartilsbereich der Perzentile 25 und 75 und die p-Werte dokumentiert. Beim Vergleich der Aktivitätswerte an den Erhebungszeitpunkten *präoperativ (PräOP)*, *unmittelbar postoperativ (PostOP0)* und *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Placebo-Gruppe mit 30 Probanden zeigt über den perioperativen Gesamtverlauf mit einem p-Wert von 0,003 eine signifikante Veränderung der perioperativen BChE-Aktivität, im Sinne einer Aktivitätssenkung. Der präoperative

Wert ist mit 3087,9 U/l ohne statistische Signifikanz höher als in der DEX-Gruppe. Die Aktivität fällt von *PräOP* zu *PostOP0* um 576,3 U/l auf 2511,7 U/l ab und sinkt bis *PostOP1* mit Unterschreitung des unteren Referenzbereichs (2300U/l) um 39,9 U/l, weiter auf 2260,1 U/l ab. Der Aktivitätsabfall von *PostOP0* bis *PostOP1* beträgt 251,6 U/l.

In der DEX-Gruppe mit 26 Probanden kann mit einem p-Wert von 0,030 ebenso eine signifikante Veränderung im Verlauf der perioperativen BChE-Aktivität beobachtet werden. Diese verläuft zunächst mit einer Abnahme von *PräOP* zu *PostOP0*, gefolgt von einer Zunahme von *PostOP0* auf *PostOP1*. Der Aktivitätsabfall von *PräOP* 2511,8 U/l auf 2074,35 U/l *PostOP0* ist mit 437,45 U/l niedriger als in der Placebo-Gruppe und unterschreitet den unteren Referenzbereich von 2300 U/l um 225,65 U/l. Durch die nachfolgende Aktivitätssteigerung auf 2474,4 U/l am *PostOP1* ergibt sich ohne statistische Signifikanz eine höhere *PostOP1*-Aktivität als in der Placebo-Gruppe. Der Anstieg von *PostOP0* bis *PostOP1* beträgt 400,05 U/l.

3.4.1 Verlauf der BChE-Aktivität von präoperativ zu Tag 1 postoperativ

In Tabelle 9 werden die BChE-Aktivitätswerte zwischen den Messzeitpunkten *PräOP* und *PostOP1* innerhalb der Subgruppen verglichen. Der Aktivitätsunterschied zwischen *PräOP* und *PostO* beträgt in der Placebo-Gruppe 827,8 U/l und ist mit einem p-Wert von < 0,001 hoch signifikant. Im Vergleich dazu zeigt die DEX-Gruppe mit einem p-Wert von 0,107 eine nicht signifikante Abnahme der Aktivität von *PräOP* zu *PostOP1* um 37,4 U/l.

Tabelle 9: Vergleich der BChE-Aktivität PräOP und PostOP1

Deskriptive Übersicht der präoperativ (PräOP) und am ersten postoperativen Tag (PostOP1) erhobenen BChE-Aktivitätswerte (U/l) für die Placebo- und die Dexmedetomidin-Gruppe als Median mit dem Interquartilsbereich [IQR] der Perzentile 25; 75. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Test.

BChE-Aktivität (U/l)	PräOP	PostOP1	p-Wert
Placebo (n = 30) Median [IQR]	3087,90 [1871,4 - 3721,15]	2260,10 [1876,70 - 2927,13]	< 0,001
DEX (n = 26) Median [IQR]	2511,80 [1766,18 - 3418,63]	2474,40 [1701,35 - 2874,68]	0,107

3.4.2 BChE-Aktivitätsdifferenz im Vergleich: Placebo vs. Dexmedetomidin

In den folgenden Abbildungen (11 und 12) ist jeweils die Aktivitätsdifferenz zwischen den Messzeitpunkten *präoperativ (PräOP)* und *unmittelbar postoperativ (PostOP0)* sowie zwischen *präoperativ (PräOP)* und *Tag 1 postoperativ (PostOP1)* für die *Randomisierungsgruppen Placebo und DEX in Boxplots dargestellt.*

Für die Differenz zwischen den Messzeitpunkten *präoperativ* und *unmittelbar postoperativ* ergibt sich sowohl in der Placebo- als auch in der DEX-Gruppe ein negativer Wert, der gleichbedeutend mit einer Aktivitätssenkung ist. Mit einem Median von -416,75 U/l weist die Placebo-Gruppe einen stärkeren Aktivitätsabfall auf als die DEX-Gruppe mit einem Median von -370,65 U/l. Der p-Wert von 0,882 lässt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Placebo- und DEX-Gruppe erkennen.

Der Differenzwert zwischen den Messzeitpunkten *präoperativ* und *Tag 1 postoperativ* fällt ebenfalls für beide Gruppen negativ aus und ist gleichbedeutend mit einer Aktivitätssenkung. Mit einem Median von -581,55 U/l weist die Placebo-Gruppe einen stärkeren Aktivitätsabfall auf als die DEX-Gruppe mit einem Median von -354,20 U/l. Der p-Wert von 0,163 zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

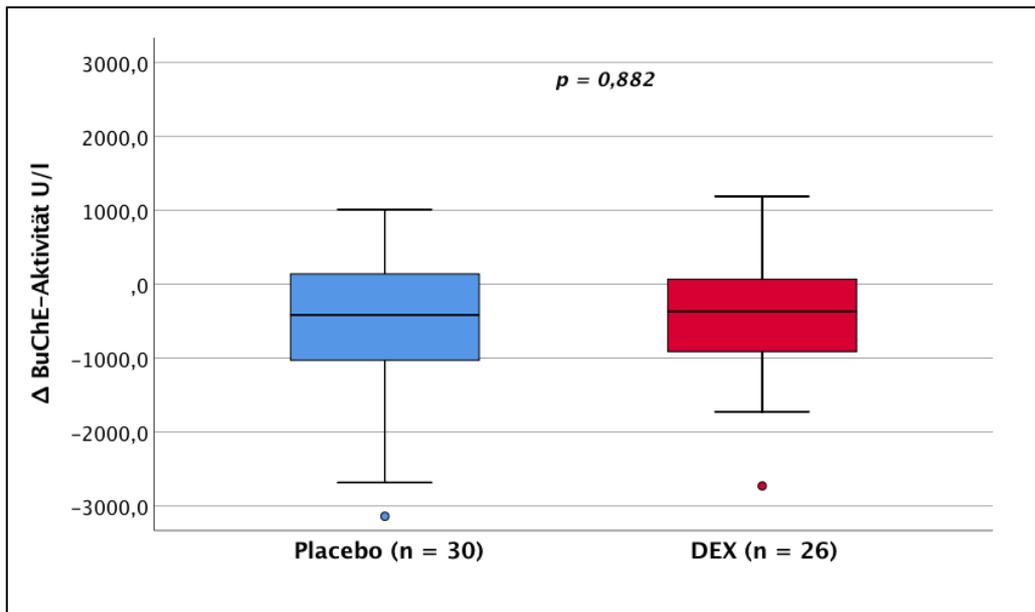


Abbildung 11: BChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP0

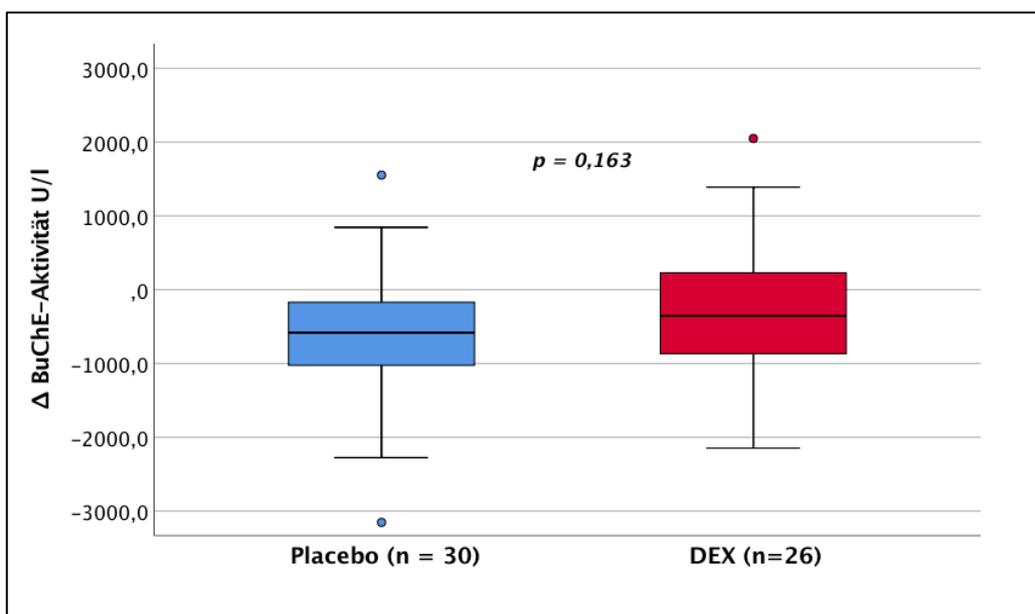


Abbildung 12: BChE-Aktivitätsdifferenz Δ PräOP zu PostOP1

BChE-Aktivitätsdifferenz Δ in U/l aus den Erhebungszeitpunkten präoperativ (PräOP) und unmittelbar postoperativ (PostOP0) in Abbildung 11 sowie aus präoperativ (PräOP) und Tag 1 postoperativ (PostOP1) in Abbildung 12 als Boxplots für die Gruppen Placebo und DEX (Dexmedetomidin) mit Interquartilsbereich der Perzentile 25; 75. Negative Bereiche bilden eine Aktivitätsabnahme ab, positive Bereiche eine Aktivitätszunahme. Die Berechnung des p-Werts (zweiseitig) erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test.

3.4.3 Zusammenfassung: perioperativer Verlauf der BChE-Aktivität

Die perioperative BChE-Aktivität weist im perioperativen Verlauf sowohl in der Placebo-Gruppe mit einem p-Wert von 0,003 als auch in der DEX-Gruppe mit einem p-Wert von 0,030 signifikante Schwankungen auf (Abbildung 10). In der Placebo-Gruppe mit 30 Patient*innen geht die Schwankung mit einer Aktivitätsabnahme einher, die sich beim Vergleich der Werte zwischen *präoperativ* und *Tag 1 postoperativ* mit einem p-Wert von $< 0,001$ bestätigt. Die Höhe der Aktivitätssenkung beträgt hier 827,8 U/l.

Die DEX-Gruppe mit 26 Patient*innen zeigt präoperativ, ohne Signifikanz, einen niedrigeren Aktivitätswert auf als die Placebo-Gruppe. Die perioperativen Aktivitätswerte sinken vorerst von *präoperativ (PräOP)* zu *unmittelbar postoperativ (PostOP0)* und steigen anschließend bis *Tag 1 postoperativ (PostOP1)*. Die Höhe der Aktivitätszunahme beträgt 400,05 U/l und liegt um 37,4 U/l unterhalb des präoperativen Werts, sodass die perioperative Schwankung dieser Gruppe insgesamt mit einem geringeren Aktivitätsabfall einhergeht als in der Placebo-Gruppe. Das bestätigt sich beim Vergleich der Werte *präoperativ (PräOP)* und *Tag 1 postoperativ (PostOP1)*, der mit einem p-Wert von 0,107 in der DEX-Gruppe keinen signifikanten Aktivitätsunterschied im Sinne einer perioperativen Aktivitätsabnahme aufzeigt (Tabelle 9).

Für beide Subgruppen wurde die Differenz aus den Aktivitätswerten *präoperativ* und *unmittelbar postoperativ (PräOP - PostOP0)* sowie *präoperativ* und *Tag 1 postoperativ (PräOP - PostOP1)* gebildet (Abbildung 11 und 12) und zwischen den Gruppen verglichen. Hier weist die Placebo-Gruppe, ohne Signifikanz, höhere, negative Differenzwerte im Sinne einer stärkeren Aktivitätsabnahme auf als die DEX-Gruppe.

3.4 Die Delirinzidenz Placebo vs. Dexmedetomidin

Mit Verweis auf die beschriebene Pathophysiologie des postoperativen Delirs, soll die Delirinzidenz während der postoperativen Cholinesterase-Aktivitätsbestimmungen in Abbildung 13, einen klinischen Bezug herstellen. Die Auswertung der mittels CAM-ICU bzw. CAM diagnostizierten Delirien erfolgte für den Zeitraum 10-15 Min. und 1 Stunde postoperativ sowie morgens und abends des ersten postoperativen Tags. Insgesamt wurden von 56 Patient*innen 14 (25 %) mindestens einmal als Delir-positiv erfasst. Davon befanden sich 3 Patient*innen (5,4 %) in der Dexmedetomidin- und 11 (19,6 %) in der Placebo-Gruppe. Demzufolge ergibt sich mit einem p-Wert von 0,030 gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikant niedrigere Delirinzidenz in der DEX-Gruppe.

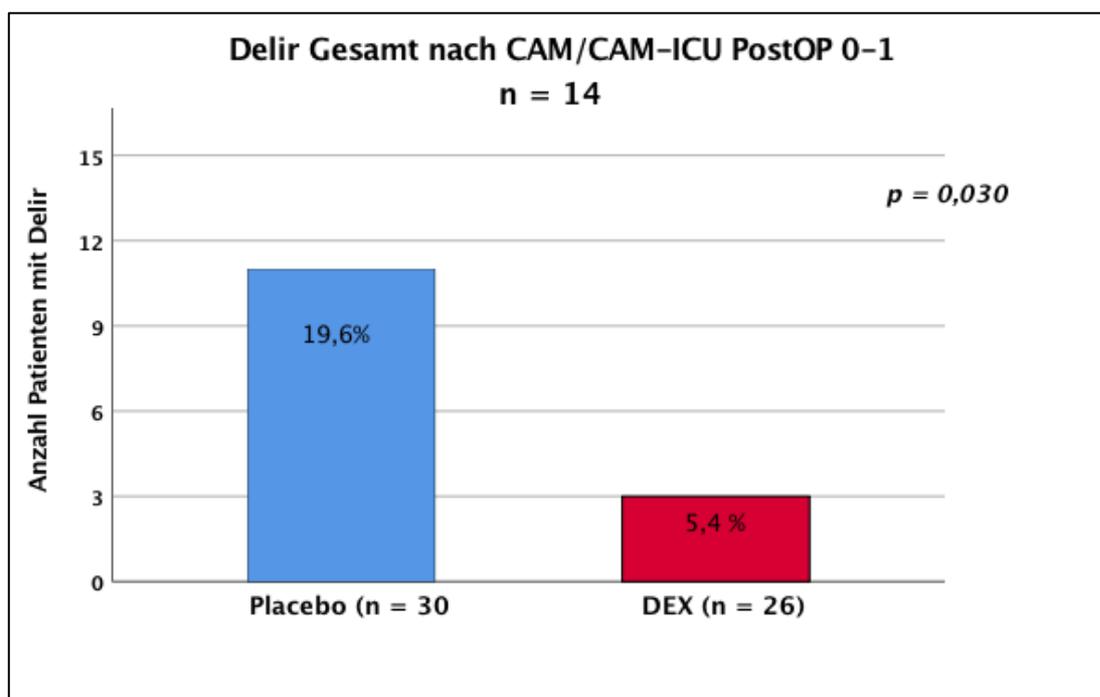


Abbildung 13: Postoperatives Delir – DEX vs. Placebo (n = 56)

Darstellung der Delirinzidenz als Balkendiagramm in absoluten Zahlen und Prozent, innerhalb der Messzeitpunkte unmittelbar postoperativ (PostOP 0) und Tag1 postoperativ (PostOP 1) für die Gruppen Placebo und DEX (Dexmedetomidin). Die Delirerfassung erfolgte mit der CAM/CAM-ICU (Confusion Assessment Method / Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit). Die Berechnung des p-Werts (asymptotisch und zweiseitig) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Einordnung der Ergebnisse

Die vorliegende Sekundäranalyse untersuchte den perioperativen Aktivitätsverlauf der AChE und BChE im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen klinischen Studie der Phase IV nach deutschem Arzneimittelgesetz. Zu diesem Zweck wurden in beiden Interventionsgruppen die Aktivitätsverläufe jeweils präoperativ, unmittelbar postoperativ und am ersten postoperativen Tag bestimmt und anschließend sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen verglichen. So ergibt sich in der Placebo-Gruppe sowohl für die AChE- als auch für die BChE-Aktivität eine perioperative Schwankung, die insgesamt mit einer Aktivitätsabnahme einhergeht. In der Verum-Gruppe verläuft die BChE-Aktivität zunächst mit einem postoperativen Aktivitätsabfall und steigt anschließend auf einen Wert nur knapp unterhalb der präoperativen Aktivität. Die perioperative AChE-Aktivität hingegen verläuft stabil und imponiert insgesamt mit einer Zunahme der Aktivität. Darüber hinaus wurde, bezugnehmend auf die cholinerg-inflammatorische Delirpathogenese, die postoperative Delirentwicklung im Zeitraum der postoperativen Messintervalle für beide Gruppen ausgewertet und verglichen. Das Ergebnis ist eine signifikant höhere Delirinzidenz in der Placebo-Gruppe.

In der bestehenden chirurgischen Studienpopulation mit hauptsächlich abdominellen oder kardiochirurgischen Hochrisikoeingriffen (CABG und PPPD) sind insbesondere die Faktoren hohes Alter (im Mittel 70 Jahre), das große chirurgische Gewebetrauma und die lange OP-Dauer mit entsprechend hohem Anästhetika- und Opioidbedarf von besonderer Bedeutung. Diese auf den cholinergen Transmitterhaushalt wirkenden Faktoren treffen auf eine prädisponierte Population (Alter ≥ 60 , Polypharmazie, Prä-Adipositas, Morbidität) mit hoher Vulnerabilität für postoperative Komplikationen und können in Summe zum klinischen Bild des postoperativen Delirs beitragen. Die Hauptstudie NEUPRODEX mit insgesamt 60 Patient*innen ab einem Alter von 60 Jahren behandelte als primären Endpunkt die Delirinzidenz in dieser Population (119). Das Resultat der Studie mit einer signifikanten Verringerung der postoperativen Delirinzidenz in der Interventionsgruppe innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage steht in Übereinstimmung mit den delirbezogenen Ergebnissen dieser Sekundäranalyse und wird zudem von jüngsten

Metaanalysen zur Wirksamkeit von Dexmedetomidin in der postoperativen Delirprävention bekräftigt (120-123). Entsprechend wird mit dieser Arbeit versucht, das Wirkspektrum von Dexmedetomidin im Zusammenhang mit dessen Einfluss auf die Aktivität der Cholinesterasen zu bewerten und in Übereinstimmung mit der Delirpathogenese in Kausalität zu setzen. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass sich unter den zahlreichen Publikationen, die in den letzten Jahrzehnten zu Dexmedetomidin veröffentlicht wurden, bis auf zwei tierexperimentelle Untersuchungen keine vergleichbaren Arbeiten zum Einfluss von Dexmedetomidin auf die Cholinesterasen bzw. Acetylcholin finden ließen. Daher liegt der Schwerpunkt dieser Diskussion vor allem darauf, die Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext mit der vorhandenen Literatur zu bewerten.

4.2 Die perioperative Aktivitätsminderung der Cholinesterasen

Die perioperative Aktivität der Cholinesterasen verläuft in beiden Gruppen mit einer Alteration, die allein in der Placebo-Gruppe mit einem höheren Aktivitätsabfall einhergeht. Diese verminderten Werte der Cholinesterasen, die sich bereits unmittelbar postoperativ zeigen, sind vergleichbar mit der Studie von Cerejara et al, in der im Rahmen einer elektiven Hüftoperation bei allen Patient*innen postoperativ ein Abfall der Cholinesterase-Aktivitäten gezeigt wurde (111). Auch in der Publikation von Müller et al. über die Relevanz der perioperativen Cholinesterase-Aktivität für die Entwicklung eines postoperativen Delirs konnte ein postoperativer Aktivitätsabfall der Cholinesterasen beobachtet werden (117). Dieses Phänomen kann sich zum einen durch die intraoperativ verwendeten Anästhetika und Opiode, die bekanntermaßen eine anticholinerge Wirkung aufweisen, erklären. Es existiert eine Reihe experimenteller Arbeiten, die der zentralen cholinergen Neurotransmission eine Rolle bei der Modulation der Allgemeinanästhesie zusprechen. Sie implizieren, dass der durch Anästhetika verursachte Bewusstseinsverlust direkt oder indirekt eine Depression der zentralen cholinergen Übertragung beinhaltet (124-127). Zum Beispiel ist die Administration von Opiaten, Isofluran und Propofol mit einer verminderten Freisetzung von ACh aus den Neuronen im laterodorsalen und pedunculo-pontinen Tegmentum assoziiert (125-127). Kikuchi et al. konnten im Kortex von Ratten eine Unterdrückung der ACh-Ausschüttung durch Propofol nachweisen (128). Dem gegenüber zeigen Medikamente, welche die cholinerge Aktivität direkt beeinflussen, einen Effekt auf die minimal-alveoläre Konzentration (MAC): Der

MAC-Wert von Isofluran wird durch Hemicholinium-3, das den neuronalen Gehalt an ACh reduziert, verringert und durch Physostigmin, ein zentral wirkender, reversibler Cholinesterase-Hemmer, erhöht (129). Bei Propofol erhöht Physostigmin die zur Narkoseeinleitung notwendige Dosis (130) und kann die von Propofol induzierte Bewusstlosigkeit umkehren (131).

Zum anderen findet sich eine Erklärung über die immunologische Reaktion auf das operative Trauma, welche über den cholinerg-antiinflammatorischen Weg reguliert wird (87, 105, 111). Die anticholinerge Auswirkung aufgrund bestehender Dauermedikation hat hierbei keine Relevanz, da diese für beide Gruppen gleichermaßen niedrig ausfiel (Tabelle 4). Zudem werden die postoperativen Aktivitätswerte im Verhältnis zum präoperativen Referenzwert betrachtet.

Der Zusammenhang zwischen den Cholinesterasen und einer sterilen oder infektiösen Inflammation wurde von mehreren klinischen Studien beschrieben. In einer prospektiven Observationsstudie mit 175 ICU-Patient*innen mit dem Verdacht einer septischen Enzephalopathie wurde bei 90 % eine signifikante Aktivitätsschwankung der Acetylcholinesterase im Verlauf von fünf Tagen festgestellt (132). Ba et al. beobachteten bei Patient*innen innerhalb von sieben Tagen nach schwerem Trauma (Injury Severity Score / ISS > 25) eine starke Minderung der Cholinesterase-Aktivität, die mit dem Schweregrad der Verletzung und dem CRP korrelierte (133). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Zivkovic et al. bei der Messung der BChE innerhalb der ersten fünf Stunden nach Aufnahme bei Patient*innen mit deutlich niedrigerer Traumaschwere (ISS > 3). Neben der inversen Korrelation, u. a. mit dem konventionellen Entzündungsmarker CRP, wurde die Aktivitätsminderung im Vergleich signifikant früher, nämlich eine Stunde nach Aufnahme, festgestellt (82). Die gleiche Arbeitsgruppe um Zivkovic et al. konnte in ihrer Studie mit 48 Patient*innen, die sich einer größeren Pankreasoperation mit oder ohne Splenektomie unterzogen hatten, zeigen, dass die postoperative Aktivitätsabnahme der BChE bei den Patient*innen mit einer Splenektomie geringer ausfällt als bei Patient*innen mit Erhaltung der Milz (134). Das verdeutlicht die integrale Rolle der Milz im cholinerg-antiinflammatorischen Regulationsmechanismus und entspricht der experimentellen Arbeit von Husten et al., in der die Inaktivierung des cholinerg-antiinflammatorischen Reflexes durch eine Splenektomie bei einer polymikrobiellen Sepsis demonstriert werden konnte (97). Im Weiteren gibt es in der Literatur Hinweise, dass die cholinerge Funktion in der Milz bei einer Entzündungsreaktion durch

Mechanismen der Genexpression und Verminderung der Cholinesterase-Aktivitäten verstärkt wird (135).

Wie in der Einleitung beschrieben, kann eine dysregulierte inflammatorische Antwort, auf einen operativen Eingriff, eine entscheidende Stellung in der Pathogenese des postoperativen Delirs einnehmen. In einer prospektiven Studie mit Patient*innen ab 75 Jahren haben White et al. die Aktivitäten der Cholinesterasen bei deliranten und nicht deliranten Patient*innen verglichen und gezeigt, dass die Cholinesterase-Aktivität während eines Delirs vermindert ist (113). Die Arbeitsgruppe um Cerejara et al. publizierte zudem eine negative Korrelation zwischen der Cholinesterase-Aktivität und Entzündungsmarkern bei deliranten Patient*innen. Diese wiesen eine verminderte Cholinesterase-Aktivität bei gleichzeitig erhöhtem CRP- und IL-6- Spiegel auf (105). Im Rahmen der CESARO-Studie, einer multizentrischen, prospektiven, klinischen Datenerhebung zur Ermittlung der Relevanz der perioperativen Cholinesterase-Aktivität für neurokognitive Störungen, konnten Müller et al. bei den deliranten Patient*innen eine perioperativ verminderte BChE-Aktivität nachweisen (117). Die Assoziation zwischen hohem CRP und Delirium (107, 136-138) sowie die inverse Korrelation der BChE gegenüber dem CRP mit kürzerer Latenz sind mehrfach beschrieben (82, 83) weshalb die BChE-Aktivität im Kontext den operativ induzierten inflammatorischen Prozess widerspiegelt, der seinerseits die Delirgenese fördert. In der Literatur ist aber auch die Bedeutung von BChE-positiven Neuronen mit Projektion in den frontalen Kortex beschrieben, die Einfluss auf das Aufmerksamkeitsniveau, das Verhalten und die Ausführung der Exekutivfunktionen wie z.B. das Planen oder das Treffen von Entscheidungen ausüben (139). Eine inflammatorisch bedingte Störung oder ein Untergang dieser Neurone mit konsekutiver Abnahme der BChE-Aktivität kann ein zusätzlicher Erklärungsansatz für typische Symptome des postoperativen Delirs sein.

Die beschriebenen Mechanismen, die der Aktivitätsabnahme der Cholinesterasen zugrunde liegen können, treffen in der vorliegenden Population auf einen Altersdurchschnitt von 70 Jahren. Mit zunehmendem Alter sind, parallel zur fortschreitenden Atrophie des Gehirns mit zerebraler Minderdurchblutung, die Synthese und der Abbau neurogener Transmitter vermindert (140). Schon frühe tierexperimentelle Studien haben eine zentral verminderte ACh-Syntheseleistung sowie -Freisetzung im Alter aufzeigen können (141, 142). In der erwähnten CESARO-Studie wurde bei den älteren Studienteilnehmern im postoperativen Verlauf ein geringerer Wiederanstieg der

AChE-Aktivität beobachtet als bei den jüngeren Probanden. Hierhinter vermuten die Autoren eine Abnahme der Regulationsfähigkeit im Alter (117). Bei der cholinergen Transmission spielt die AChE eine Schlüsselrolle, indem sie in Höchstgeschwindigkeit das ACh hydrolysiert und somit nicht nur die cholinerge Übertragung, sondern auch den Recyclingprozess der ACh-Synthese reguliert (79). Das bei diesem Prozess freigesetzte Cholin wird von präsynaptischen cholinergen Neuronen aufgenommen und zur Synthese von neuem ACh verwendet. Die mutmaßliche Konsequenz einer insuffizienten AChE-Aktivität könnte demnach das klinische Bild des postoperativen Delirs mit einer Dysbalance der Acetylcholinhomöostase und gestörter cholinergischer und cholinorezeptiver Integrität nach sich ziehen. Zudem gibt es Beobachtungen an Tieren und menschlichem Hirngewebe, die zeigen, dass die Mikrogliazellen mit zunehmendem Alter überaktiviert werden und der Organismus unabhängig von der Schwere einer Infektion mit erhöhter Produktion von Zytokinen reagiert, welche nachweislich über Monate hinweg zirkulieren können (87, 143). Die Mikrogliazellen werden im Entzündungsprozess unter anderem über den CAIP reguliert. Hieraus lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Alterungsprozess und den Mikrogliazellen wie folgt annehmen: Mit zunehmendem Alter reagieren die Mikrogliazellen bei einer inflammatorischen Reizung aufgrund ihrer Überaktivierung und der verminderten cholinergen Regulation mit einer unverhältnismäßigen Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine, die neurotoxische Effekte und kognitive Verluste verursachen können. Dies könnte erklären, warum ältere Patient*innen selbst nach scheinbar trivialen Ereignissen besonders anfällig für Delirien sind.

Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse einer tierexperimentellen Arbeit an Ratten, dass eine chronische Infusion mit LPS in niedriger Dosis neben einer Neuroinflammation zu einer erheblichen Verringerung der Cholin-Acetyltransferase (ChAT)-Aktivität führen kann: Durch die zentral erhöhte Zytokinfreisetzung wurden immunreaktive Neurone mit ChAT selektiv reduziert (144). Die ChAT ist das Schlüsselenzym für die Biosynthese von Acetylcholin und steht in dem Fall als Marker für die cholinerge Integrität. Eine Verminderung wäre somit gleichbedeutend mit einer Verminderung des Acetylcholins und folglich der Cholinesterasen.

Des Weiteren stellt ein operativer Eingriff für den Organismus eine komplexe Stressreaktion dar. Diesbezüglich gibt es Vermutungen, dass Stressreize eine relativ hohe neuronale Erregung durch ACh-Freisetzung auslösen und dass eine Rückkopplung, die eine Überexpression von AChE auslöst, eine übermäßige cholinerge

Neurotransmission auf ein normales Niveau zurückführt (139, 145). Unter normalen Bedingungen wird mehr von der membranassoziierten AChE-T (T = tailed), die sich u. a. im neuronalen Gewebe befindet, exprimiert als von der AChE-R (R = read through), die als mono-, di- und tetrameres Protein im Blutplasma vorkommt. Doch in akuten Stresssituationen ist die Expression der AChE-R-Form aufgrund eines alternativen mRNA-Spleißens stark erhöht (145). Dieser Umstand könnte in der akuten Stressreaktion die neurodegenerativen Verschlechterungen abschwächen (139). So zeigten sich transgene Mäuse mit geschlossenem SHT (Schädel-Hirn-Trauma), die nicht mehr in der Lage waren, auf Stress mit einer Überproduktion von AChE-R zu reagieren, besonders vulnerabel (145).

Eine akute oder subakute systemische Infektion und medikamentös verursachte anticholinerge Effekte sowie ein hohes Lebensalter sind anerkannte Risiken für die Entwicklung eines postoperativen Delirs. Auf Grundlage dieser Überlegungen postulierten van Gool et al. den Zusammenhang zwischen Alter, Infektion, Neurodegeneration und kognitiven Einschränkungen als einen Teufelskreis, den es zu durchbrechen gilt. So folgt auf eine gestörte cholinerg-antiinflammatorische Regulation der Mikrogliazellen, insbesondere bei älteren Menschen, eine unkontrollierte und selbstunterhaltende Neuroinflammation, die schließlich neurodegenerative Veränderungen mit kognitiven Folgen verursacht, welche die cholinerge Integrität weiter beeinträchtigen und den inflammatorischen Prozess weiter befeuern (87).

4.3 Einfluss von Dexmedetomidin auf den perioperativen Verlauf der Acetyl- und Butyrylcholinesterase-Aktivität

Es konnte beobachtet werden, dass Dexmedetomidin in Kombination mit einer Vollnarkose die perioperative AChE-Aktivität im Vollblut stabilisieren kann, während bei Patient*innen, die das Placebo erhielten und somit ausschließlich unter dem Einfluss der Vollnarkose standen, ein postoperativer Rückgang der Enzymaktivität zu beobachten war. Bei der perioperativen BChE-Aktivität wurde in beiden Gruppen eine signifikante Alteration gemessen, die in der Placebo-Gruppe kontinuierlich sinkt und in der Dexmedetomidin-Gruppe nach initialem Abfall rasch wieder ansteigt.

Soweit bis dato bekannt, ist dies die erste Studie, die eine intra- und postoperative Verabreichung von Dexmedetomidin im Zusammenhang der perioperativen Cholinesterase-Aktivität klinisch untersucht hat. Vergleichbare Ergebnisse, die auf einen Einfluss von Dexmedetomidin auf das cholinerge System hindeuten, liefern folgende tierexperimentelle Studien:

Zu diesen gehört die von Nemoto et al. aus dem Jahre 2013, in der bei männlichen Wistar-Ratten der Effekt von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin auf die extrazelluläre Konzentration von Acetylcholin im Cortex untersucht wurde. Nach der Infusion einer Kontrolllösung wurde den $n = 18$ Tieren mit jeweils $n = 6$ pro Gruppe Dexmedetomidin ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), Midazolam ($20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$) oder Propofol ($50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$) über einen Zeitraum von zwei Stunden verabreicht. Die Messung der extrazellulären AcetylcholinKonzentration erfolgte bis zu zwei Stunden nach Applikation der einzelnen Wirkstoffe in 15-minütigen Intervallen mithilfe der zerebralen Mikrodialyse. Eine signifikante Suppression der Acetylcholinfreisetzung im Cortex konnte in sedativen Dosen bei Midazolam und Propofol, nicht aber bei Dexmedetomidin beobachtet werden (146).

Eine aktuellere Studie von Kho et al. hat den Einfluss von Dexmedetomidin unter anderem auf die Expression von Acetylcholin und die Aktivität der Acetylcholinesterase im Cortex, Hippocampus und in der Milz untersucht (147). Hierfür haben sie bei insgesamt 94 Wistar-Ratten 6 h, 24 h und 7 d nach Applikation von Dexmedetomidin, LPS, Dexmedetomidin + LPS oder Placebo die Messwerte mit dem Kontrollniveau in Verhältnis gesetzt und zwischen den Gruppen verglichen. Während sie in der Milz für die ACh-Expression ähnliche Werte zwischen den Gruppen beobachteten, konnten sie eine Erhöhung der AChE-Aktivität nach Applikation von Dexmedetomidin an allen Messzeitpunkten feststellen. Die LPS-Gabe führte bereits nach 6h zu einer Abnahme der Aktivität. Zudem beobachteten sie eine negative Korrelation zwischen AChE und ACh nach 24h in der Dexmedetomidin-Gruppe, während die Kontroll- und LPS-Gruppe durchgehend eine positiv-monotone Korrelation aufzeigten. Deren Ergebnisse sprechen dafür, dass Dexmedetomidin eine aktivierende Wirkung auf die AChE ausübt und eine LPS-induzierte Abnahme der AChE-Aktivität verhindert. Im Gehirn deuten die Ergebnisse auf eine regionsspezifisch unterschiedliche Wirkung von Dexmedetomidin hin (147).

Beide Studien bekräftigen zusammen mit den vorliegenden Ergebnissen eine mögliche Einflussnahme Dexmedetomidins auf das cholinerge System. Dexmedetomidin ist ein

zentraler, spezifischer und selektiver Alpha-2-Adrenorezeptoragonist mit sympathikolytischen, analgo-sedativen, anxiolytischen, antiinflammatorischen und neuro- und organprotektiven Effekten. Im Folgenden wird, bezogen auf die Delirpathogenese, der Versuch unternommen, einen Zusammenhang zwischen einzelnen Wirkmechanismen von Dexmedetomidin und den Cholinesterasen aufzuzeigen.

4.3.1 Einfluss des Anästhetika-sparenden Effekts auf die Cholinesterasen

Der Anästhetika- und Opioid-sparende Effekt von Dexmedetomidin im perioperativen Bereich konnte durch zahlreiche klinische Interventionsstudien belegt werden (26-31, 148). Da bekanntlich einige Sedativa und Opiode sich suppressiv auf den Acetylcholinhaushalt auswirken, könnte sich der stabile perioperative Verlauf der Cholinesterasen in der Dexmedetomidin-Gruppe indirekt durch den Anästhetika- und Opioid-sparenden Effekt von Dexmedetomidin begründen. Um dies jedoch an die Co-Administration von Dexmedetomidin zu adressieren, hätte in der Placebo-Gruppe ein höherer Anästhetika- und/oder Opioidbedarf beobachtet werden müssen. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch diesbezüglich kein entsprechender Effekt festgestellt werden (Tabelle 5). Zudem wäre ein allgemeiner Unterschied im Anästhetika- und Opioidbedarf womöglich nicht nur dem Dexmedetomidin geschuldet, da es sich bei dieser Studienpopulation um ein gemischt-chirurgisches Kollektiv aus abdominal- sowie kardiochirurgischen Eingriffen handelt mit entsprechend unterschiedlichen chirurgischen Traumata sowie Eingriffsdauer und unterschiedlichem Analgetikabedarf.

4.3.2 Einfluss der Sympathikolyse auf die Cholinesterasen

Eine weitere Erklärung könnte in der sympathikolytischen Wirkung von Dexmedetomidin liegen, die mechanistisch vom Locus coeruleus ausgeht. Als die Region mit der höchsten Rate an Alfa2-Adrenorezeptoren (α 2-AR) innerviert der Locus coeruleus (34) mit seinen noradrenergen Neuronen weite Bereiche des Gehirns (94, 149). Die Axone ziehen einerseits in Richtung des zerebralen und zerebellären Cortex, des Hypothalamus sowie des limbischen Systems, andererseits hinab ins Rückenmark (150). Über diese Projektionen sind sie an der Regulation von Aufmerksamkeit, Erregung sowie Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt und scheinen Einfluss auf das Lern- und Erinnerungsvermögen, das Angst- und Schmerzempfinden sowie den Gemütszustand

und die Stoffwechselaktivität des Gehirns zu nehmen (94). Präsynaptisch gelegen können α 2-AR als Autorezeptoren über negatives Feedback die Freisetzung des eigenen Liganden Noradrenalin inhibieren (150, 151). Über die Stimulation dieser Autorezeptoren durch zentrale α 2-AR-Agonisten wie Dexmedetomidin wird der für diese Substanzgruppe charakteristische Effekt der zentralen Sympathikolyse erreicht, wodurch sich das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems zu Gunsten des Parasympathikus verschiebt. So wäre es denkbar, dass das Acetylcholin als der Neurotransmitter des Parasympathikus die übermäßige parasympathische Aktivität abbildet. Im Syntheszyklus des Acetylcholins beinhaltet ein erhöhter ACh-Umsatz auch eine Steigerung der Cholinesterase-Aktivität, was sich postoperativ in der Dexmedetomidin-Gruppe in der gesteigerten AChE-Aktivität widerspiegelt. Diese durch Dexmedetomidin verursachte autonome Dysbalance könnte hypothetisch dem operativ-inflammatorisch bedingten cholinergen Verbrauch entgegenwirken und so das Risiko zur Entwicklung eines postoperativen Delirs reduzieren.

4.3.3 Einfluss der sedativen Wirkung auf die Cholinesterasen

Des Weiteren lässt sich hinter der sedativen Wirkung von Dexmedetomidin, die elektroenzephalografisch dem Non-rapid-eye-movement (NREM)-Schlaf ähnelt (23, 152, 153), eine Einflussnahme auf die cholinerge Transmission vermuten. Die Interferenz des LC im NREM-Schlaf wurde unter anderem von Nelson et al. in ihrer Arbeit über die sedative Komponente der Anästhesie beschrieben: Der LC nimmt in den aufmerksamen Wachphasen hemmend Einfluss auf Strukturen im medialen präoptischen Areal. In dieser Struktur wird über GABAerge Neurone die Histaminfreisetzung im tuberomammillären Nucleus inhibiert. Umgekehrt werden die Neurone des LC während des physiologischen NREM-Schlafs durch inhibitorische GABAerge Neurone gehemmt (154). Die ACh-Freisetzung im Cortex und im dorsalen Hippocampus ist im NREM-Schlaf unterdrückt und im Wachzustand und im Rapid-eye-movement-Schlaf erhöht (125). Die Initiierung des NREM-Schlafs durch Dexmedetomidin könnte mutmaßlich den cholinergen Verbrauch intraoperativ abmildern und sich regenerativ auf die cholinergen Speicher auswirken, die anschließend in der wachen postoperativen Phase zu einer verbesserten Regulation der ACh-Homöostase beitragen. Dies könnte das Ausbleiben der postoperativen Aktivitätsminderung mit einer stabilen postoperativen Aktivität der AChE in der Dexmedetomidin-Gruppe erklären. Allerdings handelt es sich hierbei um einen durch Dexmedetomidin induzierten NREM-ähnlichen Zustand, der sich möglicherweise

nicht ohne weiteres auf die physiologische, cholinerge Transmission während des natürlichen NREM-Schlafs übertragen lässt. Denn auch wenn sowohl an dem physiologischen NREM-Schlaf als auch an der Sedierung mit Dexmedetomidin die Aktivierung gemeinsamer neuronaler Schaltkreise beteiligt sein könnte, kann dieser pharmakologische Effekt dem natürlichen Schlaf nicht gleichgesetzt werden. Schwächend kommt noch hinzu, dass es sich bei dieser Studie nicht um eine rein Dexmedetomidin geführte Sedierung, sondern um dessen Co-Administration zusätzlich zur Vollnarkose handelt, wodurch man nicht bedenkenlos vom beschriebenen Schlafmuster ausgehen kann.

4.3.4 Einfluss der Antiinflammation auf die Cholinesterasen

Dexmedetomidin reguliert über verschiedene Wege das Immunsystem und kann postoperativ eine übermäßige inflammatorische Reaktion abmildern. Diesbezüglich konnten bis dato verschiedene entzündungshemmende Mechanismen identifiziert werden (35, 155-160), darunter die Augmentation des cholinerg-antiinflammatorischen Wegs über den nikotinergen Alfa7-Acetylcholinrezeptor ($\alpha 7$ -nAChRs) (40, 46, 158).

Huang et al. haben in ihrer tierexperimentellen Studie bei Ratten mit einer schweren, akuten Pankreatitis den Einfluss einer präventiven Dexmedetomidin-Applikation untersucht. Sie konnten zeigen, dass Dexmedetomidin über den cholinerg-antiinflammatorischen Weg via $\alpha 7$ -nAChR eine schwere Entzündungsreaktion signifikant abmildert (161). Darüber hinaus wird Dexmedetomidin eine neuroprotektive Eigenschaft durch Stabilisierung der BHS im Entzündungsprozess zugesprochen (53, 162). Hierdurch wird eine übermäßige Transmission der peripheren proinflammatorischen Zytokine in das zentrale Nervensystem gemäßig und eine überschießende Neuroinflammation mit zentraler cholinergischer Dysbalance verhindert. Im präklinischen Modell konnte Dexmedetomidin sowohl über den cholinerg-antiinflammatorischen als auch den humoralen Weg kognitive Defizite, die durch die Verabreichung von High-Mobility-Group-Box-Protein 1 (HMGB1) entstanden waren, verhindern (163). Mei et al. beschreiben wie Dexmedetomidin bei Mäusen mit einer Cecal Ligation and Puncture (CLP) induzierten Sepsis und assoziierter Enzephalopathie (SAE) durch Aktivierung des $\alpha 2A$ -Adrenorezeptors auf Astrozyten proinflammatorische Prozesse im ZNS verringern und die BHS in ihrer Integrität stabilisieren kann. Zudem zeigten die Mäuse eine bessere Lern- und Gedächtnisleistung (35).

Das cholinerge System spielt nachweislich eine bedeutende Rolle in der Immunmodulation (90). Durch den immunologischen Reiz einer Operation wird die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine induziert, die direkt den Vagusnerven aktivieren und zur Freisetzung von Acetylcholin führen. Das Acetylcholin wiederum aktiviert nicht-neuronale cholinerge Rezeptoren auf Immunzellen wie Gewebemakrophagen, um eine übermäßige Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zu hemmen und trägt so zum immunologischen Gleichgewicht bei. Während einer systemischen Entzündung ist die erhöhte Aktivität der proinflammatorischen Mediatoren mit der erhöhten cholinergen Aktivität verbunden und bildet eine sensorische Rückkopplung des cholinergen antiinflammatorischen Reflexes (89). Demnach wäre über die Rückkopplungsschleife eine entsprechende Regulierung des CAIR an den verminderten Zytokinspiegel durch Dexmedetomidin möglich. Ein Mechanismus hierfür scheint die Erhöhung der Cholinesterase-Aktivität, die sich in den vorliegenden Ergebnissen der Dexmedetomidin-Gruppe mit unterschiedlicher Latenz sowohl bei der AChE als auch BChE beobachten lässt.

Die hohe Äquivalenz zwischen der zentralen und der peripheren AChE-Aktivität und die Annahme, die BChE-Aktivität würde primär den allgemeinen inflammatorischen Prozess abbilden, geben an dieser Stelle Anlass zur folgenden Vermutung: Während der Aktivitätsanstieg der BChE am ersten postoperativen Tag in der Verum-Gruppe den allgemeinen antiinflammatorischen Effekt Dexmedetomidins widerspiegelt, könnte die perioperativ stabile AChE-Aktivität eine Reflexion der Dexmedetomidin bedingten Neuroprotektion ergeben.

4.3.5 Zusammenfassung: Wirkmechanismen von Dexmedetomidin im Kontext der cholinerg-inflammatorischen Delirpathogenese

Das Schema in Abbildung 14 stellt unter der Annahme einer regulatorischen Wirkung von Dexmedetomidin auf den cholinergen Haushalt einen hypothetischen Zusammenhang zwischen der cholinerg-inflammatorischen Pathogenese des postoperativen Delirs und der Delirprotektion durch Dexmedetomidin dar.

Ein operatives Trauma verursacht eine periphere Inflammation mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Periphere Zytokine können die BHS passieren und die Mikrogliazellen und Astrozyten aktivieren. Es folgt eine zusätzliche Permeabilitätserhöhung der BHS und eine Neuroinflammation mit degenerativer

Schädigung cholinergischer Nachbarneurone, die eine erhebliche Verringerung der ChAT-Aktivität nach sich ziehen können. Die Cholinesterasen reagieren während einer Inflammation mit einer verminderten Aktivität, die für einen begrenzten Zeitraum den erhöhten Bedarf an Acetylcholin zur Inflammationskontrolle über den CAIR gewährleisten kann. Die daraus folgende verminderte Hydrolyse des Acetylcholins kann im Verlauf zum Substratmangel (Cholin und Acetat) und zu verminderter ACh-Synthese mit entsprechender Entleerung der cholinergen Speicher führen, die für einen gesunden, anticholinerg unbelasteten Organismus rasch kompensierbar sein dürften. Besteht aber bereits ein cholinerges Defizit, verursacht durch prädisponierende und präzipitierende Faktoren, wie z. B. hohes Alter, anticholinerge Medikation, maligne Erkrankungen oder Multimorbidität, kann sich eine akut nicht kompensierbare cholinerge Verarmung mit dysregulierter Inflammation und Neuroinflammation ergeben, welche sich klinisch als POD manifestiert. Dexmedetomidin greift in diesen sensiblen Prozess über verschiedene Mechanismen ein und wirkt in Summe einer Störung der cholinergen Homöostase entgegen. Es verhindert eine überschießende proinflammatorische Antwort des Organismus durch Verminderung der peripheren Zytokinausschüttung und augmentiert gleichzeitig die cholinerge Regulation der Inflammation, unter anderem durch Aktivitätserhöhung der Cholinesterasen als entscheidender Schritt zur Entkoppelung der inflammatorischen Selbstunterhaltung. Zudem stabilisiert Dexmedetomidin über Alfa2-Rezeptoren auf den Mikrogliazellen und Astrozyten die BHS und verringert so eine übermäßige Zytokin-Transmission ins Gehirn. Eine direkte Modulation der Mikrogliazellen zu Gunsten einer Antiinflammation wirkt zusätzlich einer Neuroinflammation mit Untergang cholinergischer Neurone entgegen. Daneben kann Dexmedetomidin durch den Anästhetika-sparenden Effekt indirekt die anticholinerge Wirkung der Anästhetika verringern – allerdings konnte dieser Effekt durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden (Tabelle 5).

Entsprechend der genannten Mechanismen und der indirekten Stärkung des Parasympathikus über seine sympathikolytische Wirkung kann Dexmedetomidin den ACh-Zyklus stabilisieren und eine ausreichende Regulierung der inflammatorischen Antwort durch den CAIR gewährleisten.

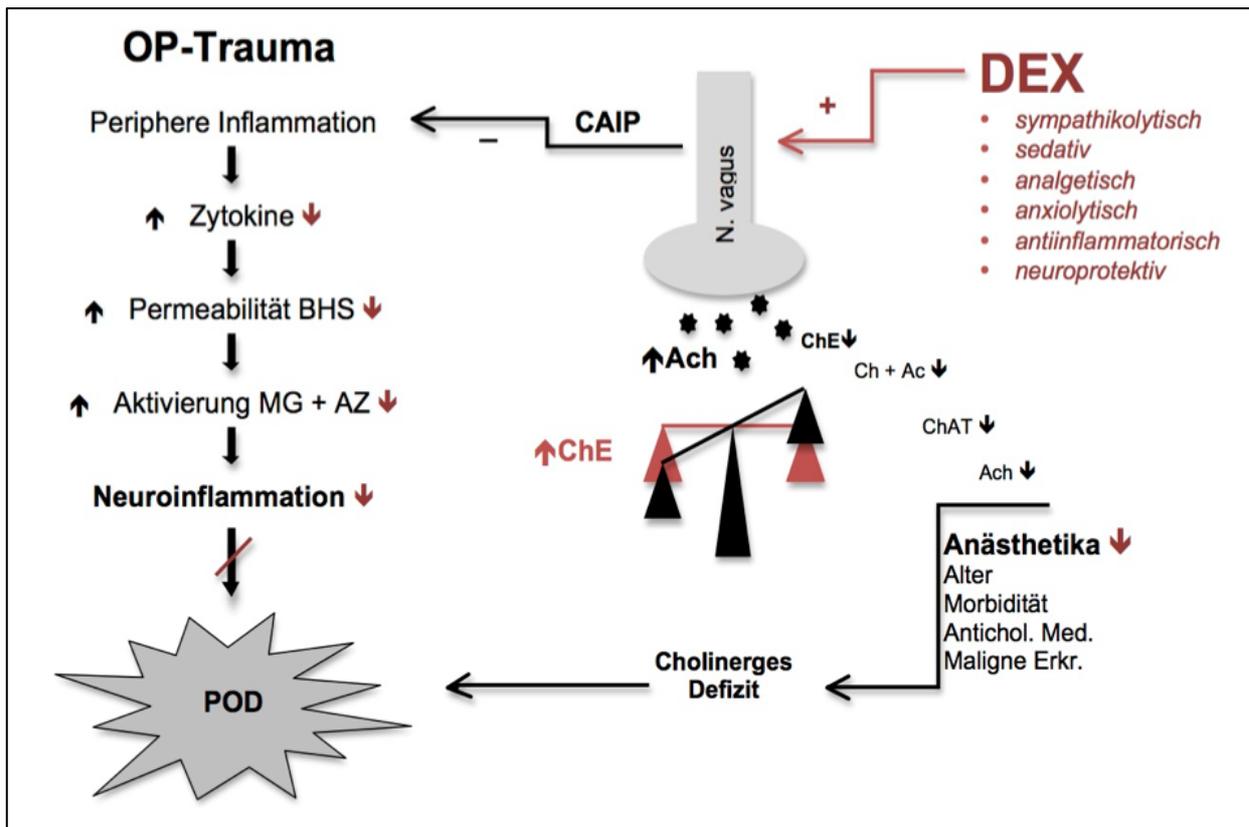


Abbildung 14: Delirprotektion via Dexmedetomidin und die cholinerge Homöostase

OP (Operation); CAIP (cholinerg-antiinflammatorischer Pathway); DEX (Dexmedetomidin); BHS (Blut-Hirn-Schranke); MG (Mikroglia); AZ (Astrozyten); ChAT (Cholinacetyltransferase); Ch (Cholin); Ac (Acetat); ChE (Cholinesterase); ACh (Acetylcholin); Med. (Medikation); Erkr. (Erkrankung); POD (postoperatives Delir).

Darstellung der delirprotektiven Wirkmechanismen von Dexmedetomidin (DEX) im Kontext der cholinergen Homöostase während einer Inflammation. Die cholinerg-inflammatorische Pathogenese des postoperativen Delirs (POD) ist schwarz und die Auswirkungen von Dexmedetomidin entsprechend in Rot dargestellt. Die Waage reflektiert das Gleichgewicht der cholinergen Homöostase. Durch die Inflammation entsteht ein hoher Bedarf an Acetylcholin (ACh), der unter anderem über eine Verminderung der Cholinesterase-Aktivität (ChE) gewährleistet wird. Die verminderte Cholinesterase-Aktivität führt durch Substratmangel (Ch + Ac) und der konsekutiven Reduktion der Cholinacetyltransferase (ChAT) zu einer Verminderung der Acetylcholinsynthese (ACh), die insbesondere in Kombination mit Anästhetika, eines hohen Alters, Morbidität, anticholinergischer Dauermedikation und malignen Erkrankungen, ein cholinerges Defizit verursacht und sich klinisch als POD manifestiert.

4.4 Abschließende Diskussion

Mit Beachtung der in der Einleitung beschriebenen Pathophysiologie des postoperativen Delirs mit der Störung der Acetylcholinhomöostase als Resultat einer dysregulierten peripheren Inflammation steht das Ergebnis der Hauptstudie, welches mit einer deutlichen Reduzierung der Delirinzidenz in der Verum-Gruppe einhergeht, mit den Ergebnissen dieser Arbeit, die eine perioperative Stabilisierung der cholinergen Aktivität durch Dexmedetomidin implizieren und eine deutlich geringere Delirrate in dieser Gruppe verzeichnen, durchaus im Einklang. Die Kontroverse in dieser Diskussion zeigt sich unter anderem beim Vergleich der Aktivitätsabnahmen zwischen den Gruppen. Hier wäre eine signifikant höhere Aktivitätsdifferenz in der Placebo-Gruppe zu erwarten gewesen, um den aktivitätssteigernden Effekt von Dexmedetomidin zu untermauern. Dennoch konnte diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Obwohl die Ursache hierfür durchaus in der relativ kleinen Stichprobengröße liegen könnte, ergibt sich die Überlegung, dass nicht allein die Höhe der Aktivitätsminderung die Entwicklung eines postoperativen Delirs begünstigen könnte. Die Placebo-Gruppe hat eine deutlich erhöhte Delirinzidenz, obwohl sie perioperativ keinen höheren Abfall der Cholinesterase-Aktivitäten verzeichnet. So erscheint es naheliegender, anzunehmen, dass auch die kompensatorischen Fähigkeiten zur Aktivitätssteigerung die Delirentwicklung mit beeinflussen. Während in der Dexmedetomidin-Gruppe die Aktivitäten noch innerhalb der Messintervalle auf bzw. über das präoperative Niveau steigen, bleibt die Aktivität der Placebo-Gruppe durchgehend unterhalb des präoperativen Niveaus.

In diesem Zusammenhang kritisch diskutabel wären auch die präoperativen Werte der Cholinesterasen. Die bereits erwähnte Studie von Cerejera et al. postuliert die Korrelation zwischen präoperativ niedrigen Plasmacholinesterase-Aktivitäten und einer höheren Delirinzidenz (111). Ähnliche Ergebnisse wiesen auch Adam et al. im Jahre 2019 bei der Untersuchung der Cholinesterasen an kardiochirurgischen Patient*innen nach (164). Demzufolge wären präoperativ in der Placebo-Gruppe erniedrigte Cholinesterase-Aktivitätswerte zu erwarten. Tatsächlich liegen aber in beiden Gruppen sowohl die AChE- als auch die BChE-Aktivitäten präoperativ im Referenzbereich, ohne sich signifikant zu unterscheiden.

Darüber hinaus wird unmittelbar postoperativ in beiden Gruppen der untere Referenzbereich für die BChE-Aktivität unterschritten. Trotzdem fällt die Delirinzidenz in der Dexmedetomidin-Gruppe deutlich geringer aus als in der Placebo-Gruppe (Abbildung 13). Der Unterschied könnte im fehlenden Wiederanstieg der BChE-Aktivität in der Placebo-Gruppe liegen. Wie bereits in Abschnitt 4.2 beschrieben, reagiert die BChE auf einen Entzündungsprozess sehr früh mit einer Abnahme ihrer Aktivität und korreliert im Verlauf invers mit dem CRP. Charakteristisch für ein negatives Akute-Phase-Protein, hat sie sich wiederholt als prognostischer Biomarker für den Erkrankungsschweregrad bei akuten Entzündungen wie Sepsis, Trauma und Verbrennungen erwiesen (82, 83, 165-167). Es zeigte sich ein ausgeprägtes Muster im Verlauf der BChE-Aktivität, welches sich gut auf die Ergebnisse dieser Arbeit übertragen lässt: Nach einem anfänglichen Abfall der BChE-Aktivität wurden anhaltend niedrige Aktivitätswerte mit höherer Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht, wohingegen ein Anstieg der Aktivität im Verlauf der Krankheit als Ausdruck der Genesung und eines besseren Ergebnisses angesehen wurde (83, 165).

Dass die cholinerge Funktion in der Milz bei einer Entzündungsreaktion unter anderem durch Verminderung der Cholinesterase-Aktivitäten verstärkt wird (135), passt ebenfalls zu den zuvor genannten Beobachtungen. Der CAIR ist mit Acetylcholin als Botenstoff ein neuroimmunologischer Reflex zur raschen Kontrolle einer peripheren Inflammation. So könnte die Aktivitätsabnahme der Cholinesterasen als eine physiologische Anpassung des CAIR an den inflammatorischen Reiz sein, da eine verminderte Hydrolyse des Acetylcholins durch Senkung der Cholinesterase-Aktivitäten theoretisch dessen Wirkung erhöhen sollte. Dieser hypothetische Umstand macht als Akutreaktion durchaus Sinn, könnte sich aber bei vulnerablen Patient*innen mit hohem postoperativen Risikoprofil in die Länge ziehen und eine cholinerge Verarmung mit der klinischen Ausprägung eines postoperativen Delirs provozieren. In der mehrfach genannten CESARO-Studie korrelierte das Auftreten eines postoperativen Delirs mit einer verminderten BChE- und einer erhöhten AChE-Aktivität. Die Autoren begründeten die Abnahme der BChE-Aktivität mit der immunologischen Reaktion des Organismus und werteten diese als cholinerges Defizit, während sie im Anstieg der AChE-Aktivität einen endogenen Regulationsmechanismus zum Ausgleich des Acetylcholin-Defizits vermuten, der durch die Erhöhung der AChE-Aktivität neue Metaboliten für die Acetylcholin-Synthese erzeugt, um so das Acetylcholin-Defizit zu kompensieren (117).

Da Cholin als eines der Metabolite auch ein selektiver Agonist des α_7 nAChRs ist (168) und den Immunzellen aber der hochaffine Cholintransporter fehlt, stellten Hoover et al. im Kontext der Milz die Hypothese auf, dass die daraus resultierende längere Anwesenheit von extrazellulärem Cholin die cholinerge Signaltransduktion in der Milz verstärken könnte (169). Schlussfolgernd ließe sich annehmen, Dexmedetomidin könne möglicherweise durch eine Aktivitätssteigerung der Cholinesterasen, das cholinerge Gleichgewicht stabilisieren und so einer postoperativen cholinergen Verarmung entgegenwirken sowie die cholinerge Signalübertragung in der Milz optimieren, was sich in der Inflammationskontrolle und Delirpathogenese positiv auswirkt und letztlich das postoperative Delirrisiko vermindert. Allerdings lässt sich nur ein indirekter Zusammenhang zwischen den Cholinesterasen und Dexmedetomidin herstellen. Denn auch wenn zahlreiche Studien die Augmentation des CAIPs durch Dexmedetomidin postulieren, bleibt der genaue molekulare Wirkmechanismus im Detail unklar. Die entsprechenden Publikationen belegen, dass der CAIP-aktivierende Effekt von Dexmedetomidin durch α -Bungarotoxin aufgehoben wird. Doch dieser bindet als selektiver Antagonist am α_7 nAChR und nicht am α_2 -AR. Ergo deaktiviert das Toxin direkt den CAIR, wodurch konsequenterweise auch die verstärkende Wirkung von Dexmedetomidin aufgehoben wird. In der Arbeit von Zhang et al. über die Wirkung von Dexmedetomidin auf die Entzündungsreaktion von septischen Ratten konnte dessen antiinflammatorischer Effekt durch die Applikation von Yohimbin, ein selektiver α_2 -AR-Antagonist, nicht aufgehoben werden. Hieraus schließen die Autoren, dass die antiinflammatorische Wirkung unabhängig von seiner α_2 -AR-Aktivierung sein muss (170).

Im Weiteren verdeutlichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Schwierigkeit in der Interpretation einzelner Parameter im Zusammenhang mit der komplexen Delirpathogenese. Damit ist gemeint, dass möglicherweise sowohl der Abfall als auch die Regenerationsfähigkeit der Cholinesterase-Aktivität berücksichtigt werden sollten als allein nur die Höhe der Aktivitäten zu einem bestimmten Zeitpunkt.

Insgesamt stärken die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Rolle des cholinergen Systems in der Delirpathogenese und suggerieren zugleich einen regulativen Effekt von Dexmedetomidin auf dieses System.

4.5 Limitation

Die zentrale Limitation der vorgelegten Dissertation gründet sich auf die relativ niedrige Fallzahl. Organisatorische und technische Einschränkungen haben zu unvollständigen Verlaufsmessungen bei einigen Probanden geführt, so dass sich die Gesamtpopulation auf insgesamt $n = 56$ reduzierte. Zudem handelt es sich bei dieser Arbeit um eine Sekundäranalyse der NEUPRODEX-Studie, deren Studiendesign und entsprechend die Fallzahlschätzung sich vorrangig am primären Endpunkt orientierten und sich daher, bezogen auf die Auswertung und Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit, schwächend auswirken. Darüber hinaus wiesen die Aktivitätswerte beider Gruppen große Interquartilsbereiche auf, was auf eine große Streuung hindeutet. Das könnte auf die Verwendung eines tragbaren Point-of-Care-Photometers zurückzuführen sein, welches ursprünglich für militärische und landwirtschaftliche, nicht aber für klinische, in-Hospital Zwecke entwickelt wurde. Die Referenzwerte laut den Herstellerangaben von ChE check mobile® haben eine breite Spannweite (S. 36). Solch eine große Bandbreite zeigte sich auch in der Studie von Callaway et al. aus dem Jahr 1951, hier wurde bei gesunden Erwachsenen ein Plasmawert zwischen 57 % und 143 % des Mittelwerts ermittelt und für die Aktivität im Vollblut lag der Wert zwischen 78 % und 122 % (171). Hinzu kommt, dass die präoperativen Werte zum Teil am Abend vor dem Eingriff oder direkt vor der Operation bestimmt wurden. Hier kann eine circadiane Schwankung der Esterase-Aktivitäten, wie es bei mehreren anderen Enzymen der Fall ist, nicht ausgeschlossen werden.

Da die Messungen der Cholinesterase-Aktivitäten auf den Hämoglobingehalt bezogen werden, sollte dieser in den Proben zwischen 5 und 20 g/dl liegen. Niedrige Hämoglobinwerte sind nach Hochrisikoeingriffen zwar generell möglich, doch im vorliegenden Studienkollektiv aufgrund eines raschen Ausgleichs mit Erythrozytenkonzentrat nahezu auszuschließen. Nicht auszuschließen wäre dagegen ein Einfluss der Transfusion auf die erythrozytäre AChE-Aktivität, welcher aber bislang noch nicht untersucht worden ist.

Die Referenzbereiche für die Esterase-Aktivitäten orientieren sich an jungen, gesunden Probanden und können nicht ohne Weiteres auf das vorliegende Studienkollektiv übertragen werden. So ist die starke Unterschreitung des unteren Referenzbereichs der BChE in der Verum-Gruppe schwierig zu bewerten, da für Patient*innen mit Beeinflussung der Esterase-Aktivitäten im Rahmen einer Operation oder aufgrund eines hohen Alters etc. noch keine vergleichbaren Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem Mangel an vergleichbaren Studien. Demnach orientiert sich die vorliegende Arbeit bei der Interpretation der klinischen Ergebnisse in Bezug auf die möglichen Mechanismen zur Einflussnahme von Dexmedetomidin auf die cholinerge Homöostase zum größten Teil an experimentellen Studien, deren Übertragbarkeit starken Begrenzungen ausgesetzt ist.

Mit einer hohen Sensitivität und einer noch höheren Spezifität bietet der CAM-ICU für die klinische Routine ein valides und zuverlässiges Delir-Screening-Instrument. Dennoch reicht die Sensitivität gegenüber den DSM-V-Kriterien, insbesondere für die Detektion des hypoaktiven Delirs, im Alltag nicht immer aus. Diese Form des Delirs stellt die häufigste Manifestation des postoperativen Delirs bei älteren Patient*innen dar (172). Entsprechend könnten beim untersuchten Kollektiv nicht alle Delirien vollständig erkannt worden sein.

4.6 Schlussfolgerung

Die präventive Modifikation delirogener Faktoren hat angesichts der erheblichen negativen Folgen eines Delirs für die Rekonvaleszenz und das Behandlungsergebnis einen hohen Stellenwert in der Delirprotektion. Die präventive Gabe von Dexmedetomidin zusätzlich zur Allgemeinnarkose kann die postoperative Delirinzidenz signifikant reduzieren und scheint den perioperativen Aktivitätsverlauf der Cholinesterasen zu beeinflussen.

Hinsichtlich dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung der möglichen cholinerg-inflammatorischen Pathophysiologie könnte die perioperative Beobachtung der Cholinesterase-Aktivitäten die etablierten Instrumente zum Delir-Screening und Delir-Monitoring sowie die Risikokalkulationsinstrumente sinnvoll ergänzen. In der Interpretation der Cholinesterase-Aktivitäten sollte neben einer verminderten Aktivität auch die relative Veränderung im perioperativen Zeitraum berücksichtigt werden. Es bleibt allerdings offen, inwiefern eine auffällige Alteration der Cholinesterasen als Hinweis auf die Entwicklung eines Delirs oder auf ein erhöhtes Delirrisiko hin interpretiert werden kann. In der Literatur ist vor allem der Abfall der AChE im Zusammenhang mit der Delirentwicklung diskutiert worden. Aber auch die BChE-Aktivität kann sich im Rahmen eines Delirs verändern, nämlich wenn angenommen wird, dass das postoperative Delir durch eine Inflammation ausgelöst wird, die sich unter Umständen als die klinische Manifestation einer Neuroinflammation präsentiert.

Ob sich der cholinerge Haushalt jedoch tatsächlich durch die perioperative Gabe von Dexmedetomidin beeinflussen lässt und so im kausalen Zusammenhang mit der Delirinzidenz gewertet werden kann, lässt sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantworten. Hierfür bedarf es weitere prospektive Studien mit statistisch ausreichender Fallzahl.

Von großer Bedeutung sind zudem weitere Forschungen zu Einflussfaktoren auf die Cholinesterase-Aktivitäten, um sekundäre Einflussgrößen zu minimieren und homogene Patientengruppen klarer zu definieren. Weitere Untersuchungen zu molekularen Mechanismen von Dexmedetomidin sollten auch die Frage klären, ob und wie die Aktivität der Cholinesterasen direkt durch Dexmedetomidin beeinflusst werden kann und wie die Veränderung der Cholinesterase-Aktivität mit der systemischen Immunantwort und dem Gehalt an „nicht-neuronalem“ Acetylcholin zusammenhängt.

Hinzu kommt die bis dato noch nicht ausreichend verstandene molekulare Grundlage der multifaktoriell bedingten und komplexen Pathogenese des postoperativen Delirs, sodass die in der Literatur beschriebenen Assoziationen hinsichtlich der Cholinesterasen in Verbindung mit der postoperativen Delirentwicklung nicht ohne Weiteres eine Kausalität ergeben können. Daher sollte diese Sekundäranalyse in erster Linie als Grundlage zur Generierung neuer Hypothesen bewertet werden und weitere Perspektiven für delirbezogene Forschungsbestrebungen liefern.

Literaturverzeichnis

1. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(10):1578-89.
2. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
3. (DGAI) DGfrAsul, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015) 2015 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf].
4. O'Keefe ST. Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):380-5.
5. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):754-60.
6. 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.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*. 2004;291(14):1753-62.
8. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(6):670-5.
9. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367(1):30-9.
10. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Abelha F. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(4):469-83.
11. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care*. 2013;17(5):R257.
12. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S331-6.
13. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(5):R171.
14. Gallinat J, Möller H-J, Moser R, Hegerl U. Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Der Anaesthesist*. 1999;48(8):507-18.
15. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2010;251(4):759-65.
16. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K. Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg*. 2009;26(1):63-8.

17. Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *J Anesth.* 2009;23(1):51-6.
18. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, Levkoff SE, Marcantonio ER. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):937-41.
19. Norkienė I, Ringaitienė D, Kuzminskaitė V, Šipylaitė J. Incidence and risk factors of early delirium after cardiac surgery. *Biomed Res Int.* 2013;2013:323491.
20. Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1225-32.
21. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(5):411-6.
22. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia.* 2011;66(6):455-64.
23. Gerresheim G, Schwemmer U. Dexmedetomidin. *Der Anaesthesist.* 2013;62(8):661-74.
24. Pharma O. Fachinformation Dexdor 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2018 [Available from: https://www.orionpharma.de/siteassets/pdf/fi-013358_22760_35197_1_dl_2018-09-05_dexdor-100-mikrogrammml.pdf].
25. Shehabi Y, Botha JA, Ernest D, Freebairn RC, Reade M, Roberts BL, Seppelt I, Weisbrodt L. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation. *depression.* 2010;16:17.
26. Ngwenyama NE, Anderson J, Hoernschemeyer DG, Tobias JD. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(12):1190-5.
27. Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, Omar AM. Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. *Middle East J Anaesthesiol.* 2011;21(3):325-34.
28. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth.* 2006;53(7):646-52.
29. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(1):45-51.
30. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, Kitamura M, Shoji K, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. *J Anesth.* 2011;25(6):872-8.
31. Tonner PH. Additives used to reduce perioperative opioid consumption 1: Alpha2-agonists. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2017;31(4):505-12.
32. Cruz FF, Rocco PR, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care.* 2017;21(1):67.
33. Flanders CA, Rocke AS, Edwardson SA, Baillie JK, Walsh TS. The effect of dexmedetomidine and clonidine on the inflammatory response in critical illness: a systematic review of animal and human studies. *Crit Care.* 2019;23(1):402.
34. Cavalcanti V, Santos CL, Samary CS, Araújo MN, Heil LB, Morales MM, Silva PL, Pelosi P, Fernandes FC, Villela N, Rocco PR. Effects of short-term propofol and

- dexmedetomidine on pulmonary morphofunction and biological markers in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;203:45-50.
35. Mei B, Li J, Zuo Z. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central $\alpha 2A$ adrenoceptor. *Brain Behav Immun*. 2021;91:296-314.
 36. Kang SH, Kim YS, Hong TH, Chae MS, Cho ML, Her YM, Lee J. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(4):480-7.
 37. Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15383.
 38. Li B, Li Y, Tian S, Wang H, Wu H, Zhang A, Gao C. Anti-inflammatory Effects of Perioperative Dexmedetomidine Administered as an Adjunct to General Anesthesia: A Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:12342.
 39. Zhai W, Yang L, Sun P, Li Y, Han J, Wang G. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic changes and inflammatory responses in patients undergoing off-pump coronary-artery bypass grafting. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):250.
 40. Xiang H, Hu B, Li Z, Li J. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Inflammation*. 2014;37(5):1763-70.
 41. Liu Z, Wang Y, Ning Q, Gong C, Zhang Y, Zhang L, Bu X, Jing G. The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine. *Springerplus*. 2015;4:800.
 42. Gamage R, Wagnon I, Rossetti I, Childs R, Niedermayer G, Chesworth R, Gyengesi E. Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic Neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:577912.
 43. Báez-Pagán CA, Delgado-Vélez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the Macrophage $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor and Control of Inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(3):468-76.
 44. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, Zhao W, Jing G, Wang Q. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:210-6.
 45. Zhang J, Xia F, Zhao H, Peng K, Liu H, Meng X, Chen C, Ji F. Dexmedetomidine-induced cardioprotection is mediated by inhibition of high mobility group box-1 and the cholinergic anti-inflammatory pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*. 2019;14(7):e0218726.
 46. Zhu YJ, Peng K, Meng XW, Ji FH. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model. *Brain Res*. 2016;1644:1-8.
 47. Peng M, Wang YL, Wang CY, Chen C. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia. *J Surg Res*. 2013;179(1):e219-25.
 48. Zhang X, Wang J, Qian W, Zhao J, Sun L, Qian Y, Xiao H. Dexmedetomidine inhibits inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-stimulated microglia by suppression of extracellular signal-regulated kinase. *Neurol Res*. 2015;37(3):238-45.
 49. Sun Z, Lin Y, Li Y, Ren T, Du G, Wang J, Jin X, Yang LC. The effect of dexmedetomidine on inflammatory inhibition and microglial polarization in BV-2 cells. *Neurol Res*. 2018;40(10):838-46.

50. Dong W, Chen M, Yang Y, Zhang X, Huang M, Yang X, Wang H. The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(15):3510-5.
51. He F, Feng W, Zhong J, Xu W, Shao H, Zhang Y. Effects of propofol and dexmedetomidine anesthesia on Th1/Th2 of rat spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(6):1355-61.
52. Kim Y, Kang S-H, Hong T-H, Cho M-L, Han H-J, Kwon S-J, Lee J. Effects of dexmedetomidine on the ratio of T helper 1 to T helper 2 cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of clinical anesthesia.* 2014;26(4):281-5.
53. Wang K, Wu M, Xu J, Wu C, Zhang B, Wang G, Ma D. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia.* 2019;123(6):777-94.
54. Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racké K. The cholinergic 'pitfall': acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(3):198-205.
55. Tansey EM. Henry Dale and the discovery of acetylcholine. *Comptes Rendus Biologies.* 2006;329(5):419-25.
56. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008;154(8):1558-71.
57. Förster FJ, Heine H, Schaeg G. Histophysiology of the vegetative peripheral nervous system of skin. *Archives of Dermatological Research.* 1975;254(3):295-302.
58. Grando SA. Biological Functions of Keratinocyte Cholinergic Receptors. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 1997;2(1):41-8.
59. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurotransmittersysteme. In: Engel AK, editor. *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 153-90.
60. Böhm S. Cholinerge Systeme. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 131-5.
61. Haga T. Molecular properties of the high-affinity choline transporter CHT1. *J Biochem.* 2014;156(4):181-94.
62. HOLLENHORST MI, CLAUSS W, FRONIUS M. Acetylcholin als non-neuronales Signalmolekül. 2012.
63. Koepsell H. The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):413-35.
64. Wessler IK, Kirkpatrick CJ. The Non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14(6):423-34.
65. Zhang XJ, Greenberg DS. Acetylcholinesterase involvement in apoptosis. *Front Mol Neurosci.* 2012;5:40.
66. Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: how is structure related to function? *Chem Biol Interact.* 2008;175(1-3):3-10.
67. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase - new roles for an old actor. *Nature reviews Neuroscience.* 2001;2(4):294-302.
68. Bazelyansky M, Robey E, Kirsch JF. Fractional diffusion-limited component of reactions catalyzed by acetylcholinesterase. *Biochemistry.* 1986;25(1):125-30.
69. Zimmerman G, Soreq H. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell and Tissue Research.* 2006;326(2):655-69.
70. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-biological interactions.* 2010;187(1-3):10-22.

71. Ehrlich G, Viegas-Pequignot E, Ginzberg D, Sindel L, Soreq H, Zakut H. Mapping the human acetylcholinesterase gene to chromosome 7q22 by fluorescent in situ hybridization coupled with selective PCR amplification from a somatic hybrid cell panel and chromosome-sorted DNA libraries. *Genomics*. 1992;13(4):1192-7.
72. Sperling LE, Spieker J, Willbold E, Layer PG. Cholinesterasen mit Nebenjobs. *Biologie in unserer Zeit*. 2020;50(5):318-30.
73. Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature*. 1998;393(6683):373-7.
74. Berson A, Knobloch M, Hanan M, Diamant S, Sharoni M, Schuppli D, Geyer BC, Ravid R, Mor TS, Nitsch RM, Soreq H. Changes in readthrough acetylcholinesterase expression modulate amyloid-beta pathology. *Brain*. 2008;131(Pt 1):109-19.
75. de Oliveira P, Gomes AQ, Pacheco TR, Vitorino de Almeida V, Saldanha C, Calado A. Cell-specific regulation of acetylcholinesterase expression under inflammatory conditions. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51(2):129-37.
76. Liu EYL, Xia Y, Kong X, Guo MSS, Yu AXD, Zheng BZY, Mak S, Xu ML, Tsim KWK. Interacting with $\alpha 7$ nAChR is a new mechanism for AChE to enhance the inflammatory response in macrophages. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(10):1926-42.
77. Atack JR, Perry EK, Bonham JR, Perry RH. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Neurochem*. 1987;48(6):1845-50.
78. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia*. 1997;52(3):244-60.
79. Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P, Levey A, Duysen EG, Lockridge O. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*. 2002;110(4):627-39.
80. Atack JR, Perry EK, Bonham JR, Candy JM, Perry RH. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. *J Neurochem*. 1986;47(1):263-77.
81. Massoulié J. The Origin of the Molecular Diversity and Functional Anchoring of Cholinesterases. *Neurosignals*. 2002;11(3):130-43.
82. Zivkovic AR, Bender J, Brenner T, Hofer S, Schmidt K. Reduced butyrylcholinesterase activity is an early indicator of trauma-induced acute systemic inflammatory response. *J Inflamm Res*. 2016;9:221-30.
83. Zivkovic AR, Schmidt K, Sigl A, Decker SO, Brenner T, Hofer S. Reduced Serum Butyrylcholinesterase Activity Indicates Severe Systemic Inflammation in Critically Ill Patients. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:274607.
84. Worek F, Eyer P, Thiermann H. Determination of acetylcholinesterase activity by the Ellman assay: a versatile tool for in vitro research on medical countermeasures against organophosphate poisoning. *Drug Test Anal*. 2012;4(3-4):282-91.
85. Worek F, Mast U, Kiderlen D, Diepold C, Eyer P. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clin Chim Acta*. 1999;288(1-2):73-90.
86. Bröker B, Schütt C, Fleischer B. Wie wird eine Immunantwort koordiniert? *Grundwissen Immunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 115-41.
87. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*. 2010;375(9716):773-5.
88. Hansen MK, Nguyen KT, Goehler LE, Gaykema RP, Fleshner M, Maier SF, Watkins LR. Effects of vagotomy on lipopolysaccharide-induced brain interleukin-1beta protein in rats. *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):119-26.

89. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):418-28.
90. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420(6917):853-9.
91. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421(6921):384-8.
92. Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med.* 2005;257(2):126-38.
93. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:289-300.
94. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neurovegetative und modulatorische Systeme. In: Engel AK, editor. *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 559-89.
95. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, Sudan S, Czura CJ, Ivanova SM, Tracey KJ. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med.* 2002;195(6):781-8.
96. 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.
97. Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, Gallowitsch-Puerta M, Ashok M, Czura CJ, Foxwell B, Tracey KJ, Ulloa L. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med.* 2006;203(7):1623-8.
98. Huston JM, Rosas-Ballina M, Xue X, Dowling O, Ochani K, Ochani M, Yeboah MM, Chatterjee PK, Tracey KJ, Metz CN. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b. *J Immunol.* 2009;183(1):552-9.
99. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, Mak TW, Tracey KJ. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science.* 2011;334(6052):98-101.
100. Kressel AM, Tsaava T, Levine YA, Chang EH, Addorisio ME, Chang Q, Burbach BJ, Carnevale D, Lembo G, Zador AM, Andersson U, Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Identification of a brainstem locus that inhibits tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(47):29803-10.
101. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(31):11008-13.
102. Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune Communication in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2287-316.
103. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.* 2010;119(6):737-54.
104. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. The immunology of delirium. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21(2-3):72-8.
105. Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):669-75.
106. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55(5):453-62.

107. Beloosesky Y, Grinblat J, Pirotsky A, Weiss A, Hendel D. Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications. *Gerontology*. 2004;50(4):216-22.
108. Schlee S. Geriatrische Syndrome: Delir. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, et al., editors. *SpringerReference Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-12.
109. 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.
110. 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. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(12):1481-6.
111. 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.
112. Goodall R. Cholinesterase: phenotyping and genotyping. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 2):98-110.
113. 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.
114. Securetec AG. Schnelltest Cholinesterase ChE check mobile 2021 [Available from: <https://www.securetec.net/de/produkte/schnelltest-cholinesterase-che-check-mobile/>].
115. GmbH FKD. NaCl 0,9 % Fresenius (Isotonische Kochsalzlösung) 2021 [29.04.21]. Available from: <https://www.fresenius-kabi.com/de/medizinprodukte/isotonische-kochsalzlosung>.
116. 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. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-8.
117. Müller 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.
118. (WHO) WHO. Medication Safty in Polypharmacy 2019 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>].
119. van Norden J, Spies C, Borchers F, Mertens M, Kurth J, Heidgen J, Pohrt A, Mueller A. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2021;76.
120. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(2):384-97.
121. Li Z, He J, Fu W-b. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing noncardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2019;14:e0218088.
122. Pan H, Liu C, Ma X, Xu Y, Zhang M, Wang Y. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and

- meta-analysis of randomized-controlled trials. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2019;66(12):1489-500.
123. Wu M, Liang Y, Dai Z, Wang S. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2018;50:33-42.
124. Angel A. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1993;71(1):148-63.
125. Backman SB, Fiset P, Plourde G. Cholinergic mechanisms mediating anesthetic induced altered states of consciousness. *Progress in Brain Research*. 145: Elsevier; 2004. p. 197-206.
126. Lydic R, Baghdoyan H. *Anesthesia: Biologic Foundations*. 1998.
127. Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain research bulletin*. 2002;57(2):133-50.
128. Kikuchi T, Wang Y, Sato K, Okumura F. In vivo effects of propofol on acetylcholine release from the frontal cortex, hippocampus and striatum studied by intracerebral microdialysis in freely moving rats. *British journal of anaesthesia*. 1998;80(5):644-8.
129. Zucker J. Central cholinergic depression reduces MAC for isoflurane in rats. *Anesthesia and analgesia*. 1991;72(6):790-5.
130. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Derveniotis C. Physostigmine increases the dose of propofol required to induce anaesthesia. *Canadian journal of anaesthesia*. 1997;44(11):1148.
131. Meuret P, Backman SB, Bonhomme V, Plourde G, Fiset P. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(3):708-17.
132. Zujalovic B, Mayer B, Hafner S, Balling F, Barth E. AChE-activity in critically ill patients with suspected septic encephalopathy: a prospective, single-centre study. *BMC Anesthesiology*. 2020;20(1):287.
133. Ba L, Wu D-q, Qian A-y, Zhang M, Xiong B. Dynamic changes of serum cholinesterase activity after severe trauma. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2014;15:1023-31.
134. Zivkovic A, Tourelle K, Brenner T, Weigand M, Hofer S, Schmidt K. Reduced serum cholinesterase activity indicates splenic modulation of the sterile inflammation. *Journal of Surgical Research*. 2017;220:275-83.
135. Hoover DB, Poston MD, Brown S, Lawson SE, Bond CE, Downs AM, Williams DL, Ozment TR. Cholinergic leukocytes in sepsis and at the neuroimmune junction in the spleen. *International Immunopharmacology*. 2020;81:106359.
136. Ren Q, Wen Y-Z, Wang J, Yuan J, Chen X-H, Thapa Y, Qiang M-S, Xu F. Elevated Level of Serum C-reactive Protein Predicts Postoperative Delirium among Patients Receiving Cervical or Lumbar Surgery. *BioMed research international*. 2020;2020:5480148-.
137. Ritchie CW, Newman TH, Leurent B, Sampson EL. The association between C-reactive protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions. *International Psychogeriatrics*. 2014;26(5):717-24.
138. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal of Critical Care*. 2014;29(1):88-92.
139. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2006;9(1):101-24.

140. Klaschik E. Perioperative Möglichkeiten und Grenzen. In: Höffken K, Wedding U, Kolb G, editors. *Geriatrische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 225-32.
141. Gibson GE, Peterson C. Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine. *Journal of Neurochemistry*. 1981;37(4):978-84.
142. Gibson GE, Peterson C, Jenden DJ. Brain acetylcholine synthesis declines with senescence. *Science*. 1981;213(4508):674-6.
143. Lemstra AW, Hoozemans JJ, van Haastert ES, Rozemuller AJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Microglia activation in sepsis: a case-control study. *Journal of neuroinflammation*. 2007;4(1):1-8.
144. Willard B, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience*. 1999;88(1):193-200.
145. Shohami E, Kaufer D, Chen Y, Seidman S, Cohen O, Ginzberg D, Melamed-Book N, Yirmiya R, Soreq H. Antisense prevention of neuronal damages following head injury in mice. *Journal of molecular medicine*. 2000;78(4):228-36.
146. Nemoto C, Murakawa M, Hakozaki T, Imaizumi T, Isosu T, Obara S. Effects of dexmedetomidine, midazolam, and propofol on acetylcholine release in the rat cerebral cortex in vivo. *Journal of Anesthesia*. 2013;27(5):771-4.
147. Kho W, von Haefen C, Paeschke N, Nasser F, Endesfelder S, Sifringer M, González-López A, Lanzke N, Spies CD. Dexmedetomidine Restores Autophagic Flux, Modulates Associated microRNAs and the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway upon LPS-Treatment in Rats. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2021.
148. Sayed E, Yassen K. Intraoperative effect of dexmedetomidine infusion during living donor liver transplantation: A randomized control trial. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2016;10(3):288.
149. De Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V, Nisticò G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol*. 1987;90(4):675-85.
150. Böhm S. Adrenerge und noradrenerge Systeme. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 117-21.
151. Gilsbach R, Preißl S, Hein L. α 2-Adrenozeptoren: Drei Subtypen für ein breites Wirkspektrum. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2011;40(6):462-8.
152. Ramaswamy SM, Weerink MAS, Struys M, Nagaraj SB. Dexmedetomidine-induced deep sedation mimics non-rapid eye movement stage 3 sleep: large-scale validation using machine learning. *Sleep*. 2021;44(2).
153. Zorbaz T, Madrer N, Soreq H. Cholinergic blockade of neuroinflammation: from tissue to RNA regulators. *Neuronal Signal*. 2022;6(1):Ns20210035.
154. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature Neuroscience*. 2002;5(10):979-84.
155. Chen C, Qian Y. Protective role of dexmedetomidine in unmethylated CpG-induced inflammation responses in BV2 microglia cells. *Folia Neuropathol*. 2016;54(4):382-91.
156. Chen J-H, Yu G-F, Jin S-Y, Zhang W-H, Lei D-X, Zhou S-L, Song X-R. Activation of α 2 adrenoceptor attenuates lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10752-9.
157. Kim E, Kim H-C, Lee S, Ryu H-G, Park Y-H, Kim JH, Lim Y-J, Park H-P. Dexmedetomidine confers neuroprotection against transient global cerebral

- ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting inflammation through inactivation of the TLR-4/NF- κ B pathway. *Neuroscience Letters*. 2017;649:20-7.
158. Kong W, Kang K, Gao Y, Liu H, Meng X, Yang S, Yu K, Zhao M. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice. *Am J Transl Res*. 2017;9(11):5040-7.
159. Sukegawa S, Higuchi H, Inoue M, Nagatsuka H, Maeda S, Miyawaki T. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region. *anesthesia & analgesia*. 2014;118(2):473-80.
160. Yang Yf, Peng K, Liu H, Meng Xw, Zhang Jj, Ji Fh. Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats by downregulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor κ B signalling pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2017;44(3):353-61.
161. Huang DY, Li Q, Shi CY, Hou CQ, Miao Y, Shen HB. Dexmedetomidine attenuates inflammation and pancreatic injury in a rat model of experimental severe acute pancreatitis via cholinergic anti-inflammatory pathway. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1073-9.
162. Liu H, Davis JRJ, Wu Z-L, Faez Abdelgawad A. Dexmedetomidine Attenuates Lipopolysaccharide Induced MCP-1 Expression in Primary Astrocyte. *BioMed Research International*. 2017;2017:6352159.
163. Hu J, Vacas S, Feng X, Lutrin D, Uchida Y, Lai IK, Maze M. Dexmedetomidine Prevents Cognitive Decline by Enhancing Resolution of High Mobility Group Box 1 Protein-induced Inflammation through a Vagomimetic Action in Mice. *Anesthesiology*. 2018;128(5):921-31.
164. Adam EH, Haas V, Lindau S, Zacharowski K, Scheller B. Cholinesterase alterations in delirium after cardiac surgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031212.
165. Zivkovic AR, Decker SO, Zirnstein AC, Sigl A, Schmidt K, Weigand MA, Hofer S, Brenner T. A Sustained Reduction in Serum Cholinesterase Enzyme Activity Predicts Patient Outcome following Sepsis. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:1942193.
166. Schmidt K, Zivkovic AR, Thiele M, Horter J, Brenner T, Weigand MA, Kleinschmidt S, Hofer S. Point-of-care measured serum cholinesterase activity predicts patient outcome following severe burns. *Burns*. 2021;47(4):863-72.
167. Zivkovic AR, Schmidt K, Stein T, Münzberg M, Brenner T, Weigand MA, Kleinschmidt S, Hofer S. Bedside-measurement of serum cholinesterase activity predicts patient morbidity and length of the intensive care unit stay following major traumatic injury. *Sci Rep*. 2019;9(1):10437.
168. Albuquerque EX, Pereira EF, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 2009;89(1):73-120.
169. Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;179:1-16.
170. Zhang J, Wang Z, Wang Y, Zhou G, Li H. The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiology*. 2015;15(1):68.
171. Callaway S, Davies DR, Rutland JP. Blood cholinesterase levels and range of personal variation in a healthy adult population. *Br Med J*. 1951;2(4735):812-6.
172. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Archives of Surgery*. 2011;146(3):295-300.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Yanite Jacob, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Dexmedetomidin auf die perioperative Acetyl-und Butyrylcholinesterase-Aktivität im Kontext der Delirpathogenese bei älteren Patient*innen“/ The Effect of dexmedetomidine on acetyl and butyrylcholinesterase activity in the context of delirium pathogenesis in elderly patients, 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

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, die mich während meines Medizinstudiums und insbesondere bei der Anfertigung meiner Promotionsschrift unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Frau Professor Claudia Spies, meiner Doktormutter, für die Betreuung dieser Arbeit. Die zahlreichen Gespräche in den Doktorandenbesprechungen werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ebenso danke ich Frau Dr. med. Anika Müller, meiner Zweitbetreuerin, für die enorme Unterstützung und das große Vertrauen bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und ihre Motivation zur Publikation der Auswertungen. Zudem möchte ich mich bei der Doktorandengruppe der NEUPRODEX-Studie bedanken. Der langwierige, freundschaftliche Zusammenhalt und die gegenseitige Unterstützung in der Zeit der umfangreichen und zeitintensiven Datenerhebung, gab mir von Anfang an die nötige Kraft und Motivation.

Mein Dank gilt ebenso Frau Anne Pohrt für ihre professionelle Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie ihre konstruktive Beratung. Daneben soll hier Frau Kathrin Scholtz für die Durchsicht meiner Arbeit und Daten gedankt werden.

Darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Bill Schneider, der mir im Rahmen des Publikationsprozesses eine sehr große Hilfe war.

Besonders dankbar bin ich für meine Familie und liebevollen Freunde, die mir in dieser beschwerlichen Zeit, durch moralischen Beistand und menschlichem Halt, die Kraft und den Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben haben.

Tief verbunden und außerordentlich dankbar bin ich meinem Ehemann, Norman Jacob, der mir stets mit großem Verständnis, unermüdlich und liebevoll den Rücken stärkte.

Mein ganz spezieller Dank aber gilt meiner Mutter, Tsehay Brachlow, die mir mit großer Liebe meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht hat und der ich mein Leben verdanke.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Jacob, Yanite
Emailadresse: yanite.jacob@charite.de
Matrikelnummer: 216294
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Claudia Spies
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesiologie m.S.
operative Intensivmedizin, CCM/CVK

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Yanite Jacob innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 30.01.2020
- Termin 2: 02.03.2021
- Termin 3: 26.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Planung der Datenerhebung und Auswahl der Analysemethoden wurden während der Beratung erteilt:

- Grafische Darstellung der Esterasen über die Zeit mit Liniendiagrammen.
- Vergleiche zwischen Gruppen (MWU-Tests oder T-Test), nicht nur zwischen Zeitpunkten.
- Friedman Test für Unterschiede zwischen Zeitpunkten.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 16.06.2022

Charité
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charité
Besucherans

Name der Beraterin: Anne Pohrt

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel